



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 7 №1 / 2020

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
АВГА 1713



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 7 №1 / 2020

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. Корректурa — А. А. 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: buletten@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. © 2020.

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. Proofreader — A. A. 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. © 2020.

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

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CARDIOVASCULAR MEDICINE

6 Костина Д. А., Успенский В. Е.,
Семенова Д. С., Костина А. С., Боярская Н. В.,
Иртыга О. Б., Малашичева А. Б.

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ
СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ**

6 Kostina D. A., Uspensky V. E.,
Semenova D. S., Kostina A. S., Boyarskaya N. V.,
Irtyuga O. B., Malashicheva A. B.

**ROLE OF CALCIFICATION IN AORTIC
DEGENERATION**

22 Осокина А. В., Каретникова В. Н.,
Поликутина О. М., Слепынина Ю. С.,
Груздева О. В., Артемова Т. П., Рыженкова С. Н.,
Печерина Т. Б., Барбараш О. Л.

**ПРОПЕПТИДЫ ПРОКОЛЛАГЕНОВ И ИНДЕКС
ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ
ИНФАРКТМ МИОКАРДА С СОХРАНЕННОЙ
ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И РАЗЛИЧНЫМ
МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ**

22 Osokina A. V., Karetnikova V. N.,
Polikutina O. M., Slepynina I. U. S.,
Gruzdeva O. V., Artemova T. P., Ryzhenkova S. N.,
Pecherina T. B., Barbarash O. L.

**PROCOLLAGEN PROPEPTIDES AND
VISCERAL OBESITY INDEX IN PATIENTS
WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH
PRESERVED EMISSION FACTION AND
VARIOUS METABOLIC PHENOTYPE**

33 Темрезов М. Б., Коваленко В. И.,
Темрезов Т. Х., Бахметьев А. С.,
Лойко В. С., Рудаков М. О.

**ГИБРИДНАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ
ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

33 Temrezov M. B., Kovalenko V. I.,
Temerezov T. K., Bakhmetev A. S.,
Loyko V. S., Rudakov M. O.

**HYBRID SURGERY IN TREATMENT
OF PATIENTS WITH OBLITERATING
ATHEROSCLEROSIS OF LOWER
EXTREMITIES (REVIEW)**

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

PAIN, CRITICAL CARE, AND ANESTHESIA

39 Мазурок В. А.
**ПРОПОРЦИОНАЛЬНАЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ
ВЕНТИЛЯЦИЯ**

39 Mazurok V. A.
PROPORTIONAL ASSIST VENTILATION

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

53 Горелова И. В., Галкина Ю. А.,
Кузнецова Л. В., Рулёв М. В., Зазерская И. Е.
**КОЛИЧЕСТВО ООЦИТОВ КАК ПРЕДИКТОР
ЧАСТОТЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
В ЦИКЛАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ
РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ**

53 Gorelova I. V., Galkina J. A.,
Kuznetsova L. V., Rulev M. V., Zazerskaya I. E.
**THE NUMBER OF OOCYTES AS A PREDICTOR
OF PREGNANCY RATES IN THE CYCLES OF
ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY**

ТКАНЕВЫЕ, КЛЕТОЧНЫЕ, ГЕНОМНЫЕ И
ПРОТЕОМНЫЕ ТЕХНОЛОГИИCELL, TISSUE, GENOMIC AND
PROTEOMIC TECHNOLOGIES

59 Домбровская Ю. А., Енукашвили Н. И.,
Котова А. В., Билык С. С., Коваленко А. Н.,
Силин А. В.

**ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ
ФИБРИНОВЫХ СКАФФОЛДОВ,
ЗАСЕЛЕННЫХ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ
ПУЛЬПЫ ЗУБА, ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ
КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТИ**

59 Dombrovskaya Yu. A., Enuakashvily N. I.,
Kotova A. V., Bilyk S. S., Kovalenko A. N.,
Silin A. V.

**FIBRIN SCAFFOLDS CONTAINING DENTAL
PULP STEM CELLS FOR THE REPAIR OF
PERIODONTAL BONE DEFECTS**

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

CASE REPORT

70 Мосоян М. С., Федоров Д. А., Айсина Н. А., Терещенко С. И.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ РАСШИРЕННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ СЛЕВА С УДАЛЕНИЕМ КОНГЛОМЕРАТА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

76 Мосоян М. С., Федоров Д. А., Айсина Н. А., Васильев А. А.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТА С ВЫРАЖЕННОЙ СРЕДНЕЙ ДОЛЕЙ

70 Mosoyan M. S., Fedorov D. A., Aysina N. A., Tereshchenko S. I.

CASE REPORT: ROBOT-ASSISTED EXTENDED RADICAL NEPHRECTOMY WITH REMOVAL OF CONGLOMERATE OF THE LYMPH NODES

76 Mosoyan M. S., Fedorov D. A., Aysina N. A., Vasiliev A. A.

CASE REPORT: ROBOT-ASSISTED LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENT WITH LARGE MEDIAN LOBET

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ

Костина Д. А.^{1,2}, Успенский В. Е.¹, Семенова Д. С.^{1,2,3}, Костина А. С.^{1,2},
Боярская Н. В.², Иртюга О. Б.¹, Малашичева А. Б.^{1,2,3}

Контактная информация:

Костина Дарья Алексеевна,
ИНЦ РАН,
Тихорецкий пр., д. 4, Санкт-Петербург,
Россия, 194064.
E-mail: kostinadariaspb@gmail.com

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург,
Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский
государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 23.09.2019
и принята к печати 30.01.2020.

Резюме

Сосудистая кальцификация является распространенной и опасной для жизни патологией. Это активный биорегулируемый процесс, который наблюдается в патогенезе целого ряда заболеваний, связанных с нарушением метаболизма, патологиями соединительной ткани и старением. В кальцификации сосудов задействованы сигнальные пути и транскрипционные факторы, которые также играют роль в нормальном остеогенезе и/или в развитии сосудов. В обзоре особое внимание уделено роли сигнальных путей BMP (bone morphogenetic protein, костный морфогенный белок), Notch, Wnt [wingless-type MMTV (Mouse Mammary Tumor Virus) integration site family members, член семейства интеграционного сайта ММТВ (мышинный вирус опухоли молочной железы) типа потери крыльев] и роли транскрипционных факторов BMP2, RUNX2, Msx2 в процессе кальцификации. По-видимому, нарушения в функционировании проостеогенных сигнальных путей и приобретение клетками сосудов остеогенного фенотипа характерно не только для минерализации и окостенения сосудов, но и является общим путем деградации сосудов. Проостеогенные изменения на клеточном и молекулярном уровне могут играть роль и в патогенезе заболеваний, в которых минерализация сосудов не проявляется, таких как аневризма грудной аорты. Способность сосудистых клеток приобретать остеофенотип, вероятно, имеет биологический смысл. Чрезмерное ослабление уровня активности остеогенных сигнальных путей также может приводить к патологическим изменениям в сосудах.

Целью представляемого обзора является рассмотрение механизмов сосудистой кальцификации с точки зрения участия сигнальных путей и сосудистых клеток в этом процессе. Главной задачей обзора является исследование причин и механизмов аортальной кальцификации; особый интерес для авторов представляет роль процессов кальцификации в патогенезе аневризмы аорты. Понимание механизмов биологической регуляции про- и антиостеогенных процессов при патологии и в норме открывает возможности воздействовать на этот процесс при коррекции сосудистых патологий.

Ключевые слова: аневризма аорты, атеросклероз, гладкомышечные клетки, кальцификация меди, медиасклероз, сосудистая кальцификация, BMP2, Notch, RUNX2.

Для цитирования: Костина Д.А., Успенский В.Е., Семенова Д.С., Костина А.С., Боярская Н.В., Иртюга О.Б., Малашичева А.Б. Молекулярные механизмы сосудистой кальцификации. Трансляционная медицина. 2020;7(1):6–21. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21

ROLE OF CALCIFICATION IN AORTIC DEGENERATION

Kostina D. A.^{1,2}, Uspensky V. E.¹, Semenova D. S.^{1,2,3}, Kostina A. S.^{1,2},
Boyarskaya N. V.², Irtyuga O. B.¹, Malashicheva A. B.^{1,2,3}

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Institute of Cytology of the Russian Academy of Science,
Saint Petersburg, Russia

³Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kostina Daria A.,
Institute of Cytology of the Russian Academy
of Science,
Tikhoretsky ave. 4, Saint Petersburg, Russia,
194064.

E-mail: kostinadariaspb@gmail.com

Received 23 September 2019; accepted
30 January 2020.

Abstract

Vascular calcification is a widely-spread pathology with high mortality. It is active bioregulated process that is observed in pathogenesis of different diseases, associated with metabolic dysfunction, congenital tissue diseases and aging. Signal pathways and transcription factors that are involved in vascular calcification are also takes place in normal osteogenesis and/or vascular development. In the review the main attention is payed to the role of signaling pathways BMP (bone morphogenic protein), Notch, Wnt and to the role of transcription factors BMP2, RUNX2, Msx2 in vascular calcification. Probably, dysfunction of osteogenic signal pathways and trans-differentiation of vascular cells to osteoblast-like cells is a common process not only for vascular calcification or mineralization, but is a way of vascular degradation in general. Proosteogenic changes at cellular and molecular level may play role in pathogenesis of a disease without manifestation of vascular mineralization, such as thoracic aortic aneurysm. Ability of vascular cells to change their phenotype to osteophenotype is very likely biologically important ability. Over weakness of calcific signaling pathways activity can also lead to vascular pathology. The aim of the review is to overlook the mechanisms of vascular calcification focusing at the role of signal pathways and vascular cells at this process with particular attention to aortic calcification. Understanding the mechanisms of biological regulation of pro- and antiosteogenic processes in pathology and normal conditions opens new opportunities to influence this process in order to correct vascular pathologies.

Key words: aortic aneurysm, atherosclerosis, BMP2, mediasclerosis, media calcification, Notch, RUNX2, smooth muscle cell, vascular calcification.

For citation: Kostina D.A., Uspensky V.E., Semenova D.S., Kostina A.S., Boyarskaya N.V., Irtyuga O.B., Malashicheva A.B. Role of calcification in aortic degeneration. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(1):6–21. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-6-21

Список сокращений: ГМК — гладкомышечные клетки, ЭК — эндотелиальные клетки.

Словарь терминов:

ALK — Activin-Like Kinase, активин-подобная киназа, рецептор к BMP.

ALP — Alkaline Phosphatase, щелочная фосфатаза, фермент.

BMP — Bone Morphogenic Protein, костный морфогенный белок, одноименный сигнальный путь, ген, кодирующий костный морфогенный белок.

CArG-бокс-CC(A/T) — GG бок, последовательность нуклеотидов Цитозин, Цитозин, (Аденин/

Тимин), Гуанин, Гуанин в промоторе генов ГМК и генов раннего роста.

COMP2 — Cartilage Oligomeric Matrix Protein 2, хрящевой олигомерный матриксный белок 2.

CV2 — Cross-Veinless 2, перекрестный уменьшающий вены белок.

Dkk — Dickkopf homolog, гомолог Dickkopf, сигнальный путь.

FGF — Fibroblast Growth Factor, ростовой фактор фибробластов, сигнальный путь и одноименный белок (FGF2).

Gli — Gli1, специфический маркер мезенхимных стволовых клеток во взрослом организме.

KLF4 — Kruppel-Like Factor 4, транскрипционный фактор, подобный Kruppel.

LDL — Low Density Lipoprotein, липопротеин низкой плотности.

MGP — Matrix Gla Protein, матриксный гла белок.

Msx — Muscle segment homeobox protein homolog, протеиновый гомеобокс-гомолог мышечного сегмента.

Noggin — сигнальный путь.

Notch — сигнальный путь Notch (от англ. «надрез»), одноименный трансмембранный рецептор Notch (1, 2, 3, 4) и одноименный ген, кодирующий рецептор Notch (1, 2, 3, 4).

OPG — остеопротегерин, белок.

OPN — остеопонтин, который также называют SPP1, белок.

Osterix — остерикс, белок.

PPi — inorganic pyrophosphate, неорганический пирофосфат.

RUNX2 — Runt-related transcription factor 2, связанный с ран транскрипционный фактор 2 (также называемый Cbfa1), одноименный сигнальный путь, одноименный ген, кодирующий белок RUNX2.

RANKL — Receptor Activator of Nuclear Factor κ B, рецептор-активатор ядерного фактора каппа В.

Smad — mothers against decapentaplegia homolog, белок.

Sox9 — Sry (Sex-determining region Y)-related HMG (high mobility group)-box gene 9, связанный с определяющим пол регионом Y-хромосомы высокомолекулярный блок ген 9.

TNF α — tumor necrosis factor- α , фактор некроза опухоли альфа.

Wnt — Wingless-type MMTV (Mouse Mammary Tumor Virus, мышиный вирус опухоли молочной железы) integration site family members, члены семейства интеграционного сайта типа потери крыльев MMTV, сигнальный путь.

Введение

Кальцификацией называют патологическое накопление минеральных веществ, главным образом гидроксиапатита — характерной для костной ткани формы фосфата кальция в различных тканях организма. В результате минерализации происходит окостенение: ткань теряет свою эластичность, становится более хрупкой, что мешает ее нормальному функционированию [1]. Ранее кальцификацию считали пассивным, нерегулируемым дегенеративным процессом минерализации тканей и мертвых или умирающих клеток. Современный взгляд на кальцификацию как на активный, регулируемый

биологический процесс сложился в 90-е годы XX века [2]. Кальцификация во многом сходна с процессом остеогенеза: при сосудистой кальцификации в клетках активируются различные сигнальные пути, характерные для формирования и репарации костей [3]. Клетки сосудов приобретают остеонотип. Процесс минерализации при кальцификации сосудов контролируется эндотелиальными, мезенхимными и гематопозитическими клетками, также как и процесс формирования кости [4]. При этом не просто накапливаются минеральные вещества, а происходит окостенение тканей: и по структуре, и по биохимическому составу минеральная пластинка напоминает кость и даже может содержать гемопозитический костный мозг [5]. Несмотря на то, что гистологическая картина и клинические проявления сосудистой кальцификации хорошо известны, причины, механизмы и способы предотвращения сосудистой кальцификации в настоящее время изучены недостаточно. Наименее исследованными остаются ранние процессы, предшествующие накоплению минералов и окостенению сосудов. Кальцификация сосудов является частым и опасным заболеванием, которое плохо поддается терапевтической коррекции. В представляемом обзоре мы рассматриваем роль сосудистой кальцификации в дегенеративных изменениях аорты, акцентируя внимание на роли проостеогенных сигнальных путей и их ингибиторов, межклеточного взаимодействия, а также на нарушениях на клеточном уровне, характерных для патогенеза различных заболеваний, при которых наблюдается сосудистая кальцификация. Кроме того, мы рассматриваем роль сосудистой кальцификации в патогенезе аневризмы аорты. Особое внимание в обзоре уделено роли сигнальных путей BMP и Notch и роли транскрипционных факторов RUNX2, Msx2. Задача представляемого обзора — обобщить имеющуюся информацию о факторах и механизмах сосудистой кальцификации, выявить общие закономерности для различных заболеваний, в патогенезе которых участвуют процессы сосудистой кальцификации и сделать выводы о взаимном влиянии про- и антиостеогенных факторов.

Основные признаки и виды сосудистой кальцификации

В кальцификации могут участвовать все слои кровеносных сосудов и их клапанов (адвентиция, медиа и интима). В артериях мышечного типа основная масса стенки сосуда приходится на средний слой, медию. В состав медики входит внеклеточный матрикс, представленный в основном волокнами эластина и коллагена и гладкомышечными

клетками. Три слоя артерий разделены двумя слоями эластиновых волокон — внутренней и наружной эластической пластинкой. Каждая пластинка представляет собой слой гладкомышечных клеток (ГМК), зажатых между двумя слоями эластиновых волокон. Эти блоки сопровождаются коллагеновыми волокнами. Такая структура придает артериям прочность и эластичность [6].

Условно можно выделить два вида кальцификации сосудов: атеросклеротические изменения и медиасклероз, хотя они могут присутствовать одновременно. Различия между кальцификацией меди и интимы подробно описаны в обзоре P. Lanzer с соавторами [7]: под атеросклерозом понимают образование атеросклеротической бляшки в просвете сосуда, тогда как кальцификация меди — это группа различных патологий с общей терминальной стадией, отложение минералов в среднем слое артерий. Самым распространенным вариантом кальцификации меди является медиасклероз Монкенберга. Кальцификация меди артерий чаще всего наблюдается при диабете и хронической почечной недостаточности. При этом возможна как внутриклеточная локализация минерализации (внутри ГМК), так и внеклеточная — вдоль внутренней эластической мембраны. При атеросклерозе минерализованная бляшка образуется в просвете сосуда. Ядром кальцификации при формировании атеросклеротической бляшки считаются апоптотические ГМК или синтезированные ими матриксные везикулы, которые локализуются на внутренней эластической пластинке, а также липидные отложения и воспаление в неоинтимае [8].

