



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 5 №6 / 2018

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

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
1713



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 5 №6 / 2018

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

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный 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)	М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)	Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)	А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)	Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)	Ю. Б. Лишманов (Томск)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)	О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)	А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)	И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)	Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)	Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (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

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова



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: bulleten@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. © 2018.

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 National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)	M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)	E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)	A. Kostareva (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)	D. Lebedev (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)	Yu. Lishmanov (Tomsk)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)	O. Moiseeva (St. Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)	A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)	I. Nikitina (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)	E. Parmon (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)	D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (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. Zaklyazminskaya (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

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved
by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education
and Science for the publication of major scientific results of theses
for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova

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. © 2018.

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

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5 Лаврищева Ю. В., Кувардин Е. С.
**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ
ОЦЕНКИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО
АЛЛОТРАСПЛАНТАТА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ
СХЕМ ИММУНОСУПРЕССИИ В РАННЕМ
И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ**

10 Ефимова О. И., Павлова Т. В.
**ВЫБОР ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ
АНТИКОАГУЛЯНТОВ С УЧЕТОМ
ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ
ПАЦИЕНТА**

НЕВРОЛОГИЯ

23 Архипова Н. Б., Улитин А. Ю.,
Тастанбеков М. М., Александров М. В.
**ВЫСОКОЧАСТОТНЫЕ
ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАФИЧЕСКИЕ
МАРКЕРЫ ЭПИЛЕПТОГЕННОЙ ЗОНЫ**

БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
И ВЕТЕРИНАРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

31 Успенский Ю. П., Горбачева И. А.,
Суворов А. Н., Галагудза М. М.,
Барышникова Н. В., Богданова С. А.
**ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ
ПРИ ИНВАЗИИ HELICOBACTER PYLORI:
ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ВАКЦИН**

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА

41 Майбородин И. В., Михеева Т. В.,
Кузькин С. А., Кадырова А. И., Майбородина В. И.,
Шевелева А. И.
**УМЕНЬШЕНИЕ АКТИВНОСТИ
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА
ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ СИЛИКОНА
С АДСОРБИРОВАННЫМИ
МУЛЬТИПОТЕНТНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ
КЛЕТКАМИ**

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

51 Басек И. В., Березкина Н. Н.
**РОЛЬ МСКТ-АНГИОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ.
КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ**

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

5 Lavrishcheva Yu. V., Kuvardin E. S.
**CLINICO-LABORATORY CRITERIA FOR
EVALUATING DYSFUNCTION OF KIDNEY
ALLOTRASPLAT FOR THE OPTIMIZATION OF
IMMUNOSUPPRESS SCHEMES IN THE EARLY
AND REMOTE PERIODS AFTER KIDNEY
TRANSPLANTATION**

10 Efimova O. I., Pavlova T. V.
**CHOICE OF DIRECT ORAL
ANTICOAGULANTS BASED
ON THE INDIVIDUAL APPROACH**

NEUROLOGY

23 Arhipova N. B., Ulitin A. Yu.,
Tastanbekov M. M., Aleksandrov M. V.
**HIGH-FREQUENCY
ELECTROCORTICOGRAPHIC MARKER
OF EPILEPTOGENIC ZONE**

BIOPHARMACEUTICAL
AND VETERINARY TECHNOLOGIES

31 Uspenskiy Y. P., Gorbacheva I. A.,
Suvorov A. N., Galagudza M. M., Baryshnikova N. V.,
Bogdanova S. A.
**IMMUNOLOGICAL CHANGES IN THE
INVASION OF HELICOBACTER PYLORI:
PROSPECTS FOR CREATING VACCINES**

PREGENERATIVE MEDICINE

41 Maiborodin I. V., Mikheeva T. V., Kuzkin S. A.,
Kadyrova A. I., Maiborodina V. I., Shevela A. I.
**DECREASE IN ACTIVITY OF THE
INFLAMMATORY PROCESS AFTER
IMPLANTATION OF SILICONE WITH
ADSORBED MULTIPOTENT STROMAL CELLS**

CASE REPORT

51 Basek I. V., Berezkina N. N.
**THE ROLE OF MDCT ANGIOGRAPHY IN THE
DIAGNOSIS OF TAKAYASU ARTERITIS. CASE
REPORT**

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕЧНОГО АЛЛОТРАНСПЛАНТАТА ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СХЕМ ИММУНОСУПРЕССИИ В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПОЧКИ

Лаврищева Ю. В.¹, Кувардин Е. С.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лаврищева Юлия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: lavrisheva@gmail.com

Статья поступила в редакцию 06.11.2018
и принята к печати 25.01.2018.

Резюме

Актуальность. Существенную роль в решении проблемы заместительной почечной терапии должна играть трансплантация почки, которая в настоящее время повсеместно рассматривается как оптимальный метод лечения терминальной почечной недостаточности. Важной проблемой остается выживаемость почечного аллотрансплантата (ПАТ), в связи с чем необходим поиск наиболее чувствительного метода ранней диагностики дисфункции аллотрансплантата.

Цель исследования. Изучить возможность использования скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формулам Кокрофта–Голта (СКФ C&G) и EPI (СКФ EPI), для оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

Пациенты и методы. Обследованы 216 пациентов с функционирующим ПАТ, среди них 92 женщины и 124 мужчин, средний возраст составил $56,8 \pm 12,8$ лет. Всем пациентам выполнено: определение уровня креатинина сыворотки крови (Cr) (ммоль/л), определение уровня суточной протеинурии (СПБ) (г/сутки), расчет СКФ по формуле EPI (мл/мин) и по формуле Кокрофта–Голта (мл/мин). Все пациенты получали иммуносупрессивную терапию.

Результаты. Все пациенты были разделены на 4 группы: 1 — больные без СПБ с Cr < 0,110 ммоль/л; 2 — больные без СПБ с Cr > 0,110 ммоль/л; 3 — больные с СПБ более 0,15 г/сутки с Cr < 0,110 ммоль/л; 4 — больные с СПБ более 0,15 г/сутки с Cr > 0,110 ммоль/л. Средний уровень Cr в группе 1 составил $0,093 \pm 0,001$ ммоль/л, группе 2 — $0,162 \pm 0,005$ ммоль/л; $0,081 \pm 0,002$ ммоль/л и $0,135 \pm 0,012$ ммоль/л в группах 3 и 4 соответственно. СКФ по Cockcroft–Gault и EPI в группе 1 соответственно составила $82,1 \pm 4,4$ мл/мин и $74,9 \pm 3,7$ мл/мин, группе 2 — $55,3 \pm 2,9$ мл/мин и $46,8 \pm 2,4$ мл/мин, группе 3 — $79,4 \pm 2,8$ мл/мин и $71,1 \pm 2,5$ мл/мин, группе 4 — $51,2 \pm 1,6$ мл/мин и $42,5 \pm 1,2$ мл/мин. Уровень Cr не является достаточно точным показателем дисфункции аллотрансплантата, так как в группе 1 он был значимо выше, чем в группе 3 ($p < 0,01$), точно такая же картина наблюдалась при сравнении группы 2 и 4. При этом СКФ по формуле Cockcroft–Gault и по формуле EPI была несколько выше в группе 3 и 4 по сравнению с группой 1 и 2.

Заключение. Расчет СКФ по формулам Cockcroft–Gault и EPI является более чувствительным методом оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

Ключевые слова: трансплантация почки, креатинин крови, скорость клубочковой фильтрации, иммуносупрессия.

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Кувардин Е.С. Клинико-лабораторные критерии оценки дисфункции почечного аллотрансплантата для оптимизации схем иммуносупрессии в раннем и отдаленном периодах после трансплантации почки. Трансляционная медицина. 2018;5(6): 5–9.

CLINICO-LABORATORY CRITERIA FOR EVALUATING DYSFUNCTION OF KIDNEY ALLOTRASPLAT FOR THE OPTIMIZATION OF IMMUNOSUPPRESS SCHEMES IN THE EARLY AND REMOTE PERIODS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

Lavrishcheva Yu. V.¹, Kuvardin E. S.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Lavrishcheva Yulia V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: lavrishaeva@gmail.com

Received 06 November 2018; accepted
25 January 2018.

Abstract

Background. A significant role in solving the problem of renal replacement therapy should be played by kidney transplantation, which is now widely regarded as the optimal method for treating end-stage renal failure. An important problem remains the survival of the graft, and therefore it is necessary to find the most optimal method for diagnosing the earliest lesion of the graft.

Objective. Examine the possibility of using glomerular filtration rate calculated by the Cockcroft–Gault (C&G) and EPI formulas to assess renal allograft function.

Design and methods. 216 patients with functioning renal allograft were examined, among them 92 women and 124 men, the average age was 56.8 ± 12.8 years. All patients completed: determination of serum creatinine level (Cr) (mmol/l), determination of the level of daily proteinuria (g/day), calculation of glomerular filtration rate using the formula EPI (ml/min) and Cockcroft–Gault formula (ml/min). All patients received immunosuppressive therapy.

Results. We divided patients into 4 groups: 1 — patients without daily proteinuria with serum creatinine (Cr) < 0.110 mmol/l, 2 — patients without daily proteinuria with Cr > 0.110 mmol/l, 3 — patients with daily proteinuria less than 0.15 g/day with Cr < 0.110 mmol/l, 4 — patients with daily proteinuria more than 0.15 g/day with Cr > 0.110 mmol/l. The average Cr level was in the group 1 — 0.093 ± 0.001 mmol/l, in 2 — 0.162 ± 0.005 mmol/l, and 0.081 ± 0.002 mmol/l, and 0.135 ± 0.012 mmol/l in 3 and 4 groups, respectively. Glomerular filtration rate Cockcroft–Gault and EPI, respectively, in group 1 — 82.1 ± 4.4 ml/min and 74.9 ± 3.7 ml/min, in 2 — 55.3 ± 2.9 ml/min and 46.8 ± 2.4 ml/min, at 3 — 79.4 ± 2.8 ml/min and 71.1 ± 2.5 ml/min, at 4 — 51.2 ± 1.6 ml/min and 42.5 ± 1.2 ml/min. Cr level is not a sufficiently accurate indicator of allograft dysfunction, as in group 1 it was significantly higher than in group 3 ($p < 0.01$), exactly the same picture was observed when comparing groups 2 and 4. At the same time, glomerular filtration rate using the Cockcroft–Gault formula and EPI formula was slightly higher in group 3 and 4 compared with group 1 and 2.

Conclusion. Calculating glomerular filtration rate using the Cockcroft–Gault formula and EPI formula is a more sensitive method for assessing renal allograft dysfunction.

Key words: kidney transplantation, blood creatinine, glomerular filtration rate, immunosuppression.

For citation: Lavrishcheva YuV, Kuvardin ES. Clinico-laboratory criteria for evaluating dysfunction of kidney allotrasplat for the optimization of immunosuppress schemes in the early and remote periods after kidney transplantation. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(6): 5–9. (In Russ.)

Список сокращений:

СКФ — скорость клубочковой фильтрации; СПБ — суточная потеря белка; ПАТ — почечный аллотрансплантат; Сr — креатинин.

Введение

В настоящее время наиболее оптимальный метод лечения терминальной почечной недостаточности — это трансплантация почки [1, 2]. Несмотря на то что пересадка почки производится уже не одно десятилетие, остается актуальной проблема в выборе оптимальных показателей для оценки дисфункции почечного аллотрансплантата (ПАТ) [3, 4]. В большинстве случаев для оценки функции ПАТ используют такие показатели, как креатинин (Сr) крови, потерю белка с мочой. Но как показывают многочисленные исследования, эти показатели не могут адекватно отразить истинное состояние ПАТ [5, 6, 7], так как их уровень зависит от многих внешних факторов. При измерении этих показателей не учитывается возраст, пол, вес пациента, что играет немаловажную роль.

Учитывая это, мы хотим показать, что в оценке функции ПАТ нельзя полагаться лишь на определение уровня креатинина и потери белка с мочой. В совокупности с ними необходимо рассчитывать и другие показатели, например, такой как скорость клубочковой фильтрации (СКФ), при расчете которой учитываются возраст, вес, пол пациента [8].

Многие исследования показывают, что СКФ более чувствительный показатель при снижении функции ПАТ, что дает возможность на более ранних сроках более тщательно подойти к лечению данного пациента (коррекция терапии, конверсия, проведение нефробиопсии) [9]. Необходимо отметить, что при снижении СКФ уровень креатинина чаще всего остается в пределах нормы.

Также немаловажен и тот факт, что уровень креатинина у пациентов на додиализном этапе остается долгое время в пределах нормальных значений, а СКФ начинает снижаться. Такая же ситуация складывается и у пациентов, перенесших трансплантацию почки, что в клинической практике дает более широкие возможности в плане выживаемости аллотрансплантата.

Учитывая активное появление новых иммуносупрессивных препаратов, открываются широкие возможности в отношении новых схем терапии данных пациентов, а в этом плане СКФ дает возможность более активно и в наиболее ранние сроки корректировать эти схемы.

Цель исследования

Изучить возможность использования скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формулам

Cockcroft–Gault (СКФ С&G) и EPI (СКФ EPI), для оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

Пациенты и методы

В исследование включено 216 пациентов с функционирующим ПАТ. Срок после трансплантации составил от 20 до 204 месяцев. Основным диагнозом, приведшим к терминальной почечной недостаточности, являлся хронический гломеруло-нефрит (95 %). Все пациенты до трансплантации почки находились на заместительной почечной терапии.

Всем пациентам были проведены исследования [10, 11, 12]:

1. Определение уровня креатинина сыворотки крови (ммоль/л) кинетическим методом (метод Яффе).

2. Определение уровня суточной потери белка (суточная протеинурия) (СПБ) (г/сутки) колориметрическим фотометрическим методом (биуретовая реакция), нормальной считалась суточная потеря белка менее 0,15 г/сутки.

3. Расчет СКФ проводился по формуле EPI [CKD-EPI CREATININE EQUATION (2009)]:

$$\text{СКФ} = 141 \times \min(\text{Сr крови/к}, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Сr крови/к}, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{возраст}} \times \text{п},$$

где СКФ — скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м²; Сr крови — креатинин сыворотки крови, мг/дл; к = 0,7 (женщина) или 0,9 (мужчина); α = -0,329 (женщина) или -0,411 (мужчина); min — указывается минимальный уровень Сr крови/к или 1; max — указывается максимальный уровень Сr крови/к или 1; возраст — количество лет, с последующим перерасчетом формулы с учетом истинной поверхности тела пациента; п = 1,018 (женщина) или 1,159 (негроидная раса).

4. Расчет СКФ проводился по формуле Кокрофта–Голта (СКФ С&G):

$$\text{СКФ} = (140 - \text{возраст, года}) \times (\text{масса тела, кг}) / \text{Сr крови} \times \text{п},$$

где Сr крови — креатинин сыворотки крови; мкмоль/л; п = 1,05 (женщина) или 1,23 (мужчина).

Мужчины составили 57,4 % (124 пациента), женщины — 42,6 % (92 пациента). Все пациенты получают иммуносупрессивную терапию, включающую ингибиторы кальцийневрина, препараты микофеноловой кислоты и кортикостероиды. Изучение влияния на функцию ПАТ исходных характеристик реципиентов, типа и исходных характеристик доноров не входило в задачи настоящего исследования. Мы

Таблица 1. Сравнение групп мужчин и женщин по уровню СКФ, уровню креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии

Показатель	СКФ по Кокрофту–Голту	n	СКФ по EPI	n	Суточная протеинурия	n	Креатинин сыворотки крови	n
М	54,8 ± 3,4	46	43,7 ± 3,0	46	0,416 ± 0,098	46	0,188 ± 0,011	46
Ж	40,6 ± 3,8	19	30,6 ± 2,3	19	0,671 ± 0,280	19	0,185 ± 0,014	19
Вся группа	50,7 ± 2,7	65	39,9 ± 2,3	65	0,490 ± 0,107	65	0,187 ± 0,009	65
p М/Ж	0,019		0,10		НД		НД	

считали достаточной СКФ по формуле Кокрофта–Голта свыше 60 мл/мин и по формуле с EPI выше 70 мл/мин. СКФ менее 30 мл/мин мы считали плохим показателем для обеих формул.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Для анализа и оценки полученных данных применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm \sigma$); при асимметричном — по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных — с помощью χ^2 критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую гипотезу (ошибка первого рода) отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «STATISTICA Ver. 8.0» (StatSoft, Inc., США).

Результаты

В таблице 1 представлено сравнение групп мужчин и женщин по уровню СКФ, уровню креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии.

Распределение СКФ по формуле Кокрофта–Голта является нормальным (тест Колмогорова–Смирнова $d = 0,108$; $p > 0,1$), по EPI является нормальным (тест Колмогорова–Смирнова $d = 0,103$; $p > 0,1$), креатинина сыворотки крови является нормальным (тест Колмогорова–Смирнова $d = 0,138$; $p > 0,1$), суточной протеинурии не является нормальным (тест Колмогорова–Смирнова $d = 0,296$ $p < 0,01$). Достоверных различий в величине суточной протеинурии, уровне креатинина сыворотки крови у мужчин и женщин нет $\chi^2 = 0,010$; $p = 0,919$, коэффициент корреляции Спирмена $R_s = 0,012$; $p = 0,920$.

Все пациенты были разделены на 4 группы: 1 — больные без СПБ с $Cr < 0,110$ ммоль/л, 2 —

больные без СПБ с $Cr > 0,110$ ммоль/л, 3 — больные с СПБ более 0,15 г/сутки с $Cr < 0,110$ ммоль/л, 4 — больные с СПБ более 0,15 г/сутки с $Cr > 0,110$ ммоль/л. Средний уровень Cr в группе 1 составил $0,093 \pm 0,001$ ммоль/л, группе 2 — $0,162 \pm 0,005$ ммоль/л; $0,081 \pm 0,002$ ммоль/л и $0,135 \pm 0,012$ ммоль/л в группах 3 и 4 соответственно. СКФ по Кокрофту–Голту и EPI, в группе 1 соответственно составила $82,1 \pm 4,4$ мл/мин и $74,9 \pm 3,7$ мл/мин, группе 2 — $55,3 \pm 2,9$ мл/мин и $46,8 \pm 2,4$ мл/мин, группе 3 — $79,4 \pm 2,8$ мл/мин и $71,1 \pm 2,5$ мл/мин, в 4 — $51,2 \pm 1,6$ мл/мин и $42,5 \pm 1,2$ мл/мин.

Статистически значимой разницы показателей, полученных по формуле Кокрофта–Голта, по сравнению с результатами расчетов по формуле EPI в группах получено не было.

В таблице 2 представлено сравнение групп пациентов по уровню СКФ по формулам Кокрофта–Голта и EPI, уровню креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии.

Уровень креатинина сыворотки крови в группе 1 был значимо выше, чем в группе 3 ($p < 0,02$), в группе 2 уровень креатинина сыворотки крови также был достоверно выше, чем в группе 4 ($p < 0,033$). СКФ по формуле EPI была достоверно выше в группе 1 по сравнению с группой 3 ($p < 0,025$) и достоверно выше в группе 2 по сравнению с группой 4 ($p < 0,025$). Схожая картина была получена при сравнении СКФ по формуле Кокрофта–Голта.

Обсуждение

Достоверно более высокие значения уровня креатинина сыворотки крови у пациентов с нормальным уровнем СПБ (пациенты 1 и 2), по сравнению с уровнем креатинина сыворотки крови у пациентов с уровнем СПБ более 0,15 г/сутки (пациенты 3 и 4), свидетельствуют о достаточно низкой чувствительности данного показателя как основного маркера динамической оценки дисфункции почечного аллотрансплантата, так как уровень креатинина сыворотки крови не коррелирует с появлением патологической суточной потери белка, которая является основным паттерном страдания почечного

Таблица 2. Сравнение групп пациентов по уровню СКФ по формулам Кокрофта–Голта и EPI, уровню креатинина сыворотки крови и суточной протеинурии

Группа	n	СКФ по Кокрофта–Голта	СКФ по EPI	СПБ	Креатинин сыворотки крови
1	n = 43	82,1 ± 4,4	74,9 ± 3,7	0	0,093 ± 0,001
2	n = 106	55,3 ± 2,9	46,8 ± 2,4	0	0,162 ± 0,005
3	n = 30	79,4 ± 2,8	71,1 ± 2,5	0,049 ± 0,005	0,081 ± 0,002
4	n = 37	51,2 ± 1,6	42,5 ± 1,2	0,821 ± 0,169	0,135 ± 0,012
P	P	1/2 < 0,001 1/3 < 0,04 1/4 < 0,001 2/4 < 0,023 2/3 < 0,001 3/4 < 0,001	1/2 < 0,0001 1/3 < 0,025 1/4 < 0,0001 2/4 < 0,013 2/3 < 0,0001 3/4 < 0,0001	3/4 < 0,0001	1/2 < 0,001 1/3 < 0,02 1/4 < 0,0001 2/4 < 0,033 2/3 < 0,001 3/4 < 0,001

аллотрансплантата. При этом появление высоких значений СПБ ведет к достоверно значимому снижению уровня СКФ, рассчитанному как по формуле Кокрофта–Голта, так и по формуле EPI.

Заключение

Расчет СКФ по формулам Кокрофта–Голта и EPI является более чувствительным методом оценки дисфункции почечного аллотрансплантата.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Bloodworth RF, Ward KD, Relyea GE et al. Food availability as a determinant of weight gain among renal transplant recipients. *Res Nurs Health*. 2014;37(3):253–259.
2. Singh N, Nori U, Pesavento T. Kidney transplantation in the elderly. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(4):380–385.
3. Andre M, Huang E, Everly M et al. The UNOS Renal Transplant Registry: Review of the Last Decade. *Clin Transpl*. 2014:1–12.
4. Gwinner W, Metzger J, Husi H et al. Proteomics for rejection diagnosis in renal transplant patients: Where are we now? *World J Transplant*. 2016;6(1):28–41.
5. Abboudi H, Macphee IA. Individualized immunosuppression in transplant patients: potential role of pharmacogenetics. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2012;5:63–72.
6. Prasad N, Vardhan H, Baburaj VP et al. Do the outcomes of living donor renal allograft recipients differ with peritoneal dialysis and hemodialysis as a bridge renal replacement therapy? *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(6):1202–1209.
7. Maier M, Takano T, Sapir-Pichhadze R. Changing Paradigms in the Management of Rejection in Kidney Transplantation: Evolving From Protocol-Based Care to

the Era of P4 Medicine. *Can J Kidney Health Dis*. 2017; 4: 2054358116688227.

8. Bilo HJ, Logtenberg SJ, Joosten H et al. Modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault formulas do not predict mortality (ZODIAC-6). *Diabet Med*. 2009;26(5):478–482.

9. Erbas B, Tuncel M. Renal Function Assessment During Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med* 2016;46(5):462–478.

10. Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M et al. Performance of the Cockcroft–Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(6):1003–1009.

11. Yakovenko AA. Effectiveness of using combined therapy with post-dilution on-line hemodiafiltration and drugs for the correction of protein-energy deficiency in hemodialysis patients. *Medical advice*. 2018;12:174–178. In Russian [Яковенко А.А. Эффективность использования комбинированной терапии постдилюционной онлайн-гемодиализации и препаратов кетоаналогов аминокислот в коррекции белково-энергетической недостаточности у гемодиализных пациентов. *Медицинский совет*. 2018;12:174–178].

12. Zemchenkov AY, Gerasimchuk RP, Sabodash AB et al. Dialysis start timing: development and validation of start scoring scale. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs*. 2018;20(2):47–60. In Russian [Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Сабодаш А.Б. и др. Определение сроков начала гемодиализа: разработка и подтверждение шкалы START. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2018;20(2):47–60].

Информация об авторах:

Лаврищева Юлия Владимировна, врач-нефролог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; Кувардин Евгений Сергеевич, врач-терапевт ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Author information:

Lavrishcheva Yulia V., Nephrologist, Almazov National Medical Research Centre; Kuvardin Evgeny S., Therapist, Almazov National Medical Research Centre.

ВЫБОР ПРЯМЫХ ОРАЛЬНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ С УЧЕТОМ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПАЦИЕНТА

Ефимова О. И.^{1,2}, Павлова Т. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарская областная клиническая больница имени В. Д. Середавина», Самара, Россия

Контактная информация:

Ефимова Оксана Игоревна,
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России,
ул. Чапаевская, д. 89, Самара, Россия,
443099.

ГБУЗ Самарская областная клиническая
больница им. В. Д. Середавина.
Ул. Ташкентская, д. 159, Самара, Россия,
443095.

E-mail: kcycha@rambler.ru

*Статья поступила в редакцию 13.11.2018
и принята к печати 03.12.2018.*

Резюме

Данная обзорная статья посвящена сравнению различных режимов антикоагулянтной терапии с учетом профиля риска и индивидуальных особенностей пациентов с фибрилляцией предсердий. В работе анализируется эффективность и безопасность прямых оральных антикоагулянтов в разных клинических ситуациях. Оцениваются модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения, основанные на шкалах оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антикоагулянты. Приводится доказательная база по назначению антикоагулянтной терапии при наличии единственного эпизода фибрилляции предсердий. Рассматриваются режимы и сроки инициации антикоагулянтной терапии после кардиоэмболического инсульта или транзиторной ишемической атаки. Кроме того, уделяется большое внимание проблеме раннего назначения антикоагулянтов после перенесенного внутричерепного кровоизлияния. Для пациентов с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения или нарушением функции почек проводится оценка оптимальной стратегии снижения тромбоэмболических осложнений. Отдельно рассматриваются подходы к назначению антикоагулянтной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, в том числе после проведения коронарного стентирования.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, оральные антикоагулянты, инсульт, тромбоэмболические осложнения, факторы риска, геморрагические осложнения.

Для цитирования: Ефимова О.И., Павлова Т.В. Выбор прямых оральных антикоагулянтов с учетом индивидуальных особенностей пациента. Трансляционная медицина. 2018;5(6): 10–22.