Факторы риска сосудистой кальцификации

Кальцификация наблюдается при различных заболеваниях: атеросклерозе, кальцификации аортального клапана (аортальном стенозе) [9, 10] и медиасклерозе. Риск развития атеросклероза и кальцификации меди возрастает при системных заболеваниях, связанных с нарушением обмена веществ: диабет второго типа, хроническая почечная недостаточность, дислипидемия. Хроническая почечная недостаточность — заболевание, при котором нарушается функция почек, возникает уретический синдром. Многие пациенты с хронической почечной недостаточностью на поздних стадиях нуждаются в диализе. Это заболевание связано с повышением разнообразных смертельных факторов риска, в особенности со стороны сердечно-сосудистой системы. Часто при хронической почечной недостаточности наблюдается диабет, дислипидемия, артериальная гипертензия, повышенный уровень холестерина [11, 12]. Повышенный риск минерализации

сосудов у таких пациентов может быть вызван нарушением метаболизма кальция и фосфатов и накоплением других токсичных продуктов метаболизма, анемией, недоеданием, перенаполнением потока крови и флуктуациями в системном объеме кровотока, нарушениями в коагуляционной системе [13]. Дислипидемия характеризуется повышенным содержанием липопротеина низкой плотности, LDL (low density lipoprotein), холестерина. Повышенное содержание LDL может быть вызвано мутациями в различных генах. Заболевание включает в себя семейную форму гиперхолестеринемии и другие наследуемые варианты. К дислипидемии может приводить как мутация в одном гене, так и сочетание мутаций в нескольких генах. Повышенное содержание LDL холестерина приводит к образованию пяточных ксантом и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в первую очередь сосудистой кальцификации [14]. Таким образом, к кальцификации сосудов приводят нарушения углеводного, жирового и минерального обменов. Повышенное содержание глюкозы в крови при диабете, холестерина при дислипидемии или метаболических нарушениях, фосфатов при хронической почечной недостаточности повышают риск сосудистой кальцификации. Эти заболевания часто наблюдаются одновременно и усугубляют друг друга. Кроме генетических факторов, для всех этих заболеваний есть общие факторы риска: ожирение, избыток жиров и углеводов в пище, малоподвижный образ жизни, пожилой возраст. Также кальцификации может способствовать оксидативный стресс, связанный с повреждающим воздействием свободных радикалов и активных форм кислорода, воспаление, напряжение сдвига, которое оказывает механическую нагрузку на стенку сосудов. Кроме того, кальцификация является одним из основных симптомов при дегенеративных изменениях сосудов у пожилых пациентов. При старении происходят значительные структурные, гистологические и биохимические изменения, которые, даже при отсутствии других факторов риска, создают микроокружение, способствующее развитию атеросклероза [15]. Ожирение или потребление большого количества жиров с пищей и, как следствие, высокий уровень холестерина являются факторами риска развития сосудистой кальцификации [16] и провоцируют многие другие проблемы со здоровьем, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Особенности кальцификации интимы, меди, адвентиции

При атеросклерозе минерализации подвергается интима сосуда: в атеросклеротической бляшке

происходит депонирование соединительной ткани, воспалительных белков, жиров и внеклеточных компонентов, таких как белки внеклеточного матрикса, и кальция. Кроме атеросклеротических изменений, при кальцификации сосудов может происходить медиасклероз [17]. Кальцификации меди наиболее подвержены артерии эластического типа и большие мышечные артерии, такие как аорта и коронарные артерии. При кальцификации стенки артерий истончаются и становятся более жесткими, теряя свою эластичность. Происходит инфильтрация стенки сосуда циркулирующими или мигрировавшими клетками, трансдифференцировка клеток, составляющих стенку сосуда, в остеобластоподобные клетки и накопление минеральных веществ в стенке сосуда.

Картина, которая наблюдается при кальцификации сосудов, в настоящее время хорошо описана. Известны маркерные белки, фенотипические изменения клеток и гистологические изменения, характерные для определенных стадий кальцификации: в атеросклеротических бляшках наблюдается высокое содержание белков RUNX2 и BMP2 и кальцифицированных ГМК. В кальцифицированных ГМК экспрессируется Sox9 [Sry (Sex-determining region Y)-related HMG (high mobility group)-box gene 9, связанный с определяющим пол регионом Y-хромосомы высококомобильный блок ген 9] и остерикс (osterix) [18].

На путь остеогенной дифференцировки могут вступать мультипотентные сосудистые мезенхимные клетки-предшественники и сосудистые ГМК, которые способны к трансдифференцировке, в том числе в остеогенном направлении [19].

Однако механизмы кальцификации остаются недостаточно изученными. Что приводит к активации проosteогенных сигнальных путей при различных патологиях, в каких типах клеток эти пути активируются на ранних стадиях кальцификации, являются ли причиной кальцификации патологические ответы на проosteогенные факторы тех клеток, в которых происходят фенотипические изменения, или их трансдифференцировка происходит под действием факторов, источником которых служат другие типы клеток? Процессы, приводящие к кальцификации сосудов, носят системный характер. Часто повышенная минерализация артерий сопровождается пониженным содержанием минералов в костях и остеопорозом [20]. Поскольку процесс кальцификации является не пассивным, а активным, существует предположение, что кальцификация — это механизм адаптации организма к возможной опасности. Такое предположение объясняет, почему кальцификация коронарных ар-

терий является не терминальной стадией заболевания, а может быть обнаружена до клинических проявлений атеросклероза и служить прогностическим маркером [21]. Самыми сложными вопросами остаются механизм взаимодействия между сигнальными путями, участвующими в кальцификации и остеогенезе, и роль определенных сигнальных молекул в этом процессе.

Сигнальные пути, участвующие в кальцификации

К кальцификации сосудов приводит одновременная активация проosteогенных факторов и ослабление ингибиторов этого процесса. В него вовлечены различные сигнальные пути: BMP, Wnt, FGF (fibroblast growth factor, ростовой фактор фибробластов), Hedgehog, Dkk1 (dickkopf homolog).

При кальцификации в сосудах повышается экспрессия BMP2, остеокальцина, RUNX2, ALP (alkaline phosphatase, щелочная фосфатаза), остеоонектина, RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B, рецептор-активатор ядерного фактора каппа B) [22] (рис. 1). Именно после того, как был открыт белок BMP2, и была показана его роль как в патологической кальцификации, так и в нормальном остеогенезе, изменилось представление о кальцификации сосудов как о пассивном процессе. Впервые белки семейства BMP были выделены из матрикса кости в 1965 году [23].

Белки семейства BMP

Белки семейства BMP входят в состав суперсемейства TGF- β (transforming growth factor- β , трансформирующий ростовой фактор бета). Члены семейства BMP высоко консервативны. На основе гомологии и схожести функций их разделяют на 4 категории: BMP2/4, BMP5/6/7/8a/8b, BMP9/10, BMP12/13/14. Белки BMP секретируются в активной форме и регулируются внеклеточными антагонистами. В процессах кальцификации участвуют BMP2, 4, 6, 9. Наибольшую роль BMP играет в кальцификации в постнатальном периоде. BMP запускает продукцию остеогенов несколькими способами: активируя сигнальный путь Wnt, стимулируя экспрессию Msx2, через рецептор-опосредованную активацию белков Smad (mothers against decapentaplegia homolog), а также повышая экспрессию RUNX2. Двумя важнейшими регуляторными путями, через которые действует BMP, являются Smad-зависимый сигнальный путь и Smad-независимый, MAPK-сигнальный путь (mitogen-activated protein kinase, митоген-активируемая протеинкиназа). Оба сигнальных каскада, и BMP-Smad, и BMP-MAPK работают через рецепторы-активин-подоб-

ЭК, перициты и миофибробласты. К повышенной продукции BMP2 перицитами и миофибробластами приводит высокая концентрация глюкозы (что объясняет кальцификацию сосудов при диабете), эндотелиальные клетки и перициты вырабатывают BMP2 и BMP4 под действием TNF- α (tumor necrosis factor- α , фактора некроза опухоли альфа), пероксидов, напряжения сдвига, активных форм кислорода. Источником TNF- α может служить жировая ткань. В сосудах происходит активация проостеогенного сигнального пути BMP2 в ответ на факторы стресса: ожирение, воспаление и оксидативный стресс [28]. Таким образом, ожирение, воспаление и оксидативный стресс являются факторами, повышающими продукцию BMP в аорте. При хронической почечной недостаточности повышение уровня фосфатов стимулирует секрецию BMP2 и приводит к минерализации ГМК через активацию сигнального пути RUNX2 [29].

BMP2-Wnt-сигналинг

В артериях также, как и в остеобластах лицевого черепа, BMP2 является ключевым стимулом, вызывающим экспрессию *Msx2*, и таким образом усиливает сигнальный путь Wnt [30]. Белки семейства Wnt — это секретируемые полипептиды, которые связывают LRP [специфический LDLR-связанный протеин (LDLR — low density lipoprotein receptor, рецептор к липопротеину низкой плотности)], активируют LRP5- и LRP6-сигнальные каскады и увеличивают экспрессию генов через ядерный β -катенин в каноническом сигнальном пути. β -катенин — это транскрипционный коадаптер, который активирует транскрипцию, направляемую транскрипционными факторами семейства TCR/LEF (T-cell receptor/Lymphocyte enhancer-binding factor, рецептор Т-клеток/фактор, связывающийся с энхансером лимфоцитов). β -катенин необходим для дифференцировки остеобластов и поддерживает работу остеогенной транскрипционной программы [31].

Повышенная продукция BMP2/4 перицитами и эндотелиальными клетками стенки сосуда приводит к активации сигнальных путей *Msx2*-Wnt в адвентиции: TNF- α активирует BMP2 и *Msx2*, которые вызывают экспрессию белков семейства Wnt-Wnt3a, Wnt7a и ALP, снижают уровень ингибитора кальцификации *Dkk1*. В результате активации сигнального пути Wnt в адвентиции в ответ на продукцию BMP в меди сосуда происходит накопление в меди β -катенина, активация ALP, остеогенная дифференцировка [32].

Помимо того, что *Msx2* усиливает сигнальный путь Wnt и ингибирует *Dkk1*, *Msx2* вызывает кальцификацию за счет повышения продукции осте-

рикса и ALP. В то же время *Msx2* подавляет адипогенную дифференцировку и приводит к сдвигу дифференцировки в остеогенном направлении [33]. Возможно, *Msx2*, препятствуя адипогенной, индуцирует остеогенную дифференцировку, и это в свою очередь приводит к тому, что ожирение и избыток жиров в диете провоцируют кальцификацию сосудов.

BMP2-Smad

Белки Smad можно разделить на три категории. К первой группе относятся регуляторные, R-Smads, которые активируют рецепторы к BMP. К регуляторным Smad относятся Smad1, 5, 8. Вторая группа — ко-медиаторы, Co-Smads, например Smad4. Белки Smad третьей группы — ингибиторы, i-Smads (Smad6, Smad7). Специфичность действия BMP в различных ситуациях обеспечивается за счет многообразия рецепторов к BMP. Это трансмембранные рецепторы серин/тирозинкиназные рецепторы ALK (activinreceptors-likekinase, активин-рецептор-подобные киназы). Выделяют 7 рецепторов 1-го типа ALK1-ALK7 и 5 рецепторов 2-го типа. После связывания лиганда с рецептором 2-го типа происходит его фосфорилирование и активация рецептора 1-го типа, а затем активация белков семейства Smad [34]. При взаимодействии BMP с рецепторами первого типа (ALK1, ALK2, ALK3, ALK6) происходит активация Smad1, Smad5, Smad8, а рецепторы ALK4, ALK5, ALK7 активируют Smad2 и Smad3. Активированные белки Smad образуют комплекс с медиатором Smad4. Этот комплекс транслоцируется в ядро, где стимулирует продукцию остеогенов, таких как *RUNX2*, *MSX2*, *ALP*, *OSX* (osterix). Процесс проостеогенного действия BMP-Smad регулируется ингибиторами сосудистых Smad (Smad6, Smad7) [35].

Роль RUNX2

RUNX2 — один из важнейших остеогенных транскрипционных факторов. Он играет важную роль как в нормальном остеогенезе, так и в кальцификации сосудов. В процессе остеогенеза *RUNX2* необходим для созревания хондроцитов и дифференцировки остеобластов. Экспрессия *RUNX2* зависит от сигнального пути BMP, и в то же время BMP и *RUNX2* выступают в качестве синергистов по отношению к их генам-мишеням [36]. *RUNX2* — это классический остео/хондрогенный ДНК-связывающий транскрипционный фактор. Он особенно важен в эмбриональный период, а его количество во взрослом организме мало [37]. К генам-мишеням *RUNX2* относятся *RANKL*, гены, кодирующие белки остеопонтин, остеокальцин,

остеопротегерин, костный сиалопротеин и многие другие (рис. 2). RUNX2 регулирует экспрессию RANKL, напрямую связываясь с его промотором, стимулируя таким образом инфильтрацию стенки сосудов макрофагами и образование остеокластоподобных клеток. В костной ткани RANKL — ключевой регулятор формирования остеокластов [38].

К повышению экспрессии RUNX2 в ГМК приводит гиперфосфатемия при хронической почечной недостаточности [39]. Еще одним фактором, участвующим в кальцификации через повышение транскрипционной активности RUNX2, является FGF-2 [3].

Также к повышению продукции RUNX2 приводит оксидативный стресс. В свою очередь RUNX2 участвует в кальцификации в ответ на оксидатив-

ный стресс [2]. Остерикс — белок, который стимулирует развитие предшественников остеобластов в зрелые остеобласты и одновременно является мишенью BMP2. BMP2 способен индуцировать экспрессию остерикса не только через повышение экспрессии RUNX2, но и независимым от RUNX2 путем, через повышение экспрессии Msx2. Этот независимый от RUNX2 механизм индукции гена остерикс был показан при дифференцировке мезенхимных клеток в остеобласты [40]. Таким образом, сигнальные пути Msx2, RUNX2 и BMP2 переплетены и тесно связаны друг с другом. Действие перечисленных сигнальных молекул тканеспецифично: в различных типах тканей увеличение активности сигнальных путей BMP, Msx, RUNX2 будет приводить к различным эффектам, в некоторых случаях

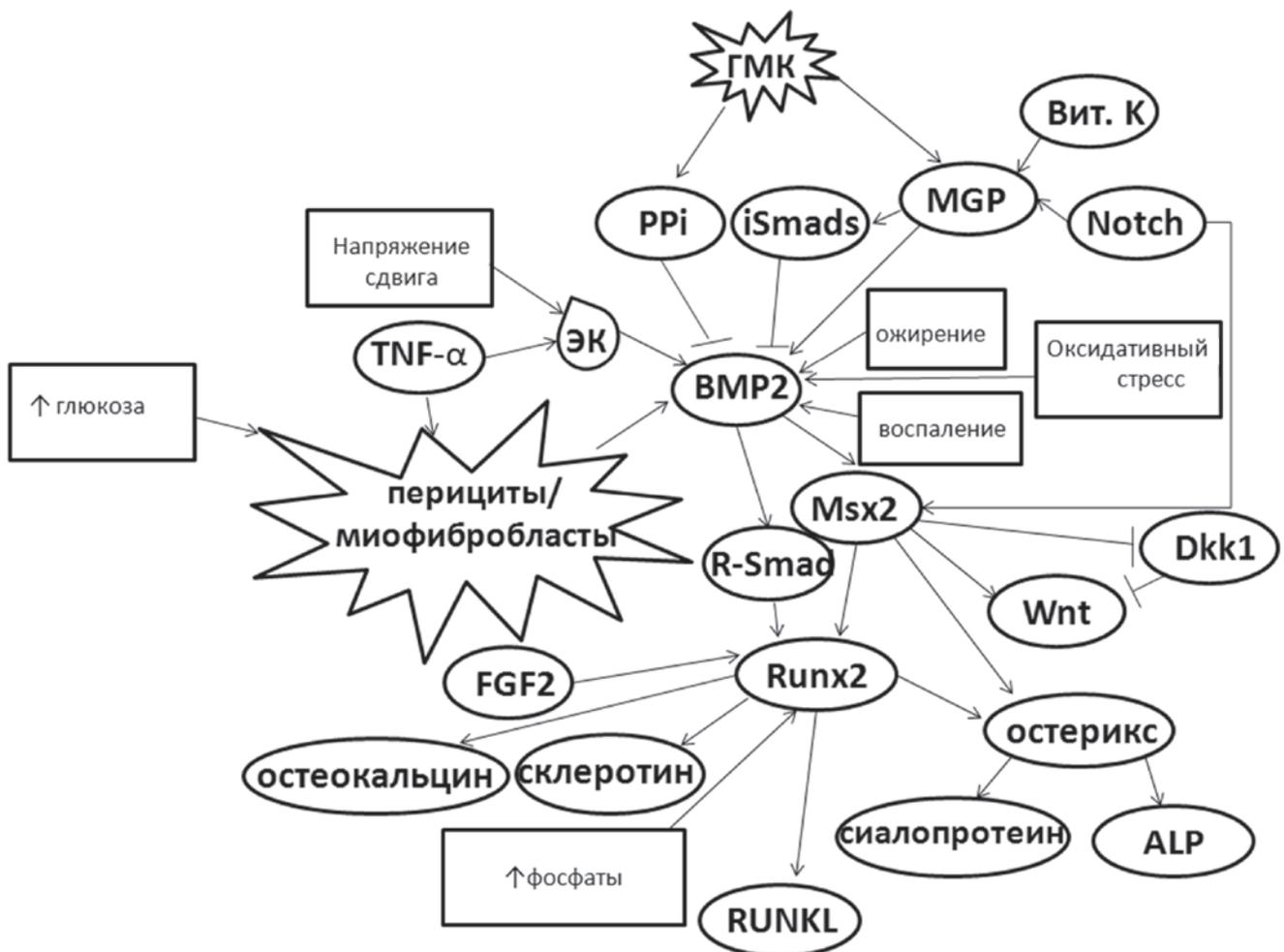


Рис. 2. Схематическое изображение регуляции сигнальных путей BMP2 и RUNX2:

BMP2 и RUNX2 обладают проостеогенной активностью. Активность сигнальных путей BMP2 и RUNX2 регулируется разными типами клеток, системными факторами, зависит от уровня активности их активаторов и ингибиторов. Экспрессия RUNX2 зависит от BMP2. Кроме того, существует BMP2-независимая регуляция RUNX2 (ингибиторное воздействие показано тупой стрелкой, активационное воздействие — острой стрелкой; системные факторы риска сосудистой кальцификации помещены в прямоугольники, названия белков и сигнальных путей — в овалы)

даже противоположного характера. Действие сигнальных молекул сильно зависит от типа клеток, дозы, присутствия ингибиторов или ко-активаторов этих биологически активных веществ.

Ингибиторы BMP

Существуют механизмы, препятствующие BMP-зависимой минерализации сосудов. Так как BMP2 запускает кальцификацию, воздействуя либо на сигнальный путь SMAD, либо на сигнальный путь Wnt, то ингибиторы компонентов этих сигнальных путей на различных стадиях приводят к отсутствию кальцификации в ответ на продукцию BMP2. Ингибиторами Smad являются белки I-Smad, Smad6, Smad7. I-Smad ослабляют BMP2-зависимую трансактивацию белков Smad и таким образом препятствуют кальцификации. Кроме того, возможно связывание самого BMP2. Внеклеточными антагонистами белков семейства BMP являются noggin, chordin, gremlin, CV2 (cross-veinless 2, перекрестный уменьшающий вены белок), SOPMP2 (cartilage oligomeric matrix protein2, хрящевой олигомерный матриксный белок 2), MGP (matrix gla protein, матриксный гла белок) [41]. BMP3 — единственный из всех белков этого семейства, который является ингибитором кальцификации. Он является антагонистом других BMP, поскольку конкурирует с ними за связывание с рецепторами [42]. ГМК способны вырабатывать ингибиторы кальцификации, которые препятствуют BMP2-зависимой кальцификации и работают на более поздних стадиях, чем перечисленные выше. Гладкомышечные клетки вырабатывают неорганический пирофосфат, PPi (inorganic pyrophosphate), который ингибирует минерализацию и служит физиологическим субстратом, который должен быть гидролизован ALP для того, чтобы эта молекула запустила накопление кальция. Наличие PPi критично для сохранения гладкими мышцами их фенотипа. ГМК, которые неспособны создавать микроокружение, насыщенное PPi, подвергаются остеогенной дифференцировке [43]. PPi препятствует и кальцификации аортального клапана — при исследовании изолированных створок клапанов было показано, что створки способны вырабатывать PPi и таким образом препятствовать кальцификации [44]. Другой белок, продуцируемый ГМК и препятствующий кальцификации — MGP, матриксный белок, связывающий кальций, который ингибирует BMP2-зависимую индукцию ALP, а также ингибирует кальцификацию путем связывания матриксного эластина. Отсутствие MGP приводит к остеохондрогенной дифференцировке ГМК. MGP — ингибитор образования гидроксиапатита. Его роль заключа-

ется в вымывании из различных тканей, включая костную ткань и аорту, избыточного кальция, за счет чего MGP препятствует минерализации ткани [45, 46]. Неактивная, некарбоксилированная форма MGP активируется витамин К-зависимой гамма-карбоксилазой. Обе формы MGP, активная и неактивная, существуют и в интерстициальных, и в эндотелиальных клетках. Notch1 регулирует активацию MGP в ЭК аортального клапана (но не в интерстициальных клетках аортального клапана) в ответ на действие напряжения сдвига. То есть ведущая роль в негативном регулировании кальцификации аортального клапана через Notch1-зависимое ингибирование MGP принадлежит ЭК [47]. Высокодифференцированные ГМК легче противостоят действию BMP, чем дедифференцированные клетки, поскольку в дедифференцированных ГМК уровень ингибиторов BMP2/4, MGP, noggin, chordin понижен. Значимость ингибиторов в предотвращении сосудистой кальцификации подтверждается существованием мышечных моделей сосудистой кальцификации, в которых кальцификация артерий вызывается мутациями в генах, ответственных за синтез PPi или MGP [48].

Таким образом, кальцификация, направляемая сигнальным путем BMP, в значительной степени зависит от активности антагонистов этого сигнального пути. Причем одни и те же стимулы могут повышать продукцию BMP2/4 и одновременно активировать их ингибиторы. Также усиление продукции ингибиторов происходит в ответ на само повышение уровня BMP2/4. Такой механизм регуляции показан для ЭК *in vitro*: уровень MGP, CV2, которые являются ингибиторами BMP, повышается в ответ на повышение активности BMP и в ответ на повышенный уровень глюкозы или колебательное напряжение сдвига — стимулы, повышающие BMP2/4. Также в ответ на эти стимулы (но не на повышение уровня BMP) повышается уровень таких ингибиторов BMP, как noggin, фоллистатин [49]. Было показано, что BMP экспрессируется совместно с его ингибиторами [50], что говорит о тесной взаимосвязи между ними и согласуется с тем, что BMP может оказывать влияние на экспрессию своих ингибиторов. Антагонисты сигнального пути Wnt также препятствуют BMP-зависимой кальцификации.

Ингибиторы кальцификации

OPN (остеопонтин), который также называют SPP1, секретируемый фосфопротеин, является ингибитором кальцификации.

Роль OPN в кальцификации неоднозначна. Известно, что в сайтах кальцификации в сосудах по-

вышается уровень OPN в ЭК и ГМК, поэтому OPN считается маркером сосудистой кальцификации. Остеопонтин усиливает резорбцию кости путем усиления адгезии остеокластов, а также усиливает высвобождение кальция из депо и ингибирует рост кристаллов гидроксиапатита [17], за счет того, что остеопонтин связывается с кристаллами апатита. OPN стимулирует резорбцию кристаллов фосфата кальция. OPN в сосудистой системе имеет и другие, несвязанные с кальцификацией функции. Он принимает участие в ангиогенезе и воспалительном ответе [51]. Существует гормональная регуляция OPN: эстрогены повышают его продукцию в ГМК свиней. OPN повышается в ГМК сосудов, когда они приобретают синтетический фенотип. При изменении фенотипа на сократительный, OPN в ГМК, напротив, падает [52].

Ферутина — белок, синтезируемый в печени, ингибирует формирование кальциевого апатита. Ингибиторами кальцификации являются также остеопротегерин, пирофосфат и витамин К. Употребление антагонистов витамина К, например варфарина, повышает риск кальцификации сосудов. Витамин D, необходимый для усвоения кальция и минерализации костей, предохраняет от сосудистой кальцификации. Витамин D привлекает ингибиторы сосудистой кальцификации, в том числе подавляющие активность сигнального пути hedgehog [53].

OPG (остеопрогерин), растворимый рецептор, привлекающий RANKL, ингибирует остеогенез, снижая уровень сигнального пути RANKL [50, 51]. Ингибитором кальцификации сосудов является MGP, который препятствует росту кристаллов гидроксиапатита в сосудах [56]. Dkk1 и noggin также являются ингибиторами кальцификации: Dkk1 подавляет проостеогенное действие Wnt, связываясь с LRP5/6 (low-density lipoprotein receptor related protein 5/6, белок, ассоциированный с рецептором липопротеинов низкой плотности 5/6). Noggin же ингибирует сигнальный путь BMP [57].

Кальцификация меди артерий и остеогенная дифференцировка ГМК

Кальцификация меди может происходить за счет прогениторных клеток сосудов или за счет трансдифференцировки сосудистых ГМК. Остеогениторные клетки попадают в медию из адвентициальной оболочки сосуда. В адвентиции крупных сосудов присутствуют мезенхимные стволовые клетки. Недавно был обнаружен специфический маркер мезенхимных стволовых клеток во взрослом организме — Gli1. Gli1+ клетки адвентиции способны дифференцироваться в ГМК

и мигрировать в другие слои аорты. В условиях патологии Gli1+ вносят вклад в сосудистую кальцификацию: произошедшие от Gli1+ клеток ГМК мигрируют в медию и неоинтиму при артерио- и атеросклерозе, Gli1+ клетки могут дифференцироваться в остеобластоподобные клетки при кальцификации меди и интимы на фоне хронической почечной недостаточности [58]. Клетки адвентиции играют важную роль в процессах сосудистой кальцификации также, как и клетки интимы и меди. Воспалительный процесс в адвентиции может провоцировать кальцификацию меди и атеросклероз. Кальцификация может поражать и саму адвентицию. В основном в адвентиции остеогенный фенотип приобретают ГМК, несмотря на то, что они составляют лишь незначительную часть общей клеточной массы адвентиции, и фибробласты, которые дифференцируются в миофибробласты. В медию происходит и кальцификация ГМК, и накопление минеральных веществ вокруг клеток и вдоль эластической мембраны. Кальцификация меди характерна для таких заболеваний, как диабет, хроническая почечная недостаточность, а также часто сопровождает процесс старения. При кальцификации меди сосуды становятся жесткими, повышается пульсовое давление, возникает гипертрофия левого желудочка, что может привести к отказу сердца [59]. ГМК способны дифференцироваться в остеохондробласты. Трансдифференцировка ГМК при кальцификации меди начинается с дедифференцировки этих клеток и характеризуется потерей ГМК сократительных свойств и сократительных белков — SMA (smooth muscle actin, гладкомышечный актин), SM22 α (smooth muscle 22 alpha, гладкомышечный белок 22 альфа), миокардина, а также повышением уровня RUNX2, OPN, osteocalcin, ALP и накоплением кальция. RUNX2 стимулирует дедифференцировку ГМК через миокардин/SRF (serum response factor, сывороточный фактор ответа) комплекс, что активирует CARG-box-опосредованную транскрипцию [3, 56]. RUNX2 участвует в кальцификации ГМК в ответ на оксидативный стресс: оксидативный стресс в норме приводит к понижению экспрессии маркерных белков ГМК, но этот эффект оксидативного стресса не наблюдается в ГМК, которые не экспрессируют RUNX2. Недостаточность RUNX2 ингибирует дедифференцировку ГМК под действием оксидативного стресса, а также экспрессию osterix и Msx2, активируемую оксидативным стрессом [2].

SOX9 также вызывает дедифференцировку ГМК путем взаимодействия с миокардином, но не через образование классического SRF-CARG-box-комплекса [60].

Потеря ГМК сократительных белков происходит под действием транскрипционного фактора KLF4 (kruppel-like factor 4), который связывается с промотором генов, кодирующих сократительные белки SM22- α , SMA.

Дедифференцированные или кальцифицированные ГМК способны синтезировать матриксные везикулы, которые становятся ядром минерализации во внеклеточном матриксе сосуда. В этих матриксных везикулах содержится множество белков: идентифицировано 79 белков, среди которых белки кальцификации, транспортные белки, белки внеклеточного матрикса, в том числе белки, разрушающие внеклеточный матрикс [MMP2 (metalloproteinase 2, металлопротеиназа 2)], белки цитоскелета и другие. Таким образом, матриксные везикулы становятся ядром кальцификации и очагом разрушения стенки сосуда одновременно. Кроме того, что ГМК вовлечены в процесс кальцификации меди, апоптотические ГМК и синтезируемые ими матриксные везикулы могут быть источником кальцификации интимы [54], также как и кальцифицированные эндотелиальные клетки (ЭК). Еще одним видом везикул, вырабатываемых ГМК и являющихся очагами кальцификации, являются апоптотические тела. В экспериментах *in vitro* было показано, что и перициты, и ГМК человека способны к спонтанной остеодифференцировке в местах скопления клеток после длительного культивирования. То есть остеодифференцировка происходила в ответ на увеличение плотности клеток без дополнительной стимуляции какими-либо факторами, что указывает на роль межклеточного взаимодействия в процессе остеогенной дифференцировки. Интересно, что в этих скоплениях наблюдались мертвые, апоптотические и некротические клетки. По-видимому, гибель клеток вносит свой вклад в процесс минерализации [61].

Значительную роль в кальцификации играет инфильтрация стенки сосудов макрофагами. Миграцию макрофагов способны стимулировать ГМК: повышенная экспрессия RUNX2 в ГМК, сопровождающая процесс кальцификации, приводит к повышенной экспрессии лиганда для RANKL, который усиливает миграцию макрофагов [2]. Значительную роль в процессе кальцификации играет межклеточное взаимодействие. Остеодифференцировка одних клеток может происходить под действием регуляторных факторов, вырабатываемых другими клетками. Жировые клетки способны привлекать остеопрогениторные клетки костного мозга в медию сосуда [62], что объясняет почему ожирение является фактором риска кальцификации сосудов. Эндотелиальные клетки могут направлять

трансдифференцировку интерстициальных клеток [47]. В исследованиях, проводимых в нашей лаборатории, также были получены результаты, подтверждающие способность ЭК влиять на дифференцировочные процессы в других клетках: нами было показано, что сокультивирование ГМК с эндотелиальными клетками повышает уровень экспрессии маркеров остеогенной дифференцировки в ГМК. Согласно нашим данным, эндотелиальные клетки вызывают остеогенные изменения в ГМК, взаимодействуя через сигнальный путь Notch [63].

При кальцификации меди артерий происходит накопление ALP в меди сосуда, тогда как Msx2 аккумулируется в адвентиции. Клетки адвентиции, экспрессирующие Msx2, вызывают кальцификацию клеток меди через сигнальный путь Wnt, подобно тому, как в процессе формирования черепа при нормальном остеогенезе Msx1 и Msx2 необходимы [33]. Когда происходит трансдифференцировка ГМК в остеобластоподобные клетки, они начинают экспрессировать белки и транскрипционные факторы, характерные для кости: RUNX2, который вызывает экспрессию таких белков, как остеокальцин, склеротин, RANKL, остерикс. В свою очередь, остерикс усиливает экспрессию костного сиалопротеина и ALP. Под действием фосфатов ГМК начинают синтезировать RUNX2, остеопонтин, остеокальцин, ALP. Таким образом, повышенный уровень фосфатов и кальция приводит к дедифференцировке и остеодифференцировке ГМК. При этом минералы выступают не только как строительный материал для формирования кристаллов, но и индуцируют кальцификацию сосудистых ГМК [64].

Роль сосудистой кальцификации при аневризме аорты

Аневризмальная брюшная аорта в большинстве случаев бывает поражена атеросклерозом [65], тогда как для аневризмы грудной аорты нехарактерно наличие атеросклероза [66]. Патогенные молекулы, которые аккумулируются в атеросклеротических бляшках, повышают экспрессию KLF4, ключевого медиатора, который вызывает изменения фенотипа ГМК в ответ на повреждение (механический стресс или воспаление). KLF4 возможно играет роль в развитии аневризмы, поскольку специфическая потеря KLF4 ГМК предохраняет от развития аневризмы [67]. Уровень кальцификации аневризмальной брюшной аорты может быть разным у разных пациентов и не коррелировать со степенью растяжения сосуда, но существует обратная корреляция между скоростью расширения аневризмы брюшной аорты и уровнем кальцификации в брюшной аорте [68]. Это может означать, что кальцификация

и формирование аневризмы — разнонаправленные процессы и вовлеченные в них сигнальные пути могут быть общими и оказывать взаимное влияние.

Несмотря на то, что для аневризмы грудной аорты нехарактерно наличие атеросклеротических бляшек, для этого заболевания, как и для кальцификации меди, характерны дегенеративные изменения в меди, затрагивающие эластическую пластинку и ГМК [69]. При синдроме Марфана и при нарушении организации эластиновых волокон происходит одновременно кальцификация меди и растяжение стенки аорты [70].

При исследовании уровня экспрессии генов в культурах гладкомышечных клеток пациентов с аневризмой грудной аорты нами было показано, что уровень транскрипции маркера остеогенной дифференцировки *BMP2* повышен в ГМК при аневризме, ассоциированной с бicuspidальным аортальным клапаном. Повышение *BMP2* при аневризме аорты у пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном может означать, что сигнальные пути, отвечающие за кальцификацию, вносят вклад в развитие аневризмы [71]. Согласно данным другого нашего исследования, в эндотелиальных клетках *BMP2* также был повышен при аневризме. В ответ на механический стресс эндотелиальные клетки увеличивали уровень транскрипции *BMP2* и стимулировали экспрессию остеогенов в ГМК. Таким образом, активация проosteогенного *BMP2*-опосредованного сигнального пути участвует в ответе на механический стресс, активируется эндотелиальными клетками и, вероятно, является адаптационным механизмом, который действует в сосудах в норме [72].

Аневризма грудной аорты часто бывает ассоциирована с патологией аортального клапана — аортальной недостаточностью или аортальным стенозом — которая во многих случаях сопровождается дефектом развития аортального клапана, развитием бicuspidального клапана вместо трикуспидального. У пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном повышен риск кальцификации клапана, аортального стеноза и аортальной недостаточности. При дефекте аортального клапана нагрузка, оказываемая потоком крови на стенку аорты и на створки клапана, может увеличиваться из-за неполного смыкания либо раскрытия створок. Механический стресс является одним из факторов, вызывающих кальцификацию. Существуют общие факторы риска для кальцификации меди артерий и кальцификации аортального клапана: ожирение, диабет, дислипидемия. Аневризма грудной аорты часто бывает ассоциирована с кальцификацией аортального клапана, что говорит о взаимосвязи между развитием

этих патологий, но в самой аорте при этом не наблюдается атеросклеротических изменений. Вероятно, формирование аневризмы и кальцификация аортального клапана имеют общие причины. При этом воздействие одних и тех же факторов оказывает различное влияние на клапан и аорту. Возможно, такой эффект связан с взаимодействием между сигнальными путями *BMP2* и *Notch*. Интересно, что при кальцификации артерий, ассоциированной с диабетом, ответ на *BMP2*-*Msx2* на ранних стадиях развивают клетки фиброзно-жировой адвентиции сосудов и интерстициальные клетки клапана, но не клетки меди аорты [32].

BMP2-Notch

Сигнальный путь *Notch* тканеспецифично регулирует уровень проosteогенного сигнального пути *BMP2*. Повышение экспрессии *NOTCH1* повышает чувствительность сосудистых ГМК к проosteогенному действию *BMP2*, но ингибирует остеодифференцировку клеток-предшественников костного мозга и ингибирует остеогенные сигналы в кальцифицированном аортальном клапане [36].

То есть пациенты с бicuspidальным аортальным клапаном, ассоциированным с мутацией в гене *NOTCH1*, должны иметь пониженную чувствительность сосудистых ГМК к проosteогенному действию *BMP2* и повышенную чувствительность клеток аортального клапана. И действительно, согласно недавним исследованиям, выполненным в нашей лаборатории и посвященным изучению аневризмы грудной аорты и кальцификации аортального клапана, у пациентов с БАК наблюдается кальцификация клапана, но не аорты. Одновременно с этим у таких пациентов повышен риск развития аневризмы аорты [66, 69]. Но каким образом мутации в гене *NOTCH1* или изменения в активности сигнального пути *Notch* влияют на этот процесс, остается неизвестным. В наших исследованиях мы также показали, что при аневризме грудной аорты происходят изменения активности сигнального пути *Notch* и *BMP* даже в отсутствие мутаций в генах *Notch*, и эти нарушения, по нашему мнению, вносят свой вклад в развитие заболевания [70, 71].

В норме аорта и аортальный клапан постоянно испытывают напряжение сдвига. Такая механическая стимуляция является эпигенетическим фактором, оказывающим влияние на ответ клеток на действие факторов остеодифференцировки: показано, что напряжение сдвига стимулирует ЭК аортального клапана к активации антиosteогенной, противовоспалительной программы и повышает сопротивляемость клеток против воздействия оксидативного стресса. Антиosteогенная програм-

ма в этом случае заключается в выработке эндотелиальными клетками SMAD6 и SMAD7, ингибиторов сосудистых SMAD, а также Gremlin1. SMAD6 ингибирует SMAD-зависимую активацию остеогенов через сигнальный путь BMP, а SMAD7 ингибирует SMAD-зависимую активацию остеогенов через сигнальный путь TGF β . GREM1 ингибирует BMP. Активация антиостеогенной программы в ответ на напряжение сдвига зависит от гена *NOTCH1*: гаплонедостаточность гена *NOTCH1* приводит к неспособности ЭК противостоять остеогенному действию BMP. Кроме того, это приводит к повышению экспрессии BMP4 в ЭК клапана [76].

Однако существуют исследования, в которых показана проостеогенная роль Notch через воздействие на сигнальный путь BMP2. Внутриклеточный домен рецептора Notch1, NICD1 (Notch1 Intracellular domain) взаимодействует со Smad1, транскрипционным фактором, зависящим от BMP2, формирует комплекс с промотором Msx2 и оказывает таким образом проостеогенное действие: повышает активность ALP в ГМК аорты человека *in vitro* [77].