CHOICE OF DIRECT ORAL ANTICOAGULANTS BASED ON THE INDIVIDUAL APPROACH

Efimova O. I.^{1,2}, Pavlova T. V.¹

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, Russia

²State Budgetary Health Care Institution “Samara Regional Clinical Hospital named after V. D. Seredavina”, Samara, Russia

Corresponding author:

Efimova Oksana. I.
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chapayevskaya Str., 89, Samara, Russian Federation, 443099,
State Budgetary Health Care Institution “Samara Regional Clinical Hospital named after VD Seredavina”, Tashkentskaya str., 159, Samara, Russian Federation, 443095.
E-mail: keycha@rambler.ru

Received 13 November 2018; accepted 03 December 2018.

Abstract

This review article deals with the comparison of different modes of anticoagulant therapy, taking into account the risk profile and the individual characteristics of patients with atrial fibrillation. This paper analyzes the efficacy and safety of direct oral anticoagulants in different clinical situations. Modifiable and unmodifiable bleeding risk factors are evaluated based on the hemorrhagic complication risk assessment scales for patients taking anticoagulants. The evidence base for anticoagulant therapy in the presence of a single episode of atrial fibrillation is represented. Regimens and terms of initiation of anticoagulant therapy after a cardioembolic stroke or transient ischemic attack are considered. In addition, great attention is paid to the problem of early prescription of anticoagulants after intracranial hemorrhage. For patients at high risk of gastrointestinal bleeding or impaired renal function, an optimal strategy for reducing thromboembolic complications is evaluated. Anticoagulant therapy is also evaluated in patients with stable coronary heart disease, including after coronary stenting.

Key words: atrial fibrillation, oral anticoagulants, stroke, thromboembolic complications, risk factors, hemorrhagic complications.

For citation: Efimova OI, Pavlova TV. Choice of direct oral anticoagulants based on the individual approach. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(6): 10–22. (In Russ.)

Список сокращений:

АВК — антагонисты витамина К; АСК — ацетилсалициловая кислота; БЖКК — большие желудочно-кишечные кровотечения; ДИ — доверительный интервал; ИБС — ишемическая болезнь сердца; КлКр — клиренс креатинина; КЭИ — кардиоэмболический инсульт; МНО — международное нормализованное отношение; ОАК — оральные антикоагулянты; ОКС — острый коронарный синдром; ОНМК — острое

нарушение мозгового кровообращения; ОР — относительный риск; ОШ — отношение шансов; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; РКИ — рандомизированные клинические исследования; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ТЭО — тромбоемболические осложнения; ФП — фибрилляция предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

Смертность от инсульта в России представляет собой серьезную проблему, так как данная патология занимает 2-е место по частоте общей летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях. Ежегодное количество смертельных исходов у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в Российской Федерации достигает 175 случаев на 100 тысяч населения. В структуре общей смертности в России доля церебральных инсультов составляет 21,4 % [1]. ОНМК различной этиологии являются также и лидирующей причиной инвалидизации населения. Согласно данным Российского национального регистра инсульта, 31 % пациентов, перенесших ОНМК, нуждаются в посторонней помощи для ухода за собой, в то время как 20 % вообще не могут самостоятельно передвигаться [2].

В соответствии с классификацией TOAST (Trial of Org in Acute Stroke Treatment), выделяют пять патогенетических подтипов ишемического инсульта: кардиоэмболический (КЭИ), атеротромботический, лакунарный, инсульт другой установленной этиологии и инсульт неустановленной этиологии [3]. Кардиоэмболический патогенетический подтип ишемического инсульта диагностируется при окклюзии церебральных артерий вследствие эмболии тромбами, сформированными в камерах сердца [4]. Среди основных причин тромбообразования при КЭИ выделяют следующие: инфаркт миокарда (15 %), аневризма левого желудочка (10 %), ревматическое поражение клапанов сердца (10 %), искусственные клапаны сердца (10 %) и другие (10 %). Однако наиболее часто тромбоэмболические осложнения (ТЭО) наблюдаются при фибрилляции предсердий (ФП) — в 45 % случаев [5].

В основе механизма тромбообразования при ФП лежат факторы, составляющие триаду Вирхова — стаз крови, гиперкоагуляция и эндотелиальная дисфункция [6]. Именно их сочетание сопровождается формированием тромба в полости сердца с последующей его эмболизацией в артериальное русло. Снижения риска ТЭО у пациентов с ФП можно достичь при применении профилактической терапии оральными антикоагулянтами (ОАК) [7–15].

В настоящее время стратификация риска развития ишемического инсульта проводится по шкале CHA₂DS₂-VASc, которая включает следующие факторы: застойная сердечная недостаточность (1 балл), артериальная гипертензия (1 балл), возраст ≥ 75 лет (2 балла), диабет (1 балл), анамнез инсульта или транзиторной ишемической атаки (ТИА) (2 балла), сосудистые заболевания (1 балл), возраст 65–74 года (1 балл) и женский пол (1 балл) [16]. При наличии 1 балла по шкале CHA₂DS₂-VASc для жен-

щин и 0 баллов для мужчин риск ТЭО расценивается как низкий, при этом антитромботическая терапия не рекомендуется. В то же время у пациентов с ФП при наличии одного фактора риска развития инсульта следует рассмотреть антикоагулянтную терапию, а при наличии двух и более дополнительных факторов у мужчин и трех и более у женщин — рекомендовано назначить терапию ОАК, учитывая индивидуальные характеристики, а также предпочтения пациента [17, 18].

Тем не менее, несмотря на высокий риск ТЭО, в реальной клинической практике антикоагулянты назначаются недостаточно часто, в первую очередь вследствие боязни кровотечений. Ранее для оценки риска геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии рекомендовали использовать шкалу HAS-BLED, которая включает следующие факторы: артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени, перенесенный инсульт, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к его развитию, лабильное значение международного нормализованного отношения (МНО), возраст старше 65 лет, сопутствующий прием лекарств и алкоголя, — каждый из которых соответствует 1 баллу.

Несмотря на достаточную клиническую значимость шкалы HAS-BLED, не следует в выборе тактики антикоагулянтной терапии опираться только на нее. Шкала HAS-BLED в настоящее время используется в качестве дополнительного инструмента. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ФП (2016), целесообразным считается определение у каждого пациента модифицируемых и немодифицируемых факторов риска кровоточивости с целью последующего устранения тех, которые поддаются коррекции (табл. 1).

Снижение частоты возникновения КЭИ достигается путем применения антикоагулянтов — лекарственных препаратов, влияющих на активность тромбообразования. В течение последних лет практикующим врачам стало доступно несколько представителей данного лекарственного класса, различающихся по фармакокинетике, фармакодинамике и механизму действия.

Антагонисты витамина К (АВК)

Наиболее ранним (с середины XX века) препаратом, который использовался с целью проведения длительной профилактики тромботических осложнений, был непрямой оральным антикоагулянт — варфарин. Согласно данным мета-анализа [7], включавшего 29 исследований с участием 28 044 человек, терапия АВК при сравнении с плацебо снижала относительный риск (ОР) инсульта

Таблица 1. Модифицируемые и немодифицируемые факторы риска кровотечения, основанные на шкалах оценки риска геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антикоагулянты

Модифицируемые факторы
Артериальная гипертензия (особенно при уровне систолического артериального давления > 160 мм. рт. ст.) ^{a, b, c}
Лабильное МНО или время нахождения данного показателя в терапевтическом диапазоне < 60 % ^a у пациентов, принимающих антагонисты витамина К.
Прием лекарственных препаратов, предрасполагающих к развитию кровотечения (антитромботические и нестероидные противовоспалительные препараты ^{a, d})
Чрезмерное употребление алкоголя (≥ 8 доз в неделю) ^{a, b}
Потенциально модифицируемые факторы
Анемия ^{b, c, d}
Нарушение функции почек ^{a, b, c, d}
Нарушение функции печени ^{a, b}
Снижение количества тромбоцитов или нарушение их функций ^b
Немодифицируемые факторы
Возраст ^e (> 65 лет) ^a (≥ 75 лет) ^{b, c, d}
Большое кровотечение в анамнезе ^{a, b, c, d}
Перенесенный инсульт ^{a, b}
Хронический диализ у пациентов с ХБП или трансплантация почки ^{a, c}
Цирроз печени ^a
Злокачественное новообразование ^b
Генетические факторы ^b
Биомаркеры риска кровотечений
Высокочувствительный тропонин ^e
Фактор роста/дифференциации-15 ^e
Креатинин сыворотки/оценка КлКр ^e

Примечания: а — адаптировано из шкалы HAS-BLED [19]; b — адаптировано из шкалы HEMORR₂HAGES [20]; c — адаптировано из шкалы ATRIA [21]; d — адаптировано из шкалы ORBIT [22]; e — адаптировано из шкалы ABC [23].

ABC — возраст, биомаркеры, анамнез; ATRIA — антикоагуляция и факторы риска при фибрилляции предсердий; ХБП — хроническая болезнь почек; КлКр — клиренс креатинина; HAS-BLED — артериальная гипертензия, нарушение функции почек и печени (по 1 баллу), инсульт, кровотечение в анамнезе или предрасположенность к его развитию, лабильное МНО, возраст (> 65 лет), сопутствующий прием лекарств и алкоголя (по 1 баллу); HEMORR₂HAGES — болезни почек или печени, злоупотребление алкоголем, злокачественное новообразование, пожилой возраст (> 75 лет), снижение количества тромбоцитов или нарушение их функции, риск повторного кровотечения (перенесенное кровотечение; 2 балла), артериальная гипертензия (неконтролируемая), анемия, генетические факторы (полиморфизм в гене CYP 2C9), повышенный риск падений (включающий психоневрологические заболевания) и инсульт; МНО — международное нормализованное отношение; ORBIT — Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation; TTR (Time in Therapeutic Range) — время нахождения в терапевтическом диапазоне; АВК — антагонисты витамина К.

на 64 % [95 % — доверительный интервал (ДИ): 49–74%], в то время как применение антиагрегантной терапии — только на 22 % [95 % — ДИ: 6–35 %]. Варфарин в подобранной дозе был более эффективен, чем терапия ацетилсалициловой кислотой (АСК): снижение ОР составило 39 % [95 % — ДИ: 22–52 %] (12 исследований, 12 963 участника). При этом важно отметить, что абсолютное увеличение крупных экстракраниальных кровотечений было небольшим ($\leq 0,3$ % в год) в сравнении с антиагрегантной терапией.

Терапия АВК у пациентов с ФП предотвращает инсульт, системную эмболию, инфаркт миокарда и сосудистую смерть эффективнее, чем комбинация АСК и клопидогрела: ежегодный риск этих сердечно-сосудистых осложнений составляет 5,6 % для АСК и клопидогрела против 3,9 % для терапии АВК [19]. В то же время двойная антитромбоцитарная терапия увеличивает риск кровотечений в сравнении с монотерапией АСК (2,0 % против 1,3 %; $p < 0,001$) [20]. Риск развития геморрагических осложнений при сравнении комбинации АСК и клопидогрела с терапией варфарином сопоставим [20, 21, 22, 23]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий (2016), антиагрегантная терапия не может быть рекомендована для профилактики инсульта у пациентов с ФП [24].

Применение АВК имеет ряд ограничений, основными из которых являются: узкое терапевтическое окно, потенциальное взаимодействие со многими лекарственными средствами и пищевыми продуктами, медленное начало и окончание эффекта, необходимость частого лабораторного мониторинга уровня МНО и последующей коррекции дозы. Однако при нахождении МНО в терапевтическом диапазоне ≥ 70 % (TTR — Time in Therapeutic Range) АВК высоко эффективны для профилактики инсульта у пациентов с ФП.

В последние годы в клинической практике широко применяются прямые оральные антикоагулянты (ПОАК). К данной группе препаратов относятся прямой ингибитор тромбина (дабигатрана этексилат) и ингибиторы Ха фактора (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан). Преимуществами ПОАК перед варфарином являются предсказуемый антикоагулянтный эффект без необходимости регулярного лабораторного мониторинга, а также меньшая частота взаимодействия с лекарственными средствами.

Дабигатрана этексилат

В рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) RE-LY (Randomized Evaluation of Long-

Term Anticoagulation Therapy) [25, 26] дабигатрана этексилат (далее — дабигатран), назначаемый в дозе 150 мг два раза в сутки, статистически значимо снижал частоту инсульта и системной эмболии — на 35 % в сравнении с варфарином без значимых различий по числу больших кровотечений. Применение дабигатрана в дозе 110 мг два раза в сутки сопровождалось сопоставимой с варфарином частотой инсульта и системной эмболии, при этом количество больших кровотечений было снижено на 20 % ($p = 0,003$). Препарат в обеих дозах существенно уменьшал риск развития геморрагического инсульта: 0,12 % в год — в группе, принимающих дабигатран в дозе 110 мг, и 0,38 % в год — в группе пациентов, принимающих варфарин [ОР 0,31; 95 % — ДИ: 0,17–0,56; $p < 0,001$], а также 0,10 % в год — в группе пациентов, принимающих дабигатран в дозе 150 мг [ОР 0,26; 95 % — ДИ: 0,14–0,49; $p < 0,001$]. При использовании дабигатрана в дозе 150 мг дважды в сутки отмечалось снижение риска ишемического инсульта на 24 % [ОР 0,76; 95 % — ДИ: 0,60–0,98; $p = 0,03$] и сосудистой смертности на 12 % [ОР 0,85; 95 % — ДИ: 0,72–0,99; $p = 0,04$], в то время как риск желудочно-кишечных кровотечений был увеличен на 50 % [ОР 1,50; 95 % — ДИ: 1,19–1,89; $p < 0,001$]. На фоне приема обеих дозировок дабигатрана отмечалось незначимое увеличение количества случаев инфаркта миокарда [25, 26], которое не подтвердилось при повторной статистической обработке полученных данных [27].

Ривароксабан

В РКИ ROCKET AF (Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial fibrillation) [28] пациенты были рандомизированы на две группы в зависимости от вида ОАК: ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день или АВК в подобранной дозе. При снижении клиренса креатинина (КлКр) менее 50 мл/мин, оцениваемого по формуле Кокрофта—Голта, доза ривароксабана была уменьшена до 15 мг один раз в день. По результатам исследования, препарат был сопоставим с варфарином по эффективности профилактики инсульта и системной эмболии (1,7 и 2,2 % в год соответственно; $p < 0,001$), а также по частоте развития большого кровотечения (3,6 и 3,4 % соответственно; $p = 0,58$). В группе пациентов, принимающих ривароксабан, в сравнении с варфарином отмечалось увеличение числа желудочно-кишечных кровотечений (3,2 и 2,2 % в год соответственно; $p < 0,001$), при этом в группе ривароксабана было достоверно снижено количество внутричерепных кровоизлияний [0,5 % против

0,7 % в год; отношение шансов (ОШ) 0,67; 95 % — ДИ: 0,47–0,93; $p = 0,02$].

Апиксабан

В РКИ ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) [29] апиксабан в дозе 5 мг два раза в день способствовал уменьшению совокупной частоты развития кардиоэмболического и геморрагического инсульта, а также системной эмболии на 21 % в сравнении с варфарином [1,27 и 1,60 % соответственно, ОР 0,79; 95 % — ДИ: 0,66–0,95; $p = 0,001$]. Отдельная оценка ишемических и геморрагических исходов показала, что в группе апиксабана наблюдалось статистически значимое снижение частоты развития геморрагического инсульта в сравнении с группой варфарина [0,24 и 0,47 % соответственно, ОР 0,51; 95 % — ДИ: 0,35–0,75; $p < 0,001$], в то время как частота возникновения ишемического инсульта была сопоставима [0,97 и 1,05 % соответственно, ОР 0,92; 95 % — ДИ: 0,74–1,13; $p = 0,42$]. Уровень гастроудоденальных кровотечений был одинаков в сравниваемых группах лечения [30].

В настоящее время только апиксабан обладает доказанными терапевтическими преимуществами перед АСК у пациентов с ФП: по результатам РКИ AVERROES (Apixaban Versus Acetylsalicylic Acid [ASA] to Prevent Stroke in Atrial Fibrillation Patients Who Have Failed or Are Unsuitable for Vitamin K Antagonist Treatment), препарат статистически значимо снижал риск развития инсульта или системной эмболии на 55 % в сравнении с АСК [1,6 и 3,7 % в год соответственно; ОР 0,45; 95 % — ДИ: 0,32–0,62; $p < 0,001$]. При этом отсутствовали различия по числу больших кровотечений в группах апиксабана и АСК (1,4 и 1,2 % соответственно) [21, 31].

Эдоксабан

В исследовании ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48) проводилось сравнение эффективности и безопасности приема эдоксабана в дозах 60 или 30 мг один раз в сутки с варфарином в подобранной дозе [32]. По частоте развития инсульта или системных эмболий эдоксабан в дозе 60 мг один раз в день показал себя не хуже в сравнении с варфарином [ОР 0,79; 97,5 % — ДИ: 0,63–0,99; $p < 0,001$], однако преимущество его перед варфарином пока не доказано ($p = 0,02$). Риск развития геморрагического инсульта был выше на фоне приема варфарина (0,47 %) в сравнении с высокой дозой эдоксабана (0,26 %) [ОШ 0,87; 97,5 % — ДИ: 0,73–1,04; $p = 0,08$]

Пациенты с единственным эпизодом ФП

Диагноз ФП требует обязательного подтверждения путем регистрации аритмии на поверхностной электрокардиограмме в 12 отведениях. Во всех случаях перед началом терапии необходимо правильно интерпретировать данные электрокардиограммы с целью дифференциальной диагностики ФП и других суправентрикулярных аритмий. По результатам исследования ACTIVE [33], а также при проведении проспективного анализа в когорте пациентов с ФП, впоследствии перенесших острое нарушение мозгового кровообращения [34], риск инсульта был одинаков у больных с пароксизмальной, персистирующей и постоянной формой данной аритмии. Тем не менее при дополнительном анализе объединенных наборов данных РКИ AVERROES и ACTIVE [35] сообщалось о более низком риске ТЭО у пациентов с пароксизмальной ФП в отличие от непароксизмальной [ОШ 1,91; 95 % — ДИ: 1,50–2,43; $p < 0,001$]. В то же время в исследовании ROCKET AF наблюдалось снижение летальных исходов среди пациентов с редкими пароксизмами аритмии по сравнению с персистирующей или постоянной формами ФП (3,52 и 4,78 случая на 100 пациенто-лет соответственно; $p = 0,006$) [36]. Некоторые данные свидетельствуют о том, что риск ишемического инсульта и системной эмболии повышен у пациентов с бессимптомной формой ФП [ОШ 2,49; 95 % — ДИ: 1,28–4,85; $p = 0,007$], выявляемой при помощи электрокардиостимулятора или других имплантированных антиаритмических устройств [37, 38].

Таким образом, пациентам с впервые диагностированной ФП следует проводить антикоагулянтную терапию по тем же принципам, что и при рецидивирующем течении аритмии. В случае затруднения в принятии решения, например, у молодых пациентов с низким риском ТЭО по шкале CHA₂DS₂-VASc (1 балл) или при наличии высокого риска кровотечений, следует отложить принятие решения о назначении ОАК до возникновения повторных эпизодов ФП. Однако такой пациент должен быть предупрежден об опасности повторных пароксизмов ФП и требует пристального наблюдения специалиста [39].

Начало антикоагулянтной терапии после ТИА или ишемического инсульта

В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, оценивающие безопасность и эффективность раннего назначения ОАК, в том числе и ПОАК, после эпизода ТИА или ишемического инсульта у пациентов с ФП. Это связано с тем, что при проведении РКИ, посвященных изучению профиля терапевтического действия и безопасности ПОАК,

пациенты, перенесшие недавнее ОНМК (7–30 дней), как правило, исключались. [25, 28, 29, 32].

Действующие рекомендации, посвященные началу антикоагулянтной терапии в остром периоде инсульта, основаны на заключении экспертов Европейской ассоциации сердечного ритма и регламентируют назначение препаратов в соответствии с правилом 1-3-6-12 [40]. У пациентов с ТИА ОАК должны быть рекомендованы через 1 день после перенесенного острого события при условии исключения внутричерепного кровоизлияния с помощью методов нейровизуализации: компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии. С целью определения времени назначения ОАК у пациентов, перенесших инсульт, в настоящее время используется шкала National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS).

У пациентов с малым инсультом (NIHSS < 8) антикоагулянтная терапия может быть инициирована через 3 дня. Начало приема ОАК следует осуществить через 6 дней у больных с инсультами средней тяжести (NIHSS 8-15) и через 12–14 дней — у пациентов с тяжелыми инсультами (NIHSS > 15), однако в каждом случае перед назначением / возобновлением приема ОАК следует исключить геморрагическую трансформацию с помощью компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии в динамике — через 6 и 12–14 дней соответственно. Решение о назначении ОАК должна принимать команда специалистов, при этом необходимо учесть такие дополнительные характеристики больного, как размер инфаркта по данным нейровизуализации, наличие факторов риска развития кровотечения (пожилой возраст, неконтролируемая артериальная гипертензия, тяжелая болезнь мелких сосудов, необходимость тройной антитромботической терапии у пациентов с недавно перенесенным острым коронарным синдромом (ОКС) или коронарным стентированием).

Антикоагулянтная терапия после внутричерепного кровоизлияния

В настоящее время отсутствуют проспективные исследования, оценивающие риск и пользу назначения ОАК после внутричерепного кровоизлияния (ВЧК) [41], а также оптимальные сроки возобновления данной терапии, отмененной вследствие развития ВЧК. Более того, анамнез геморрагического инсульта являлся критерием исключения при формировании когорты пациентов в исследованиях, сравнивавших ПОАК с АВК. Последняя версия клинических рекомендаций по лечению пациентов с ФП (2016) Европейского общества кардиологов говорит о том, что антикоагулянтную терапию

в данной популяции больных можно возобновить через 4–8 недель, если устранена причина кровотечения и скорректированы значимые факторы риска его развития. Подобная тактика способствует снижению числа повторных ишемических инсультов и уровня смертности [42, 43]. При возобновлении антикоагулянтной терапии целесообразно отдавать предпочтение четырем препаратам с низким риском ВЧК, а именно — ПОАК [8]. Принимать решение о назначении ОАК следует с участием мультидисциплинарной бригады с привлечением неврологов, кардиологов, нейрохирургов, нейрорадиологов. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению пациентов с ФП, раннее назначение антикоагулянтов после перенесенного внутричерепного кровоизлияния возможно при наличии следующих факторов [24]:

- развитие кровотечения на фоне терапии АВК или передозировки ОАК;
- острая травма;
- молодой возраст;
- хорошо контролируемая артериальная гипертензия;
- кровоизлияние в базальные или подкорковые ядра;
- отсутствие или незначительное поражение белого вещества;
- хирургически удаленная субдуральная гематома;
- субдуральная локализация кровоизлияния (клипированная или эмболизированная аневризма);
- высокий расчетный риск развития КЭИ.

Отсрочить назначение ОАК следует при выявлении следующих факторов:

- пожилой возраст;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- анамнез кровотечения на адекватной дозе ПОАК или в отсутствие приема препарата;
- корковое кровоизлияние;
- тяжелое внутричерепное кровоизлияние;
- множественные микрокровоизлияния (количество более 10);
- наличие причины кровотечения, которая не может быть устранена в течение длительного срока;
- в раннем восстановительном периоде у пациентов, нуждающихся в приеме двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ или имеющих хронические интоксикации (злоупотребление алкоголем).

Если же прием антикоагулянтов по объективным причинам абсолютно противопоказан, то в данном случае с целью снижения риска ТЭО следует рассмотреть окклюзию ушка левого предсердия [24].

Пациенты с высоким риском желудочно-кишечного кровотечения

Некоторые из ПОАК, согласно результатам РКИ, увеличивают риск больших желудочно-кишечных кровотечений (БЖКК) в сравнении с варфарином в подобранной дозе у пациентов с ФП. Так, согласно результатам РКИ RE-LY, дабигатран в дозе 150 мг два раза в день был ассоциирован с более высоким риском развития БЖКК по сравнению с варфарином [ОР 1,50; 95 % — ДИ: 1,19–1,89; $p < 0,001$], в то время как доза 110 мг два раза в день была сопоставима по риску БЖКК с варфарином [ОР 1,10; 95 % — ДИ: 0,86–1,41; $p = 0,43$] [25]. Увеличение ОР БЖКК на фоне лечения дабигатраном отмечалось только у пациентов старше 75 лет, при этом источник кровотечения был локализован преимущественно в нижних отделах желудочно-кишечного тракта [44].

Большинство постмаркетинговых исследований дабигатрана свидетельствуют о схожем ОР БЖКК с тем, который наблюдался в РКИ RE-LY. Так, крупное американское исследование, сравнивающее эффективность различных дозировок дабигатрана (150 и 75 мг), продемонстрировало увеличение частоты БЖКК среди пациентов, переведенных с варфарина на дабигатран, по сравнению с теми, кто продолжал прием АВК [45]. Похожие результаты получены и при анализе менее крупных регистров Medicare и Medicaid, в которых также наблюдался более высокий риск БЖКК на фоне приема обеих доз дабигатрана в сравнении с варфарином [46]. На основании популяционных когортных исследований, выполненных среди американцев, установлено, что увеличение риска БЖКК при лечении дабигатраном по сравнению с варфарином обусловлено, возможно, включением в исследование в основном пациентов в возрасте старше 75 лет [47, 48]. Однако два обсервационных регистра, выполненных в Дании, не нашли подтверждения увеличения числа БЖКК на фоне приема дабигатрана в сравнении с варфарином в любых возрастных группах [49, 50]. В то же время исследование, выполненное в Гонконге, включавшее 5041 пациента, получавших дабигатран, продемонстрировало снижение риска развития желудочно-кишечных кровотечений на фоне приема гастропротективной терапии с применением ингибиторов протонной помпы или блокаторов H₂ гистаминовых рецепторов [51].

Таким образом, данный аспект применения дабигатрана требует дальнейшего изучения с целью оптимизации использования данного ПОАК у пациентов с ФП.