Таким образом, Notch1 регулирует кальцификацию сосудов, воздействуя на BMP2, однако эффект зависит от сочетания различных факторов. Возможно, различие в наблюдаемых эффектах Notch1 на кальцификацию обусловлено тканеспецифичностью действия Notch: в ЭК клапана эффект был антиостеогенный, а в ГМК аорты проостеогенный.

Заключение

Сосудистая кальцификация является системной патологией и сопровождается целым рядом заболеваний, при которых нарушен общий обмен веществ. Кальцификация сосудов — активный, программируемый процесс, в регуляции которого задействовано множество сигнальных путей, в особенности тех, которые являются значимыми для развития и функционирования сердечно-сосудистой системы и принимают участие в нормальном остеогенезе. Парадоксально, что при схожести процессов нормального остеогенеза и сосудистой кальцификации, сосудистая кальцификация часто ассоциирована с остеопорозом и нарушением минерализации костей. Регуляторные изменения, чрезмерная активность одних сигнальных путей и подавление других приводят к минерализации сосудов и могут влиять на другие нарушения в организме, ассоциированные с сосудистой кальцификацией. Любые изменения в сосудах, особенно связанные с их деградацией, могут рассматриваться через призму сосудистой кальцификации. При различных заболеваниях восприимчивость к факторам, влияющим на минерализацию

сосудов, отличается. Понимание механизмов сосудистой кальцификации и особенностей этого процесса в разных типах клеток и разных отделах сосудистого русла, а также при различных системных нарушениях, необходимо для подбора адекватной лекарственной терапии при различных состояниях, которые связаны с риском минерализации сосудов и других сосудистых патологий.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-29-04082.

Список литературы / References

1. Pameijer H, Paul J. Chemical and physicochemical studies on the mineral deposits of the human atherosclerotic aorta. *Atherosclerosis*. 1980;37:199–210.
2. Sun Y, Byon CH, Yuan K, et al. Smooth muscle cell-specific runx2 deficiency inhibits vascular calcification. *Circ Res*. 2012;111(5):543–552.
3. Nakahara T, Sato H, Shimizu T, et al. Fibroblast growth factor-2 induces osteogenic differentiation through a Runx2 activation in vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;394(2):243–248.
4. Chen H, Ghorri-Javed FY, Rashid H, et al. Chondrocyte-specific regulatory activity of Runx2 is essential for survival and skeletal development. *Cells Tissues Organs*. 2011;194(2–4):161–165.
5. K. Bostrom, K. E. Watson, S. Horn, et al. Bone Morphogenetic Protein Expression in Human Atherosclerotic Lesions. *J Clin Invest*. 1993;9:1800–1809.
6. Yanagisawa H, Wagenseil J. Elastic fibers and biomechanics of the aorta: Insights from mouse studies. *Matrix Biol*. 2019;1:1–13.
7. Lanzer P, Boehm M, Sorribas V, et al. Medial vascular calcification revisited: review and perspectives. *Eur Heart J*. 2014;35(23):1515–1525.
8. Otsuka F, Sakakura K, Yahagi K, et al. Has Our Understanding of Calcification in Human Coronary Atherosclerosis Progressed? *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2014; 34:724–736.
9. Rutkovskiy A, Malashicheva A, Sullivan G, et al. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):1–23.
10. Hjortnaes J, Shapero K, Goettsch C, et al. Valvular interstitial cells suppress calcification of valvular endothelial cells. *Atherosclerosis*. 2015;242(1):251–260.
11. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G, et al. Deleting Death and Dialysis: Conservative Care of Cardiovascular Risk and Kidney Function Loss in Chronic Kidney Disease (CKD). *Toxins (Basel)*. 2018;10(237):1–71.
12. Venuthurupalli SK, Hoy WE, Healy HG, et al. CKD Screening and Surveillance in Australia: Past, Present, and Future. *Kidney Int reports*. 2018;3(1):36–46.

13. Olechnowicz-Tietz S, Gluba A, Paradowska A, et al. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2013;45(6):1605–1612.
14. Tada H, Kawashiri M-A, Yamagishi M. Clinical Perspectives of Genetic Analyses on Dyslipidemia and Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2017;24(5):452–461.
15. Tesauro M, Mauriello A, Rovella V, et al. Arterial ageing: from endothelial dysfunction to vascular calcification. *J Intern Med*. 2017;281(5):471–482.
16. von Hundelshausen P, Schmitt M. Platelets and their chemokines in atherosclerosis — clinical applications. *Front Physiol*. 2014;5:1–17.
17. Schweighofer N, Aigelsreiter A, Trummer O, et al. Direct comparison of regulators of calcification between bone and vessels in humans. *Bone*. 2016;88:31–38.
18. Allahverdian S, Chaabane C, Boukais K, et al. Smooth muscle cell fate and plasticity in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):1–26.
19. Guo X, Chen S. Transforming growth factor- β and smooth muscle differentiation. *World J Biol Chem*. 2012;3(3):41–52.
20. Persy V, Haese PD. Vascular calcification and bone disease : the calcification paradox. *Trends Mol Med*. 2009;15:405–416.
21. Demer LL, Tintut Y. The leading edge of vascular calcification. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(4):275–277.
22. Nguyen-Yamamoto L, Tanaka K-I, St-Arnaud R, et al. Vitamin D-regulated osteocytic sclerostin and BMP2 modulate uremic extraskelatal calcification. *JCI Insight*. 2019;4(13):1–14.
23. Urist MR. Bone: Formation by Autoinduction. *Science*. 1965;150:893–899.
24. Wang RN, Green J, Wang Z, et al. Bone Morphogenetic Protein (BMP) signaling in development and human diseases. *Genes Dis*. 2014;1(1):87–105.
25. Zuo W, Zeng P, Chen X, et al. Promotive effects of bone morphogenetic protein 2 on angiogenesis in hepatocarcinoma via multiple signal pathways. *Sci Reports*. 2016;6(1):1–9.
26. Liao K-H, Chang S-J, Chang H-C, et al. Endothelial angiogenesis is directed by RUNX1T1-regulated VEGFA, BMP4 and TGF- β 2 expression. *PLoS One*. 2017; 12(6): 1–19.
27. Goldman DC, Donley N, Christian JL. Genetic interaction between Bmp2 and Bmp4 reveals shared functions during multiple aspects of mouse organogenesis. *Mech Dev*. 2009;126(3–4):117–27.
28. Shao J-S, Cheng S-L, Pingsterhaus JM, et al. Msx2 promotes cardiovascular calcification by activating paracrine Wnt signals. *J Clin Invest*. 2005;115(5):1210–1220.
29. Mizobuchi M, Towler D, Slatopolsky E. Vascular Calcification: The Killer of Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(7):1453–1464.
30. Rawadi G, Vayssière B, Dunn F, et al. BMP-2 controls alkaline phosphatase expression and osteoblast mineralization by a Wnt autocrine loop. *J Bone Miner Res*. 2003;18(10):1842–1853.
31. Albanese I, Khan K, Barratt B, et al. Atherosclerotic Calcification: Wnt Is the Hint. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):1–12.
32. Shao JS, Cai J, Towler DA. Molecular mechanisms of vascular calcification: Lessons learned from the aorta. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006;26(7):1423–1430.
33. Cheng S, Shao J, Charlton-kachigian N, et al. Msx2 Promotes Osteogenesis and Suppresses Adipogenic Differentiation of Multipotent Mesenchymal Progenitors. 2003;278(46):45969–45977.
34. Chen C, Lin J, Li L, et al. The role of the BMP4/Smad1 signaling pathway in mesangial cell proliferation: A possible mechanism of diabetic nephropathy. *Life Sci*. 2019;220:106–116.
35. Yang J, Shi P, Tu M, et al. Bone morphogenetic proteins: Relationship between molecular structure and their osteogenic activity. *Food Sci Hum Wellness*. 2015;3(3–4):127–135.
36. Boström KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res*. 2011;109(5):564–77.
37. Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted Disruption of Cbfa1 Results in a Complete Lack of Bone Formation owing to Maturational Arrest of Osteoblasts. *Cell*. 1997;89(5):755–764.
38. Rutkovskiy A, Stenslökken K-O, Vaage IJ. Osteoblast Differentiation at a Glance. *Med Sci Monit Basic Res*. 2016;22:95–106.
39. Wang P, Zhou P, Chen W, et al. Combined effects of hyperphosphatemia and hyperglycemia on the calcification of cultured human aortic smooth muscle cells. *Exp Ther Med*. 2019;17(1):863–868.
40. Matsubara T, Kida K, Yamaguchi A, et al. BMP2 Regulates Osterix through Msx2 and Runx2 during Osteoblast Differentiation. *J Biol Chem*. 2008;283(43):29119–29125.
41. Yuan S, Jing H. Experimental Cardiac pathologies in relation to Smad-dependent pathways. *Interactive Cardiovascular And Thoracic Surgery*. 2010;11:455–460.
42. Daluiski A, Engstrand T, Bahamonde ME, et al. Bone morphogenetic protein-3 is a negative regulator of bone density. *Nat Genet*. 2001;27(1):84–88.
43. Johnson K, Polewski M, van Etten D, et al. Chondrogenesis mediated by PPI depletion promotes spontaneous aortic calcification in NPP1-/- mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(4):686–691.
44. Rathan S, Yoganathan AP, O'Neill CW. The role of inorganic pyrophosphate in aortic valve calcification. *J Heart Valve Dis*. 2014;23(4):387–394.
45. Chiyoya M, Seya K, Yu Z, et al. Matrix Gla protein negatively regulates calcification of human aortic valve interstitial cells isolated from calcified aortic valves. *J Pharmacol Sci*. 2018;136(4):257–265.
46. Johnson RC, Leopold JA, Loscalzo J. Vascular Calcification. *Circ Res*. 2006;99(10):1044–1059.
47. White MP, Theodoris C V, Liu L, et al. NOTCH1 regulates matrix gla protein and calcification gene networks in human valve endothelium. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;84:13–23.
48. Cecil DL, Terkeltaub RA. Arterial calcification is driven by RAGE in Enpp1-/- mice. *J Vasc Res*. 2011;48(3):227–235.
49. Boström KI, Jumabay M, Matveyenko A, et al. Activation of vascular bone morphogenetic protein signaling in diabetes mellitus. *Circ Res*. 2011;108(4):446–457.
50. Kloen P, Lauzier D, Hamdy RC. Co-expression of BMPs and BMP-inhibitors in human fractures and non-unions. *Bone*. 2012;51(1):59–68.
51. Lee D. Vascular calcification: Inducers and inhibitors. *Mater Sci Eng B Solid-State Mater Adv Technol*. 2011;176(15):1133–1141.

52. Li N, Cheng W, Huang T, et al. Vascular adventitia calcification and its underlying mechanism. *PLoS One*. 2015;10(7):1–12.
53. Hou Y-C, Liu W-C, Zheng C-M, et al. Role of Vitamin D in Uremic Vascular Calcification. *Bio Med Res Int*. 2017;2017:1–13.
54. Leopold JA. Vascular calcification: Mechanisms of vascular smooth muscle cell calcification. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(4):267–274.
55. Boström K, Watson KE, Stanford WP, et al. Atherosclerotic calcification: relation to developmental osteogenesis. *Am J Cardiol*. 1995;75(6):88–91.
56. Schurgers LJ, Uitto J, Reutelingsperger CP. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein: a crucial switch to control ectopic mineralization. *Trends Mol Med*. 2013;19(4):217–226.
57. Jian J, Sun L, Cheng X, Hu X, et al. Calycosin-7-O- β -d-glucopyranoside stimulates osteoblast differentiation through regulating the BMP/WNT signaling pathways. *Acta Pharm Sin B*. 2015;5(5):454–460.
58. Kramann R, Goettsch C, Wongboonsin J, et al. Adventitial MSC-like Cells Are Progenitors of Vascular Smooth Muscle Cells and Drive Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *Cell Stem Cell*. 2016;19(5):628–642.
59. Simes D, Marreiros C, Araújo N, et al. The interplay between mineral metabolism, vascular calcification and inflammation in Chronic Kidney Disease (CKD): challenging old concepts with new facts. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(12):4274–4299.
60. Xu Z, Ji G, Shen J, et al. SOX9 and myocardin counteract each other in regulating vascular smooth muscle cell differentiation. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;422(2):285–290.
61. Proudfoot D, Skepper JN, Shanahan CM, et al. Calcification of Human Vascular Cells In Vitro Is Correlated With High Levels of Matrix Gla Protein and Low Levels of Osteopontin Expression. *Arter Thromb Vasc Biol*. 1998;18:379–388.
62. Russo R, Di Iorio B, Di Lullo L, et al. Epicardial adipose tissue: new parameter for cardiovascular risk assessment in high risk populations. *J Nephrol*. 2018;31(6):847–853.
63. Kostina A, Semenova D, Kostina D, et al. Human aortic endothelial cells have osteogenic Notch-dependent properties in co-culture with aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;514(2):462–468.
64. Prosdocimo DA, Wyler SC, Romani AM, et al. Regulation of vascular smooth muscle cell calcification by extracellular pyrophosphate homeostasis: synergistic modulation by cyclic AMP and hyperphosphatemia. *Am J Physiol Physiol*. 2010;298(3):702–713.
65. Ladich E, Yahagi K, Romero ME, et al. Vascular diseases: aortitis, aortic aneurysms, and vascular calcification. *Cardiovasc Pathol*. 2016;25(5):432–441.
66. Saeyeldin AA, Velasquez CA, Mahmood SUB, et al. Thoracic aortic aneurysm: unlocking the ‘silent killer’ secrets. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67(1):1–11.
67. Salmon M, Johnston WF, Woo A, et al. KLF4 Regulates Abdominal Aortic Aneurysm Morphology and Deletion Attenuates Aneurysm Formation. *Circulation*. 2013;128:163–174.
68. Nakayama A, Morita H, Hayashi N, et al. Inverse Correlation Between Calcium Accumulation and the Expansion Rate of Abdominal Aortic Aneurysms. *Circ J*. 2016;80(2):332–339.
69. Wang SS, Martin LJ, Schadt EE, et al. Disruption of the Aortic Elastic Lamina and Medial Calcification Share Genetic Determinants in Mice. *Circ Cardiovasc Genet*. 2009;2(6):573–582.
70. Wanga S, Hibender S, Ridwan Y, et al. Aortic microcalcification is associated with elastin fragmentation in Marfan syndrome. *J Pathol*. 2017;243(3):294–306.
71. Ignatieva E, Kostina D, Irtyuga O, et al. Mechanisms of smooth muscle cell differentiation are distinctly altered in thoracic aortic aneurysms associated with bicuspid or tricuspid aortic valves. *Front Physiol*. 2017;8:1–12.
72. Rutkovskiy A, Lund M, Siamansour TS, et al. Mechanical stress alters the expression of calcification-related genes in vascular interstitial and endothelial cells. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2019;28(5):803–811.
73. Kostina A, Shishkova A, Ignatieva E, et al. Different Notch signaling in cells from calcified bicuspid and tricuspid aortic valves. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;114:211–219.
74. Kostina AS, Uspensky VE, Irtyuga OB, et al. Notch-dependent EMT is attenuated in patients with aortic aneurysm and bicuspid aortic valve. *Biochim Biophys Acta — Mol Basis Dis*. 2016;1862(4):733–740.
75. Kostina A, Bjork H, Ignatieva E, et al. Notch, BMP and WNT/ β -catenin network is impaired in endothelial cells of the patients with thoracic aortic aneurysm. *Atheroscler Suppl*. 2018;35:6–13.
76. Theodoris C V, Li M, White MP, et al. Human disease modeling reveals integrated transcriptional and epigenetic mechanisms of NOTCH1 haploinsufficiency. *Cell*. 2015;160(6):1072–1086.
77. Shimizu T, Tanaka T, Iso T, et al. Notch signaling pathway enhances bone morphogenetic protein 2 (BMP2) responsiveness of Msx2 gene to induce osteogenic differentiation and mineralization of vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 2011;286(21):19138–19148.

Информация об авторах:

Костина Дарья Алексеевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины ИИЦ РАН;

Успенский Владимир Евгеньевич, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии пороков и ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Семенова Дарья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины ИИЦ РАН, аспирант СПбГУ;

Костина Александра Станиславовна, научный сотрудник лаборатории молекулярной кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; старший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины ИИЦ РАН;

Боярская Надежда Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории регенеративной биомедицины ИИЦ РАН;

Иртыуга Ольга Борисовна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кар-

диомиопатий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малашичева Анна Борисовна, к.б.н., заведующий научно-исследовательской лабораторией молекулярной кардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией регенеративной биомедицины ИИЦ РАН, доцент кафедры эмбриологии биологического факультета СПбГУ.

Author information:

Kostina Daria A., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Cardiology, Almazov National Medical Research Centre; Researcher at the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Uspensky Vladimir E., PhD, Senior Researcher at the Research Laboratory for Surgery of Heart Defects and Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;

Semenova Daria S., Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Cardiology, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher at the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia; Post-Graduate Student of Saint Petersburg University;

Kostina Alexandra S., Researcher at the Laboratory of Molecular Cardiology, Almazov National Medical Research Centre; Senior Researcher of the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Boyarskaya Nadezhda V., Junior Researcher at the Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science;

Irtyuga Olga B., PhD, Leading Researcher at the Research Laboratory of Cardiomyopathies, Almazov National Medical Research Centre;

Malashicheva Anna B., PhD, Head of the Research Laboratory of Molecular Cardiology, Almazov National Medical Research Centre; Leading Researcher, Head of Laboratory of Regenerative Biomedicine, Institute of Cytology of the Russian Academy of Science; Associate Professor of the Department of Embryology Biological Faculty, Saint Petersburg University.

ПРОПЕПТИДЫ ПРОКОЛЛАГЕНОВ И ИНДЕКС ВИСЦЕРАЛЬНОГО ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА И РАЗЛИЧНЫМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ФЕНОТИПОМ

Осокина А. В.¹, Каретникова В. Н.^{1,2}, Поликутина О. М.¹, Слепынина Ю. С.¹, Груздева О. В.¹, Артемова Т. П.², Рыженкова С. Н.², Печерина Т. Б.¹, Барбараш О. Л.^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерство здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Россия

Контактная информация:

Осокина Анастасия Вячеславовна,
НИИ КПССЗ,
Сосновый бульвар, д. 6, Кемерово, Россия,
650002.

E-mail: osokav@kemcardio.ru,
av.osokina80@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 19.09.2019
и принята к печати 22.11.2019.