Согласно результатам РКИ ROCKET AF, пациенты, получающие ривароксабан в дозе 20 мг один раз в день, имели более высокий риск БЖКК в сравнении с больными, принимавшими варфарин (3,2 и 2,2 % соответственно; $p < 0,001$) [28], однако частота развития жизнеугрожающих и фатальных желудочно-кишечных кровотечений была сопоставима в обеих группах [52]. Стоит отметить, что повышенный риск БЖКК при сравнении ривароксабана и варфарина наблюдался только в группе пациентов старше 75 лет [53]. Корреляция между возрастом и риском развития БЖКК также была подтверждена в ряде популяционных когортных исследований [47]. На фоне приема ривароксабана чаще отмечались кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, чем из нижних [54]. В то же время в двух проспективных исследованиях (J-ROCKET AF study, Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients) не было найдено значительных различий в плане относительного риска БЖКК между ривароксабаном и варфарином [55, 56].

Согласно данным РКИ ARISTOTLE, прием апиксабана был связан с меньшим количеством желудочно-кишечных кровотечений по сравнению с варфарином, но это различие не достигло статистической значимости [ОР 0,89; 95 % — ДИ: 0,70–1,14] [30].

В исследовании ENGAGE AF было отмечено увеличение количества БЖКК при приеме высокой дозы эдоксабана (60 мг ежедневно) в сравнении с варфарином [ОР 1,23] при сопоставимом отношении рисков для желудочно-кишечных кровотечений из верхних и нижних отделов. С другой стороны, прием низкой дозы эдоксабана (30 мг ежедневно) сопровождается меньшим количеством БЖКК [ОР 0,67] [32].

Субанализы и постмаркетинговые данные в отношении частоты БЖКК на фоне назначения апиксабана и эдоксабана пока недоступны.

Пациенты с почечной недостаточностью

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важным фактором риска развития как инсульта, так и кровотечения у пациентов с ФП, принимающих ПОАК [32, 57–61]. Каждый из ПОАК в некоторой степени выводится почками: дабигатран на 80 %, эдоксабан на 50 %, ривароксабан на 33 % и апиксабан на 27 %. Такие особенности метаболизма приводят к регистрации различных концентраций ПОАК в плазме по всему спектру КлКр. Оценка соотношения между концентрацией ПОАК в плазме и функцией почек была положена в основу созда-

Таблица 2. Коррекция дозы оральных антикоагулянтов, не являющихся антагонистами витамина К, при снижении клиренса креатинина [29]

Препарат	Критерий снижения дозы	Сниженная доза
Дабигатран	КлКр < 50 мл/мин	110 мг два раза в день
Ривароксабан	КлКр < 50 мл/мин	15 мг один раз в день
Апиксабан	два из трех критериев: возраст ≥ 80 лет, вес ≤ 60 кг, креатинин $\geq 1,5$ мг/дл (133 мкмоль/л)	2,5 мг два раза в день
Эдоксабан	КлКр < 50 мл/мин	30 мг один раз в день

ния рекомендаций по снижению дозы каждого из ПОАК у пациентов с ХБП (табл. 2) [40]. При проведении анализа подгрупп РКИ, выделенных в соответствии со значением КлКр, все ПОАК по сравнению с варфарином оказались эффективнее и безопаснее у пациентов с КлКр 30–49 мл/мин [59–62].

Результаты РКИ ARISTOTLE свидетельствуют о более низкой частоте больших кровотечений у пациентов с умеренным нарушением функции почек на фоне приема апиксабана по сравнению с варфарином [61]. Так, при скорости клубочковой фильтрации ≤ 50 мл/мин относительный риск составил 0,50 [95 % — ДИ: 0,38–0,66; $p = 0,005$] при подсчете по формуле Кокрофта—Голта. В противоположность этому, преимущество дабигатрана в дозе 110 мг перед варфарином по числу развития геморрагических осложнений теряется при снижении КлКр < 50 мл/мин, однако снижение риска инсульта по сравнению с варфарином сохраняется [60].

Соблюдение адекватного дозирования при приеме ПОАК является принципиальным условием успешного лечения пациентов с ХБП. При проведении РКИ дозы ривароксабана, апиксабана и эдоксабана снижались в соответствии с почечной функцией, в то время как пациенты в исследовании RE-LY были рандомизированы на группы приема дабигатрана в дозе 110 или 150 мг два раза в день без учета значения КлКр. Таким образом, у пациентов с ХБП на настоящий момент предпочтительным считается использование одного из ингибиторов Ха фактора вследствие меньшего почечного клиренса [63].

В доступной литературе отсутствуют клинические данные о результатах использования ПОАК у пациентов с КлКр менее 30 мл/мин, так как такие больные не включались в РКИ. Исключение составляют несколько пациентов с КлКр 25–30 мл/мин, принимавших апиксабан в РКИ ARISTOTLE. Тем не менее, за исключением дабигатрана, все ПОАК в сниженной дозе одобрены в Европе для использования у пациентов с КлКр 15–29 мл/мин.

Сложную категорию пациентов составляют больные на гемодиализе и с КлКр менее 15 мл/мин. Большинство исследований доказывают значительно меньшую частоту развития ТЭО у таких пациентов на фоне приема варфарина при одновременном увеличении риска кровотечения [63]. Следует отметить, что применение варфарина у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности в некоторых случаях может приводить к кальцифилаксии — болезненному и часто смертельному заболеванию, вызванному кальцификацией и окклюзией кожных артерий и артериол [63].

Food and Drug Administration (FDA — управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) одобрило применение апиксабана в дозе 5 мг два раза в день для пациентов на гемодиализе, однако доказанных данных относительно безопасности этого препарата в этой клинической ситуации пока недостаточно.

В настоящее время отсутствуют сведения об использовании ПОАК у пациентов с ФП, перенесших трансплантацию почки. При этом если вопрос решается в пользу приема ПОАК, то режим его дозирования следует выбирать на основании оценки функции почек; также следует учитывать возможность лекарственного взаимодействия между ПОАК и иммуносупрессивной терапией [63].

Пациенты со стабильной ишемической болезнью сердца

До 30 % пациентов, включенных в четыре крупных РКИ, сравнивающих ПОАК и варфарин, имели в анамнезе ишемическую болезнь сердца (ИБС) [25, 28, 29, 32]. Прием комбинированной антитромботической терапии (ОАК, аспирин и/или клопидогрел) у этих пациентов приводил к повышенному риску кровотечений, который существенно возрастал при одновременном использовании трех вышеперечисленных препаратов. Пациенты, сочетающие прием ОАК с двойной антиагрегантной терапией, включались только в исследование RE-

ЛУ (около 270 пациентов в каждой группе сравнения). Добавление ингибиторов тромбоцитов увеличивало долю больших кровотечений как в группе ПОАК, так и в группе варфарина. Тем не менее абсолютный риск кровотечения был ниже на фоне приема дабигатрана в дозе 110 мг два раза в сутки в сравнении как с терапией дабигатраном в дозе 150 мг два раза в сутки, так и варфарином (3,9; 4,4 и 4,8 % в год соответственно) [64].

Пациенты, перенесшие чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и стентирование

Пациентам с ФП может потребоваться выполнение ЧКВ со стентированием как при развитии ОКС, так и на фоне стабильного течения ИБС. Необходимость сочетания приема ОАК для профилактики инсульта и двойной антиагрегантной терапии с целью предотвращения тромбоза стента у таких пациентов должна рассматриваться с учетом повышенного риска кровотечения на фоне использования двойной или тройной антитромботической терапии. В настоящее время проведен ряд наблюдательных и рандомизированных исследований, оценивающих роль АВК в схеме комбинированной антитромботической терапии [65]. Во всех исследованиях III фазы, сравнивающих варфарин с ПОАК, допускался сопутствующий прием аспирина (≤ 100 мг/день) для пациентов, перенесших ЧКВ. Однако только в исследовании RELY было включено существенное число больных ($n = 6952$), принимающих сопутствующую терапию клопидогрелом как совместно с аспирином, так и в качестве монотерапии [64].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2016), пациентам после стентирования рекомендован короткий период тройной антитромботической терапии (ОАК, аспирин, клопидогрел) с последующим переходом на двойную терапию (ОАК и один антиагрегант). Продолжительность данных периодов зависит от риска кровотечения с учетом вероятности развития ОКС или тромбоза стента. В случае стабильного течения ИБС в течение года после проведенного ЧКВ далее может быть рекомендована монотерапия ОАК — контролируемый прием АВК при времени нахождения в терапевтическом диапазоне $> 70\%$ (МНО в диапазоне 2,0–3,0) либо назначение ПОАК. При условии применения ПОАК совместно с двойной антиагрегантной терапией, по мнению экспертов, следует рассмотреть возможность использования минимальной эффективной дозы ПОАК для профилактики ФП [24]. Комбинация аспирина, клопидогрела и низкой дозы риварок-

сабана (2,5 мг два раза в день) не рекомендована для терапии больных с ФП, поскольку эффективность и безопасность антикоагулянта в данной дозировке специально исследовались у пациентов с синусовым ритмом [66]. Учитывая отсутствие достаточной доказательной базы и более высокий риск серьезных кровотечений на фоне приема прасугрела или тикагрелора по сравнению с клопидогрелом, следует избегать их использования в качестве компонента тройной терапии [67, 68]. Исключением может быть наличие явной необходимости в применении этих препаратов, например, в случае тромбоза стента, развившегося на фоне двойной терапии аспирином и клопидогрелом [24]. Однако эти данные требуют дальнейшего изучения.

В исследовании WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) с участием 573 пациентов, исходно принимавших антикоагулянты главным образом по поводу ФП (70 %), оценивалась эффективность комбинированной терапии клопидогрелом (в дозе 75 мг один раз в день) и ОАК (без аспирина) после выполнения ЧКВ. Данный подход сравнивался с традиционной схемой тройной терапии (ОАК с клопидогрелом и аспирином) [69]. В первой группе пациентов кровотечений было статистически значимо меньше (19,4 и 44,4 % соответственно; ОШ 0,36; 95 % — ДИ: 0,26–0,50; $p < 0,0001$), при этом количество инфарктов миокарда, инсультов, случаев плановой реваскуляризации и тромбозов стента при различных схемах комбинированной антитромботической терапии не отличалось. Несмотря на то, что полученных данных недостаточно для оценки долгосрочного прогноза в плане ишемических событий, использование комбинации ОАК с клопидогрелом представляется перспективным и может стать альтернативой назначению тройной терапии у пациентов с ФП и ОКС и/или ЧКВ.

Таким образом, несмотря на то, что не все аспекты использования ПОАК полностью ясны, к настоящему времени накоплен достаточный опыт их использования как в рандомизированных клинических исследованиях, так и в реальной практике. При этом специалистам необходимо ориентироваться на действующие рекомендации по применению данных препаратов и принимать решение о назначении ОАК на основании стратификации риска ТЭО. Безопасность использования ОАК базируется на оценке функции почек и индивидуальных характеристик каждого пациента, что позволяет проводить профилактику системных ТЭО у больных с ФП неклапанного генеза не только эффективно, но и безопасно.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы/ References

1. Alferova VV, Belkin AA, Voznyuk IA et al. Edited by Skvortsova V.I. Clinical guidelines for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. Moscow 2017, p 208. In Russian [Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. / В. В. Алферова, А. А. Белкин, И. А. Вознюк [и др.]; под ред. В. И. Скворцовой. М., 2017. С. 208].
2. Collection of guidelines edited by Skvortsova. Reduction the rate of morbidity, disability and mortality associated with stroke in Russian Federation. Moscow: Litterra, 2008, p 192. In Russian [Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации: сб. метод. рек. / под ред. В. И. Скворцовой; Минздравсоцразвития РФ, ГОУ «РГМУ», НИИ инсульта. М.: Литтерра, 2008. 192 с: табл.].
3. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ et al. Classification of subtype of acute stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*.1993; 24(1):35–41.
4. Kuznetsov AN, Vinogradov OI, Kucherenko SS. Ischemic stroke. Diagnosis, treatment and prevention: a pocket guide. Moscow: RAEN, 2012. p. 90. In Russian [Кузнецов А.Н., Виноградов О.И., Кучеренко С.С. Ишемический инсульт. Диагностика, лечение и профилактика: карманный справочник. Москва: РАЕН, 2012. с. 90].
5. Hanna JP, Furlan AJ. Cardiac disease and embolic sources. In: Caplan LD, ed. Brain ischemia: Basic concepts and clinical relevance. Springer-Verlag, 1995: 299–315.
6. Choudhury A, Lip GY. Atrial fibrillation and the hypercoagulable state: from basic science to clinical practice. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2003–2004; 33(5–6):282–289.
7. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12):857–867.
8. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921):955–962.
9. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J*. 2014; 35(47):3365–3376.
10. Kirchhof P, Ammentorp B, Darius H et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EUR Observational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Europace*. 2014; 16:6–14.
11. Nabauer M, Gerth A, Limbourg T et al. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*. 2009; 11(4):423–434.
12. Kirchhof P, Nabauer M, Gerth A et al. Impact of the type of centre on management of AF patients: surprising evidence for differences in antithrombotic therapy decisions. *Thromb Haemost*. 2011; 105(6):1010–1023.
13. Alonso-Coello P, Montori VM, Sola I et al. Values and preferences in oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation, physicians' and patients' perspectives: protocol for a two-phase study. *BMC Health Serv Res*. 2008; 8:221.
14. Lip GY, Al-Khatib SM, Cosio FG et al. Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(4):e001179.
15. Gorst-Rasmussen A, Skjoth F, Larsen TB et al. Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2015; 13(4): 495–504.
16. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R et al. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010; 137(2):263–272.
17. Lip GY, Lane DA. Modern management of atrial fibrillation requires initial identification of “low-risk” patients using the CHA2DS2-VASc score, and not focusing on “high-risk” prediction. *Circ J*. 2014; 78(8):1843–1845.
18. Lip GY, Lane DA. Stroke prevention in atrial fibrillation: a systematic review. *JAMA*. 2015; 313(9):1950–1962.
19. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367(9526):1903–1912.
20. ACTIVE investigators, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 360(20):2066–2078.
21. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 364(9):806–817.
22. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370(9586):493–503.
23. van Walraven C, Hart RG, Connolly S et al. Effect of age on stroke prevention therapy in patients with atrial fibrillation: the atrial fibrillation investigators. *Stroke*. 2009; 40(4):1410–1416.
24. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38):2893–2962.
25. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009; 361(12):1139–1151.
26. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Newly identified events in the RE-LY trial. *N Engl J Med*. 2010; 363(19):1875–1876.
27. Graham DJ, Reichman ME, Wernecke M et al. Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly

- Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*. 2015; 131(2):157–164.
28. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(10):883–891.
29. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011; 365(11):981–992.
30. Hylek EM, Held C, Alexander JH et al. Major bleeding in patients with atrial fibrillation receiving apixaban or warfarin: The ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation): Predictors, Characteristics, and Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(20):2141–2147.
31. Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O et al. Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke*. 2012; 43(12):3291–3297.
32. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2013; 369(22):2093–2104.
33. Hohnloser SH, Pajitnev D, Pogue J et al. Incidence of stroke in paroxysmal versus sustained atrial fibrillation in patients taking oral anticoagulation or combined antiplatelet therapy: an ACTIVE W Substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(22):2156–2161.
34. Friberg L, Hammar N, Pettersson H et al. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J*. 2007; 28(19):2346–2353.
35. Vanassche T, Lauw MN, Eikelboom JW et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES. *Eur Heart J*. 2015; 36(5):281–7a.
36. Steinberg BA, Hellkamp AS, Lokhnygina Y et al. Higher risk of death and stroke in patients with persistent vs. paroxysmal atrial fibrillation: results from the ROCKET-AF Trial. *Eur Heart J*. 2015; 36(5):288–296.
37. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke. *N Engl J Med*. 2012; 366(2):120–129.
38. Binici Z, Intzilakis T, Nielsen OW et al. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation*. 2010; 121(17):1904–1911.
39. Hans-Christoph Diener, James Aisenberg, Jack Anse et al. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part1. *European Heart Journal*. 2017; 38(12):852–859.
40. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015; 17(10):1467–1507.
41. Paciaroni M, Agnelli G. Should oral anticoagulants be restarted after warfarin-associated cerebral haemorrhage in patients with atrial fibrillation? *Thromb Haemost*. 2014; 111(1):14–18.
42. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015; 313(8):824–836.
43. Nielsen PB, Larsen TB, Skjoth F et al. Restarting Anticoagulant Treatment After Intracranial Hemorrhage in Patients With Atrial Fibrillation and the Impact on Recurrent Stroke, Mortality, and Bleeding: A Nationwide Cohort Study. *Circulation*. 2015; 132(6):517–525.
44. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation*. 2011; 123(21):2363–2372.
45. Vaughan Sarrazin MS, Jones M, Mazur A et al. Bleeding rates in Veterans Affairs patients with atrial fibrillation who switch from warfarin to dabigatran. *Am J Med*. 2014; 127(12):1179–1185.
46. Hernandez I, Baik SH, Pinera A et al. Risk of bleeding with dabigatran in atrial fibrillation. *JAMA Intern Med*. 2015; 175(1):18–24.
47. Abraham NS, Singh S, Alexander GC et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study. *BMJ*. 2015; 350:h1857.
48. Chang HY, Zhou M, Tang W et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study. *BMJ*. 2015; 350:h1585.
49. Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, Rasmussen LH et al. Bleeding events among new starters and switchers to dabigatran compared with warfarin in atrial fibrillation. *Am J Med*. 2014; 127(7):650–656.e5.
50. Larsen TB, Rasmussen LH, Skjoth F et al. Efficacy and safety of dabigatran etexilate and warfarin in “real-world” patients with atrial fibrillation: a prospective nationwide cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(22):2264–2273.
51. Chan EW, Lau WC, Leung WK et al. Prevention of dabigatran-related gastrointestinal bleeding with gastroprotective agents: a population-based study. *Gastroenterology*. 2015; 149(3):586–95.e3.
52. Goodman SG, Wojdyla DM, Piccini JP et al. Factors associated with major bleeding events: insights from the ROCKET AF trial (rivaroxaban once-daily oral direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation). *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(9):891–900.
53. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014; 130(2):138–146.
54. Piccini JP, Garg J, Patel MR et al. Management of major bleeding events in patients treated with rivaroxaban vs. warfarin: results from the ROCKET AF trial. *Eur Heart J*. 2014; 35(28):1873–1880.
55. Hori M, Matsumoto M, Tanahashi N et al. Rivaroxaban vs. warfarin in Japanese patients with atrial fibrillation — the J-ROCKET AF study. *Circ J*. 2012; 76(9):2104–2111.
56. Laliberte F, Cloutier M, Nelson WW et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban

and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30(7):1317–1325.

57. Piccini JP, Stevens SR, Chang Y et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: validation of the R(2)CHADS(2) index in the ROCKET AF (rivaroxaban once-daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) and ATRIA (AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation) study cohorts. *Circulation.* 2013; 127(2):224–232.

58. Eikelboom JW, Connolly SJ, Gao P et al. Stroke risk and efficacy of apixaban in atrial fibrillation patients with moderate chronic kidney disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012; 21(6):429–435.

59. Fox KA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J.* 2011; 32(19):2387–2394.

60. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation: A RE-LY (Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy) trial analysis. *Circulation.* 2014; 129(9):961–970.

61. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J.* 2012; 33(22):2821–2830.

62. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Circulation.* 2016; 134(1):24–36.

63. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39(16):1330–1393.

64. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L et al. Concomitant use of antiplatelet therapy with dabigatran or warfarin in the randomized evaluation of long-term anticoagulation therapy (RE-LY) trial. *Circulation.* 2013; 127(5):634–640.

65. Rubboli A, Faxon DP, Juhani Airaksinen KE et al. The optimal management of patients on oral anticoagulation undergoing coronary artery stenting. The 10th Anniversary Overview. *Thromb Haemost.* 2014; 112(6):1080–1087.

66. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009; 374(9683):29–38.

67. Sarafoff N, Martischnig A, Wealer J et al. Triple therapy with aspirin, prasugrel, and vitamin K antagonists in patients with drug-eluting stent implantation and an indication for oral anticoagulation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61(20):2060–2066.

68. Jackson LR 2nd, Ju C, Zettler M et al. Outcomes of Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention Receiving an Oral Anticoagulant and Dual Antiplatelet Therapy: A Comparison of Clopidogrel Versus Prasugrel From the TRANSLATE-ACS Study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8(14):1880–1889.

69. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking

oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381(9872):1107–1115.

Сведения об авторах:

Ефимова Оксана Игоревна, соискатель кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; врач — терапевт-кардиолог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения, ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В. Д. Середавина»;

Павлова Татьяна Валентиновна, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Author information:

Efimova Oksana I., PhD student of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of post-graduate education, FSBEI HE SamSMU MOH Russia; Physician of the neurological department for patients with acute disorders of cerebral circulation, State Budgetary Health Care Institution “Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavina”;

Pavlova Tatyana V., Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of post-graduate education, FSBEI HE SamSMU MOH Russia.

ВЫСОКОЧАСТОТНЫЕ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАФИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭПИЛЕПТОГЕННОЙ ЗОНЫ

Архипова Н. Б.^{1,2}, Улитин А. Ю.^{1,2}, Тастанбеков М. М.^{1,2},
Александров М. В.^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Российский научно-исследовательский нейрохирургический
институт имени профессора А. Л. Поленова, Санкт-Петербург,
Россия

Контактная информация:

Архипова Настасья Борисовна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, филиал
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: exeast@gmail.com;
arkhipova_nb@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
16.01.2019 и принята к печати 28.01.2019.

Резюме

Актуальность. Актуальным на данный момент является поиск новых маркеров epileptogenic zone (ЭЗ) для хирургического лечения эпилепсии. Потенциальным маркером ЭЗ считаются патологические высокочастотные осцилляции (пВЧО). Работы, посвященные этой теме, немногочисленны и недостаточно систематизированы.

Целью исследования было на основе анализа результатов хирургического лечения структурной эпилепсии, выполнявшегося с интраоперационной широкополосной регистрацией биоэлектрической активности коры и глубоких структур мозга, определить диагностическую эффективность высокочастотной электрокортикографии (ЭКоГ-вч).

Материалы и методы. В статье представлены результаты оригинального ретроспективного исследования методики анализа пВЧО у 114 пациентов, проходивших лечение в клинике РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в 2017–2018 годах.

Результаты. В подгруппе пациентов с фармакорезистентным течением структурной эпилепсии (21 человек) на пререзекционной ЭКоГ-вч индекс пВЧО был выше, чем в подгруппе с внутримозговыми новообразованиями (11 человек), что может отражать тяжесть и длительность заболевания. При анализе высокочастотного компонента пострезекционной электрокортикограммы показано, что наличие или отсутствие высокочастотных осцилляций в диапазоне 250–500 Гц не влияет на исход в отношении эпилептических приступов. Статистически значимой для прогноза исхода хирургического лечения структурной эпилепсии является динамика индекса высокочастотной активности до и после резекции. В данном исследовании специфичность методики оценки динамики пВЧО составила 85,71 %, чувствительность — 58,33 %.

Заключение. Таким образом, ЭКоГ-вч и оценка динамики индекса пВЧО в диапазоне 250–500 Гц могут дополнять традиционную методику интраоперационной ЭКоГ в диапазоне до 70 Гц, в том числе и с целью прогнозирования результатов хирургического лечения.

Ключевые слова: нейрофизиология, биоэлектрическая активность головного мозга, структурная эпилепсия, интраоперационная электрокортикография, высокочастотные осцилляции, epileptogenic zone.

Для цитирования: Архипова Н.Б., Улитин А.Ю., Тастанбеков М.М. и соавт. Высокочастотные электрокортикографические маркеры epileptogenic zone. Трансляционная медицина. 2018;5(6): 23–30.

HIGH-FREQUENCY ELECTROCORTICOGRAPHIC MARKER OF EPILEPTOGENIC ZONE

Arhipova N. B.^{1,2}, Ulitin A. Yu.^{1,2}, Tastanbekov M. M.^{1,2}, Aleksandrov M. V.^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Polenov Neurosurgical Institute, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Arhipova Nastasia B.,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: exeast@gmail.com;
arhipova_nb@almazovcentre.ru

Received 16 January 2019; accepted
28 January 2019.

Abstract

Background. The search for new markers of the epileptogenic zone (EZ) for the surgical treatment of epilepsy is currently of relevance. Pathological high-frequency oscillations (pHFO) are considered to be a potential marker for EZ. Papers devoted to this topic are few and insufficiently systematized, mostly due to a small quantity of patients.

Objective. This study was aimed to determine the diagnostic efficacy of high-frequency electrocorticography (HF ECoG) based on the epilepsy surgery outcomes.

Design and methods. This is an original retrospective study of high-frequency bioelectrical activity parameters in 114 patients who underwent surgical treatment in the Polenov Neurosurgical Institute Clinic during 2017–2018. In the subgroup of patients with pharmacoresistant course of structural epilepsy (21 patients) on the preresective electrocorticogram, the pHFO index was higher than in the subgroup with intracerebral neoplasms (11 patients), which may be associated with a longer history and severity of the disease.

Results. Through the analysis of the high-frequency component of the post-resective HF ECoG, it was shown that the presence or absence of pHFO in the range of 250–500 Hz does not affect the seizure outcome. The dynamics of the high-frequency activity index before and after the resection are statistically significant for the seizure outcome prediction for structural epilepsy surgery. In this study, the specificity of the pHFO dynamics analysis technique was 85.71 % and sensitivity equaled 58.33 %.

Conclusion. Thus, the HF ECoG and the assessment of the dynamics of the pHFO index in the range of 250–500 Hz can complement the traditional method of intraoperative ECoG in the range of up to 70 Hz, including the prediction of the results of surgical treatment.

Key words: neurophysiology, brain electrical activity, structural epilepsy, intraoperative electrocorticography, high-frequency oscillations, epileptogenic zone.

For citation: Arhipova NB, Ulitin AYU, Tastanbekov MM et al. High-frequency electrocorticographic marker of epileptogenic zone. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(6): 23–30. (In Russ.)