Резюме

Цель. Изучение динамики концентраций маркеров фиброзирования миокарда С-концевого пропептида проколлагена I типа (P1CP) и N-концевого пропептида проколлагена III типа (P11NP) у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и сохраненной фракцией выброса (ФВ); анализ их ассоциаций с характеристиками метаболического фенотипа — индекса массы тела (ИМТ) и индекса висцерального ожирения (ИВО). **Материал и методы.** В исследование включено 86 больных с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST (ИМпST), и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Всем пациентам проводились стандартные лабораторные и инструментальные исследования, бралась кровь для определения концентрации P1CP и P11NP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа в первые, 12-е сутки заболевания и через 1 год. **Результаты.** Выявлено значимое снижение концентрации P1CP в течение всего периода наблюдения во всех группах и «V-образная» динамика концентрации P11NP, за исключением группы с высоким ИВО. P1CP демонстрирует наличие значимых взаимосвязей с ИВО, возрастом и ФВ ЛЖ. P11NP продемонстрировал единственную ассоциацию с увеличением ИВО.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, висцеральное ожирение, фиброзирование миокарда.

Для цитирования: Осокина А.В., Каретникова В.Н., Поликутина О.М. и др. Пропептиды проколлагенов и индекс висцерального ожирения у больных инфарктом миокарда с сохраненной фракцией выброса и различным метаболическим фенотипом. Трансляционная медицина. 2020;7(1):22–32. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-22-32

PROCOLLAGEN PROPEPTIDES AND VISCERAL OBESITY INDEX IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION WITH PRESERVED EMISSION FACTION AND VARIOUS METABOLIC PHENOTYPE

Osokina A. V.¹, Karetnikova V. N.^{1,2}, Polikutina O. M.¹,
Slepynina I. U. S.¹, Gruzdeva O. V.¹, Artemova T. P.²,
Ryzhenkova S. N.², Pecherina T. B.¹, Barbarash O. L.^{1,2}

¹Federal State Budgetary Institution Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²Federal State Budgetary Institution of Higher Professional Education «Kemerovo State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kemerovo, Russia

Corresponding author:

Osokina Anastasiya V.,
NII KPSSZ,
Sosnoviy blvd., 6, Kemerovo, Russia,
650002.
E-mail: osokav@kemcardio.ru,
av.osokina80@yandex.ru

Received 19 September 2019; accepted
22 November 2019.

Abstract

Purpose. To identify the peculiarities of the dynamics of fibrosis markers of C-terminal procollagen propeptide type I (PICP) and N-terminal collagen propeptide type III (PIIINP) in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and preserved myocardial contractility. **Material and methods.** 86 patients with STEMI and preserved left ventricular ejection fraction were examined. In addition to the standard laboratory and instrumental examinations, all the patients underwent the estimation of the concentrations of C-terminal procollagen propeptide type I (PICP) and N-terminal collagen propeptide type III (PIIINP) by enzyme-linked immunoassay using BCM Diagnostics laboratory kits (USA) on the 1st and the 12th days of disease and 1 year later. **Results.** The concentration of PICP was significantly reduced in all groups during the entire observation period. Significant correlations were found between PICP and visceral obesity index, age and left ventricular ejection fraction. A relationship was found between PIIINP and an increased visceral obesity index.

Key words: myocardial infarction, visceral obesity, fibrosis of the myocardium.

For citation: Osokina AV, Karetnikova VN, Polikutina OM et al. Procollagen propeptides and visceral obesity index in patients with myocardial infarction with preserved emission faction and various metabolic phenotype. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(1):22–32. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-22-32

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИВО — индекс висцерального ожирения; ИМ — инфаркт миокарда; ИМ-пST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST; ИМТ — индекс массы тела; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ФВ — фракция выброса; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа; PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) сохраняет лидирующую позицию среди причин смертности во всем мире [1]. По причине ИБС ежегодно умирает 1,8 миллиона человек, что составляет 20 % от всех летальных исходов в Европе [2, 3, 4, 5]. Согласно данным Росстата, за период с 2002 по 2012 год смертность от инфаркта миокарда (ИМ) возросла на 7,3 % [6]. В этот же временной промежуток установлено снижение заболеваемости первичным ИМ на 10,8 % (до 146,4 случаев на 100 000 населения), однако отмечен рост заболеваемости повторным

ИМ на 14,9 % (до 24,7 случаев на 100 000 населения) [7, 8].

Следует отметить, что выявлена тенденция к увеличению заболеваемости инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) среди молодого населения, чаще у мужчин [9]. Тем не менее среди факторов, влияющих на смертность больных ИМпST, традиционными являются пожилой и старческий возраст, высокий класс по Killip, несвоевременная постановка диагноза ИМпST и, как следствие, неадекватное лечение, перенесенный ранее ИМ, нарушение углеводного обмена, снижение фильтрационной функции почек, многососудистое поражение коронарных артерий и снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ЛЖ) [10]. Среди коморбидной патологии, оказывающей значимое влияние на сердечно-сосудистую заболеваемость (ССЗ) и смертность, следует отметить ожирение, которое рассматривается как независимый фактор риска ИБС, включая стенокардию, ИМ и внезапную сердечную смерть [10]. Есть данные о большем значении абдоминального ожирения для развития летального исхода при ИМ, в этой связи отношение окружностей талия–бедра рассматривается как потенциально более значимая для прогноза характеристика ожирения по сравнению с индексом массы тела (ИМТ) [11]. Несмотря на очевидно негативное влияние ожирения на показатели ССЗ и смертности, в последнее десятилетие появилась информация о лучшей выживаемости пациентов с ИМ, острым нарушением мозгового кровообращения, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне избыточной массы тела и ожирения I степени по сравнению с лицами с нормальными значениями ИМТ [12]. Эти данные заставили обратить внимание как минимум на два аспекта, которые могли объяснить выявленный «парадокс» ожирения, — неравнозначность различных жировых депо и, соответственно, неравноценность диагностических инструментов для верификации ожирения. Доказано, что ожирение, определяемое с помощью ИМТ, ассоциируется с общей смертностью у мужчин и женщин в возрасте от 35 до 89 лет. Подтверждено также, что существенное увеличение ИМТ ассоциировано с увеличением смертности от ИБС, инсульта, онкологических заболеваний, болезни печени, сахарного диабета [12, 13, 14].

Кроме того, обсуждая ИМ, следует обратить внимание на его закономерный в большинстве случаев исход — ХСН. При этом наиболее обсуждаемым в последнее время становится ее вариант с сохраненной сократительной способностью миокарда.

В связи с этим изучению подвергаются различные сывороточные биомаркеры [15], участвующие

в фиброзировании миокарда как в одном из ключевых звеньев постинфарктного ремоделирования и прогрессирования ХСН. Особый интерес эти маркеры заслуживают с позиции универсальности их реагирования при ожирении и фиброзировании миокарда, соответственно, есть основание рассматривать маркеры фиброирования в качестве перспективного прогностического инструмента у пациентов с ИМ на фоне ожирения.

В данном исследовании были изучены С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP) и N-концевой пропептид проколлагена III типа (P1NP) — маркеры, которые наиболее точно отражают степень активности процесса фиброирования миокарда [14].

Целью исследования явилось изучение динамики концентраций маркеров фиброирования миокарда PICP и P1NP у пациентов с ИМ и сохраненной фракцией выброса (ФВ), а также анализ их ассоциаций с характеристиками метаболического фенотипа — ИМТ и индекса висцерального ожирения (ИВО).

Материал и методы: обследованы 120 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом ИМпST (100 %) в период с 2015 по 2016 год. Критерии включения в исследование: 1) установленный диагноз ИМпST; 2) информированное согласие, подписанное пациентом; 3) возраст > 18 лет; 4) острая сердечная недостаточность по Killip — I–III; 5) ФВ ЛЖ ≥ 50 %. Критериями исключения явились: 1) клинически значимая сопутствующая патология (стадия обострения хронических и наличие психических заболеваний); 2) острый коронарный синдром, как осложнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования; 3) возраст пациента ≥ 81 лет; 4) тяжесть острой сердечной недостаточности по Killip — IV; 5) ФВ ЛЖ ≤ 49 %; 6) смерть больного в первые сутки госпитализации.

Средний возраст пациентов — 57,8 лет. Выборка в большей мере сформирована мужчинами, $n = 91$ (75,8 %), женщины составили 24,2 % ($n = 29$). Все женщины находились в постменопаузальном периоде.

При поступлении в стационар всем пациентам были проведены стандартные лабораторные и инструментальные обследования. Эхокардиографическое исследование проводилось на аппарате Sonos 2500 (Hewlett Packard, США). В изучаемой выборке средние значения ФВ ЛЖ в диапазоне 40–49 % были определены у трех пациентов (2,5 %). У 26 % ($n = 31$) — ФВ ЛЖ имела значения < 40 %. Окончательному анализу подверглась выборка пациентов с ФВ ЛЖ ≥ 50 %, $n = 86$ (71,6 %).

При поступлении всем пациентам выполнена коронарография на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (General Electric, США) и выполнено ЧКВ со стентированием симптом-зависимой артерии.

На 1-е сутки (первая точка определения), 12-е сутки заболевания (вторая точка определения) и через 1 год (третья точка) всем больным определяли концентрации PICP и PIIINP в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа с помощью лабораторных наборов BCM Diagnostics (США). На госпитальном этапе все пациенты получали стандартную терапию (β -блокаторы, антагонисты кальция, ацетилсалициловая кислота, ингибиторы P2Y₁₂, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента). Для сравнения полученных значений изучаемых маркеров была сформирована контрольная группа здоровых добровольцев, сопоставимая по возрасту (средний возраст 57,9 лет) и полу [мужчины — n = 15 (75 %), женщины — n = 5 (25 %)] с изучаемой выборкой пациентов, n = 20 (100 %) На этапе планирования исследования для вычисления необходимого объема выборки была использована номограмма Альтмана. В данной группе были получены следующие значения: PIIINP — 7,2 [6,8; 7,5] ng/ml, PICP — 179,2 [163,5; 194,9] ng/ml.

Антропометрические данные пациентов (рост, вес) были использованы для расчета ИМТ по формуле: $ИМТ = m/h^2$. Для определения наличия ожирения и его степени применялась классификация ожирения ВОЗ [12]. Критериями наличия избыточной массы тела и ожирения считали: ИМТ = 25–29,9 кг/м² — избыточная масса тела; ИМТ = 30–34,9 кг/м² — ожирение I степени; ИМТ = 35–39,9 кг/м² — ожирение II степени; ИМТ \geq 40 кг/м² — ожирение III степени; ИМТ = 20,1–25 кг/м² — диапазон значений, соответствующий нормальному весу. Кроме того, всем пациентам проводился расчет ИВО по формулам:

для мужчин ИВО = $[ОТ/39,68 + (1,88 \times ИМТ)] \times (ТГ/1,03) \times (1,31/ЛПВП)$;

для женщин ИВО = $[ОТ/36,58 + (1,89 \times ИМТ)] \times (ТГ/0,81) \times (1,52/ЛПВП)$;

где ОТ — объем талии, ТГ — триглицериды, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности.

Для оценки кардиоваскулярного риска использовались следующие возрастные показатели: < 30 лет — 2,52; 30–42 года — 2,23; 42–52 года — 1,92; 52–66 лет — 1,93; > 66 лет — 2,0. Превышение указанных значений ИВО свидетельствует о существенном возрастании сердечно-сосудистого риска [12]. Обращает на себя внимание наличие

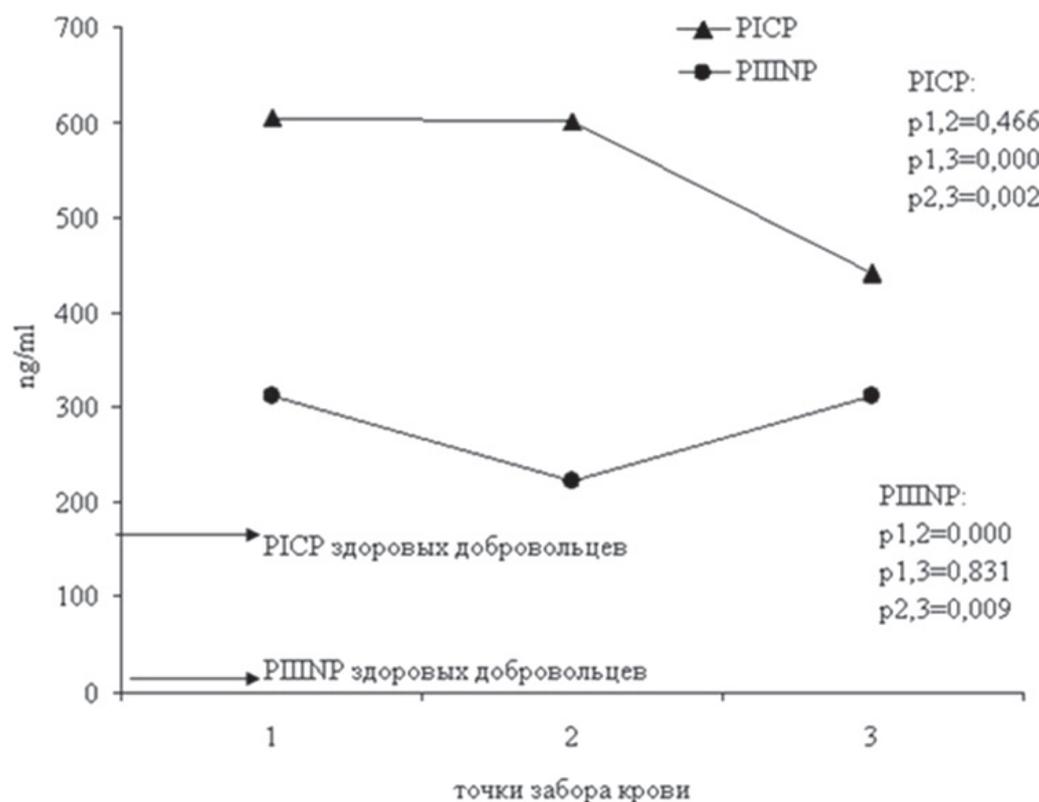


Рис. 1. Выборка пациентов без учета наличия/отсутствия ожирения:

PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

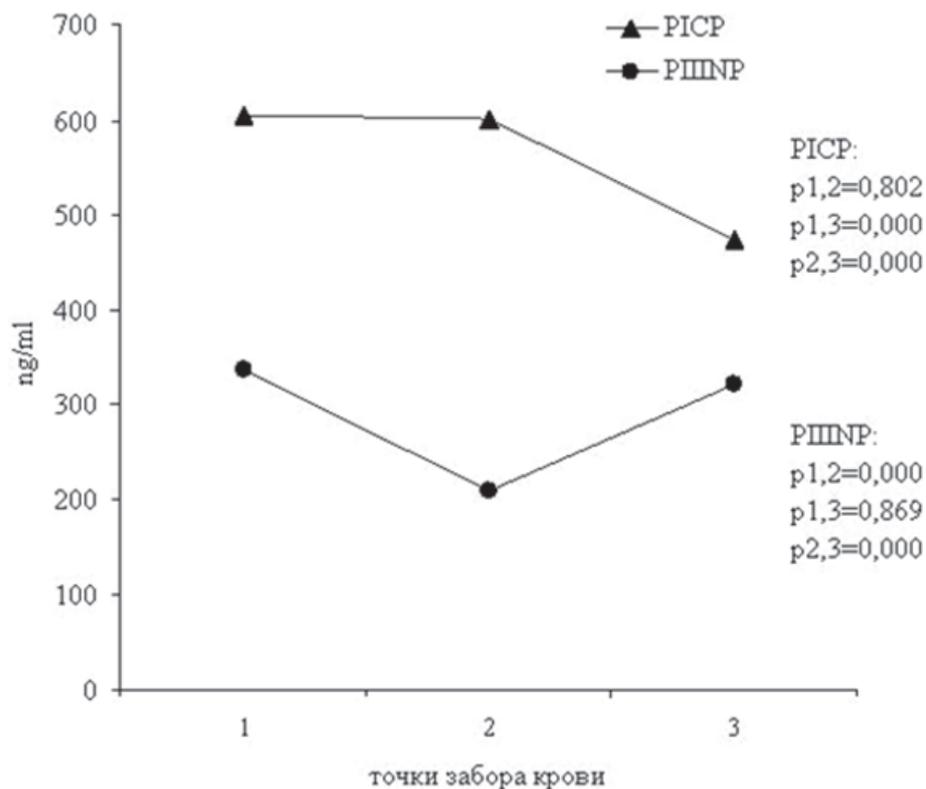


Рис. 2. Выборка пациентов с нормальным значением ИВО:

ИВО — индекс висцерального ожирения, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

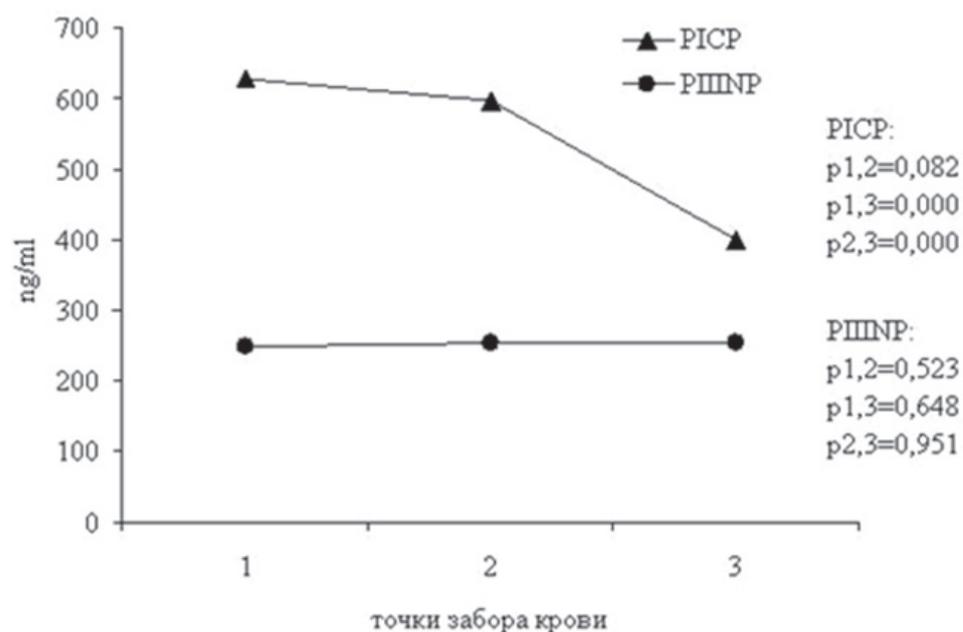


Рис. 3. Выборка пациентов с высоким ИВО:

ИВО — индекс висцерального ожирения, PICP — С-концевой пропептид проколлагена I, PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

высокой распространенности факторов риска развития ССЗ. Так, 1/2 всех пациентов являлись курильщиками на момент госпитализации, 2/3 имели артериальную гипертензию.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались при помощи U-критерия Манна–Уитни. Динамика показателей в зависимых группах определялась с помощью критерия Вилкоксона. Зависимость между переменными определялась по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

По результатам расчета ИМТ оказалось, что 45,8 % (n = 55) пациентов имели избыточную массу тела; у 22 пациентов (18,3 %) выявлено ожирение I степени, у 8 пациентов (6,6 %) — II степени и у 1 пациента (0,8 %) — III степень ожирения. У оставшихся 34 пациентов (28,3 %) регистрировалось нормальное значение ИМТ.

В исследуемой выборке нормальному значению ИВО соответствовали 63 (73,3 %) пациента, и 23 (26,7 %) характеризовались повышенным значением ИВО (с учетом пола и возраста).

Кроме того, с достаточно большой частотой встречались гиперхолестеринемия (23,3 %) и на-

рушения углеводного обмена (15,7 %). Хроническая болезнь почек диагностирована по данным анамнеза у 2 (1,6 %) пациентов. ЧКВ сроком более 1 года выполнено у 4,1 % больных.

Анализ концентраций P1СР и P111NP в сыворотке крови у всех пациентов с ИМ показал значимое их повышение относительно значений группы контроля во всех точках определения (рис. 1). При этом динамика отражает сопоставимые значения P1СР на 1-е и 12-е сутки после ИМ со значимым снижением концентрации через 1 год, но не достигая значений группы контроля. Минимальные значения концентрации P111NP в общей группе отмечены на 12-е сутки, а максимальные — на 1-е сутки и через год после ИМ.

Анализ изменений изучаемых маркеров позволил выявить значимое снижение концентрации P1СР в течение всего периода наблюдения во всех группах и «V-образную» динамику изменения концентрации P111NP, исключая группу с высоким ИВО. Обращает на себя внимание факт значимо более высоких концентраций P1СР и P111NP во всех группах по сравнению с контрольной.

В группе пациентов с нормальным ИВО получены значимые различия между значениями P1СР первой (604,0 ng/ml) и третьей (474 ng/ml), второй (602,0 ng/ml) и третьей точками определения (рис. 2). Концентрация P111NP значимо различалась между первыми сутками заболевания (336,4 ng/ml) и двенадцатыми (321,0), и между второй точкой (209,0 ng/ml) и годовым определением. В группе

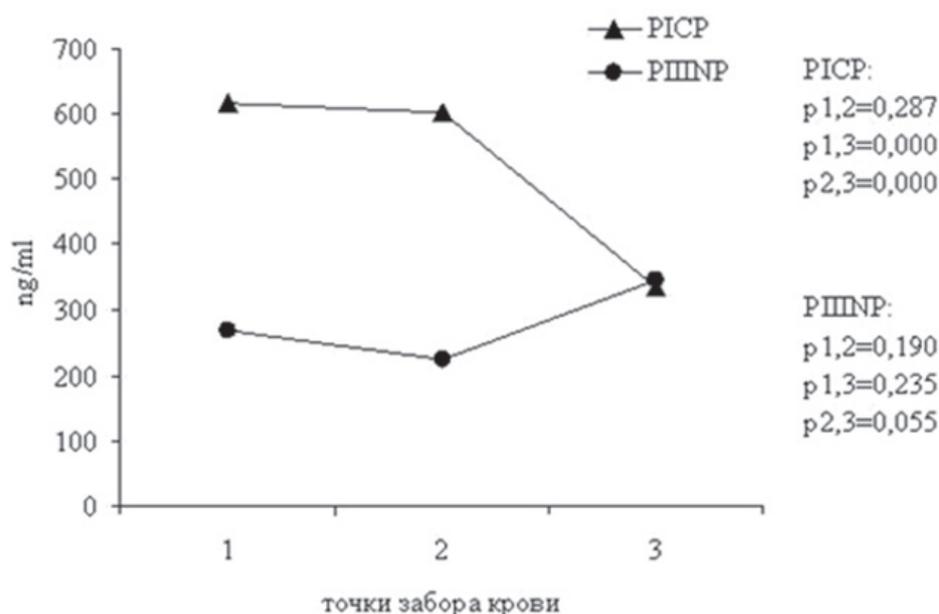


Рис. 4. Выборка пациентов с нормальным ИМТ:

ИМТ — индекс массы тела, P1СР — С-концевой пропептид проколлагена I; P111NP — N-концевой пропептид проколлагена III; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

пациентов с высоким ИВО динамика P1CP аналогична динамике в группе с нормальным ИВО (рис. 3). Выявлены значимые различия между первой точкой (629,0 ng/ml) и годовым определением (399,0 ng/ml), между двенадцатыми сутками заболевания (598,0 ng/ml) и годом. Концентрация P11NP менялась незначительно.

В выборке пациентов с нормальным значением ИМТ выявлены достоверные различия между P1CP первых суток заболевания (617,0 ng/ml) и годом (336,0 ng/ml), между второй точкой определения (602 ng/ml) и годом (рис. 4).

Между значениями P11NP всех трех точек определения (267,8 ng/ml, 223,3 ng/ml и 346,2 ng/ml) в группе с нормальным ИМТ значимых различий не выявлено.

В выборке пациентов с высоким ИМТ значимо различались концентрации между P1CP первых суток (604,0 ng/ml) и третьей точкой определения (468,0 ng/ml), между второй точкой определения (602,0 ng/ml) и годом. Концентрации P11NP значимо различались между первой точкой определения (311,2 ng/ml) и второй (213,0 ng/ml), между второй точкой забора и годом (269,8 ng/ml) (рис. 5).

Помимо сравнения динамических изменений концентраций изучаемых маркеров в разных группах, был проведен корреляционный анализ между

изучаемыми маркерами, ФВ ЛЖ и клинично-anamнестическими данными. В группе с нормальным значением ИВО была выявлена значимая отрицательная взаимосвязь между P1CP на 12-е сутки и ФВ ($r = -0,31$; $p = 0,014$). В группе с высоким ИВО — P11NP на 12-е сутки/ИВО ($r = -0,46$; $p = 0,024$). В группе с нормальным значением ИМТ — P1CP на 1 сутки/ИВО ($r = 0,44$; $p = 0,036$). В группе с высоким значением ИМТ — P1CP через 1 год/возраст ($r = 0,25$; $p = 0,041$). Значимые корреляционные связи, полученные в общей выборке пациентов без учета метаболического фенотипа, представлены на рисунке 6. Видно, что статистически достоверные взаимосвязи были получены между клинично-anamнестическими данными, ФВ и P1CP. Не выявлено каких-либо значимых ассоциаций между P11NP и изучаемыми показателями.

Таким образом, активным маркером, продемонстрировавшим наибольшее количество значимых взаимосвязей во всех подгруппах, оказался P1CP. Взаимосвязи P11NP установлены исключительно в подгруппе с высоким ИВО.

Обсуждение

С появлением практической возможности определения предшественников коллагена изучение патогенеза ХСН на современном этапе не обходится

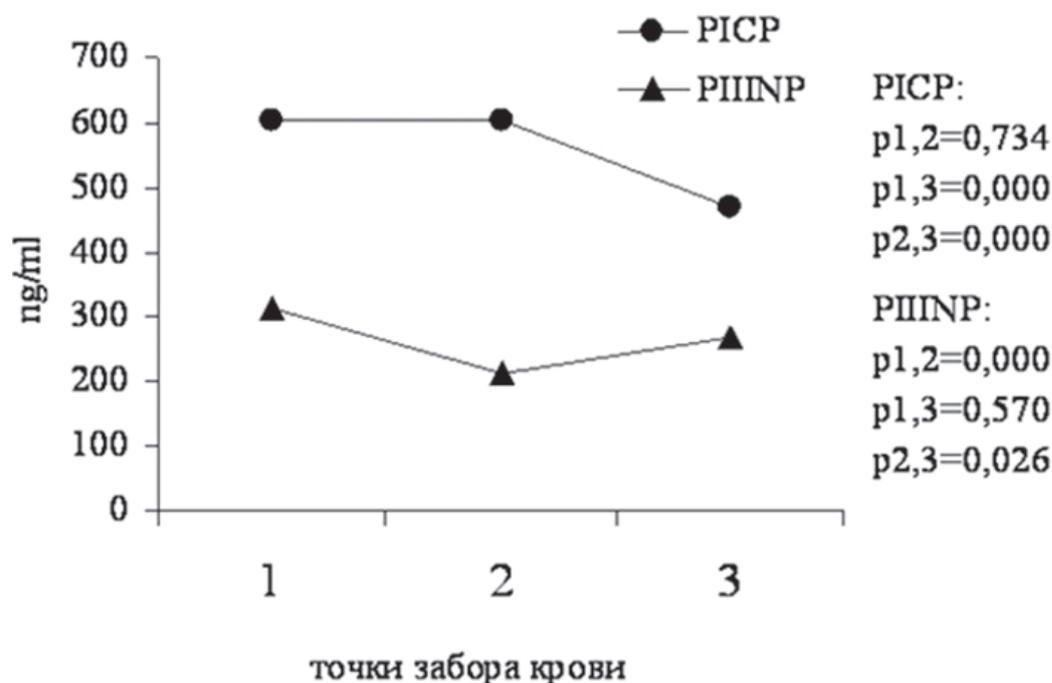


Рис. 5. Выборка пациентов с высоким ИМТ:

ИМТ — индекс массы тела, P1CP — С-концевой пропептид проколлагена I, P11NP — N-концевой пропептид проколлагена III; точки забора крови: 1 — на первые сутки, 2 — на 12-е сутки, 3 — через 1 год

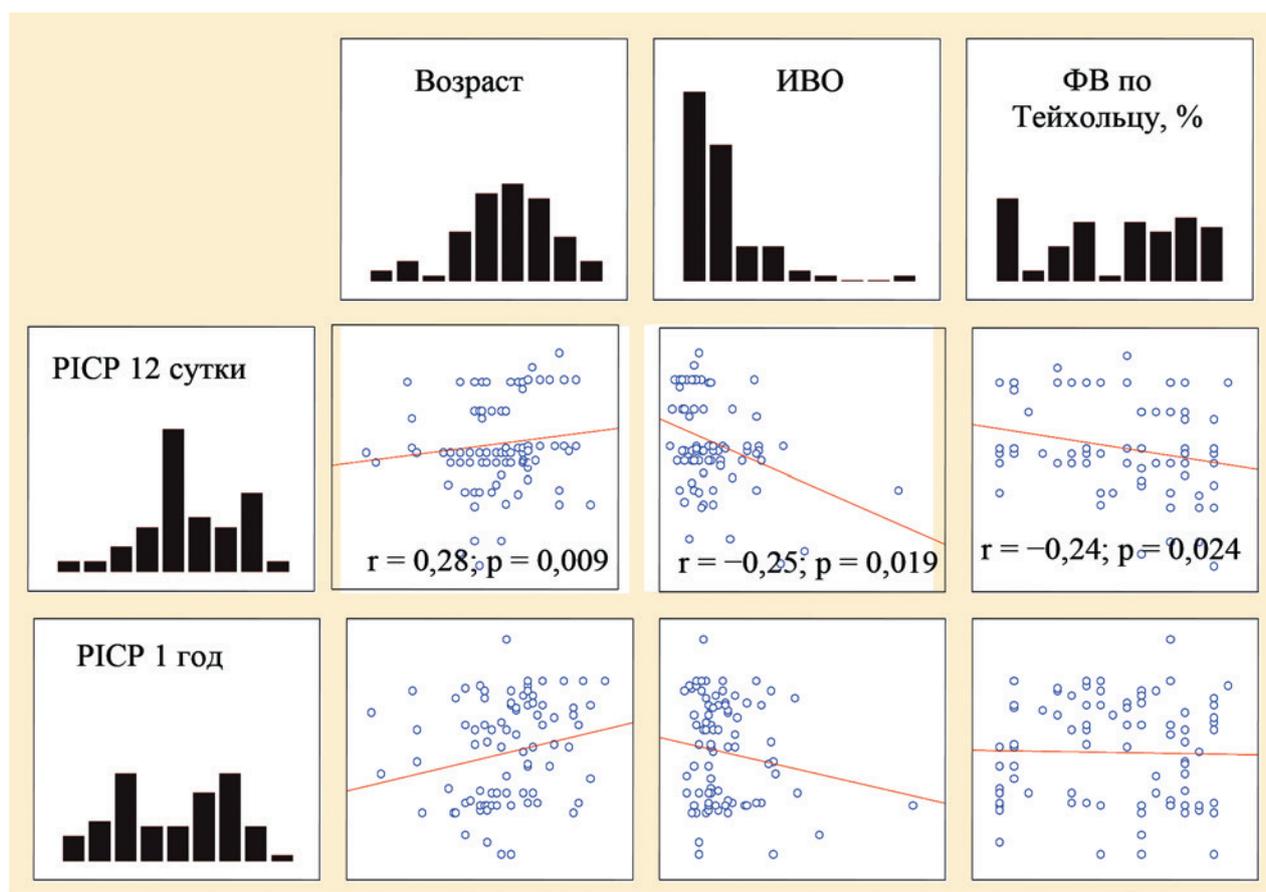


Рис. 6. Значимые корреляционные связи между PIRP и некоторыми клинично-анамнестическими данными в выборке пациентов без учета метаболического фенотипа:

PIСР — С-концевой пропептид проколлагена I, ИВО — индекс висцерального ожирения, ФВ — фракция выброса

без оценки сывороточных маркеров его синтеза и распада. Среди прочих на пике «научной популярности» находятся PIRP и PIPNP. Согласно некоторым литературным данным, в первые сутки ИМ в сыворотке крови пациентов определяется повышенное содержание PIRP, которое не снижается в последующие сутки, а повышение концентрации PIPNP в подострой фазе инфаркта информирует об изменениях диастолической функции и неблагоприятном отдаленном прогнозе [16]. Особенностью данных маркеров у пациентов с ИМ без учета метаболических особенностей и значений ИВО стала их разнонаправленная динамика.

В настоящей работе приведены результаты научного поиска наиболее чувствительного и прогностически значимого сывороточного маркера, способного косвенно характеризовать течение сердечной недостаточности с сохраненной ФВ у пациентов, перенесших ИМ, отражая интенсивность фиброобразования миокарда и, как следствие, нарушение его диастолической функции. Как было упомянуто выше, наихудший прогноз чаще демон-

стрируют больные с ожирением [17, 18]. Учитывая данный факт, нами были изучены группы пациентов с различным метаболическим фенотипом, характеризуя который, учитывали значение ИМТ, а также ИВО с учетом пола и возраста пациента. В результате оказалось, что наиболее специфичным и показательным в данном случае оказался PIRP. Данный маркер продемонстрировал наличие значимых взаимосвязей с клинично-анамнестическими показателями и ФВ ЛЖ. При оценке динамических изменений концентрации данного показателя выявлено ее снижение в течение одного года после перенесенного ИМ. Известно, что PIRP является предшественником коллагена I типа, волокна которого отличаются большим диаметром и многочисленным количеством поперечных сшивок, и ответственен за формирование фиброза миокарда диффузного характера. Доказано, что именно интерстициальный фиброз миокарда характеризуется преимущественным накоплением коллагена I типа. Одним из множества продуктов метаболизма данного белка и является PIRP. Пра-

вомочно считать, что по уровню данного маркера можно судить об интенсивности синтеза и распада коллагена I типа [16, 19, 20]. По результатам нашего исследования, оказалось, что наибольшая концентрация данного маркера в первые сутки ИМ была выявлена в группе пациентов с высоким значением ИВО, в то время как через 1 год после индексного события наибольшая концентрация P1CP наблюдалась у пациентов с нормальным значением ИВО. Можно предположить, что особенностью течения ИМ у пациентов с высоким значением ИВО является склонность к диффузному фиброзированию миокарда.

Иную тенденцию демонстрируют изменения концентрации P11NP. Данный маркер является предшественником коллагена III типа и образуется в процессе его синтеза, отличается волокнами малого диаметра и малым количеством сшивок, что составляет основу заместительного фиброза [18]. В нашем исследовании в первые сутки заболевания наибольшая концентрация маркера выявлена в группе пациентов с нормальным значением ИВО, в то время как через год — у пациентов с нормальным значением ИМТ. Следовательно, для пациентов с ИМпST и нормальным ИВО в первые сутки индексного события характерна более высокая интенсивность очагового фиброирования миокарда.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие значимой взаимосвязи данного маркера с ИВО. При проведении этого же анализа в общей выборке без учета особенностей метаболического фенотипа не выявлено ни одной взаимосвязи с участием P11NP. В разных исследованиях отмечалась повышенная концентрация данного маркера у пациентов с диастолической ХСН на фоне метаболических нарушений. Так, в работе О. М. Драпкиной и соавторов (2015) было продемонстрировано значительное увеличение концентрации P11NP в группе пациентов с ХСН и метаболическим синдромом ($3,3 \pm 1,5$ мкг/л; $p = 0,00046$) [21]. Доказано также, что наличие нарушений углеводного и липидного обменов (нарушение гликемии натощак, сахарный диабет 2 типа, атерогенная дислипидемия), стеатоз печени достоверно взаимосвязаны с более высоким уровнем P11NP у пациентов с ХСН и метаболическим синдромом; получены значимые корреляционные связи P11NP с целым рядом показателей эхокардиографии. Ассоциации P11NP с наиболее тяжелым течением ХСН и высокой летальностью были продемонстрированы ранее в работах Cicoira и соавторов, 2004 [22]. Концентрация P11NP в сыворотке крови отражает процесс восстановления и образования рубцовой ткани после ИМ, коррелирует с его площадью,

дисфункцией желудочков и степенью стенозов коронарных артерий [21].

В современной научной литературе продолжается активное обсуждение проблемы ожирения и его прогностической значимости. У пациентов, страдающих ожирением, было выявлено увеличение количества коллагена во внеклеточном пространстве. При исследовании мышей с ХСН выявлено увеличение продуктов распада коллагена, усиление продукции и активности металлопротеиназ. Участки фиброза у мышей с ожирением определялись преимущественно вокруг коронарных сосудов, в миокарде на месте кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу [23].

На сегодняшний день известно, что жировая ткань в теле человека локализуется в подкожном и висцеральном жировых депо. Именно увеличение объема последнего приводит к нарушению функции целого ряда органов и систем. Доказано, что адипоциты висцерального жирового депо способны секретировать ряд патологических гуморальных факторов, потенцируя атерогенез [24]. Известна роль ожирения в формировании артериальной гипертензии, развитии атеросклероза различной локализации и ХСН [17].

Таким образом, ожирение у больных ИМ, особенно при наличии патологического метаболического фенотипа (повышенного значения ИВО), потенцирует фиброзирование миокарда, способствуя ремоделированию сердца с потенциально негативным влиянием на функцию миокарда.