Список сокращений:

ЗР — зона раздражения; пВЧО — патологические высокочастотные осцилляции; ЭЗ — эпилептогенная зона; ЭКоГ — электрокортикография; ЭКоГ-вч — высокочастотная электрокортикография; ЭЭГ — электроэнцефалография.

Введение

Фармакорезистентность характеризует до 50 % фокальных структурных эпилепсий [1]. Такие пациенты являются кандидатами на хирургическое лечение. На данный момент интраоперационная электрокортикография (ЭКоГ) является валидной

методикой, применяемой в диагностике фокальных структурных эпилепсий при нейрохирургическом лечении [2, 3]. ЭКоГ позволяет локализовать так называемую зону раздражения (ЗР). Зона раздражения — это участки коры и глубинные структуры головного мозга, генерирующие межприступную эпилептиформную активность. Однако удаление ЗР не всегда приводит к излечению эпилепсии [2]. Согласно современной концепции, эта цель достигается удалением так называемой «эпилептогенной зоны» (ЭЗ) [2, 4, 5]. При этом возможности нейрофизиологических методик в локализации ЭЗ ограничены. Таким образом, актуальным является поиск новых специфичных маркеров ЭЗ, доступных для интраоперационного исследования. Потенциальным маркером ЭЗ являются патологические высокочастотные осцилляции [6, 7].

Патологические высокочастотные осцилляции (пВЧО) — это колебания биоэлектрической активности структур головного мозга в диапазоне от 80 до 500 Гц, отличающиеся от фоновой активности [8, 9]. Зоны, генерирующие пВЧО, чаще всего ассоциированы с эпилептогенезом и входят в эпилептогенную зону [10, 11].

Методикой, позволяющей локализовать зоны, генерирующие пВЧО, является высокочастотная электрокортикография (ЭКоГ-вч). Данная методика основана на регистрации биоэлектрической активности в широком диапазоне частот (от 0,5 до 500 Гц) с последующим количественным анализом ЭКоГ в высокочастотных диапазонах (80–500 Гц) [7, 8, 9].

Тем не менее диагностическая эффективность методики интраоперационной высокочастотной электрокортикографии окончательно не определена. Работы, посвященные катамнезу течения структурной эпилепсии у пациентов, которым выполнялась резекция эпилептического очага с использованием методики локализации ЭЗ по данным ЭКоГ-вч единичны [6, 11], а полученные сведения недостаточно систематизированы, в связи с чем практическое ее применение ограничено.

Цель исследования

На основе анализа результатов хирургического лечения структурной эпилепсии, выполнявшегося с интраоперационной широкополосной регистрацией биоэлектрической активности коры и глубоких структур мозга, определить диагностическую эффективность высокочастотной электрокортикографии.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе клиники РНХИ им. проф. А. Л. Поленова. Обследовано 114

пациентов в возрасте от 18 до 85 лет (53 мужчины, 61 женщина), проходивших хирургическое лечение в клинике в 2017–2018 годах.

Критериями включения пациентов в основную группу исследования были: 1) структурная эпилепсия; 2) резекция эпилептогенного повреждения под контролем интраоперационного нейрофизиологического мониторинга. Критериями исключения были: 1) невозможность проследить катамнез в течение не менее 6 месяцев после операции; 2) отказ от участия в исследовании.

Пациенты основной группы были распределены на две подгруппы: 1) пациенты со структурной эпилепсией, ассоциированной с внутримозговыми новообразованиями I–II степени злокачественности; 2) пациенты со структурной фармакорезистентной эпилепсией. В качестве группы сравнения были обследованы пациенты с внутримозговыми новообразованиями, но без клинических проявлений структурной эпилепсии.

Таким образом, исходя из цели исследования у всех пациентов было диагностировано структурное повреждение головного мозга. Однако с точки зрения патогенеза эпилепсии, эти группы находятся на разных стадиях формирования эпилептической системы: относительно короткий анамнез (1–2 года) при эпилепсии, ассоциированной с новообразованиями, и длительное прогрессивное течение при фармакорезистентной эпилепсии. Предполагалось, что различия в длительности и тяжести течения заболевания между подгруппами пациентов могут отражаться в нейрофизиологических коррелятах эпилептогенеза, но не должны значимо влиять на диагностическую эффективность применяемой методики анализа высокочастотного диапазона биоэлектрической активности.

До операции пациентам выполнялось стандартное клиническое обследование, нейровизуализационные исследования, электроэнцефалография (ЭЭГ) и видео-ЭЭГ-мониторинг. Суммарная ЭЭГ регистрировалась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-201» (Санкт-Петербург, Россия).

Оперативное вмешательство выполнялось при общей анестезии ингаляционным анестетиком севофлураном в дозах, соответствовавших уровню 0,7–0,9 минимальной альвеолярной концентрации (МАК).

Интраоперационная ЭКоГ регистрировалась электродными сетками 2x4 контакта (Ad-Tech Medical, США) до и после резекции эпилептогенного повреждения. При фармакорезистентных формах эпилепсии в 8 случаях была выполнена электросубкортикография при помощи четырехконтактного глубинного электрода типа

«Spencer» (Ad-Tech Medical, США), вводимого в область гиппокампа.

Регистрация биоэлектрической активности коры мозга проводилась на аппаратно-программном комплексе «Мицар-ЭЭГ-202» ООО «Мицар» (Санкт-Петербург) с полосой пропускания от 0,3 до 500 Гц. Анализ высокочастотного компонента ЭКоГ был произведен при помощи программного обеспечения Data Studio (ООО «Мицар», Санкт-Петербург) с фильтрацией диапазонов 80–250 и 250–500 Гц, чувствительностью 10–20 мкВ/см, разверткой 240 мм/с. В диапазоне до 70 Гц оценивалась интериктальная эпилептиформная активность и ее индекс. Индекс эпилептиформной активности на интраоперационной ЭКоГ рассчитывался как относительная (в процентах) длительность регистрации патологической активности за эпоху анализа 2 мин с учетом каждой секунды, содержащей эпилептиформный разряд.

На основе визуального анализа был рассчитан индекс ВЧО в диапазоне 250–500 Гц для каждого пациента до и после резекции. Индекс ВЧО — это доля времени (в процентах), в течение которого на ЭКоГ-вч регистрируются высокочастотные осцилляции при эпохе анализа 1 мин. Итоговым показателем индекса ВЧО принималось максимальное значение, рассчитанное для всех выбранных эпох. В анализ включались только безартефактные фрагменты ЭКоГ-вч.

Оценка результатов хирургического лечения структурной эпилепсии проводилась в период от 6 до 12 месяцев после операции методом анкетирования. Опросник был составлен для оценки тяжести и частоты приступов, а также учета принимаемой противоэпилептической терапии. Оценивались периоды длительностью 1, 2, 3 и 6 месяцев после операции соответственно.

Для статистической обработки результатов исследования был использован критерий χ^2 , а также стандартные формулы для расчета чувствительности и специфичности методики.

Результаты и их обсуждение

Пациенты основной группы были распределены на две подгруппы: 1) пациенты со структурной эпилепсией, ассоциированной с внутримозговыми новообразованиями I–II степени злокачественности (11 человек); 2) пациенты с фармакорезистентной эпилепсией (22 человека).

Такое разделение обусловлено значимыми различиями как в длительности анамнеза заболевания, так и в частоте и тяжести эпилептических приступов. В первой подгруппе ведущим заболеванием считалось наличие неопластического

процесса. Для этих пациентов основной целью операции было как можно более полно иссечь новообразование. Длительность структурной эпилепсии в первой подгруппе варьировала от 2 недель до 18 месяцев, в среднем составила 7 месяцев. У 5 пациентов первой подгруппы на момент операции было зафиксировано до 2-х вторично-генерализованных судорожных приступов. Фокальные приступы встречались у 8 пациентов, их число составило от 1 до 8 за период от начала заболевания до операции (в среднем 3). Таким образом, сохранение интактной эпилептогенной зоны, формирующейся вне новообразования, может быть ассоциировано у этих пациентов с более низким качеством жизни в связи с эпилептическими приступами. При хирургическом удалении внутримозговых новообразований выполнение интраоперационной ЭКоГ позволяет выявить эпилептическую активность и уточнить объем резекции эпилептического очага в 45–55 % случаев.

Во второй подгруппе показанием для хирургического лечения являлось наличие фармакорезистентной структурной эпилепсии. Для установления фармакорезистентности были использованы критерии Международной противоэпилептической лиги (ILAE). Согласно общепринятому определению, эпилепсия может считаться фармакорезистентной при отсутствии ответа на медикаментозное лечение двумя препаратами с адекватным механизмом действия и режимом приема в адекватных дозах в монотерапии или в комбинации [1].

Фармакорезистентная структурная эпилепсия во второй подгруппе пациентов была обусловлена наличием фокальной кортикальной дисплазии (13 пациентов), склероза гиппокампа (6 пациентов), реже — внутримозгового новообразования (2 пациента), кавернозной ангиомы (1 пациент) или других структурных повреждений. Для второй подгруппы длительность анамнеза заболевания варьировалась от 3 до 37 лет, в среднем составила 21 год. В то же время у пациентов второй группы во всех случаях приступы были полиморфные, двух или трех типов, включая как фокальные приступы с нарушением сознания и без него, так и вторично-генерализованные, суммарной частотой до 50 в месяц.

В группу сравнения вошло 12 пациентов, страдающих внутримозговыми новообразованиями без эпилептического синдрома.

Продолжительность регистрации электрокортикограммы в группе сравнения составила от 1 до 3 мин, во второй подгруппе — от 5 до 10 мин, во второй подгруппе — от 10 до 40 мин.

Рис. 1. Доля пациентов с эпилептическими приступами в отдаленном послеоперационном периоде хирургического лечения структурной эпилепсии

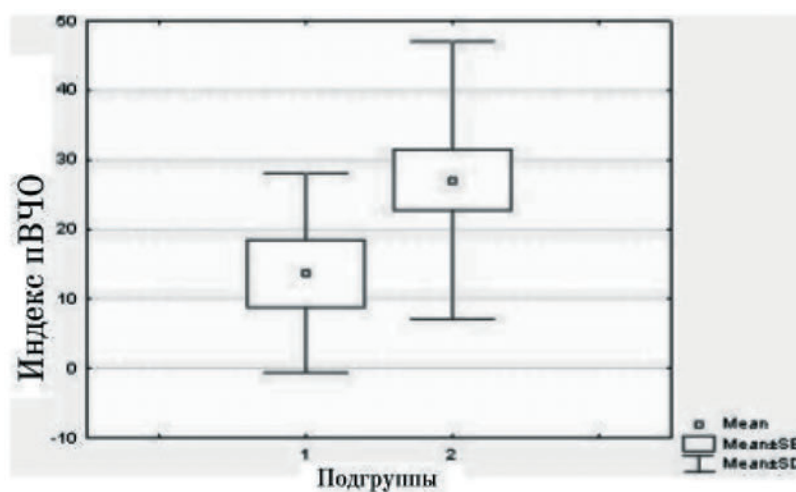
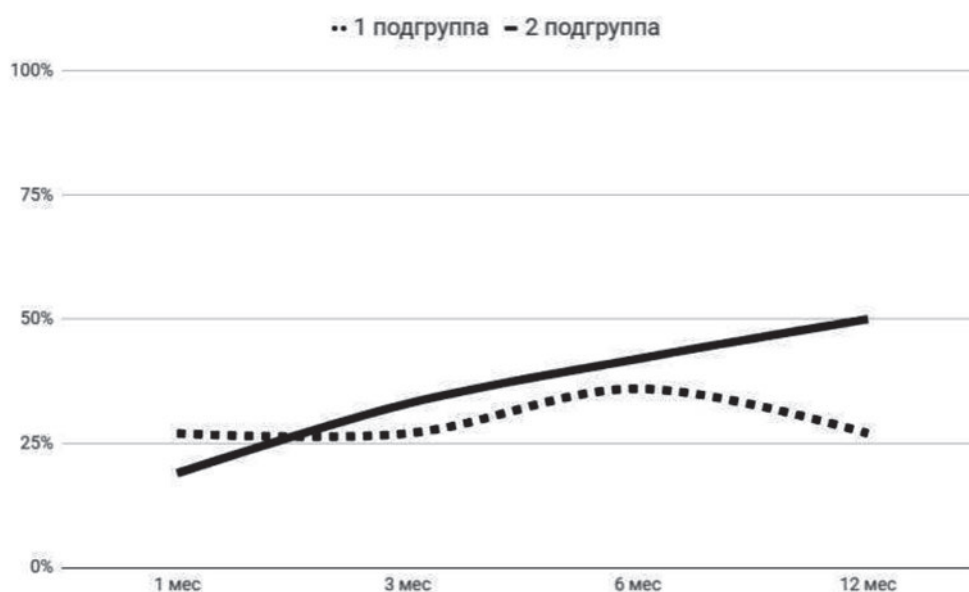


Рис. 2. Распределение индекса пВЧО на пререзекционной ЭКоГ-вч у пациентов с опухоль-ассоциированной эпилепсией (подгруппа 1) и фармакорезистентной эпилепсией (подгруппа 2)



Был проведен комбинированный анализ биоэлектрической активности в диапазонах до 70 Гц и 80–250 Гц на пререзекционных и пострезекционных электрокортикограммах. Результаты анализа показали, что ВЧО в этом диапазоне полностью совпадают с разрядами эпилептиформной активности. Таким образом, анализ пВЧО в диапазоне от 80 до 250 Гц не позволил получить дополнительной информации при визуальной оценке.

Исходы хирургического лечения структурной эпилепсии представлены на рисунке 1.

На пререзекционной электрокортикограмме у пациентов контрольной группы в 9 случаях из

12 визуализировались единичные высокочастотные осцилляции в диапазоне 250–500 Гц, морфологически неотличимые от таковых у пациентов со структурной эпилепсией, несмотря на отсутствие эпилептических приступов. Несомненно, что наличие у этой группы пациентов патологии головного мозга (внутричерепного новообразования) является фактором риска развития структурной эпилепсии. В данном случае можно рассматривать ВЧО как маркер вероятного развития эпилепсии в случае, если новообразование не будет удалено или при его частичной резекции. В задачи нашего исследования не входило оценить риски разви-

Таблица 1. Исходы хирургического лечения структурной эпилепсии при различной динамике индекса высокочастотной биоэлектрической активности (250–500 Гц) головного мозга в группе с внутримозговыми новообразованиями ($\chi^2 = 4,950$, $p = 0,013$)

Динамика индекса ВЧО	Исходы хирургического лечения структурной эпилепсии	
	Отсутствие приступов	Есть приступы
Отсутствие изменения или увеличение индекса	2	3
Снижение индекса	6	0

Таблица 2. Исходы хирургического лечения структурной эпилепсии при различной динамике индекса высокочастотной биоэлектрической активности (250–500 Гц) головного мозга в группе с фармакорезистентными формами структурной эпилепсии ($\chi^2 = 4,090$, $p = 0,0216$)

Динамика индекса ВЧО	Исходы хирургического лечения структурной эпилепсии	
	Отсутствие приступов	Есть приступы
Отсутствие изменения или увеличение индекса	1	4
Снижение индекса	12	5

тия эпилепсии у данной группы больных, однако, согласно данным литературы, патологические высокочастотные осцилляции регистрируются у экспериментальных животных за некоторое время до клинических проявлений заболевания [12], в связи с чем являются именно маркером эпилептогенеза, а не только эпилептической активности.

Индекс высокочастотной активности на пререзекционной ЭКОГ-вч в основной группе варьировал в диапазоне от 0,5 до 60 %. Более высокий индекс высокочастотной активности чаще наблюдался на пререзекционной ЭКОГ-вч у пациентов с фармакорезистентной эпилепсией и более длительным анамнезом заболевания. У пациентов 1 подгруппы наблюдался индекс в диапазоне от 2 до 40 %, в среднем — 13,6 %. У пациентов 2 подгруппы индекс варьировал от 1 до 60 % и в среднем составил 27 % (рис. 2).

Проводился анализ результатов хирургического лечения эпилепсии в соответствии с данными пострезекционной широкополосной электрокортикографии.

Статистически значимых различий исходов лечения в зависимости от наличия и индекса интериктальной эпилептиформной активности на пострезекционной ЭКОГ в диапазоне до 70 Гц не получено.

Наличие пВЧО в диапазоне 250–500 Гц на пострезекционной ЭКОГ-вч также не оказывало значимого влияния на исход хирургического лечения.

Оценивалась динамика индекса пВЧО на пререзекционной и на пострезекционной ЭКОГ-вч. Двукратное и более уменьшение максимальной доли времени с пВЧО за эпоху длительностью 1 мин считалось значимым и характеризовалось как снижение индекса.

Было показано, что именно снижение индекса высокочастотной активности статистически значимо связано с исходом хирургического лечения эпилепсии, результаты которого представлены в таблицах 1 и 2.

Таким образом, динамика изменения индекса представляет собой высокочастотный маркер (ВЧ-маркер) эпилептогенеза и эпилептогенной зоны и является прогностическим критерием исхода хирургического лечения эпилепсии. Под ВЧ-маркером (–) мы понимаем отрицательный вираж индекса пВЧО при сравнении пререзекционной и пострезекционной ЭКОГ-вч.

Согласно полученным результатам, у пациентов со структурной эпилепсией анализ высокочастотного компонента электрокортикограммы представляет дополнительную информацию о границах и степени резекции эпилептогенной зоны, что

Таблица 3. Диагностическая эффективность интраоперационной ЭКоГ-вч

Результат	Исходы хирургического лечения структурной эпилепсии	
	Отсутствие приступов	Есть приступы
ВЧ-маркер (+)	3	7
ВЧ-маркер (-)	18	5

не противоречит данным мировой литературы [3, 11]. Однако клиническая интерпретация пВЧО по-прежнему вызывает затруднения [6, 11]. Основным свойством, отличающим их от интериктальной эпилептиформной активности, является их реактивность к хирургическому воздействию. Как показано в нашем исследовании, динамика изменений параметров этих феноменов после резекции эпилептогенной зоны различна. Индекс эпилептиформной активности может увеличиваться, однако это не всегда является прогностически неблагоприятным признаком и может быть следствием хирургического вмешательства. При этом нарастание или стабильность индекса пВЧО ассоциированы с неблагоприятным исходом.

Принято считать, что интериктальные разряды отражают сетевое, в том числе и удаленное, взаимодействие крупных нейронных констелляций, тогда как пВЧО отражают более локальные изменения процессов нейрональной синхронизации [13, 14]. В связи с этим зона, генерирующая пВЧО, обычно достаточно ограничена и прилежит к зоне начала приступа (ЗНП), тогда как ЗР может значительно выходить за пределы ЗНП и ЭЗ [8]. Этим объясняется высокая специфичность пВЧО как маркера ЭЗ.

Были оценены параметры диагностической эффективности исходя из данных, представленных в таблице 3. В данном исследовании специфичность методики составила 85,7 %, чувствительность — 58,3 %.

Таким образом, ЭКоГ-вч и оценка динамики индекса пВЧО в диапазоне 250–500 Гц могут дополнять традиционную методику интраоперационной ЭКоГ в диапазоне до 70 Гц, в том числе и с целью прогнозирования результатов хирургического лечения.

Выводы

1. Валидным показателем для оценки прогноза исхода хирургического лечения структурной эпилепсии является динамика индекса высокочастотной активности на пререзекционной и пострезекционной ЭКоГ-вч.

2. Специфичность методики ЭКоГ-вч, основанной на анализе динамики высокочастотной биоэлектрической активности при хирургическом удалении эпилептического очага при фокальной структурной эпилепсии, составила 85,7 %.

3. Регистрация патологических высокочастотных осцилляций у пациентов без клинических проявлений структурной эпилепсии, вероятно, отражает латентные процессы эпилептогенеза.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069–1077.
2. Lüders HO, Najm I, Nair D et al. The epileptogenic zone: general principles. *Epileptic disorder*. 2006;8(2):S1–9.
3. Cuello-Oderiz C, von Ellenrieder N, Sankhe R et al. Value of ictal and interictal epileptiform discharges and high frequency oscillations for delineating the epileptogenic zone in patients with focal cortical dysplasia. *Clin Neurophysiol*. 2018;129(6):1311–1319.
4. Arkhipova NB, Aleksandrov MV, Ulitin AYU. Localization of the epileptogenic zone based on analysis of parameters of high frequency electrocorticography. *Russian Neurosurgical Journal named after professor A.L. Polenov*. 2018;10(2):5–11. In Russian [Архипова Н.Б., Александров М.В., Улитин А.Ю. Локализация эпилептогенной зоны на основе анализа параметров высокочастотной электрокортикографии. *Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова*. 2018;10(2):5–11].
5. Sergeeva TV, Gurchin AF, Koroleva NYu et al. Combined treatment of pleomorphic xanthoastrocytoma with symptomatic temporal epilepsy diagnosed in the first trimester of pregnancy. 2015;174(5):79–81. In Russian [Сергеева Т. В., Гурчин А. Ф., Королева Н. Ю. и др. Комбинированное лечение плеоморфной ксантоастроцитомы с симптоматической височной эпилепсией, диагностированной в I триместре беременности. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2015;174(5):79–81].
6. Frauscher B, Bartolomei F, Kobayashi K et al. High-frequency oscillations: The state of clinical research. *Epilepsia*. 2017;58(8):1316–1329.

7. Jacobs J, Wu JY, Perucca P et al. Removing high-frequency oscillations: A prospective multicenter study on seizure outcome. *Neurology*. 2018;91(11):e1040–e1052.
8. Arkhipova NB, Ulitin AY, Alexandrov MV. Analysis of decreased bioelectric activity of a brain with pharmacoresistant epilepsy. 2018;2(62):76–80. In Russian [Архипова Н.Б., Улитин А.Ю., Александров М.В. Анализ высокочастотной биоэлектрической активности мозга при фармакорезистентной эпилепсии. Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. 2018;2(62):76–80].
9. Zijlmans M, Worrell GA, Dümpelmann M et al. How to record high-frequency oscillations in epilepsy: A practical guideline. *Epilepsia*. 2017;58(8):1305–1315.
10. Arkhipova N, Pavlovskaya M, Kostenko I et al. Fast ripples visual analysis of extraoperative electrocorticography in long-standing pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsia*. 2018. 59(S3): p208.
11. Roehri N, Pizzo F, Lagarde S et al. High-frequency oscillations are not better biomarkers of epileptogenic tissues than spikes. *Ann Neurol*. 2018;83(1):84–97.
12. Bragin A, Engel JJr, Staba RJ. High-frequency oscillations in epileptic brain. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(2):151–156.
13. Hamidi S, Lévesque M, Avoli M. Epileptiform synchronization and high-frequency oscillations in brain slices comprising piriform and entorhinal cortices. *Neuroscience*. 2014;281:258–268.
14. Jiruska P, Alvarado-Rojas C, Schevon CA et al. Update on the mechanisms and roles of high-frequency oscillations in seizures and epileptic disorders. *Epilepsia*. 2017;58(8):1330–1339.

Информация об авторах:

Архипова Настасья Борисовна, врач-невролог, аспирант ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., директор «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тастанбеков Малик Маратович, д.м.н., руководитель нейрохирургического отделения № 4 «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Александров Михаил Всеволодович, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической нейрофизиологии «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Arkhipova Nastasia B., MD, PhD student, Neurosurgery Department, Almazov National Medical Research Centre;

Ulitin Alexei Yu., MD, PhD, Director of Polenov Neurosurgical Institute a branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Tastanbekov Malik M., MD, PhD, Chief of Neurosurgery Department № 4, Polenov Neurosurgical Institute a branch of the Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandrov Michail V., MD, PhD, Chief of Clinical Neurophysiology Department, Polenov Neurosurgical Institute a branch of the Almazov National Medical Research Centre.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ИНВАЗИИ HELICOBACTER PYLORI: ПЕРСПЕКТИВЫ СОЗДАНИЯ ВАКЦИН

Успенский Ю. П.^{1,2}, Горбачева И. А.², Суворов А. Н.³,
Галагудза М. М.⁴, Барышникова Н. В.^{2,3}, Богданова С. А.²

Контактная информация:

Барышникова Наталья Владимировна,
ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова
Минздрава России,
ул. Льва Толстого, 6/8, Санкт-Петербург,
Россия, 197022.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Статья поступила в редакцию 21.11.2018
и принята к печати 24.12.2018.

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В статье описаны основные иммунологические нарушения, происходящие на фоне инвазии инфекции *Helicobacter pylori* (нарушения местного, клеточного и гуморального иммунитета, изменения уровня цитокинов). Представленные собственные данные об изменении уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в условиях персистенции *cagA*(+) и *cagA*(-) штаммов микроорганизма показывают, что уровень провоспалительного интерлейкина-1 β и интерлейкина-8 выше, а уровень противовоспалительного интерлейкина-4 ниже в случае инвазии *cagA*(+) штаммами. Данные исследований по созданию антихеликобактерных вакцин как средств иммунологической профилактики инфицирования *Helicobacter pylori* демонстрируют, что перспективным направлением в совершенствовании вакцин против *H. pylori* является применение эффективных мукозальных адъювантов и использование иммуностимулирующих пробиотиков во время введения вакцины или рекомбинантных полезных бактерий, экспрессирующих иммуногенные антигены *H. pylori*.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, иммунитет, интерлейкины, аллергия, вакцины.

Для цитирования: Успенский Ю.П., Горбачева И.А., Суворов А.Н. и соавт. Иммунологические изменения при инвазии *Helicobacter pylori*: перспективы создания вакцин. Трансляционная медицина. 2018;5(6): 31–40.

IMMUNOLOGICAL CHANGES IN THE INVASION OF HELICOBACTER PYLORI: PROSPECTS FOR CREATING VACCINES

Uspenskiy Y. P.^{1,2}, Gorbacheva I. A.², Suvorov A. N.³,
Galagudza M. M.⁴, Baryshnikova N. V.^{2,3}, Bogdanova S. A.²

¹Pediatric Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg,
Russia

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg,
Russia

³Science Research Institute, Saint Petersburg, Russia

⁴Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Baryshnikova Natalia V.,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical
University,
L'va Tolstogo str., 6/8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Received 21 November 2018; accepted
24 December 2018.

Abstract

In this article we wrote about main immunologic disorders in *Helicobacter pylori* infected patients (changes of local, cell and humoral immunity). We have our own data about changes of interleukins 1 β , 4 and 8 level in cagA(+) and cagA(-) *Helicobacter pylori* strains infected patients: we saw that level of proinflammatory interleukin-1 β and unterleukin-8 are higher and level of anti-inflammatory interleukin-4 are lower in patients infected cagA(+) strains of *Helicobacter pylori*. We demonstrated results of different studies about efficacy of anti-*Helicobacter pylori* vaccines as immunologic prophylaxis of this microorganism invasion: usage of mucosal adjuvants and usage of immunostimulating probiotics during vaccination have promising results.

Key words: *Helicobacter pylori*, immunity, interleukines, allergy, vaccines

For citation: Uspenskiy YP, Gorbacheva IA, Suvorov AN et al. Immunological changes in the invasion of *Helicobacter pylori*: prospects for creating vaccines. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018; 5(6): 31–40. (In Russ.)

Список сокращений:

sIgA — секроторный IgA; TLR — Toll-like рецепторы.

Актуальность изучения патогенных свойств *Helicobacter pylori* и аспектов взаимодействия микроба с организмом человека сохраняется на сегодняшний день, несмотря на более чем 35-летнюю историю его активного изучения. В ответ на инвазию микроорганизма происходит запуск многих иммунных реакций как защитных, направленных на борьбу с патогеном, так и патологических. Крайне важным является изучение иммунологических изменений, происходящих в организме хозяина при попадании микроорганизма в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), поскольку данная информация может стать существенной вехой в разработке новых подходов к лечению заболеваний, ассоции-

рованных с *H. pylori*, в частности, с помощью иммуномодулирующих воздействий и применения вакцин.

Иммунный ответ на инвазию *Helicobacter pylori*

При инвазии *H. pylori* в слизистую оболочку верхних отделов ЖКТ с преимущественной локализацией в антральном отделе желудка запускается специфический воспалительный процесс (развитие гастрита, дуоденита) с участием местных и гуморальных иммунных механизмов (фагоцитоз, бласттрансформация лимфоцитов, синтез иммуноглобулинов и др.), а также индуцируется локальный иммунный ответ, который проявляется не только в изменении уровня sIgA, но и сопровождается изменениями цитокинового (интерлейкинового) статуса.

Важное место в формировании защиты от инфекции занимают процессы фагоцитоза. В ответ на инвазию микроорганизма происходит миграция лейкоцитов и макрофагов и их проникновение через слизистую оболочку желудка, что сопровождается разрушением межклеточных контактов, высвобождением цитотоксических ферментов и свободных радикалов. Также активируются кислородзависимые бактерицидные механизмы («кислородный взрыв») [1]. В результате активации в фагоцитах ферментов миелопероксидазы и НАДФН-оксидазы происходит образование гипохлорита, супероксид-аниона и других активных форм кислорода, обладающих выраженными бактерицидными свойствами [2]. Параллельно идет опосредованный С3b- и Fc-рецепторами процесс адгезии бактерий к поверхности фагоцитов, завершающийся захватом и киллингом. Однако особенности жизнедеятельности *H. pylori* способствуют нарушению процесса фагоцитоза. Так, аммиак, образующийся под влиянием уреазы микроба, способен повреждать мембраны фагоцитов, уменьшая их активность, а уреазы может оказывать прямое ингибирующее действие на фагоцитоз [3]. Кроме того, гемагглютинины, находящиеся на поверхности мембраны *H. pylori*, тормозят процессы адгезии, что также препятствует фагоцитозу [4]. В результате происходит существенное угнетение фагоцитоза. Тем не менее, в процессе фагоцитоза макрофаги выделяют интерлейкин-1, который активирует Т-хелперы. Последние обеспечивают бласттрансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие специфические антитела, поступающие не только в кровь, но и в подслизистый слой желудка, где связываются с бактериями и нейтрализуют их токсины.

Персистенция *H. pylori* сопровождается значительным повышением концентрации регуляторных Т-клеток [5]. Отмечено, что инфицирование *H. pylori* ведет к активации Th1-типа иммунного ответа и снижению Th2-типа иммунного ответа, однако длительная персистенция бактерии активирует и Th2 клетки иммунной системы [6]. Также у пациентов с хроническими воспалительно-деструктивными заболеваниями гастродуоденальной области имеет место увеличение CD4 и CD8 Т-клеток, особенно при деструктивном воспалении.

Синтезируемые в ответ на инвазию бактерии антитела IgG, IgA, IgM, а также sIgA, играют важную роль в формировании защитных механизмов. IgG и IgM после связывания с антигеном активируют комплемент и стимулируют хемотаксис нейтрофилов. sIgA способен препятствовать адгезии микроорганизма к стенке желудка, однако при

хронической персистенции возбудителя защитная функция этого класса иммуноглобулинов оказывается недостаточной. При длительно текущем инфекционном процессе в ряде случаев иммуноглобулины не способны обеспечить полноценной иммунной защиты [7].

Ключевое значение в поддержании воспаления слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (ДПК) имеет повышение уровня провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкинов-1 β , -2, -6, -8, фактора активации нейтрофилов. Наиболее высокий уровень интерлейкинов определяется при инфицировании *cagA(+)* и *oipA* «он» штаммами *H. pylori* [8]. Уровень интерлейкина-4, наоборот, снижается, что связано с особенностями Т-клеточного ответа [9]. Формируется провоспалительный пул цитокинов, который поддерживает воспалительную реакцию в инфицированной *H. pylori* слизистой оболочке гастродуоденальной зоны. Развивающийся при этом иммунный ответ с участием в первую очередь клеточных элементов, Th1-лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов приводит к дальнейшей деструкции эпителия слизистой оболочки и не обеспечивает элиминацию *H. pylori*. Нами была проведена работа по анализу уровня интерлейкинов-1 β , -8 (провоспалительных) и интерлейкина-4 (противовоспалительного) у больных хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori* в зависимости от наличия или отсутствия гена *cagA* в геноме микроорганизма. Было обследовано 40 пациентов с хроническим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*. Всем больным была проведена фиброзофагогастродуоденоскопия для уточнения состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта и взятия биоптатов из антрального отдела желудка (2 биоптата) с целью верификации наличия *H. pylori*. Детекция микроорганизма осуществлялась с помощью быстрого уреазного теста, гистологического исследования биоптата из антрального отдела желудка и молекулярно-генетического исследования — полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением генов уреазы (*ureC*, *ureI*) и гена *cagA* с последующим разделением штаммов микроорганизма на *cagA(+)* и *cagA(-)*. Уровни интерлейкинов-1 β , -4, -8 определялись с помощью иммуноферментного анализа. В результате исследования было установлено, что ген *cagA* был выявлен у 30 пациентов [группа *cagA(+)*] и отсутствовал у 10 пациентов [группа *cagA(-)*] (рис. 1). У *cagA(+)* пациентов средний уровень интерлейкина-1- β составил 395,6 пг/мл, а у *cagA(-)* пациентов — 311,2 пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 2). Уровень интерлейкина-8 у *cagA(+)* пациентов составил 2,4 пг/мл, а у *cagA(-)* пациентов — 0,32

Рис. 1. Частота встречаемости гена *cagA* *H. pylori* у пациентов с хроническим гастритом,

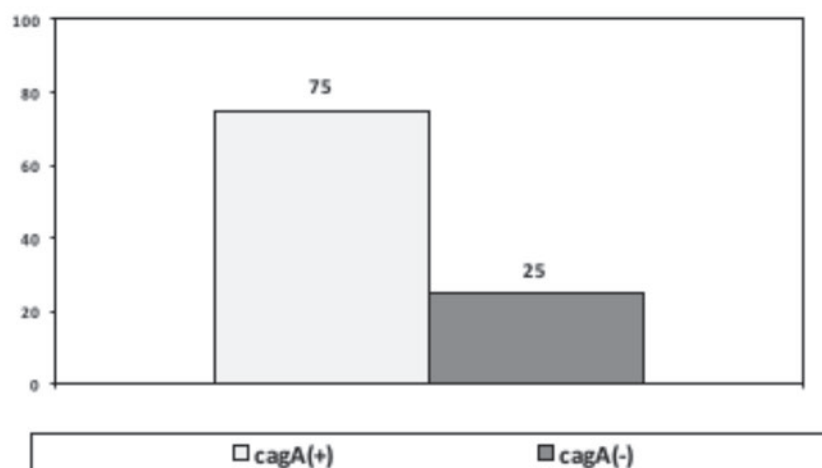
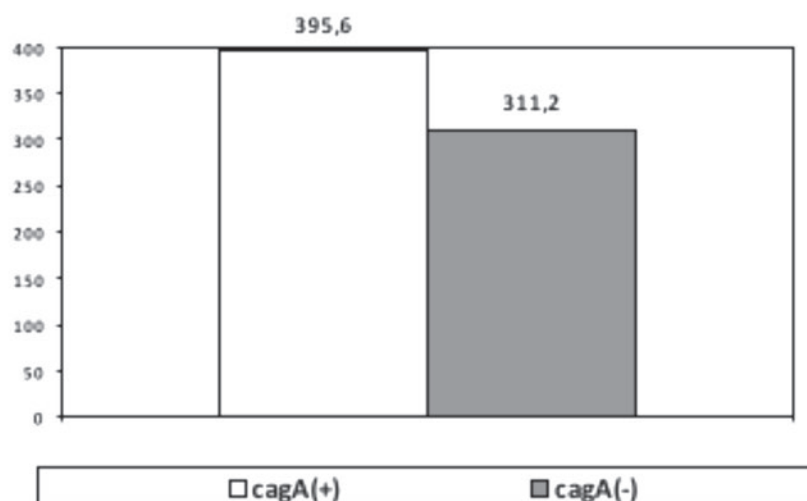


Рис. 2. Сравнение уровня интерлейкина-1β у больных, инфицированных *cagA*(+) и *cagA*(-) штаммами *H. pylori* ($p < 0,05$)



пг/мл ($p < 0,05$). Уровень интерлейкина-4 у *cagA*(+) пациентов составил 21,6 пг/мл, а у *cagA*(-) пациентов — 83,4 пг/мл ($p < 0,05$). Таким образом, было выявлено, что наличие в геноме *H. pylori* гена *cagA* сопряжено с достоверным повышением уровня провоспалительных и снижением уровня противовоспалительных интерлейкинов, что может являться дополнительным фактором развития воспаления на фоне хронического течения инфекции.

Существенная роль в патогенезе хеликобактериоза отводится малым молекулам РНК (микроРНК). *H. pylori* продуцирует собственные бактериальные малые РНК, которые могут взаимодействовать с микроРНК человека, что приводит к деградации и ингибированию трансляции и может играть роль в процессах нарушения развития, дифференцировки, а также способствовать развитию неопластических изменений в желудке [10].

На уровне рецепторных взаимосвязей механизмы развития иммунного ответа выглядят следующим образом. Считается, что активация Toll-like рецепторов (TLR) и Node-like рецепторов (NLR) в ответ на инвазию микроорганизма приводит к генерированию Th1-иммунного ответа, специфического для *H. pylori* [11]. Инфицирование микроорганизмом активирует TLR-2, -4, -5, -7, -8, -9. Основным фактором активации TLR является нейтрофил-активирующий белок *H. pylori* (NapA), который активирует TLR-2 и тем самым индуцирует выработку интерлейкина-12 и интерлейкина-23 в моноцитах, дендритных клетках и нейтрофилах. Также активация TLR-2 способствует повышению экспрессии интерлейкина-10, обладающего противовоспалительными и иммуносупрессивными эффектами, что в свою очередь снижает адаптивный иммунный ответ на инфекцию [12]. Гетерогенность

и мутации в TLR могут самостоятельно усугублять течение заболеваний. Так, мутации в TLR-9 сопряжены со снижением кислотопродукции в желудке и развитием атрофии слизистой оболочки желудка [13]. Определенная роль в распознавании микроба отводится NLR, а именно NOD1 рецепторам, активирующимся под действием пептидогликана *H. pylori* в *cag PAI* T4SS-системе и играющим роль в развитии Th1-иммунного ответа с последующим повышением выработки интерлейкинов, преимущественно интерлейкина-8 [14]. Активация Th1 клеток сопряжена также с повышением продукции фактора некроза опухоли-альфа, интерферона-гамма, интерлейкинов-17, -18 и -21, что способствует повреждению и развитию воспаления слизистой оболочки желудка [15].

Длительно существующее хроническое воспаление запускает каскад патологических реакций, приводящих к системным изменениям в организме человека, что, прежде всего, отражается на состоянии микрофлоры желудочно-кишечного тракта. Развитие же изменений микрофлоры пищеварительной трубки, в первую очередь дисбиоза кишечника, самостоятельно способствует усугублению проявлений иммунологических нарушений в результате изменения выработки бактериальных метаболитов и нейротрансмиттеров, замыкая порочный круг.

***Helicobacter pylori* и аллергические заболевания**

Предполагается три возможных патогенетических механизма, способствующих развитию аллергических реакций в условиях персистенции *H. pylori* [9]:

1. *H. pylori* взаимодействует с тучными клетками, инициируя высвобождение медиаторов.
2. *H. pylori*, выступая в качестве полноценного антигена, вызывает аллергические реакции в организме хозяина.
3. *H. pylori* снижает барьерную функцию кишечника, обуславливая поступление аллергенов в кровь за счет неполного гидролиза нутриентов.

Во многих исследованиях отмечено увеличение IgE-продуцирующих клеток у больных *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями и показано, что микроорганизм способствует повышению синтеза IgE и медиаторов аллергии в процессе воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка [16]. Развитие иммунопатологического процесса на фоне хронической персистенции инфекции способно привести как к аллергической патологии, так и к аутоиммунным реакциям в макроорганизме [17]. Так, в сыворотке больных хро-

нической рецидивирующей крапивницей и хроническим гастритом определяются как IgG и IgA, так и IgE против *H. pylori* [18]. У этих больных были выявлены две группы белков *H. pylori*, связанные с IgE антителами. В контрольных сыворотках IgE-АТ к данной группе белков *H. pylori* не были найдены. Это позволяет утверждать, что инфекция *H. pylori* способна запускать IgE иммунный ответ у больных с заболеваниями желудка и ДПК [19]. С другой стороны, в ряде больших эпидемиологических исследований установлена отрицательная корреляционная связь между инфицированием микробом и развитием таких аллергических заболеваний, как бронхиальная астма, аллергический ринит, дерматит и экзема [20, 21]. По данным Blaser M. J. и соавторов (2008), обратная связь между персистенцией бактерии и частотой встречаемости классических симптомов аллергии особенно характерна для лиц среднего возраста, инфицированных *cagA(+)* штаммами микроорганизма. Вопрос о взаимосвязи хеликобактерной инфекции и реакций гиперчувствительности анафилактического типа требует дальнейшего изучения, поскольку существует мнение о протективной роли инфекции *H. pylori* в развитии ряда атопических состояний.

***Helicobacter pylori* и аутоиммунные заболевания**

Одним из основных механизмов действия *H. pylori* на организм человека и вызывающих развитие внежелудочных, в особенности аутоиммунных, нарушений является феномен молекулярной (антигенной) мимикрии. Он относится к механизмам вирулентности микроорганизма и заключается в способности ряда микробов «копировать» антигенную структуру белков макроорганизма. В подобных случаях антитела, вырабатываемые против бактериального антигена, имитирующего какой-либо белок человека, могут атаковать и клетки макроорганизма (аутоагрессия), что приводит к усилению иммунного ответа и повреждению тканей и органов человека с развитием различных заболеваний. Спектр аутоиммунных заболеваний, в патогенезе которых определенная роль отводится хеликобактерной инфекции, достаточно широк. К ним относятся [9]:

1. Аутоиммунный гастрит в результате образования антител к H⁺K⁺АТФ-азе и перекрестной реакции Т-клеток.
2. Аутоиммунный панкреатит.
3. Первичный билиарный цирроз.
4. Заболевания глаз: увеит, блефарит.
5. Заболевания щитовидной железы: аутоиммунный тиреоидит, болезнь Грейвса.

6. Заболевания крови: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

7. Системные аутоиммунные заболевания: ревматоидный артрит, болезнь Шегрена, спондилоартропатии, грануломатоз Вегенера, болезнь Бехчета, системный склероз.

8. Сердечно-сосудистые патологии: болезнь Рейно, аутоиммунный миокардит с развитием идиопатической аритмии.

9. Неврологические расстройства: болезнь Гийена-Баррэ.

10. Заболевания кожи: буллезный пемфигоид.

Следует заметить, что масштабных исследований, посвященных проблеме взаимосвязи *H. pylori* и аутоиммунных заболеваний, не проводилось, поэтому требуется дальнейшее более углубленное изучение этого вопроса для формирования представлений о патогенезе данной группы заболеваний.

Иммуномодуляторы в комплексной терапии *Helicobacter pylori*-ассоциированных заболеваний

Среди факторов риска развития *H. pylori*-ассоциированных заболеваний особое место отдается снижению иммунной защиты организма человека, на фоне которой происходит подавление сопротивляемости макроорганизма экзо- и эндогенным факторам. Кроме того, происходит формирование вторичного иммунодефицита вследствие длительной персистенции *H. pylori*. Следовательно, изучение эффективности и целесообразности использования лекарств, влияющих на иммунитет, в лечении хеликобактериоза является актуальным. В ряде исследований установлено, что дополнительное назначение некоторых иммуномодуляторов (препараты нуклеиновых кислот, эхинацеи, глутамиламид) к стандартной схеме эрадикационной терапии повышает процент эффективной эрадикации. По-видимому, это связано со стимуляцией местной иммунологической защиты (повышение выработки лизоцима) и с положительным влиянием препаратов на показатели клеточного и гуморального иммунитета [22].

Перспективы создания вакцин против *Helicobacter pylori*

Стандартная эрадикационная терапия с использованием антисекреторных препаратов и антибиотиков имеет ряд недостатков, среди которых основными являются формирование антибиотикорезистентности и развитие побочных эффектов (горечь во рту, дисбиотические реакции, антибиотик-ассоциированная диарея и др.) [23]. В связи с этим не прекращаются попытки создания вак-

цины против *H. pylori*, успешное внедрение которой в широкую медицинскую практику может кардинальным образом изменить подход к ведению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями [24]. Предположительно, процесс повышения содержания иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке желудка на ранних этапах патогенеза хеликобактериоза приводит к истощению механизмов защиты и диктует необходимость стимуляции выработки факторов защиты посредством иммунизации (иммунизационно-стимулированной защиты) [25]. При вакцинации развивается не только специфический иммунный ответ за счет выработки антител, но и клеточный и гуморальный ответ, что должно обеспечивать полноценную защиту от *H. pylori*. Определенные сложности при разработке вакцин связаны с высокой изменчивостью возбудителя и низкой иммуногенностью его антигенов. Современный этап изучения проблемы (2010–2017) характеризуется: а) изменением акцента с терапевтической на превентивную иммунизацию, в связи с чем в первую очередь вакцина разрабатывается для детей, б) введением большей когорте пациентов детского возраста, в) применением новых мукозальных адьювантов. Согласно данным ряда работ, наиболее эффективными путями введения вакцины являются внутримышечный и интраназальный, менее эффективны — интрагастральный и ректальный [9].

Данные экспериментальных исследований по разработке антихеликобактерных вакцин

В качестве антигенов для иммунизации против *H. pylori* предлагались некоторые факторы, вовлеченные в патогенетические механизмы развития хеликобактериоза: VacA, CagA, NapA, BabA, SabA и уреазы [26]. Использование вакцин на основе этих белков являлось эффективным в профилактике экспериментального инфицирования у животных [27]. Использование очищенных антигенов микроба успешно индуцирует защитные механизмы для борьбы с инфекцией, что продемонстрировано в исследованиях на животных (профилактических и лечебных протоколах) [28]. Ассоциация двух или трех антигенов может вызвать более сильный иммунный ответ, чем использование одного антигена. У мышей вакцинный препарат, состоящий из HspA и субъединицы В уреазы, индуцировал более высокий уровень защиты, чем любой из указанных антигенов отдельно [29]. Комбинация уреазы и цитотоксина VacA у мышей, зараженных *H. pylori*, также оказалась высокоэффективной. Уреазы является наиболее перспективным кандидатом,

и ее ценность в качестве вакцинного антигена была подтверждена многочисленными исследованиями на мышах, хорьках и нечеловекообразных приматах [9, 30, 31]. Уреаза обеспечивала защиту от инфекции *Helicobacter pylori* при использовании либо в виде нативного белка, либо в виде ферментативно неактивного рекомбинантного белка. Кроме того, терапевтический эффект иммунизации слизистой оболочки также наблюдался у мышей после введения лизатов цитотоксинов *H. felis* и *H. pylori* [32].

Подтверждена эффективность ДНК-вакцин у мышей с помощью вакцины на основе субъединицы В уреазы [33]. Также доказано снижение вероятности развития гастрита, индуцированного *H. pylori*, у мышей после введения ДНК-вакцины, кодирующей белок теплового шока микроорганизма [34].

Потенциальными преимуществами ДНК-вакцин являются простота приготовления и использования (могут использоваться вместе с едой), температурная стабильность и стимуляция цитотоксического Т-клеточного ответа, что важно для лечения и профилактики хеликобактериоза [35]. Механизмы активности ДНК-вакцин изучены недостаточно. Теоретически они безопасны, но не следует забывать о том, что интеграция ДНК в клетки макроорганизма может способствовать развитию анти-ДНК-аутоиммунной реакции.

Ключ к повышению эффективности вакцин против *H. pylori* заключается в поиске эффективных мукозальных адъювантов. Nedrud J. G. и соавторы (2013) [36] провели исследование, демонстрирующее что СТА1-DD, дериват холерного токсина, не только безопасный, но и крайне эффективный мукозальный адъювант при интраназальном пути введения. Chionh Y. T. и соавторы (2014) [37] показали работу мукозальных адъювантов в серии экспериментов, используя в вакцине против *H. pylori* в качестве адъюванта белки теплового шока. При введении через респираторный тракт данная вакцина не только стимулировала выработку мукозальных антител, но и обеспечивала защиту в отношении уменьшения выраженности постиммунизационного воспаления. Sjökvist Ottsjö L. и соавторы (2013) [38] исследовали возможности создания вакцины против *H. pylori*, используя нетоксичный мутант токсина *E. coli* (R192G/L211A) (dm2T) в качестве мукозального адъюванта. Zhang H. X. и соавторы (2014) [39] исследовали возможности рекомбинантного *Lactococcus lactis*, содержащего антиген UreB *H. pylori* и интерлейкин-2 в отношении стимуляции выработки антиурезных антител у мышей.

Крайне актуальным и перспективным направлением также является разработка многокомпонентных вакцин, применение которых может обеспечить более высокую эффективность вакцинации [40].

Данные клинических исследований по разработке антихеликобактерных вакцин

Большинство разработанных антихеликобактерных вакцин прошли или проходят испытания только на животных, однако уже существует опыт применения вакцин против *H. pylori* у людей. Существуют данные в отношении перорального назначения здоровым добровольцам рекомбинантной *Salmonella* Ty21a (аттенуированная вакцина, разрешенная для использования у людей против *Salmonella* spp.), экспрессирующей субъединицу А уреазы, которые показали, что препарат хорошо переносится, но не обеспечивает полноценной защиты против инфекции [41].

Многообещающим исследованием считается работа Malfertheiner P. и соавторов (2008), в которой изучали безопасность и иммуногенетику вакцины для внутримышечного введения, содержащей рекомбинантные VacA, CagA и NapA на гидроксиде алюминия, у 57 здоровых *H. pylori*-отрицательных добровольцев в рандомизированном слепом исследовании первой фазы с различными сроками и дозировками вакцины. Лица, прошедшие вакцинацию, находились под наблюдением в течение 5 месяцев, 36 испытуемым проводилась ревакцинация через 18-24 месяца после первичной вакцинации. В результате установлено, что при всех вариантах иммунизации имела место выработка специфического IgG и активация клеточного ответа в отношении одного или двух белков, а в 86 % случаев — всех трех антигенов. При этом число побочных эффектов было мало [42].

Одним из наиболее интересных исследований возможности применения вакцин против *H. pylori* у людей является двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование Zeng M. и соавторов (2015), в котором в качестве первичной конечной точки оценивалась частота встречаемости инфекции *H. pylori* через год после вакцинации здоровых детей (6–15 лет), ранее не инфицированных данным микроорганизмом. 4464 ребенка в период с декабря 2004 по март 2005 года были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы вакцина (n = 2232) : плацебо (n = 2232), из которых 4403 прошли полный трехкратный курс вакцинации. В результате исследования было выявлено, что в течение первого года наблюдения имело место 64 случая первичного заражения микроорга-

низмом: 14 случаев в группе вакцины и 50 случаев в группе плацебо. Была рассчитана эффективность вакцины, которая составила 71,8 % (95 % CI 48,2–85,6). 157 (7 %) участников из группы вакцины и 161 (7 %) участник из группы плацебо имели побочные нежелательные реакции, при этом серьезные нежелательные реакции (не связанные с приемом вакцины) были зарегистрированы у пяти (< 1 %) испытуемых из группы вакцины и у семи (< 1 %) — в группе плацебо. На основании проведенного исследования было сделано заключение, что пероральная рекомбинантная вакцина против *H. pylori* является эффективной, безопасной и иммуногенной у *H. pylori*-негативных детей. Однако необходимо дальнейшее длительное наблюдение для подтверждения защитной роли вакцины против *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [43].

К сожалению, вакцины, которая могла бы быть рекомендована к использованию в рутинной практике у человека, пока не существует, несмотря на более чем 30-летнюю историю их создания и большое количество примеров эффективности вакцин у животных. Механизмы действия вакцин у животных и человека ясны недостаточно и нуждаются в дальнейшем уточнении. На сегодняшний день перспективным направлением в совершенствовании вакцин против *H. pylori* является применение эффективных мукозальных адьювантов и использование иммуностимулирующих пробиотиков во время введения вакцины или рекомбинантных полезных бактерий, экспрессирующих иммуногенные антигены *H. pylori*. Не следует забывать, что побочные эффекты вакцинации против *H. pylori* еще не полностью изучены, что также требует совершенствования методов создания вакцин.