Заключение

Выявлены особенности динамики концентраций пропептидов проколлагенов в зависимости от значений ИВО. Так, у пациентов с ИМпST, сохраненной ФВ ЛЖ и нормальным значением ИВО отмечена более высокая концентрация P1CP, что свидетельствует о потенциальном преобладании очагового фиброирования миокарда, а у пациентов с высоким ИВО — более высокие концентрации P11NP отражают преимущественно диффузный характер фиброирования. В группах с различным ИМТ получены значимые корреляционные связи исключительно с P1CP. Данный маркер демонстрирует наличие значимых взаимосвязей с ИВО, возрастом и ФВ ЛЖ. P11NP продемонстрировал единственную взаимосвязь с увеличением ИВО.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Hartley A, Marshall DC, Saliccioli JD et al. Trends in mortality from ischemic heart disease and cerebrovascular disease in Europe: 1980 to 2009. *Circulation*. 2016;133(20):1916–1926.
- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232–3245.
- Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y et al. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001–2011. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(3):e001445.
- Widimsky P, Wijns W, Fajadet J et al.; European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J*. 2010;31(8):943–957.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–322.
- The demographic yearbook of Russia. Statistical compendium. M.: Rosstat, 2014. p. 263. In Russian. [Демографический ежегодник России. Статистический сборник. М.: Росстат, 2014. с. 263].
- Bunova SS, Usacheva EV, Zamakhina OV. Dynamics of myocardial infarction incidence in the Russian regions for 11 years (2002–2012). Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya=Social aspects of public health. 2014;6(40):1–14. In Russian. [Бунова С.С., Усачева Е.В., Замахина О.В. Динамика заболеваемости инфарктом миокарда в регионах Российской Федерации за 11-летний период (2002–2012 гг.). Социальные аспекты здоровья населения. 2014;6(40):1–14].
- Samorodskaya IV, Barbarash OL, Kashtalap VV et al. Mortality from myocardial infarction in Russia in the years 2006 and 2015. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russ J Cardiol*. 2017;11(151):22–26. In Russian [Самородская И.В., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. Анализ показателей смертности от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2006 и 2015 годах. Российский кардиологический журнал. 2017;11(151):22–26].
- Khera S, Kolte D, Gupta T et al. Temporal trends and sex differences in revascularization and outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction in younger adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):1961–1972.
- Plourde B, Sarrazin JF, Nault I et al. Sudden cardiac death and obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014;12(9):1099–1110.
- Shalnova SA, Deev AD, Kapustina AV et al. Body weight and its impact on all-cause and cardiovascular mortality in Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(1):44–48. In Russian [Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(1):44–48].
- Arutiunov GP, Babak SL, Vasiuk IUA, Vertkin AL, Drapkina OM, Lopatin IUM et al. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and associated diseases (national clinical guidelines). St. Petersburg, 2017. p. 164. In Russian [Арутюнов Г.П., Бабак С.Л., Васюк Ю.А., Верткин А.Л., Драпкина О.М., Лопатин Ю.М. и др. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург, 2017. с. 164].
- Logacheva IV, Ryazanova TA, Makarova VR et al. Heart remodeling in overweight and obesity with cardiac comorbidities. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russ J Cardiol*. 2017;4:40–46. In Russian [Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р. и др. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. Российский кардиологический журнал. 2017;4:40–46].
- Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV et al. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012–2013 years. The results of ECVD-RF. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6):4–11. In Russian. [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013гг. Результаты исследования ЭС-СЕ-РФ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(6):4–11].
- Barbarash O, Gruzdeva O, Uchasova E et al. The role of adipose tissue and adipokines in the manifestation of type 2 diabetes in the long-term period following myocardial infarction. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:24.
- Karetnikova VN, Kashtalap VV, Kosareva SN et al. Myocardial fibrosis: current aspects of the problem. *Terapevticheskij arhiv=Therapeutic archive*. 2017;89(1):88–93. In Russian [Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы. Терапевтический архив. 2017;89(1):88–93].
- Libis RA, Isaeva EN. Opportunities for the use of visceral obesity index in metabolic syndrome diagnostics and prognosis of its complication risk. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russ J Cardiol*. 2014;9:48–53. In Russian [Либис Р.А., Исаева Е.Н. Возможность применения индекса висцерального ожирения в диагностике метаболического синдрома и прогнозировании риска его осложнений. Российский кардиологический журнал. 2014;9:48–53].
- Al-Daghri NM, Al-Attas OS, Alokail MS et al. Visceral adiposity index is highly associated with adiponectin values and glycaemic disturbances. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(2):183–189.
- Grigoriadi NE, Vasiletc LM, Tuev AV. Features of fibrosis indicators in patients with coronary heart disease depending on the degree of stenosis and the number of affected coronary arteries. *Nauchnoe obozrenie. Medicinskie nauki=Scientific Review. Medical sciences*. 2015;1:138. In Russian [Григориади Н.Е., Василец Л.М., Туев А.В. Особенности показателей фиброза у пациентов с ишемической болезнью сердца в зависимости от степени стеноза и количества пораженных коронарных артерий. Научное обозрение. Медицинские науки. 2015;1:138].
- Govorin AV, Ratsina EV, Fetisova NV et al. Blood level of collagen biomarkers and sulfated glycosaminoglycans in acute transmural myocardial infarction. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russ J Cardiol*. 2016;21(3):75–79. In Russian [Говорин А.В., Рацина Е.В., Фетисова Н.В. и др. Содержание в крови биомаркеров коллагена и сульфатированных гликозами-

ногликанов у больных острым трансмуральным инфарктом миокарда. Российский кардиологический журнал. 2016;21(3):75–79].

21. Drapkina OM, Zyatenkova EV. Assessment of the N-terminal collagen III-type propeptide in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention*. 2015;14(6):42–47. In Russian [Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Оценка уровня N-терминального пропептида коллагена III типа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015;14(6):42–47].

22. Cicoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2004;10(5):403–411.

23. Buettner HJ, Mueller C, Gick M et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28(14):1694–1701.

24. Chumakova GA, Veselovskaya NG. Methods of visceral obesity assessment in clinical practice. *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal=Russ J Cardiol*. 2016;4(132):89–96. In Russian [Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Методы оценки висцерального ожирения в клинической практике. Российский кардиологический журнал. 2016;4(132):89–96].

Информация об авторах:

Осокина Анастасия Вячеславовна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения НИИ КПССЗ;

Каретникова Виктория Николаевна, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией патологии кровообращения НИИ КПССЗ, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России;

Поликутина Ольга Михайловна, д.м.н., заведующий лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования НИИ КПССЗ;

Слепынина Юлия Сергеевна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования НИИ КПССЗ;

Груздева Ольга Викторовна, д.м.н., заведующий лабораторией исследований гомеостаза НИИ КПССЗ;

Артемова Татьяна Петровна, очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России;

Рыженкова Светлана Николаевна, очный аспирант кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России;

Печерина Тамара Борзалиевна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ;

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор НИИ КПССЗ; заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Author information:

Osokina Anastasiya V., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Circulatory Pathology, NII KPSSZ;

Karetnikova Viktoriya N., PhD, Dr. Sc., Professor, Head of the Laboratory of Circulatory Pathology, NII

KPSSZ; Professor of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia;

Polikutina Olga M., PhD, Dr. Sc., Head of the Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Research Methods, NII KPSSZ;

Slepyнина Iuliia S., PhD, Researcher of the Laboratory of Ultrasonic and Electrophysiological Research Methods, NII KPSSZ;

Gruzdeva Olga V., PhD, Dr. Sc., Head of the Homeostasis Research Laboratory, NII KPSSZ;

Artemova Tatiana P., Postgraduate Student of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia;

Ryzhenkova Svetlana N., Postgraduate Student of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia;

Pecherina Tamara B., PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Pathophysiology of Multifocal Atherosclerosis, NII KPSSZ;

Barbarash Olga L., PhD, Dr. Sc., Professor, Head of the NII KPSSZ; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, FSBI HPE «KemSMU» MOH Russia.

ГИБРИДНАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОБЛИТЕРИРУЮЩИМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ АРТЕРИЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Темрезов М. Б.¹, Коваленко В. И.², Темерезов Т. Х.¹,
Бахметьев А. С.³, Лойко В. С.³, Рудаков М. О.³

¹Республиканское государственное бюджетное лечебно-профилактическое учреждение «Карачаево-Черкесская республиканская клиническая больница», Черкесск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Россия

Контактная информация:

Бахметьев Артем Сергеевич,
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им.
В. И. Разумовского Минздрава России,
ул. Большая Казачья, д. 112, Саратов,
Россия, 410012.
E-mail: bakhmetev.artem@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 20.11.2019
и принята к печати 26.11.2019.

Резюме

В литературном обзоре представлены возможности и современные тенденции применения гибридной хирургии у пациентов с многоуровневым мультифокальным поражением артериального русла нижних конечностей при их облитерирующем поражении. Методы открытых шунтирующих операций при хроническом атеросклерозе артерий давно отработаны, внедрены в практику и могут быть рассмотрены индивидуально для каждого пациента. Однако учитывая частый осложненный атеросклеротический анамнез у пациентов с мультифокальным поражением различных артериальных бассейнов, большинству больных могут быть рекомендованы более щадящие эндоваскулярные методы коррекции кровотока — баллонная ангиопластика или стентирование. Но учитывая определенные технические и общие параметры (продолжительная окклюзия, выраженный кальциноз, заболевания почек, аллергическая реакция на контрастный препарат и др.), пока не представляется возможным применение внутрисосудистой коррекции абсолютно у всех пациентов, вследствие чего методика одномоментной или поэтапной гибридной хирургии представляется весьма актуальной и может быть применена даже у пациентов с крайне высоким риском. В обзоре описаны возможные варианты использования гибридной техники в зависимости от уровня стено-окклюзионного поражения и общей пролонгации сужения артериального русла. Также рассмотрены некоторые особенности применения одномоментной или разноэтапной гибридной операции. На основе современных литературных данных показано преимущество применения комбинации открытых операций и эндоваскулярных вмешательств в сравнении с каким-либо одним методом реваскуляризации.

Ключевые слова: гибридная хирургия, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, поверхностная бедренная артерия, ангиопластика, стентирование.

Для цитирования: Темрезов М.Б., Коваленко В.И., Темерезов Т.Х. и др. Гибридная хирургия в лечении пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2020;7(1):33–38. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-33-38

HYBRID SURGERY IN TREATMENT OF PATIENTS WITH OBLITERATING ATHEROSCLEROSIS OF LOWER EXTREMITIES (REVIEW)

Temrezov M. B.¹, Kovalenko V. I.², Temerezov T. K.¹,
Bakhmetev A. S.³, Loyko V. S.³, Rudakov M. O.³

¹Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital, Cherkessk, Russia

²Federal State Budget Institution «A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «V. I. Razumovsky Saratov State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saratov, Russia

Corresponding author:

Bakhmetev Artem S.,
FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU
MOH Russia,
Bolschaya Kazachia st., 112, Saratov, Russia,
410012.
E-mail: bakhmetev.artem@yandex.ru

Received 20 November 2019; accepted
26 November 2019.

Abstract

The literature review presents the possibilities and current trends in the use of hybrid surgery in patients with multilevel multifocal lesions of the arterial bed of the lower extremities with obliterating lesions. Methods of open bypass surgery for chronic atherosclerosis of the arteries have long been developed, put into practice and can be considered individually for each patient. However, given the frequent complicated atherosclerotic history in patients with multifocal lesions of various arterial pools, most patients can be recommended more gentle endovascular methods of blood flow correction — balloon angioplasty or stenting. But given certain technical and general parameters (prolonged occlusion, severe calcification, kidney disease, an allergic reaction to a contrast drug, etc.), it is not yet possible to use intravascular correction in absolutely all patients, as a result of which the method of simultaneous or phased hybrid surgery seems to be very relevant and can be used even in patients at extremely high risk. The review describes the possible uses of hybrid technology depending on the level of steno-occlusive lesion and the general prolongation of narrowing of the arterial bed. Also considered are some features of the use of simultaneous or multi-stage hybrid operations. On the basis of modern literature data, the advantage of using a combination of open surgeries and endovascular interventions in comparison with any one revascularization method is shown.

Key words: hybrid surgery, atherosclerosis obliterans of the lower extremities, superficial femoral artery, angioplasty, stenting.

For citation: Temrezov MB, Kovalenko VI, Temerezov TK et al. Hybrid surgery in treatment of patients with obliterating atherosclerosis of lower extremities (review). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(1):33–38. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-33-38

Список сокращений: КИНК — критическая ишемия нижних конечностей.

Введение

Заболевания сердечно-сосудистой системы являются наиболее значимой причиной инвалидизации и смертности населения России [1, 2]. В общей структуре патологии системы кровообращения на долю атеросклеротического поражения артерий

нижних конечностей приходится не менее 16 % случаев [3]. Пациенты с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) и мультифокальным поражением артерий голени и стопы характеризуются максимально высоким риском потери конечности и снижения продолжительности жизни [4].

Развитие заболевания обусловлено стабильным прогрессирующим стенозирующим атеросклерозом, при этом компенсаторные механизмы не могут

обеспечить перфузию тканей на адекватном уровне. Для принятия решения о последовательности этапов хирургической коррекции у пациентов с поражением дистального русла велика вероятность ошибки — первоначальная реваскуляризация сосудов берцового уровня и стопы характеризуется высокой вероятностью ранних осложнений [5], напротив — восстановление кровотока на подвздошно-бедренном уровне при отсутствии проходимости дистальных артерий может привести к тромбозу реконструированных артерий ввиду значимого сопротивления кровотока [6, 7].

Зачастую у пациентов с трофическими изменениями на стопе для заживления необходим адекватный приток по артериям голени, вследствие чего встает вопрос — в какой последовательности проводить реваскуляризацию сосудов в тех случаях, когда это показано и не стоит ли ограничиваться коррекцией лишь одного уровня артерий в случаях многоуровневого поражения? Однозначного ответа на этот вопрос пока не найдено.

В последние десятилетия достигнут значимый прогресс в лечении как хронической, так и критической ишемии нижних конечностей при поражении артерий в инфраингвинальном сегменте. Еще в 1990-х годах подавляющее количество таких пациентов, ввиду трудновыполнимости реваскуляризирующих операций, попадали в группу высоких ампутаций с большой послеоперационной летальностью.

Однако ситуация быстро изменилась с внедрением в широкую практику эндоваскулярных методов диагностики и лечения. Был разработан и подробно описан в рекомендациях TASC и TASC II новый подход в хирургическом лечении пациентов с поражением дистального русла, включая больных с сахарным диабетом [8].

Для облитерирующего атеросклероза характерно полисегментарное мультифокальное поражение. Например, у пациентов с КИНК или диабетической стопой достаточно часто встречается комбинация поражения бедренно-подколенного и подколенно-берцового сегментов, при этом в стено-окклюзирующий процесс могут быть вовлечены бедренные артерии, подколенные артерии и артерии голени как изолированно, так и в комбинации друг с другом. В развитии критической ишемии и поражения дистального русла этажность поражения занимает одну из ключевых позиций. Но давно известно, что одномоментная хирургическая коррекция на двух уровнях сопряжена с высокой летальностью [9]. В настоящее время отсутствует четкий алгоритм методики реваскуляризации облитерированных артерий нижних конечностей у рассматриваемой категории пациентов [10].

Современной альтернативой и подходом с точки зрения снижения количества осложнений является *гибридная хирургия*, сочетающая в себе «открытые» операции и эндоваскулярные вмешательства. Методика использования гибридной хирургии может обеспечить успех лечения в тех условиях, когда использование лишь какого-либо одного способа реконструкции является малоэффективным и недостаточным. Плюс ко всему, применение различных методов, нацеленных на одну общую цель, расширяет арсенал и возможности хирургического лечения. Необходимо также отметить, что при гибридных операциях увеличивается выживаемость пациентов прежде всего за счет снижения количества времени операции, общего риска хирургического вмешательства и меньшей кровопотери. Помимо этого, уменьшается срок пребывания в стационаре, что благотворно влияет на эмоциональный фон пациента [9, 11].

Основные положения

По данным многих авторов, эффективность применения гибридной хирургии при разноуровневом поражении в аспекте ближайших и отдаленных результатов значительно превышает таковую при открытых операциях. Так, по данным Antoniou GA, et al. (2009), спустя 12 месяцев после проведения гибридных операций пациентам с КИНК проходимость реконструированных артерий составила не менее 98 % [12]. Matsagkas M, et al. (2011) отметили первичную проходимость у пациентов с КИНК в 93 % случаев [13]. Хирургическая бригада во главе с Schanzer A, et al. (2007) продемонстрировала отличные результаты после гибридных операций у 23 пациентов с критической ишемией и поражением дистального артериального русла [14].

При многоэтажности поражения артерий нижних конечностей эндоваскулярным путем возможно осуществление реваскуляризации артерий притока (проксимальное сосудистое русло), в то время как открытым путем проводят коррекцию проходимости дистального русла [11, 15, 16]. Основываясь на результатах Трансатлантического консенсуса [8], применение интервенционной хирургии на аортоподвздошном сегменте характеризуется хорошими результатами и отличным уровнем безопасности — 5-летняя проходимость как после открытой, так и после эндоваскулярной коррекции магистральных артерий составляет не менее 80 %. В то же время из открытых операций методом выбора является эндертерэктомия из общей и поверхностной бедренных артерий. По данным Ballotta E, et al. (2010), немаловажным в аспекте раннего

тромбоза и отдаленного рестеноза оперированной артерии является выбор материала для заплаты (обычно используют аутовену или ксеноперикард) [17].

Как правило, сначала операционная бригада проводит открытый этап вмешательства, затем — эндоваскулярный. Именно так имеется возможность для проведения контрольной ангиографии реконструированной области. Важным преимуществом такого порядка является тот факт, что нет необходимости пережимать общую бедренную артерию дистальнее аортоподвздошного уровня, где уже проведен эндоваскулярный этап. В тех случаях, когда выполнена ангиопластика наружной подвздошной артерии, для профилактики интраоперационного тромбоза следует избегать пережатия дистально расположенных бедренных артерий. Интродьюсер предпочтительнее устанавливать в реваскуляризованную артерию [18, 19]. Касаемо технического аспекта введения интродьюсера, лучше избегать зон кальциноза. В случае невозможности введения инструментария для проведения эндоваскулярного этапа операции в нативную артерию, предпочтительнее сделать это в пришитый шунт или заплату (через швы, которые накладываются, но не завязываются, а держатся в натяжении) [19, 20]. В тех случаях, когда существуют относительные сомнения в успешности эндоваскулярного этапа, открытое хирургическое вмешательство необходимо провести в первую очередь.