В заключение следует отметить, что иммунологические изменения, происходящие в организме человека при инвазии *H. pylori*, сложны и многообразны. Работы по изучению возможных механизмов влияния на звенья иммунологической защиты от возбудителя могут стать фундаментом для создания безопасных, адресно действующих и высокоэффективных альтернативных способов эрадикации возбудителя, что будет способствовать повышению эффективности лечения таких заболеваний как язвенная болезнь, хронический гастрит, а также обеспечить профилактику развития рака желудка [44, 45].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Mayanskiy AN, Mayanskiy DN. Essays on the neutrophil and macrophage. Novosibirsk: izdatel'stvo "Nauka", 1989. p. 344. In Russian [Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. с. 344].
2. Novikov DK, Novikova VI. Immune status assessment. M.: Vitebskiy medinstitut, 1996. p. 282. In Russian [Новиков Д.К., Новикова В.И. Оценка иммунного статуса. М.: Витебский мединститут, 1996. с. 282].
3. Makristathis A, Rokita E, Labigne A. et al. Highly significant role of *Helicobacter pylori* urease in phagocytosis and production of oxygen metabolites by human granulocytes. *J Infect Dis.* 1998; 177(3):803–806.
4. Pimanov SI. Esophagitis, gastritis and peptic ulcer: a guide for doctors. N. Novgorod: izdatel'stvo NGMA, 2000. p. 386. In Russian [Пиманов С.И. Эзофагит, гастрит и язвенная болезнь: Рук. для врачей. Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2000. с. 376].
5. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut.* 2008;57(5):561–567.
6. Cardoso CR, Teixeira G, Provinciatio PR et al. Modulation of mucosal immunity in a murine model of food-induced intestinal inflammation. *Clin Exp Allergy.* 2008;38(2):338–349.
7. Chernin VV. Peptic ulcer, chronic gastritis and esophagitis in terms of dysbiosis esophagogastroduodenal area. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2006;3:68–69. In Russian [Чернин В.В. Язвенная болезнь, хронический гастрит и эзофагит в аспекте дисбактериоза эзофагогастродуоденальной зоны. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008;3:68–69].
8. Dubcova EA. Some immunological aspects of ulceration. *Experimental and clinical gastroenterology J.* 2002; 4: 9–14. In Russian [Дубцова Е.А. Некоторые иммунологические аспекты язвообразования. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2002;4:9–14].
9. Uspenskiy YP, Suvorov AN, Baryshnikova NV. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. SPb.: InformMed, 2011. p. 572. In Russian [Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб: ИнформМед, 2011. с. 572].
10. Sharma CM, Hoffmann S, Darfeuille F et al. The primary transcriptome of the major human pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature.* 2010;464(7286):250–255.
11. D'Elis MM, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter.* 2009;14(1): 21–28.
12. Izcue A, Coombes JL, Powrie F. Regulatory T cells suppress systemic and mucosal immune activation to control intestinal inflammation. *Immunol Rev.* 2006; 212: 256–271.
13. Aebischer T, Meyer TF, Andersen LP. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter*. *Helicobacter.* 2010;15(1):21–28.
14. Kaparakis M, Philpott DJ, Ferrero RL. Mammalian NLR proteins; discriminating foe from friend. *Immunol Cell Biol.* 2007;85(6):495–502.
15. Amedei A, Cappon A, Codolo G et al. The neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* promotes Th1 immune responses. *J Clin Invest.* 2006;116(4):1092–1101.
16. Magen E, Mishal J, Schlesinger M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* infection equally improves chronic

- urticaria with positive and negative autologous serum skin test. *Helicobacter*. 2007;12(5):567–571.
17. Berezhnaya NM, Chehun VF, Sepiashvili RI. Eosinophils, basophils and immunoglobulin E in antitumor protection. *Allergy and immunology*. 2005;6(1):38–49. In Russian [Бережная Н.М., Чехун В.Ф., Сепиашвили Р.И. Эозинофилы, базофилы и иммуноглобулин Е в противоопухолевой защите. *Аллергология и иммунология*. 2005;6(1):38–49].
 18. Maloy KJ. Induction and regulation of inflammatory bowel disease in immunodeficient mice by distinct CD4+ T-cell subsets. *Methods Mol Biol*. 2007;380:327–335.
 19. Lazebnik LB, Chernuckaya SP, Gervazieva VB et al. The role of *H. pylori* in the development of allergic diseases in patients with lesions of the stomach and duodenum. *Therapeutic archive*. 2008;80(12):63–66. In Russian [Лазебник Л.В., Чернуцкая С.П., Гervазиева В.Б. и др. Роль *H. pylori* в развитии аллергических заболеваний у больных с поражением желудка и двенадцатиперстной кишки. *Терапевтический архив*. 2008;80(12):63–66].
 20. Imamura S, Sugimoto M, Kanemasa K et al. Inverse association between *Helicobacter pylori* infection and allergic rhinitis in young Japanese. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010;25 (7):1244–1249.
 21. Chen Y, Blaser MJ. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):821–827.
 22. Sokolova NN, Kuzin VB, Dugina VV et al. Study of the effect of Derinat and licopid on the eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic ulcer disease of the stomach and duodenum. *Medical almanac*. 2011;2(15):188–190. In Russian [Соколова Н.Н., Кузин В.Б., Дугина В.В. и др. Исследование влияния дерината и ликопида на эрадикацию *Helicobacter pylori* у больных хронической язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. *Медицинский альманах*. 2011;2(15):188–190].
 23. Tkachenko EI, Uspenskiy YP, Baryshnikova NV. Optimization of treatment of diseases associated with *Helicobacter pylori*. *Doctor*. 2012;1:36–38. In Russian [Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Оптимизация лечения заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*. *Врач*. 2012; 1: 36–38].
 24. Aebischer T, Schmitt A, Walduck AK et al. *Helicobacter pylori* vaccine development: facing the challenge. *Int J Med Microbiol*. 2005;295(5):343–353.
 25. Shi T, Liu WZ, Gao F et al. Intranasal CpG-oligodeoxynucleotide is a potent adjuvant of vaccine against *Helicobacter pylori*, and T helper 1 type response and interferon-gamma correlate with the protection. *Helicobacter*. 2005;10(1):71–79.
 26. Baryshnikova NV, Suvorov AN, Tkachenko EI et al. The role of genetic features of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of diseases of the digestive system: from theory to practice. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2009; 1: 12–19. In Russian [Барышникова Н.В., Суворов А.Н., Ткаченко Е.И. и др. Роль генетических особенностей *Helicobacter pylori* в патогенезе заболеваний органов пищеварения: от теории к практике. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;1:12–19].
 27. Del Giudice G, Covacci A, Telford JL et al. The design of vaccines against *Helicobacter pylori* and their development. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:523–563.
 28. Vorobjova T, Watanabe T, Chiba T. *Helicobacter pylori* immunology and vaccines. *Helicobacter*. 2008;13(1):18–22.
 29. Ferrero RL, Thiberge JM, Kansau I et al. The GroES homolog of *Helicobacter pylori* confers protective immunity against mucosal infection in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(14):6499–6503.
 30. Cuenca R, Blanchard TG, Czinn SJ et al. Therapeutic immunization against *Helicobacter mustelae* in naturally infected ferrets. *Gastroenterology*. 1996;110(6):1770–1775.
 31. Stadlander CT, Gangemi JD, Khanolkar SS et al. Immunogenicity and safety of recombinant *Helicobacter pylori* urease in a nonhuman primate. *Dig Dis Sci*. 1996;41(9):1853–1862.
 32. Michetti P, Corthésy-Theulaz I, Davin C et al. Immunization of BALB/c mice against *Helicobacter felis* infection with *Helicobacter pylori* urease. *Gastroenterology*. 1994;107(4):1002–1011.
 33. Smythies LE, Novak MJ, Waites KB et al. Poliovirus replicons encoding the B subunit of *Helicobacter pylori* urease protect mice against *H. pylori* infection. *Vaccine*. 2005;23(7):901–909.
 34. Todoroki I, Joh T, Watanabe K et al. Suppressive effects of DNA vaccines encoding heat shock protein on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;277(1):159–163.
 35. D’Elios MM, Andersen LP. *Helicobacter pylori* inflammation, immunity, and vaccines. 2007;12(1):15–19.
 36. Nedrud JG, Bagheri N, Schön K et al. Subcomponent vaccine based on CTA1-DD adjuvant with incorporated UreB class II peptides stimulates protective *Helicobacter pylori* immunity. *PLoS One*. 2013;8(12):e83321.
 37. Chionh YT, Arulmuruganar A, Venditti E et al. Heat shock protein complex vaccination induces protection against *Helicobacter pylori* without exogenous adjuvant. *Vaccine*. 2014;32(20):2350–2358.
 38. Sjökvist Ottsjö L, Flach CF, Clements J et al. A double mutant heat-labile toxin from *Escherichia coli*, LT (R192G/L211A), is an effective mucosal adjuvant for vaccination against *Helicobacter pylori* infection. *Infect Immun*. 2013;81(5):1532–1540.
 39. Zhang HX, Qiu YY, Zhao YH et al. Immunogenicity of oral vaccination with *Lactococcus lactis* derived vaccine candidate antigen (UreB) of *Helicobacter pylori* fused with the human interleukin 2 as adjuvant. *Mol Cell Probes*. 2014;28(1):25–30.
 40. Anderl F, Gerhard M. *Helicobacter pylori* vaccination: is there a path to protection? *World J Gastroenterol*. 2014;20(34):11939–11949.
 41. Aebischer T, Bumann D, Epple HJ et al. Correlation of T cell response and bacterial clearance in human volunteers challenged with *Helicobacter pylori* revealed by randomised controlled vaccination with Ty21a-based *Salmonella* vaccines. *Gut*. 2008;57(8):1065–1072.
 42. Malfetheriner P, Schultze V, Rosenkranz B et al. Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology*. 2008;135:787–795.
 43. Zeng M, Mao XH, Li JX et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2015;386(10002):1457–1464.

44. Uspenskiy YP, Baryshnikova NV. Functional dyspepsia and chronic gastritis. *Pediatrician*. 2018;9(1):77–83. In Russian [Успенский Ю.П., Барышникова Н.В. Функциональная диспепсия и хронический гастрит. *Педиатр*. 2018; 9(1) :77–83].

45. Gurova MM, Uspenskiy YP. Intellectual characteristics of adolescent children with chronic gastroduodenitis. *Pediatrician*. 2017;8(3):15–22. In Russian [Гурова М.М., Успенский Ю.П. Интеллектуальные характеристики детей подросткового возраста с хроническими гастродуоденитами. *Педиатр*. 2017; 8(3):15–22].

Информация об авторах:

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени Вальдмана, СПбГПМУ, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени И. П. Павлова;

Горбачева Ирина Анатольевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени И. П. Павлова;

Суворов Александр Николаевич, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, руководитель отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Галагудза Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д.м.н., проф., директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени И. П. Павлова, научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБНУ «ИЭМ»;

Богданова Серафима Алексеевна, клинический ординатор, кафедра внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ имени И. П. Павлова.

Author information:

Uspenskiy Yury P., MD, Doctor of Science, Professor, Head of faculty therapy department named after Valdman Pediatric Saint Petersburg State Medical University, Professor of internal diseases department of stomatological faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Gorbacheva Irina A., MD, Doctor of Science, Professor, Head of internal diseases department of stomatological faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Suvorov Alexander N., Associate of the Russian Academy of Science, MD, PhD, Professor, Head of Molecular microbiology department of the Institute of Experimental Medicine;

Galagudza Mikhail M., Associate of the Russian Academy of Science MD, PhD, Professor, Head of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Baryshnikova Natalia V., MD, PhD, Associate Professor of internal diseases department of stomatological faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Science Employer of Molecular microbiology department of the Institute of Experimental Medicine;

Bogdanova Serafima A., Clinical Ordinator of internal diseases department of stomatological faculty of Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

УМЕНЬШЕНИЕ АКТИВНОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ СИЛИКОНА С АДСОРБИРОВАННЫМИ МУЛЬТИПОТЕНТНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ

Майборodin И. В.¹, Михеева Т. В.¹, Кузькин С. А.²,
Кадырова А. И.¹, Майбородина В. И.², Шевела А. И.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

² Институт молекулярной патологии и патоморфологии ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Новосибирск, Россия

Контактная информация:
Майборodin Игорь Валентинович,
ИХБФМ СО РАН, Центр новых
медицинских технологий,
пр-т. акад. Лаврентьева, Новосибирск,
Россия, 8630090.
E-mail: imai@mail.ru

Статья поступила в редакцию 14.11.2018
и принята к печати 13.12.2018.

Резюме

Актуальность. Широкое распространение клеточных технологий рано или поздно неизбежно приведет к введению мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) или их экзосом лицам, имеющим в организме имплантированные искусственные материалы, приживление которых сопровождается сначала острым, а затем хроническим воспалением, очень часто приобретающим гранулематозный характер. Снижение активности воспалительной реакции теоретически может улучшить результаты имплантации.

Цель. Изучить результаты влияния аутологичных ММСК костномозгового происхождения (АММСККП), адсорбированных на силиконе, на воспалительный процесс, сопровождающий имплантацию этого полимера в эксперименте.

Материалы и методы. Методом световой микроскопии изучали в разные сроки состояние тканей вокруг имплантированного силикона с адсорбированными АММСККП.

Результаты. После имплантации силикона с адсорбированными АММСККП, по сравнению с результатами внедрения этого материала без использования клеточных технологий, вокруг инкапсулированного полимера образуется меньший объем рыхлой волокнистой соединительной ткани. В этой соединительной ткани после использования АММСККП через 2 недели ниже абсолютное число всех клеточных элементов, а в течение 1–2 недель — процент и численная плотность нейтрофилов. Наоборот, относительное количество эритроцитов на 1–2 неделях и макрофагов на 1–3 неделях в условиях применения АММСККП были больше.

Заключение. Меньший объем рыхлой волокнистой соединительной ткани и снижение выраженности клеточной инфильтрации, в частности количества нейтрофилов, вокруг имплантированного с АММСККП силикона, указывают на снижение активности воспалительной реакции в результате применения клеточных технологий, более быстрое очищение послеоперационной раны от детрита, успешность репаративных процессов и создание условий для интеграции инородных тел в организме.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, силикон, воспаление, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги, эритроциты, интеграция инородного тела.

Для цитирования: Майборodin И.В., Михеева Т.В., Кузькин С.А. и соавт. Уменьшение активности воспалительного процесса после имплантации силикона с адсорбированными мультипотентными стромальными клетками. *Трансляционная медицина.* 2018;5(6): 41–50.

////////////////////////////////////
**DECREASE IN ACTIVITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS
AFTER IMPLANTATION OF SILICONE WITH ADSORBED
MULTIPOTENT STROMAL CELLS**

**Maiborodin I. V.¹, Mikheeva T. V.¹, Kuzkin S. A.², Kadyrova A. I.¹,
Maiborodina V. I.², Shevela A. I.¹**

¹ Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch, Novosibirsk, Russia

² Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine”, Novosibirsk, Russia

Corresponding author:

Maiborodin Igor V.,
Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch,
Acad. Lavrentieva avenue, Novosibirsk, Russia
E-mail: imai@mail.ru

Received 13 November 2018; accepted 03 December 2018.

////////////////////////////////////
Abstract

Background. The wide spread of cellular technologies will sooner or later lead inevitably to the introduction of MMSC or their exosomes to patients who have implanted artificial materials in their organism. The engraftment of foreign bodies is accompanied first by acute and then chronic inflammation, very often acquiring a granulomatous character. A decrease in the activity of the inflammatory response can theoretically improve the results of implantation.

Objective. To study the results of the influence of autologous MMSC of bone marrow origin (AMMSCBMO) adsorbed on silicone, on the inflammatory process that accompanies the implantation of this polymer in the experiment.

Design and methods. In different times, the condition of tissues around the implanted silicone with adsorbed AMMSCBMO was studied by method of light microscopy.

Results. After the implantation of silicone with adsorbed AMMSCBMO, as compared with the results of the introduction of this material without use of cellular technologies, a smaller volume of loose fibrous connective tissue is formed around the encapsulated polymer. In this connective tissue after AMMSCBMO use the absolute number of all cells is lower in 2 weeks, and the percentage and numerical density of neutrophils — within 1–2 weeks. On the contrary, the relative number of erythrocytes within 1–2 weeks and macrophages at 1–3 weeks under the conditions of AMMSCBMO use were greater.

Conclusion. A smaller volume of loose fibrous connective tissue and a decrease in the severity of cellular infiltration, in particular, the number of neutrophils, around the implanted silicone with AMMSCBMO indicates a decrease in the activity of the inflammatory reaction as a result of the use of cellular technologies, more rapid cleansing of postoperative wound from debris, the success of reparative processes and the creation of conditions for the integration of a foreign bodies into the organism.

Key words: multipotent mesenchymal stromal cells, silicone, inflammation, neutrophils, lymphocytes, macrophages, erythrocytes, foreign body integration.

*For citation: Maiborodin IV, Mikheeva TV, Kuzkin SA et al. Decrease in activity of the inflammatory process after implantation of silicone with adsorbed multipotent stromal cells. *Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine*. 2018;5(6): 41–50.*

Список сокращений:

АММСККП — аутологичные мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки костномозгового происхождения; ММСК — мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки.

Введение

За прошедший период мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) были выделены из многочисленных тканей, эти клеточные элементы обладают терапевтической пластичностью и низкой иммуногенностью ввиду способности модулировать иммунитет и стимулировать репарацию, оба эти свойства являются решающими для эффективной клеточной иммунотерапии. ММСК воздействуют на функции важнейших иммуннокомпетентных клеток, участвующих в определении и элиминации алло- и аутоантигенов, в том числе антиген-презентирующих клеток, Т- и В-клеток и натуральных киллерных клеток, что может являться потенциальным средством влияния на различные иммунологические нарушения. Взаимодействие с клеточными элементами систем врожденного и адаптивного иммунитета возможно через прямое взаимодействие ММСК с клетками или посредством секреции определенных цитокинов [1–5].

В настоящее время постоянно расширяется применение различных имплантатов, внедряемых в разные ткани с косметической и лечебной целью, а приживление инородных тел сопровождается сначала острым, а затем хроническим воспалением, очень часто приобретающим гранулематозный характер. Частое использование клеточных технологий рано или поздно неизбежно приведет к введению ММСК лицам, имеющим в организме имплантированные искусственные материалы. Снижение активности воспалительной реакции теоретически может улучшить результаты имплантации. В связи с вышеизложенным была поставлена **цель исследования:** изучить результаты влияния аутологичных ММСК костномозгового происхождения (АММСККП), адсорбированных на силиконе, на воспалительный процесс, сопровождающий имплантацию этого полимера в эксперименте.

Материалы и методы

В экспериментах были использованы самцы крыс линии Wag весом 180–200 г и возрастом 6 месяцев. Все исследования проводили с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных», все манипуляции осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом.

Имплантацию в эксперименте моделировали внедрением под кожу в области правой лопатки плоского фрагмента размером 1 x 1 см стерильной оболочки силиконового имплантата с текстурированной поверхностью E. S. 107K Cristalline Paragel Komuro фирмы Eurosilicone (Франция). Барьерный слой оболочки «Nusil» имеет толщину ≥ 800 мкм со способностью к растяжению $> 500\%$. Область лопатки была выбрана вследствие того, что здесь достаточно выраженная подкожная клетчатка сочетается с легкостью доступа, кроме того, далее животное не сможет преждевременно избавиться от швов.

АММСККП получали и культивировали в соответствии с нашими прошлыми работами [6–10]. Имплантируемый силикон непосредственно перед операцией стерилизовали в пароформалиновой камере вместе с хирургическим инструментарием. Стерильный фрагмент полимера погружали в суспензию АММСККП на 2 часа для пассивной адсорбции в связи с тем, что живые клетки, как и клетки перевиваемых клеточных культур, прикрепляются к любому твердому субстрату [11, 12].

Под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной при соблюдении правил асептики и антисептики после обработки кожи спиртом скальпелем с одноразовым сменным лезвием производили разрез кожи длиной 1,5–2 см на спине животного между лопатками. Тупым способом под кожей формировали канал длиной не менее 2 см от места разреза в сторону правой лопатки. В этот канал вводили стерильный фрагмент оболочки силиконового маммоимплантата, затем послойно ушивали рану непрерывными викриловыми швами и снова обрабатывали кожу спиртом. В качестве контроля использовали животных с имплантацией силикона без адсорбции АММСККП. В каждой группе было 12 животных. Животных выводили из эксперимента через 1, 2, 3 и 4 недели после имплантации. Всего использовано 96 крыс.

Биоптированный силикон вместе с окружающими тканям фиксировали в 4 % растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 часов, обезвоживали в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в гистопласт. Гистологические срезы толщиной 5–7 мкм изучали при увеличении световым микроскопом Axioimager M1 (Zeiss, Германия) до 1200 раз.

Для исследования структурной организации тканей вокруг силикона проводили измерения изображений, полученных при помощи цифровой видеокамеры микроскопа, на экране компьютера с использованием программного обеспечения морфологического модуля Axiovision (Zeiss, Германия). При использовании объектива с увеличением x10

для определения объема тканей вокруг имплантированного полимера конечная площадь тестового прямоугольника была равна $5,6 \times 10^6$ мкм² (стороны 2800×2000 мкм), при подсчете клеток (применение объектива с увеличением $\times 40$) — $8,75 \times 10^4$ мкм² (стороны 350×250 мкм). С каждого среза проводили 3–5 измерений в связи с рекомендациями, что для рандомизированного исследования достаточно 3 срезов [13]. На случайных срезах через силикон с окружающими тканями определяли толщину рыхлой волокнистой соединительной ткани вокруг капсулы с имплантированным полимером, численную плотность всех клеточных элементов на площади 10^5 мкм² и процент отдельных клеток (лимфоцитов, нейтрофилов, эритроцитов и макрофагов) от всего количества.

Статистическую обработку результатов проводили на прикладной статистической программе MS Excel 7.0 (Microsoft, USA), получали среднее арифметическое и стандартное отклонение. Достоверность различий сравниваемых средних величин определяли на основании критерия Стьюдента. Достоверным считали различие между сравниваемыми рядами с уровнем доверительной вероятности 95 % и выше. При расчетах учитывали, что распределение исследуемых признаков было близким к нормальному.

Результаты

На все сроки после имплантации, независимо от адсорбции АММСККП, силикон был окружен толстой капсулой с гиперемизированными сосудами, которая была плотно спаяна с окружающими тканями. Макроскопически капсула имела яркий красный цвет, микроскопически на все сроки наблюдения, даже через 1 неделю после имплантации, состояла из плотной волокнистой соединительной ткани с малым числом сосудов и клеточных элементов.

Сама капсула вокруг полимера была заключена в широкий массив рыхлой волокнистой соединительной ткани, содержащей множество мелких гиперемизированных кровеносных сосудов, фибробластов, различных лейкоцитов и лейкоцитарных инфильтратов. Ширина этой ткани через 1 неделю после хирургического вмешательства без использования АММСККП была больше на 48,2 %; в 3,7 и 29,2 раза соответственно относительно состояния на 2, 3 и 4 неделях после операции. При этом на 2 неделе величина значения этого показателя была выше в 2,5 и 19,7 раза соответственно по сравнению с данными через 3 и 4 недели. Объем такой ткани к 3 неделе был больше в 8 раз, чем на 4 неделе (табл. 1, рис. 1).

Слой рыхлой волокнистой соединительной ткани спустя 1 неделю после операции с использова-

нием АММСККП был больше на 50,3; 51,1 и 60,5 % соответственно относительно состояния на 2, 3 и 4 неделях после операции. На 2 неделе величина значения этого показателя была выше в 2,6 и 14,7 раза соответственно по сравнению с данными через 3 и 4 недели. Объем такой ткани к 3 неделе был больше в 5,6 раза, чем на 4 неделе (табл. 2, рис. 1). При этом толщина этой ткани на 1, 2 и 3 неделях после имплантации силикона с АММСККП на поверхности была меньше на 47,5; 24,3 и 27,4 % соответственно, чем после внедрения этого материала без использования АММСККП (табл. 1, 2; рис. 1).

Численная плотность всех клеточных элементов в рыхлой волокнистой соединительной ткани вокруг капсулы, изолирующей внедренный полимер, спустя 1 неделю после имплантации без применения АММСККП была больше на 35,7; 91,9 и 91,9 % соответственно относительно состояния на 2, 3 и 4 неделях после операции (табл. 1, рис. 1).

Абсолютное число всех клеток спустя 1 неделю после имплантации силикона с адсорбированными АММСККП было больше на 75; 72,8 и 72,8 %, соответственно относительно состояния на 2, 3 и 4 неделях после операции (табл. 2, рис. 1). При этом к 2 неделе величина значения этого показателя после имплантации полимера с АММСККП была ниже на 46,2 %, чем после внедрения этого материала без АММСККП (табл. 1, 2; рис. 1).

Относительное количество лимфоцитов на 2, 3 и 4 неделях после имплантации силикона без адсорбированных АММСККП было больше в 2,9; 3,6 и 3,7 раза соответственно по сравнению с состоянием на 1 неделе. При этом на 2 неделе величина значения этого показателя была выше на 27,3 и 28,9 % соответственно по сравнению с данными через 3 и 4 недели. Содержание лимфоцитов на единице площади среза на 2 неделе возросло в 2,1 раза относительно 1 недели (табл. 1).

Процент лимфоцитов на 2, 3 и 4 неделях после имплантации силикона с адсорбированными АММСККП было больше в 3,1; 3,6 и 3,6 раза соответственно по сравнению с состоянием на 1 неделе. Численная плотность лимфоцитов на 3 и 4 неделях возросла в 2,1 раза относительно 1 недели (табл. 2).

Относительное число нейтрофилов спустя 1 неделю после имплантации без использования АММСККП было больше в 2,1; 4,1 и 6,8 раза соответственно относительно состояния на 2, 3 и 4 неделях после операции. При этом на 2 неделе величина значения этого показателя была выше на 94 % и в 3,2 раза также соответственно по сравнению с данными через 3 и 4 недели. Нейтрофилов к 3 неделе было больше на 66,5 %, чем на 4 неделе (табл. 1).

Таблица 1. Структурная организация рыхлой волокнистой соединительной ткани вокруг силикона, имплантированного без АММСККП ($S \pm \sigma$)

Параметр	Срок после имплантации			
	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели
	1	2	3	4
Ширина ткани, мкм	956 ± 125 ^{2,3,4}	645 ± 51,1 ^{1,3,4}	260 ± 28,9 ^{1,2,4}	32,7 ± 3,48 ^{1,2,3}
Численная плотность, N_A	1113 ± 99 ^{2,3,4}	820 ± 67,6 ¹	580 ± 101 ¹	580 ± 121 ¹
Лимфоциты, % то же, N_A	15,7 ± 3,22, 3, 4 176 ± 46,52	45 ± 3,781, 3, 4 368 ± 31,91	57,3 ± 3,011, 2 333 ± 67,9	58 ± 4,711, 2 339 ± 88,4
Нейтрофилы, % то же, (NA)	61,5 ± 3,22, 3, 4 683 ± 61,12, 3, 4	29,3 ± 2,821, 3, 4 241 ± 35,51, 3, 4	15,1 ± 2,451, 2, 4 87,4 ± 18,81, 2	9,07 ± 1,531, 2, 3 52,1 ± 11,71, 2
Эритроциты, % то же, NA	5,87 ± 1,132, 3, 4 65,3 ± 13,82, 3, 4	2,67 ± 0,8161 21,9 ± 6,821	1,6 ± 0,6321 9,4 ± 4,221	1,73 ± 0,5941 9,93 ± 3,711
Макрофаги, % то же, N_A	5,4 ± 0,91 ^{2,3,4} 60,1 ± 11,7 ^{2,4}	12,2 ± 1,47 ^{1,4} 99,6 ± 10,9 ¹	16,1 ± 1,51 ¹ 93 ± 14,6	21,5 ± 2,33 ^{1,2} 123 ± 23 ¹

Примечание: 1. N_A — численная плотность клеток на 10^5 мкм² площади среза.

2. ^{1,2,3,4} — величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Структурная организация рыхлой волокнистой соединительной ткани вокруг силикона, имплантированного с применением АММСККП ($S \pm \sigma$)

Параметр	Срок после имплантации			
	1 неделя	2 недели	3 недели	4 недели
	1	2	3	4
Ширина ткани, мкм	636 ± 78,3 ^{2,3,4*}	427 ± 35,3 ^{1,3,4*}	162 ± 19 ^{1,2,4*}	29,1 ± 3,65 ^{1,2,3}
Численная плотность, N_A	980 ± 86,2 ^{2,3,4}	560 ± 98,6 ^{1*}	567 ± 118 ¹	567 ± 97,6 ¹
Лимфоциты, % то же, (N_A)	15,3 ± 3,53 ^{2,3,4} 150 ± 36,4 ^{3,4}	48 ± 4,641 268 ± 52,2	55,6 ± 3,021 316 ± 74,51	55,4 ± 3,021 313 ± 53,41
Нейтрофилы, % то же, NA	52 ± 3,182, 3, 4* 510 ± 53,62, 3, 4*	20,4 ± 3,251, 3, 4* 114 ± 27,61, 4*	10,1 ± 1,551, 2 57,5 ± 15,21	8,87 ± 1,191, 2 50 ± 9,941, 2
Эритроциты, % то же, NA	8,67 ± 0,8162, 3, 4* 85,1 ± 122, 3, 4	5,07 ± 0,5941, 3, 4* 28,5 ± 6,711, 3, 4	2,2 ± 0,7751, 2 12,1 ± 4,371, 2	1,53 ± 0,5161, 2 8,87 ± 3,761, 2
Макрофаги, % то же, NA	10,1 ± 1,512, 3, 4* 99,3 ± 16,6	16,8 ± 1,71, 3, 4* 93,5 ± 15,9	23,3 ± 1,911, 2* 132 ± 29,2	24 ± 21, 2 137 ± 32,1

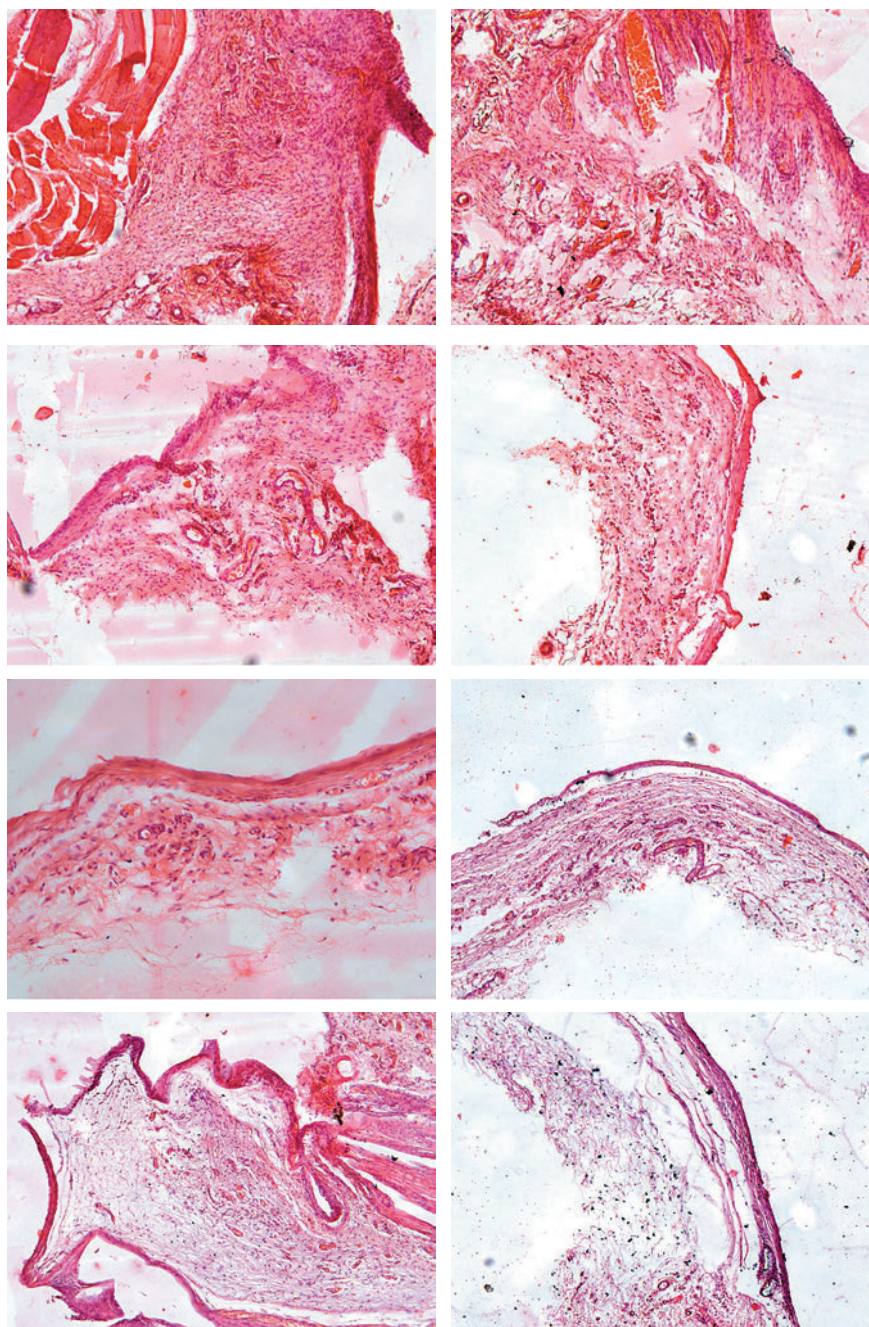
Примечание: 1. N_A — численная плотность клеток на 10^5 мкм² площади среза.

2. ^{1,2,3,4} — величины, достоверно различающиеся между собой в данных колонках ($p \leq 0,05$).

3. * — величины, достоверно отличающиеся от соответствующих у животных после имплантации без АММСККП в таблице 1 ($p \leq 0,05$).

Численная плотность нейтрофильных лейкоцитов к 1 неделе после хирургического вмешательства с имплантацией без адсорбции АММСККП возросла в 2,8; 7,8 и 13,1 раза соответственно относительно состояния через 2, 3 и 4 недели после операции. При этом на 2 неделе величина значения этого показателя увеличилась в 2,8 и 4,6 раза также соответственно и также по сравнению с результатами спустя 3 и 4 недели (табл. 1).

Рис. 1. Ткани крыс через 1 (а, б), 2 (в, г), 3 (д, е) и 4 (ж, з) недели после имплантации силикона без (а, в, д, ж) и с (б, г, е, з) адсорбированными АММСККП. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 70X (а, б, в, г, д) и 50X (е, ж, з).



На все сроки после операции вокруг полимера сформирована капсула из плотной волокнистой соединительной ткани. Далее расположен слой рыхлой волокнистой соединительной ткани, ширина которой на 1 неделю значительна, структуры расположены хаотично, содержат много клеточных элементов и мелких сосудов, похожих на грануляции. Объем этой соединительной ткани в первые недели после хирургического вмешательства без применения АММСККП больше, выше уровень клеточной инфильтрации, чем на соответствующие даты после имплантации с использованием клеточных технологий. По мере увеличения срока после операции толщина рыхлой волокнистой соединительной ткани прогрессивно уменьшается, в ней сокращается количество клеточных элементов. На 3 неделе состояние тканей вокруг имплантированного силикона практически не зависит от использования АММСККП. К 4 неделе ткани вокруг силикона фиброзируются, в капсуле и рядом присутствуют фрагменты полимера (стрелки), окруженные своей собственной капсулой, вокруг которой сохраняются выраженные клеточная инфильтрация и склеротические изменения. Восстанавливается подкожно-жировая клетчатка с низким содержанием клеточных элементов и сосудов.

Процент нейтрофилов спустя 1 неделю после имплантации с использованием АММСККП был больше в 2,5; 5,1 и 5,8 раза соответственно относительно состояния на 2, 3 и 4 неделях после операции. На 2 неделе величина значения этого показателя была выше в 2 и 2,3 раза также соответственно по сравнению с данными через 3 и 4 недели (табл. 2). При этом на 1 и 2 неделях после имплантации силикона с АММСККП содержание нейтрофилов было статистически значимо ниже на 18,3 и 43,6 % соответственно по сравнению с данными после внедрения этого материала без АММСККП (табл. 1, 2).

Число нейтрофильных лейкоцитов на единице площади среза к 1 неделе после хирургического вмешательства с имплантацией на фоне использования клеточных технологий возросло в 4,5; 8,9 и 10,2 раза соответственно относительно состояния через 2, 3 и 4 недели после операции. Через 2 недели величина значения этого показателя увеличилась в 2,3 раза по сравнению с результатами спустя 4 недели (табл. 2). При этом через 1 и 2 недели после внедрения силикона с АММСККП этих лейкоцитов было меньше на 33,9 % и в 2,1 раза соответственно по сравнению с данными после имплантации этого материала без использования АММСККП (табл. 1, 2).

Относительное количество эритроцитов на 2, 3 и 4 неделях после имплантации полимера без адсорбированных АММСККП было меньше в 2,2; 3,7 и 3,4 раза соответственно по сравнению с состоянием спустя 1 неделю. Абсолютное число эритроцитов через 2, 3 и 4 недели на фоне внедрения силикона без АММСККП сократилось в 3; 6,9 и 6,6 раза соответственно относительно 1 недели (табл. 1).

Процент эритроцитов на 2, 3 и 4 неделях после имплантации полимера с АММСККП был меньше на 71 %; в 3,9 и 5,7 раза соответственно по сравнению с состоянием спустя 1 неделю. На 2 неделе величина значения этого показателя была выше в 2,3 и 3,3 раза также соответственно по сравнению с данными через 3 и 4 недели (табл. 2). При этом на 1 и 2 неделях после имплантации силикона с АММСККП содержание эритроцитов было выше на 47,7 и 89,9 % соответственно относительно результатов внедрения этого материала без использования АММСККП (табл. 1, 2).

Численная плотность эритроцитов через 2, 3 и 4 недели на фоне внедрения полимера с адсорбированными АММСККП сократилась в 3; 7 и 9,6 раза соответственно относительно 1 недели. При этом через 2 недели величина значения этого показателя была выше в 2,4 и 3,2 раза также соответственно по сравнению с данными через 3 и 4 недели (табл. 2).

Относительное содержание макрофагов спустя 1 неделю после имплантации без использования АММСККП было меньше в 2,6; 3 и 4 раза соответственно относительно состояния на 2, 3 и 4 неделях после операции. При этом на 2 неделе величина значения этого показателя была ниже на 76,2 % по сравнению с данными через 4 недели. Абсолютное содержание макрофагов через 2 и 4 недели после операции без применения клеточных технологий стало больше на 65,7 % и в 2 раза соответственно, чем на 1 неделе (табл. 1).

Процент макрофагов спустя 1 неделю после имплантации с применением АММСККП было меньше на 66,3 %; в 2,3 и 2,4 раза соответственно относительно состояния на 2, 3 и 4 неделях после операции. При этом на 2 неделе величина значения этого показателя была ниже на 38,7 и 42,9 % соответственно по сравнению с данными через 3 и 4 недели (табл. 2). На 1, 2 и 3 неделях после имплантации силикона с АММСККП фагоцитов было больше на 87; 37,7 и 44,7 % также соответственно, чем после внедрения этого материала без использования АММСККП (табл. 1, 2).

Обсуждение

Рыхлая волокнистая соединительная ткань, расположенная вокруг капсулы с имплантированным силиконом, является по своей сущности проявлением реакций организма на повреждение при операции и внедрении инородного тела. Такая ткань служит своеобразным барьером между поврежденными и неповрежденными тканями, где инактивируются антигены и другие чужеродные вещества, проникающие извне через поврежденный эпителий и образующиеся *in situ* из собственных нежизнеспособных клеточных элементов и тканевых структур, откуда мигрируют лейкоциты и прорастают сосуды, в том числе и при формировании грануляций.

Присутствие множества расширенных полнокровных кровеносных сосудов в данной соединительной ткани, видимо, и обуславливает красный цвет макропрепарата. Грануляции и лейкоцитарная инфильтрация свидетельствуют о том, что воспалительная реакция активна и продолжается даже спустя 4 недели после начала эксперимента с имплантацией силикона.

По мере репарации тканей и образования капсулы вокруг чужеродного объекта объем рыхлой волокнистой соединительной ткани прогрессивно сокращается, но даже к 4 неделе эта ткань полностью не исчезает, что, видимо, обусловлено хроническим воспалительным процессом вокруг инородного тела. Другие исследователи также отмечают

продолжительное время, как минимум до 1 года у крыс, воспалительной реакции, идущей вокруг имплантированных биологически неактивных, нейтральных материалов [14, 15].

В связи с иммуномодуляторным действием АММСККП [1–5] происходит ингибирование острой [2–4] и хронической [1, 5, 16] воспалительной реакции. Супрессируются активность и функции иммунокомпетентных клеток, таких как лимфоциты [5, 16] и нейтрофилы [17, 18]. Вследствие этого возможно замедление очищения хирургических ран от детрита и, соответственно, замедление регенераторных процессов.

Однако меньший объем рыхлой волокнистой соединительной ткани в условиях применения клеточных технологий свидетельствует, наоборот, об ускорении репарации. Вместе с этим, введенные АММСККП элиминируются из тканей в месте введения и из структур, созданных с их участием, макрофагами [9, 10]. Детрит ММСК из тканей также фагоцитируется макрофагами [9, 10]. По-видимому, ММСК, даже аутологичные и генетически идентичные, в результате культивирования приобретают какие-то антигенные свойства и вызывают ответную реакцию иммунокомпетентных клеток.

В связи с этим можно предположить, что, так как ММСК и их детрит стимулируют миграцию макрофагов, то эти фагоциты будут фагоцитировать не только АММСККП, но и более активно поглощать послеоперационный детрит, таким образом более быстро очищая рану и стимулируя репаративные процессы. Согласно данным литературы, митохондриальные передачи от ММСК к макрофагам повышают макрофагальный фагоцитоз и оксидативное фосфорилирование [19].

Следует учитывать, что макрофаги принимают активное участие в процессах синтеза и лизиса компонентов соединительной ткани. То есть привлечение АММСККП и их детритом большого числа макрофагов к месту внедрения силикона, а также их активация [19], позволят более быстро сформировать плотную соединительнотканную капсулу вокруг инородного тела и в более короткий срок заживить рану после хирургического вмешательства для имплантации, что, несомненно, окажет положительное воздействие на процессы интеграции инородного тела.

Адсорбированные на силиконе АММСККП после имплантации мигрируют в рядом расположенные ткани, где за счет ангиогенного действия могут дифференцироваться в эндотелиоциты и перициты [6, 8] и участвовать в формировании грануляций [7]. За счет этого грануляционная ткань образуется быстрее, содержит больше сосудов, и, по-видимо-

му, также способствует более быстрому очищению послеоперационной раны и ходу репаративных процессов. Вместе с этим, не исключено более легкое повреждение этих грануляций и появление большего числа эритроцитов в тканях.

Затем, по мере инволюции грануляций и удаления из сосудистых оболочек клеточных элементов, сформированных из дифференцирующихся АММСККП, показатели численности эритроцитов нормализуются. Необходимо отметить, что максимально элиминация ММСК из тканей и структур, созданных с их участием, у крыс происходит на 2–3 неделях [9, 10].

Прогрессивное уменьшение содержания всех лейкоцитов на единице площади среза ткани, скорее всего, обусловлено уменьшением активности воспаления и успешной регенерацией тканей, поврежденных во время хирургического вмешательства и имплантации. Более быстрое уменьшение лейкоцитарной инфильтрации в результате применения клеточных технологий, наиболее вероятно, связано с иммуномодуляторным действием АММСККП [1–5]. Вследствие такого действия подавляется воспалительная реакция [1–5, 16], и лейкоцитарная инфильтрация в тканях вокруг внедренного силикона снижается более выражено [17].

Начиная с 3 недели эксперимента, по-видимому, действие АММСККП прекращается из-за их деструкции, и далее интенсивность воспаления и, соответственно, лейкоцитарная инфильтрация не зависят от эффекта введенных АММСККП. Согласно литературным данным, именно на 2–3 неделях после введения в организм ММСК происходит их максимальная элиминация, в том числе замещение ММСК в структурах, созданных с их участием, собственными клетками реципиентного организма [6–10].

Соотношение численности лимфоцитов и нейтрофилов также свидетельствует о постепенном снижении интенсивности воспаления, очищении тканей от антигенов и продолжающихся репаративных процессах. Но даже спустя 4 недели после имплантации в тканях все еще много нейтрофилов, что может указывать на хронизацию воспалительного процесса, поддерживаемого наличием инородного тела в ткани.

Более низкие показатели содержания нейтрофилов спустя 1–2 недели после имплантации силикона с адсорбированными АММСККП, чем после такой же операции с внедрением этого же материала, но без использования АММСККП, главным образом, указывает на более слабую воспалительную реакцию вследствие их иммуномодуляторного действия [1–5] и подавление активности клеточ-

ных элементов миелоидного происхождения [17, 18]. Это может снизить уровень экзоцитоза лизосомальных ферментов лейкоцитами [20] и, соответственно, повреждения ими собственных тканей.

При анализе полученных данных не найдено статистически достоверных отличий численности лимфоцитов в рыхлой волокнистой соединительной ткани вокруг имплантированного полимера между животными с внедрением силикона с адсорбированными АММСККП и без них. Возможно, что рост численности лимфоцитов по мере затихания острого воспаления, начала хронического и инкапсуляции полимера маскирует ожидаемое иммуномодуляторное действие АММСККП на эти клеточные элементы [6, 16].

Постепенное нарастание численности клеток макрофагального ряда, наиболее вероятно, обусловлено хронизацией воспалительного процесса, поддерживаемого присутствием инородного тела. Макрофаги пытаются фрагментировать и лизировать инородное тело, принимают участие в формировании и функционировании соединительной ткани, отграничивающей силикон от живых тканей организма, фагоцитируют и лизируют тканевой детрит, образующийся в тканях при смещении инородного тела и обострениях перифокальной воспалительной реакции.

По-видимому, вследствие супрессии АММСККП функций клеточных элементов миелоидного ряда [17, 18] и уменьшения их количества, в рыхлой волокнистой соединительной ткани возрастает процент макрофагов, при этом их абсолютное содержание остается постоянным. Следует еще раз отметить возможность стимуляции макрофагов ММСК [19].

Заключение

Таким образом, после имплантации силикона с адсорбированными АММСККП, по сравнению с результатами внедрения этого материала без использования клеточных технологий, вокруг инкапсулированного полимера образуется меньший объем рыхлой волокнистой соединительной ткани. В этой соединительной ткани после использования АММСККП через 2 недели ниже абсолютное число всех лейкоцитов, а в течение 1–2 недель — процент и численная плотность нейтрофилов. Наоборот, относительное количество эритроцитов на 1–2 неделях и макрофагов на 1–3 неделях в условиях применения АММСККП было больше. Полученные данные свидетельствуют о меньшей активности воспалительного процесса, вызванного повреждением тканей при хирургическом вмешательстве и имплантации в условиях использования

клеточных технологий, что может оказать положительное воздействие на процессы интеграции инородных тел.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2017–2020 гг. (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) «Разработка технологий получения материалов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья».

Список литературы / References

1. Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA et al. Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells. *Placenta*. 2017;59: 87–95.
2. Lopez-Santalla M, Mancheño-Corvo P, Escolano A et al. Biodistribution and efficacy of human adipose-derived mesenchymal stem cells following intranodal administration in experimental colitis. *Front Immunol*. 2017;8: 638.
3. Shree N, Venkategowda S, Venkatrangan MV et al. Treatment with adipose derived mesenchymal stem cells and their conditioned media reverse carrageenan induced paw oedema in db/db mice. *Biomed Pharmacother*. 2017;90: 350–353.
4. de Witte SFH, Merino AM, Franquesa M et al. Cytokine treatment optimises the immunotherapeutic effects of umbilical cord-derived MSC for treatment of inflammatory liver disease. *Stem Cell Res Ther*. 2017;8(1):140.
5. Zhang X, Huang W, Chen X et al. CXCR5-overexpressing mesenchymal stromal cells exhibit enhanced homing and can decrease contact hypersensitivity. *Mol Ther*. 2017;25(6):1434–1447.
6. Maiborodin IV, Yakimova NV, Matveyeva VA et al. Angiogenesis in rat uterine cicatrix after injection of autologous bone marrow mesenchymal stem cells. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;150(6):756–761. [Майбородин И.В., Якимова Н.В., Матвеева В.А. и др. Ангиогенез в рубце матки крыс после введения аутологичных мезенхимальных стволовых клеток костномозгового происхождения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2010;150(12):705–711].
7. Maiborodin IV, Shevela AI, Matveeva VA et al. Angiogenesis in granulation tissue after implantation of polyhydroxyalkanoate with mesenchymal stem cells. *Novosti Khirurgii*. 2013;21(2):29–36. In Russian [Майбородин И.В., Шевела А.И., Матвеева В.А. и др. Ангиогенез в грануляционной ткани после имплантации полигидроксиалканата с мезенхимальными стволовыми клетками. *Новости хирургии*. 2013;21(2):29–36].
8. Maiborodin I.V., Onoprienko N.V., Chastikin G.A. Morphological changes in rat uterine tissues and possibility of spontaneous labor as a result of injection of multipotent mesenchymal stromal cells against the background of hydrometra. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;159(4): 511–516. In Russian. [Майбо-

родин И.В., Оноприенко Н.В., Частикин Г.А. Морфологические изменения тканей матки крыс и возможность самопроизвольных родов в результате введения мультипотентных мезенхимных стромальных клеток на фоне гидрометры. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015;159(4): 511–516].

9. Maiborodin IV, Morozov VV, Anikeev AA et al. Macrophage reaction to multipotent mesenchymal stromal cells introduction into surgical trauma site in rats. *Novosti Khirurgii*. 2017;25(3):233–241. In Russian [Майбородин И.В., Морозов В.В., Анিকেев А.А. и др. Макрофагальный ответ у крыс на введение мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток в регион хирургической травмы. *Новости хирургии*. 2017;25(3):233–241].

10. Maiborodin IV, Maslov RV, Mikheeva TV et al. Macrophage adsorption of multipotent mesenchymal stromal cells and their debris from vascular bed proves the migration of these cellular elements through the vessels after tissue injection. *Molekulyarnaya meditsina*. 2018;16(4):56–61. In Russian [Майбородин И.В., Маслов Р.В., Михеева Т.В. и др. Макрофагальная адсорбция мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток как доказательство их миграции по сосудам после тканевой инъекции. *Молекулярная медицина*. 2018;16(4):56–61].

11. Krymskij LD, Nestajko GV, Rybalov AG. Raster electron microscopy of vessels and blood. М.: Medicina, 1976. 168 p. In Russian [Крымский Л. Д., Нестайко Г. В., Рыбалов А. Г. Растровая электронная микроскопия сосудов и крови. М.: Медицина, 1976. 168 с.].

12. Volkova OV, Shahlamov VA, Mironov AA. Atlas of the scanning electron microscopy of cells, tissues and organs. М.: Medicina, 1987. 464 p. In Russian [Волкова О. В., Шахламов В. А., Миронов А. А. Атлас сканирующей электронной микроскопии клеток, тканей и органов. М.: Медицина, 1987. 464 с.].

13. Head JR, Seeling LL Jr. Lymphatic vessels in the uterine endometrium of virgin rats. *J Reprod Immunol*. 1984;6(3):157–166.

14. Maiborodin IV, Kuznetsova IV, Beredovoi EA et al. Reaction of rat tissues to implantation of lactic acid-based biodegradable polymer. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;156(6):874–879. [Майбородин И.В., Кузнецова И.В., Береговой Е.А. и др. Реакция тканей крыс на имплантацию биодegradуемого полимера на основе молочной кислоты. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013;156(12):848–853].

15. Kuznetsova IV, Maiborodin IV, Shevela AI et al. Local tissue reaction to implantation of biodegradable suture materials. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(3):390–394. [Кузнецова И.В., Майбородин И.В., Шевела А.И. и др. Реакция окружающих тканей на имплантацию абсорбируемых шовных материалов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2014;157(3):375–380].

16. Stenger EO, Chinnadurai R, Yuan S et al. Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells from patients with sickle cell disease display intact functionality. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(5):736–745.

17. Amouzegar A, Mittal SK, Sahu A et al. Mesenchymal stem cells modulate differentiation of myeloid progenitor cells during inflammation. *Stem Cells*. 2017;35(6):1532–1541.

18. Takeyama H, Mizushima T, Uemura M et al. Adipose-derived stem cells ameliorate experimental murine colitis via tsp-1-dependent activation of latent TGF- β . *Dig Dis Sci*. 2017;62(8):1963–1974.

19. Jackson MV, Krasnodembskaya AD. Analysis of mitochondrial transfer in direct co-cultures of human monocyte-derived macrophages (MDM) and mesenchymal stem cells (MSC). *Bio Protoc*. 2017;7(9). pii: e2255.

20. Fredriksson MI, Gustafsson AK, Bergstrom KG, et al. Constitutionally hyperreactive neutrophils in periodontitis. *J Periodontol*. 2003;74(2):219–224.

Информация об авторах:

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории стволовой клетки Центра новых медицинских технологий, ИХБФМ СО РАН;

Михеева Татьяна Владимировна, к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки Центра новых медицинских технологий, ИХБФМ СО РАН;

Кузькин Сергей Александрович, очный аспирант лаборатории ультраструктурных основ патологии Института молекулярной патологии и патоморфологии, ФИЦ ФТМ;

Кадырова Алия Ишенбековна, к.м.н., докторант лаборатории стволовой клетки Центра новых медицинских технологий, ИХБФМ СО РАН;

Майбородина Виталина Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ультраструктурных основ патологии Института молекулярной патологии и патоморфологии, ФИЦ ФТМ;

Шевела Андрей Иванович, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующий отделом «Центр новых медицинских технологий», ИХБФМ СО РАН.

Author information:

Maiborodin Igor V., PhD, Professor, Chief Researcher of the Stem Cell Laboratory, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch;

Mikheeva Tatyana V., PhD, the Stem Cell Laboratory, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch;

Kuzkin Sergei A., Full-time graduate student, Laboratory of ultrastructural bases of pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine”;

Kadyrova Aliya I., PhD, the Stem Cell Laboratory, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch;

Maiborodina Vitalina I., MD, Leading Researcher, Laboratory of ultrastructural bases of pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine”;

Shevela Andrey I., PhD, Professor, Head of the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Siberian Branch.

РОЛЬ МСКТ-АНГИОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ АРТЕРИИТА ТАКАЯСУ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Басек И. В.¹, Березкина Н. Н.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения России,
Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Басек Илона Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ilona.basek@mail.ru

*Статья поступила в редакцию 29.11.2018
и принята к печати 02.02.2018.*

Резюме

Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит) — хроническое, идиопатическое, воспалительное заболевание, которое поражает сосуды крупного калибра, такие как аорта и ее ветви, в том числе легочные и коронарные артерии. Чаще развивается у женщин в возрасте до 50 лет. Точная и ранняя диагностика играет важную роль в прогнозе жизни пациентов с данной патологией. Жалобы пациентов при поражении аорты и ее ветвей имеют неспецифический характер и характеризуются лихорадкой, ночными потами, недомоганием и артралгиями, проходящими под «маской» других заболеваний. При прогрессировании заболевания возникают стенозы или аневризмы в артериях, что приводит к ишемии конечностей и внутренних органов, сопровождающейся соответствующими клиническими проявлениями.

В статье представлено наблюдение артериита Такаясу V типа (генерализованный вариант) у женщины 26 лет.

Ключевые слова: артериит Такаясу, неспецифический аортоартериит, васкулит, общая сонная артерия, мультиспиральная компьютерная томография.

Для цитирования: Басек И.В., Березкина Н.Н. Роль МСКТ-ангиографии в диагностике артериита Такаясу. Клиническое наблюдение. Трансляционная медицина. 2018;5(6): 51–57.

THE ROLE OF MDCT ANGIOGRAPHY IN THE DIAGNOSIS OF TAKAYASU ARTERITIS. CASE REPORT

Basek I. V.¹, Berezkina N. N.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Basek Ilona V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova Str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ilona.basek@mail.ru

Received 29.11.2018; accepted 02.02.2018.

Abstract

Takayasu's disease (non-specific aorto-arteritis) is a chronic, idiopathic, inflammatory disease that primarily affects large vessels, such as the aorta and its major branches, including the pulmonary and coronary arteries. It often develops in women under the age of 50 years. Accurate and early diagnosis plays an important role in the prognosis of life in patients with this pathology. Complaints of patients with lesions of the aorta and its branches are non-specific in nature and are characterized by fever, night sweats, malaise and arthralgia, passing under the "mask" of other diseases. With the progression of the disease, stenoses or aneurysms occur in the arteries, which leads to ischemia of the limbs and internal organs, manifested by the corresponding clinical manifestations.

The article presents the observation of aorto-arteritis Takayasu type V (generalized variant) in the woman of 26 years.

Key words: Takayasu's disease, nonspecific aorto-arteritis, vasculitis, common carotid artery, multispiral computed tomography (MDCT).

For citation: Basek IV, Berezkina NN. The role of MDCT angiography in the diagnosis of Takayasu arteritis. Case report. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2018;5(6): 51–57. (In Russ.)

Список сокращений:

БЦА — брахиоцефальные артерии; КТ-ангиография — компьютерная томографическая ангиография; МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография.

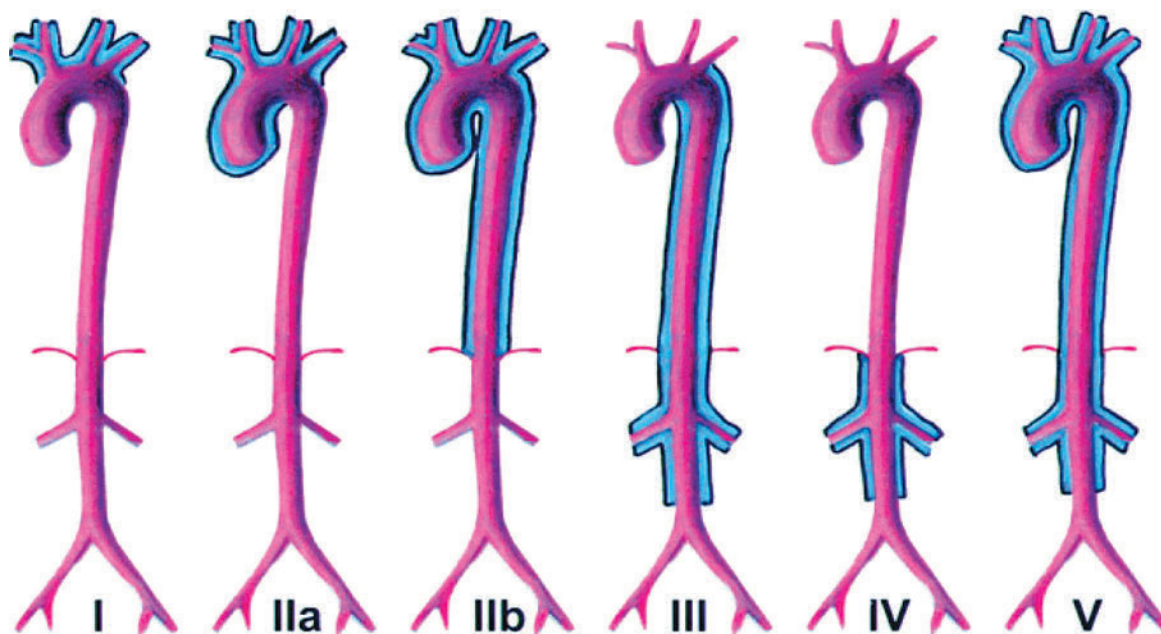
Артериит Такаясу (неспецифический аортоартериит) — хроническое, идиопатическое, воспалительное заболевание, которое поражает сосуды крупного калибра, такие как аорта и ее ветви, в том числе легочные и коронарные артерии. Чаще развивается у женщин в возрасте до 50 лет. Точная и ранняя диагностика играет важную роль в прогнозе жизни пациентов с данной патологией [1]. Жалобы пациентов при поражении аорты и ее ветвей имеют неспецифический характер и характеризуются лихорадкой, ночными потами, недомоганием и артралгиями, проходящими под «маской» других заболеваний. При прогрессировании заболевания возникают стенозы или аневризмы в артериях, что приводит к ишемии конечностей

и внутренних органов [2], сопровождающейся соответствующими клиническими проявлениями.

Этиология аортоартериита до настоящего времени не выяснена. Однако доказано, что поражение сосудов имеет иммунокомплексный характер, что подтверждается обнаружением в периоде обострения циркулирующих иммунных комплексов и антиаортальных антител в сыворотке крови и в стенке аорты [3]. Также болезнь Такаясу рассматривают как одну из моделей, подтверждающих воспалительную теорию развития атеросклероза, так как атеросклероз является неизбежным осложнением аортоартериита [4]. Молодые женщины, не имеющие факторов риска его развития, вследствие заболевания артериитом Такаясу имеют распространенное атеросклеротическое поражение артерий [5].

Артериит Такаясу наиболее распространен в странах Азии; в России встречается гораздо реже [6]. Болеют преимущественно женщины (1:8) [7, 8]. Средняя распространенность заболевания 2,6

Рис. 1. Ангиографическая классификация артериита Такаясу, Hata A. et al., 1996 [10, 11]



на 1 млн населения (колеблется в зависимости от национальности) [9].

В зависимости от локализации поражения артериит Такаясу делят на пять типов (Рис.1) [10, 11]:

I тип — ветви дуги аорты;

IIa тип — восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви;

IIb тип — восходящая аорта, дуга аорты и ее ветви + грудная нисходящая аорта;

III тип — грудной отдел аорты, брюшной отдел аорты и/или почечные артерии;

IV тип — брюшной отдел аорты и/или почечные артерии;

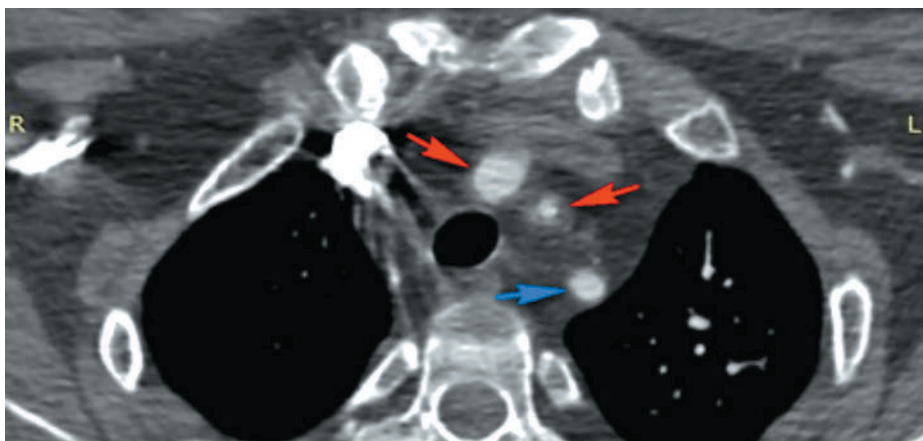
V тип — комбинация типа IIb + типа IV.

Для диагностики артериита Такаясу используют следующие методы: ультразвуковое исследование с доплерографией, компьютерную томографическую ангиографию (КТ-ангиографию), магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, цифровую ангиографию [2, 12]. Оптимальным методом скрининга болезни Такаясу является дуплексное сканирование [13]. К его преимуществам относят достаточную информативность, низкую стоимость и отсутствие лучевой нагрузки. Однако необходимо помнить, что данный метод является операторозависимым. Ранее, до внедрения в клиническую практику дуплексного сканирования, при планировании оперативного вмешательства пациентам проводили цифровую ангиографию, которая в настоящий момент применяется редко. В ряде случаев при дуплексном сканировании затруднена визуализация

сосудов из-за наличия многочисленных обызвествленных атеросклеротических бляшек, дающих артефакты изображения, стентов или анатомо-топографического расположения сосудов. В таких случаях измерение диаметров сосудов становится некорректным, а соответственно и определяемый процент стеноза, что необходимо для выбора метода лечения. Проведение КТ-ангиографии рекомендовано в качестве дополнительного или уточняющего метода диагностики. Однако компьютерно-томографические исследования с болюсным контрастным усилением сопровождаются значительной лучевой нагрузкой и имеют достаточно высокую финансовую стоимость. Развитие технологий мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) с применением низкодозовых протоколов сканирования, интерактивной реконструкцией позволяет значительно снизить лучевую нагрузку при сохранении высокого качества изображений [14, 15].

Для подавления воспаления больным проводят длительную терапию глюкокортикостероидами и/или цитостатиками, а при их неэффективности назначают генно-инженерные биологические препараты, прежде всего ингибиторы фактора некроза опухоли и тоцилизумаб [16, 17]. Поздняя противовоспалительная терапия не всегда позволяет избежать тяжелого необратимого поражения артерий с развитием стеноза и окклюзий, поэтому в некоторых случаях выполняют реконструктивные вмешательства на сосудах (шунтирование, протезирование или стентирование) [18].

Рис. 2. МСКТ-ангиография брахиоцефальных артерий



Аксиальный срез на уровне апикальных сегментов легких, проксимального отдела БЦА, отходящих от дуги аорты. Определяется циркулярное утолщение стенок брахиоцефального ствола, левой общей сонной артерии (красные стрелки), левой подключичной артерии (синяя стрелка).

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 26 лет, предъявляет жалобы на онемение в руках и ногах, боли в ногах при ходьбе и боли в эпигастрии, усиливающиеся после еды. Из анамнеза известно, что она болеет более 10 лет с постепенным прогрессированием заболевания. Пациентка перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу 6 лет назад. Поступила в стационар для оценки выраженности поражения аорты и ее ветвей и определения тактики дальнейшего лечения.

При осмотре пациентки — общее состояние удовлетворительное, определяется снижение пульсации на бедренных артериях.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий на экстракраниальном уровне: утолщение комплекса интима-медиа брахиоцефальных артерий (БЦА) с выраженными обызвествленными атеросклеротическими бляшками. Из-за выраженных артефактов от кальцинированных бляшек затруднена оценка стенозов общих сонных артерий.

С целью оценки патологических изменений БЦА, выполнена МСКТ на 128 срезовом компьютерном томографе с внутривенным болюсным введением контрастного препарата, МНН (натрия амидотризоат) 300 мг/мл, V = 80 мл.

При КТ-ангиографии брахиоцефальных артерий выявлено: стенки брахиоцефального ствола, обеих подключичных и общих сонных артерий циркулярно утолщены до 2–3 мм (Рис. 2).

Справа: в дистальной трети просвет подключичной артерии прогрессивно сужается до 2 мм за счет пристеночных мягких бляшек. Общая сонная и внутренняя сонная артерии прослеживаются нитевидно, фрагментарно в экстра- и в интракраниальных отделах (Рис. 3). Позвоночная артерия крупного калибра — до 6,5 мм (Рис. 4).

Слева: в дистальной трети прогрессивное сужение просвета подключичной артерии до 1 мм. Общая сонная артерия диаметром 1,5–2 мм на всем протяжении. Внутренняя сонная артерия прослеживается на всем протяжении, диаметр в экстракраниальной части 3 мм, в интракраниальной — до 2,2 мм. Позвоночная артерия крупного калибра — до 7 мм (Рис. 5).

При КТ-ангиографии брюшного отдела аорты (Рис. 6): стенка аорты циркулярно утолщена с крупными обызвествленными атеросклеротическими бляшками, диаметр нисходящей аорты резко уменьшен (на уровне бифуркации легочной артерии — 19 мм, на уровне левого предсердия — 12 мм, над диафрагмой — 7,5 мм, на уровне диафрагмы — 8,5 мм, на уровне правой почечной артерии — 7,5 мм, на уровне левой — 5 мм, инфраренальный сегмент 5–6 мм, над бифуркацией 7 мм). Чревной ствол окклюзирован. Общая печеночная и селезеночная артерии прослеживаются нитевидно и фрагментарно. Левая почечная артерия сужена в устье до 3,5 мм. Правая наружная подвздошная артерия окклюзирована, левая наружная подвздошная артерия сужена до 2 мм.

По результатам МСКТ-ангиографии аорты и сосудов шеи, в данном клиническом наблюдении удалось получить полную характеристику объема и характера поражения сосудистого русла. С помощью МСКТ-ангиографии были дополнительно выявлены окклюзия чревного ствола и стенозы почечных артерий, а также произведена оценка в динамике ранее выявленных изменений сосудов шеи.

Рис. 3. МСКТ-ангиография брахиоцефальных артерий (реконструкция изображения)



Правая и левая общие сонные артерии резко ассиметрично сужены в диаметре ($D < S$) (красные стрелки). Контуры их фрагментарно неровные и нечеткие. Законтрастированные просветы их деформированы. В устье левой общей сонной артерии дифференцируются пристеночные мягкие атеросклеротические бляшки (синяя стрелка).

Рис. 4. МСКТ-ангиография брахиоцефальных артерий (реконструкция изображения)



Дифференцируются компенсаторно симметрично расширенные позвоночные артерии — без атеросклеротического поражения.

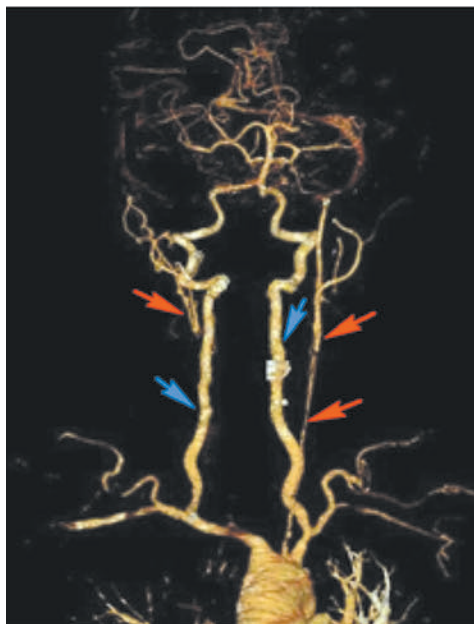
По совокупности выявленных данных при МСКТ-ангиографии ревматологи подтвердили прогрессирование процесса, в результате чего лечение было изменено и была назначена биологическая терапия.

Заключение

Артериит Такаясу, несмотря на невысокую распространенность в России, является сложным для

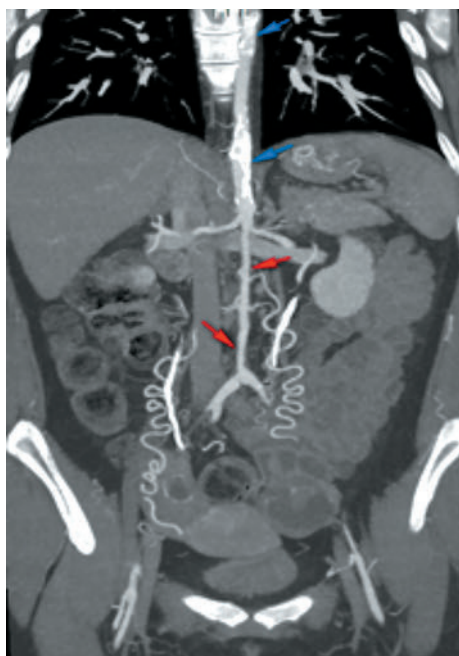
диагностики и жизнеугрожающим заболеванием. Учитывая отсутствие специфических клинических симптомов, возникают проблемы с постановкой диагноза на ранних этапах. Ряд авторов рекомендуют всем лицам моложе 50 лет с повышенными показателями скорости оседания эритроцитов и С-реактивного белка в отсутствии клинических симптомов проводить скрининговое дуплексное сканирование аорты и ее ветвей. МСКТ-ангио-

Рис. 5. VRT (Volume Rendering Technique — техника объемного рендеринга) — реконструкция МСКТ-ангиографии брахиоцефальных артерий



Правая и левая общие сонные артерии резко ассиметрично сужены в диаметре ($D < S$) (красные стрелки). Контуры их фрагментарно неровные и нечеткие. Законтрастированные просветы их деформированы. Дифференцируются компенсаторно симметрично расширенные позвоночные артерии — без атеросклеротического поражения (синие стрелки).

Рис. 6. МСКТ-ангиография брюшного отдела аорты. Реконструкция с помощью метода проекции максимальной интенсивности (MIP)



Брюшной отдел аорты в супраренальном отделе с выраженным атеросклеротическим поражением — дифференцируются циркулярные обызвествленные атеросклеротические бляшки (синие стрелки). Диаметр аорты на этом уровне практически неизменен. Резко сужен диаметр юкта- и инфраренального отделов аорты (красные стрелки). Контуры аорты неровные, просвет деформирован. Незначительное сужение диаметров общих подвздошных артерий. Дифференцируются множественные развитые коллатерали, идущие от общих подвздошных артерий.

графию следует проводить при необходимости дифференциальной диагностики, при трудностях в интерпретации данных, полученных при дуплексном сканировании и планировании оперативного вмешательства. Данные, полученные при МСКТ-ангиографии, являются достаточно информативными, несмотря на артефакты от обызвествленных атеросклеротических бляшек, которые возникают на фоне васкулитного поражения стенок сосудов у большинства пациентов. Следует отметить, что при ранней диагностике аортоартериита правильно организуется медикаментозное лечение, при необходимости своевременно проводится оперативное вмешательство. Таким образом, правильное динамическое наблюдение с использованием методов лучевой диагностики (в том числе МСКТ-ангиографии) улучшают прогноз жизни пациентов с артериитом Такаясу.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Mason JC. Takayasu arteritis—advances in diagnosis and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6(7):406–415.
- Kissin EY, Merkel PA. Diagnostic imaging in Takayasu arteritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2004;16(1):31–37.
- Judge RD, Currier R, Gracie WA et al. Takayasu's arteritis and the aortic arch syndrome. *Am J Med.* 1962;32:379–392.
- Savage CO, Harper L, Adu D. Primary systemic vasculitis. *Lancet.* 1997;349(9051):553–558.
- Subramanyan R, Joy J, Balakrishnan KG. Natural history of aortoarteritis (Takayasu's disease). *Circulation.* 1998;80(3):429–437.
- Sharma BK, Siveski-Iliskovic N, Singal PK. Takayasu arteritis may be underdiagnosed in North America. *Can J Cardiol.* 1995;11(4):311–316.
- Semenkova EN, Generalova SYu. Some clinical problems of nonspecific aortoarteritis. *Therapeutic archive.* 1998;11:50. In Russian [Семенкова Е. Н., Генералова С. Ю. Некоторые клинические проблемы неспецифического аортоартериита. *Терапевтический архив.* 1998;11:50–53].
- Hedna VS, Patel A, Bidari S et al. Takayasu's Arteritis: is it a reversible disease? Case report and literature review. *Surg Neurol Int.* 2012;3:132.
- Watts R, Al-Taiar A, Mooney J et al. The epidemiology of Takayasu arteritis in the UK. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):1008–1011.
- Hata A, Noda M, Moriwaki R et al. Angiographic findings of Takayasu arteritis: new classification. *Int J Cardiol.* 1996;54:S155–163.
- Nastri MV, Baptista LP, Baroni RH et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography of Takayasu arteritis. *Radiographics.* 2004;24(3):773–786.
- Henes JC, Mueller M, Pfannenbergl C et al. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol.* 2011;29 (1 Suppl 64):S43–48.
- Smityenko IO. Clinical variants of organ lesions, assessment of the activity and prognosis of arteritis Takayasu. Auth. diss. ... candidate of medical sciences: 14.01.04. Moscow, 2010. In Russian [Смитиенко И.О. Клинические варианты органных поражений, оценка активности и прогноза артериита Такаясу. Автореф. дисс. ... кандидата медицинских наук: 14.01.04. Москва, 2010].
- Schurgers M, Dujardin K, Crevits I et al. Takayasu's arteritis in a young Caucasian female: case report and review. *Acta Clin Belg.* 2007;62(3):177–183.
- Soto ME, Melendez-Ramirez G, Kimura-Hayama E et al. Coronary CT angiography in Takayasu arteritis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(9):958–966.
- Novikov PI, Zykova AS, Moiseev SV. The modern therapy of systemic vasculitides: perspectives and challenges. *Therapeutic archive.* 2018;1:76–85. In Russian [Новиков П. И., Зыкова А. С., Моисеев С. В. Современная терапия системных васкулитов: достижения и перспективы. *Терапевтический архив.* 2018;1:76–85].
- Pokrovsky AV, Zotikov AE, Kulbak VA et al. Problems of diagnostics and treatment strategy in patients with Takayasu arteries. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2010;10:9–19. In Russian [Покровский А. В., Зотиков А. Е., Кульбак В. А. и др. Вопросы диагностики и тактики лечения пациентов с неспецифическим аортоартериитом. *Вестник Российской Академии Медицинских Наук.* 2010;10:9–19].
- Comarmond C, Plaisier E, Dahan K et al. Anti TNF- α in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11(9):678–684.

Информация об авторах:

Басек Илона Владимировна, к.м.н., заведующий отделением компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Березкина Наталья Николаевна, врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Basek Iona V., PhD, head of the Department of Computed Tomography, Almazov National Medical Research Centre;

Berezkina Nataliya N., radiologist of the Department of Computed Tomography, Almazov National Medical Research Centre.