Стентирование аорто-подвздошно-бедренного сегмента может быть скомбинировано с разными видами коррекции дистального артериального русла: наиболее частыми вариантами являются эндертерэктомия, перекрестное бедренно-подколенное или бедренно-бедренное шунтирование [5]. Принято считать, что аутовена является оптимальным материалом для бедренно-подколенного шунтирования [21], в то время как отдаленные результаты эндоваскулярных вмешательств на поверхностной бедренной артерии заметно не отличаются от открытых операций [22]. В свою очередь, по мнению Dake MD, et al. (2011), стентирование этой артерии является методикой выбора с качественными отдаленными результатами [23]. Также важно понимать, что атеросклероз у большинства пациентов мультифокален, и нередко помимо облитерирующего атеросклероза выявляется ишемическая болезнь сердца, стенозирующее поражение каротидного бассейна, что может послужить противопоказанием к открытой операции. И даже несмотря на то, что отдаленные результаты эндоваскулярного лечения стеноза поверхностной бедренной артерии не всегда

удовлетворительны, именно ангиопластика в этих случаях является операцией выбора.

Бедренно-дистальное шунтирование с одномоментным проведением стентирования проксимально расположенных стенозированных артерий является еще одной часто встречаемой гибридной операцией [24, 25]. Впервые методика была предложена и описана Schneider PA, et al. в 2001 году [24]. В классической работе исследователями было успешно прооперировано 12 пациентов с КИНК.

Несмотря на мини-инвазивность и широкие технические возможности, у эндоваскулярных методик, по мнению ряда авторов, имеются и отрицательные стороны, что необходимо учитывать в аспекте выбора этапности гибридной хирургии. Так, по данным Duda SH, et al. (2005), преимущество при лечении пролонгированных стенозов и окклюзии необходимо отдавать открытым методам реваскуляризации [26]. В то же время, по мнению Svetanovski MV, et al. (2009), ориентируясь на отдаленные результаты бедренно-подколенного шунтирования и стентирования поверхностной бедренной артерии, нет существенной разницы между открытыми и эндоваскулярными методами коррекции [27].

Некоторые авторы условно подразделяют гибридные операции в лечении облитерирующего поражения артерий нижних конечностей на поэтапные и одномоментные. В первом случае подразумевают применение каждой методики в несколько шагов. Причем сначала может быть применена как ангиопластика со стентированием, так и открытое вмешательство, в зависимости от клинического случая. Как правило, в первую очередь восстановлению подлежат артерии притока (магистральные сосуды подвздошно-бедренного сегмента), во вторую — артерии оттока, расположенные обычно ниже уровня коленной щели. В том случае, если проводится одномоментное гибридное вмешательство, используется комбинация открытой и эндоваскулярной хирургии. Этапность проведения одномоментной гибридной операции зависит от степени поражения подвздошно-бедренного уровня [28].

Заключение

Таким образом, высокая эффективность и относительно малая травматичность гибридных операций позволяет улучшать и расширять объем хирургической помощи пациентам с мультифокальными поражениями магистральных артерий, в том числе и в ситуациях, ранее считавшихся бесперспективными. Баллонная ангиопластика со стентированием позволяют уменьшить объем операции и сократить длительность общей продолжительности

лечения при многоуровневых поражениях артерий нижних конечностей. Дальнейшее прогрессирование технологии комбинирования эндоваскулярной и открытой реваскуляризации может рассматриваться как достойная альтернатива обширным хирургическим операциям у больных с распространенным облитерирующим атеросклерозом.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Bokeriya LA, Abdulgasanov RA, Temrezov MB. Modern principles of treatment for chronic critical ischemia of lower extremities. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*=Clinical physiology of blood circulation. 2011;2:12–17. In Russian. [Бокерия Л.А., Абдулгасанов Р.А., Темрезов М.Б. Современные принципы лечения хронической критической ишемии нижних конечностей. Клиническая физиология кровообращения. 2011;2:12–17].
2. Shalnova SA. Epidemiology of cardiovascular diseases and risk factors in Russia. *Cardiology: national guidelines*. М.: GEOTAR-Media, 2010. 37–52 p. In Russian. [Шальнова С.А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. с. 37–52].
3. National guidelines on the management of patients with arterial diseases of the lower extremities. Russian consensus document. [*Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(suppl.):1–67. In Russian. [Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (Российский согласительный документ). *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19:1–67].
4. Bokeriya LA, Temrezov MB, Kovalenko VI et al. Surgical treatment of patients with primary critical ischemia of the lower extremities. *Annaly hirurgii*=Annals of Surgery. 2010;1:16–19. In Russian. [Бокерия Л.А., Темрезов М.Б., Коваленко В.И. и др. Хирургическое лечение больных с первичной критической ишемией нижних конечностей. *Анналы хирургии*. 2010;1:16–19].
5. Gavrilenko AV, Kravchenko AA, Kotov AE et al. Treatment of patients with critical lower limb ischaemia: endovascular methods or reconstructive operations. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=Angiology and Vascular Surgery. 2017;23(3):145–151. In Russian. [Гавриленко А.В., Кравченко А.А., Котов А.Э. и др. Лечение больных с критической ишемией нижних конечностей: эндоваскулярные или реконструктивные операции. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23(3):145–151].
6. Nelson PR, Powell RJ, Schermerhorn ML et al. Early results of external iliac artery stenting combined with common femoral artery endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2002;35(6):1107–1113.
7. Kazakov YI, Lukin IB, Kazakov AY et al. Choice of vascular reconstruction method in critical lower limb ischemia. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=Angiology and Vascular Surgery. 2015;21(2):152–158. In Russian. [Казиков Ю.И., Лукин И.Б., Казиков А.Ю. и др. Выбор метода реконструкции сосудов при критической ишемии нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;21(2):152–158].
8. Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA et al. Inter-Society consensus for the management of peripheral artery disease (TASC II). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33:S1–S70.
9. Temrezov MB, Kovalenko VI, Bulgarov RS et al. The hybrid surgical interventions in patients with critical ischemia of lower extremities. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal*=Medical Journal Russian of the Russian Federation. 2017;23(5):233–236. In Russian. [Темрезов М.Б., Коваленко В.И., Булгаров Р.С. и др. Гибридные хирургические вмешательства у больных с критической ишемией нижних конечностей. *Российский медицинский журнал*. 2017;23(5):233–236].
10. Nishibe T, Kondo Y, Dardik A et al. Hybrid surgical and endovascular therapy in multifocal peripheral TASC D lesions: up to three-year follow-up. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2009;50(4):493–499.
11. Chernyavskiy MA, Artyushin BS, Chernov AV et al. A clinical case of hybrid treatment of a patient with multilevel arterial occlusive disease in lower limb arteries. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya*=Circulatory pathology and cardiac surgery. 2018;22(4):103–110. In Russian. [Чернявский М.А., Артюшин Б.С., Чернов А.В. и др. Клинический случай гибридного лечения пациента с многоуровневым атеросклеротическим поражением артерий нижних конечностей. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2018;22(4):103–110].
12. Antoniou GA, Sfyroeras GS, Karathanos C et al. Hybrid endovascular and open treatment of severe multilevel lower extremity arterial disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009;38(5):616–622.
13. Matsagkas M, Kouvelos G, Arnaoutoglou E et al. Hybrid procedures for patients with critical limb ischemia and severe common femoral artery atherosclerosis. *Ann Vasc Surg*. 2011;25(8):1063–1069.
14. Schanzer A, Owens CD, Conte MS et al. Superficial femoral artery percutaneous intervention is an effective strategy to optimize inflow for distal origin bypass grafts. *J Vasc Surg*. 2007;45(4):740–743.
15. Vachev AN, Sukhorukov VV, Dmitriev OV et al. Sequence of stages of hybrid operations in patients with Leriche syndrome and critical limb ischaemia. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=Angiology and Vascular Surgery. 2016;22(1):159–164. In Russian. [Вачёв А.Н., Сухоруков В.В., Дмитриев О.В. и др. Последовательность выполнения этапов гибридных операций у больных с синдромом Лериша при критической ишемии конечности. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(1):159–164].
16. Kireev KA, Fokin AA, Rodnyanskiy DV. Hybrid intervention for an atherosclerotic lesion of arteries of the iliofemoral segment. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=Angiology and Vascular Surgery. 2018;24(1):156–159. In Russian. [Киреев К.А., Фокин А.А., Роднянский Д.В. Гибридное вмешательство при атеросклеротическом поражении артерий подвздошно-бедренного сегмента. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(1):156–159].
17. Ballotta E, Gruppo M, Mazzalai F et al. Common femoral artery endarterectomy for occlusive disease: an 8-year single-center prospective study. *Surgery*. 2010;147(2):268–274.

18. Karpenko AA, Starodubtsev VB, Cherniavsky MA et al. Hybrid surgery in patients with chronic ischemia of lower extremities. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiohirurgiya=Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2012;16(1):43–46. In Russian. [Карпенко А.А., Стародубцев В.Б., Чернявский М.А. и др. Гибридные оперативные вмешательства у пациентов с хронической ишемией нижних конечностей. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012;16(1):43–46].

19. Uchkin IG, Aleksandrova ES, Tarkovsky AA et al. Hybrid surgical techniques in treatment of patients with chronic obliterating disease of arteries of lower extremities. *Rossijskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki=Russian Electronic Journal of Radiology*. 2013;3(1):78–84. In Russian. [Учкин И.Г., Александрова Е.С., Тарковский А.А. и др. Гибридные хирургические методики в лечении пациентов с хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2013;3(1):78–84].

20. Kavteladze ZA, Danilenko SYu, Ermolaev PM et al. Repeated endovascular and hybrid interventions after open surgery on the great arteries of the lower extremities. *Endovaskulyarnaya hirurgiya=Russian Journal of Endovascular Surgery*. 2018;5(2):276–287. In Russian. [Кавтеладзе З.А., Даниленко С.Ю., Ермолаев П.М. и др. Повторные эндоваскулярные и гибридные вмешательства после открытых операций на магистральных артериях нижних конечностей. Эндоваскулярная хирургия. 2018;5(2):276–287].

21. Johnson WC, Lee KK. A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study. *J Vasc Surg*. 2000;32(2):268–277.

22. Soga Y, Iida O, Hirano K et al. Mid-term clinical outcome and predictors of vessel patency after femoropopliteal stenting with self-expandable nitinol stent. *J Vasc Surg*. 2010;52(3):608–615.

23. Dake MD, Ansel GM, Jaff MR et al., Zilver PTX Investigators. Paclitaxel-eluting stents show superiority to balloon angioplasty and bare metal stents in femoropopliteal disease: twelve-month Zilver PTX randomized study results. *Circ Cardiovasc Interv*. 2011;4(5):495–504.

24. Schneider PA, Caps MT, Ogawa DY et al. Intraoperative superficial femoral artery balloon angioplasty and popliteal to distal bypass graft: an option for combined open and endovascular treatment of diabetic gangrene. *J Vasc Surg*. 2001;33(5):955–962.

25. Tepe G. Drug-eluting stents for infrainguinal occlusive disease: progress and challenges. *Semin Vasc Surg*. 2006;19(2):102–108.

26. Duda SH, Bosiers M, Lammer J et al. Sirolimus-eluting versus bare nitinol stent for obstructive superficial femoral artery disease: the SIROCCO II trial. *J Vasc Interv Radiol*. 2005;16(3):331–338.

27. Cvetanovski MV, Jovev S, Cvetanovska M et al. Femoropopliteal bypass vs percutaneous transluminal angioplasty and stenting in treatment of peripheral artery diseases of infrainguinal segment — short-term results. *Prilozi*. 2009;30(1):105–118.

28. Gray BH, Grant AA, Kalbaugh CA et al. The impact of isolated tibial disease on outcomes in the critical

limb ischemic population. *Ann Vasc Surg*. 2010;24(3):349–359.

Информация об авторах:

Темрезов Марат Борисиевич, д.м.н., руководитель регионального сосудистого центра, РГБЛПУ «КЧРКБ»;

Коваленко Владимир Иванович, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева» Минздрава России;

Темрезов Таулан Хасанович, сердечно-сосудистый хирург, региональный сосудистый центр, РГБЛПУ «КЧРКБ»;

Бахметьев Артем Сергеевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург, ассистент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии им. Н. Е. Штерна, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России;

Лойко Виктор Сергеевич, к.м.н., проректор по общественным связям и воспитательной работе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России;

Рудаков Михаил Олегович, врач-хирург, аспирант кафедры факультетской хирургии, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Author information:

Temrezov Marat B., PhD, Dr. Sc., Head of Regional Vascular Center of the Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital;

Kovalenko Vladimir I., PhD, Dr. Sc., Professor of Cardiovascular Department, A. N. Bakulev NMRCCS;

Temerezov Taulan K., Cardiovascular Surgeon, Regional Vascular Center of the Karachay-Cherkess Republican Clinical Hospital;

Bakhmetev Artem S., PhD, Assistant Professor of Radial Diagnostic Department, FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia;

Loyko Viktor S., PhD, Vice-Rector for Public Relations and Educational Work, FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia;

Rudakov Mikhail O., First-Year Resident of Faculty Surgery, FSBEI HE V. I. Razumovsky Saratov SMU MOH Russia.

ПРОПОРЦИОНАЛЬНАЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ВЕНТИЛЯЦИЯ

Мазурок В. А.

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

Контактная информация:

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

*Статья поступила в редакцию 02.11.2019
и принята к печати 26.11.2019.*

Резюме

Идея пропорциональной вспомогательной вентиляции легких, при которой респираторный паттерн — частоту и глубину дыхания — задает сам пациент, была высказана в 1992 году, однако до сих не нашла широкого практического применения. Одной из возможных причин тому является сложный алгоритм настройки режима на респираторах первых поколений. Со временем накопленный массив информации о раннем поражении диафрагмы в результате ее атрофии у пациентов, находящихся на респираторной поддержке, лег в основу осознания важности поддержания физиологического состояния диафрагмы во время искусственной вентиляции легких и обусловил появление термина «миотравма». На рубеже XXI века идея максимально возможного сохранения самостоятельного дыхания у пациента во время проведения механической вентиляции легких реализовалась в формировании концепции «диафрагма-протективной вентиляции». Стала очевидной необходимость дальнейшего развития технологий вспомогательной вентиляции легких, призванных уменьшить риск повреждения диафрагмы, снизить частоту асинхронии в паре «пациент–респиратор», облегчить процесс отлучения пациента от аппарата искусственной вентиляции легких. Настоящая статья, основанная на данных литературы и собственном клиническом опыте использования пропорциональной вентиляции, описывает особенности настройки режима на разных респираторах, расставляет акценты, необходимые для успешного клинического использования пропорциональной вентиляции легких. Описывает условия ее проведения, преимущества и ограничения.

Ключевые слова: пропорциональная вентиляция, работа дыхания, диафрагма-протективная.

Для цитирования: Мазурок В.А. Пропорциональная вспомогательная вентиляция. Трансляционная медицина. 2020;7(1):39–52. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-39-52

PROPORTIONAL ASSIST VENTILATION

Mazurok V. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

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

Received 02 November 2019; accepted
26 November 2019.

Abstract

The idea of proportional assist ventilation, in which the patient himself sets the respiratory pattern — the frequency and depth of breathing — was suggested in 1992, but has not yet found widespread practical application. One of the possible reasons for this is the complex algorithm of regime adjustment on first-generation respiratory devices. Over time, the accumulated body of information on the early damage of the diaphragm because of its atrophy in patients on respiratory support formed the basis of the awareness of the importance of maintaining the physiological state of the diaphragm during artificial lung ventilation and led to the emergence of the term “myotrauma”.

At the turn the 21st century, the idea of the maximum possible preservation of spontaneous breathing of the patient during mechanical lung ventilation realized in the formation of the concept of “diaphragm-protective ventilation”. The need for further development of assisted lung ventilation technologies designed to reduce the risk of diaphragm damage, the frequency of asynchrony in the pair “respirator-patient”, and to facilitate the process of weaning of the patient from the artificial lung ventilation became apparent. This article, based on scientific literature and own clinical experience of using proportional ventilation, describes the peculiarities of regime adjustment on different respirators, places the accents necessary for successful practical use of proportional lung ventilation. Describes key conditions for its use, advantages and limitations.

Key words: proportional ventilation, work of breathing, diaphragm-protective.

For citation: Mazurok VA. Proportional assist ventilation. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(1):39–52. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-39-52

Список сокращений: ДО — дыхательные объемы; ПБВ/PAV, PAV+ (Proportional Assist Ventilation) — пропорциональная вспомогательная вентиляция; NAVA (Neurally Adjusted Ventilatory Assist) — нейронно-регулируемая респираторная поддержка; PPS (Proportional Pressure Support) — пропорциональная поддержка давлением; PPV (Proportional Pressure Ventilation) — вентиляция с пропорциональной поддержкой давлением.

В основе алгоритма пропорциональной вспомогательной вентиляции (ПБВ, PAV+ — Proportional Assist Ventilation; PPS — Proportional Pressure Support; PPV — Proportional Pressure Ventilation; NAVA — Neurally Adjusted Ventilatory Assist) лежит идея сохранения постоянной пропорции между ра-

ботой дыхания больного и его поддержкой аппаратом в условиях, когда показатели биомеханики дыхания — резистанс (R), комплаенс (C) и интенсивность дыхательных попыток — меняются. Такой принцип позволяет, освобождая больного от избыточной механической работы дыхания, в то же время повысить дыхательный комфорт за счет того, что величина давления поддержки управляется интенсивностью дыхательных попыток пациента.

Известный за рубежом уже более 25 лет, алгоритм с момента своего создания претендовал на некую исключительность как единственный в своем роде вид вспомогательной вентиляции, полностью управляемый пациентом. Как частота дыхания, так и давление поддержки задаются больным, в то время как за респиратором сохраняется только задача

сохранения работы дыхания на постоянном уровне. По существу, PAV — это вариант поддержки переменным давлением, кривая которого может значительно варьировать в зависимости от созданной больным скорости потока и дыхательного объема.

Идеологические основы PAV заложены в так называемом The Goldilocks Principle, отражающем особенности подбора оптимального давления поддержки при Pressure Support: оно должно быть не слишком высоким и не слишком низким, а точно таким, какое «необходимо».

По сути, The Goldilocks Principle — принцип Маши из сказки «Три медведя». Популярная английская детская сказка «Златовласка и три медведя» была переведена на многие языки мира. На русском языке широкое распространение она получила в пересказе Льва Толстого. В наиболее распространенной английской версии девочку зовут Златовласка (англ. Goldilocks, дословно Златокудрая). У Льва Толстого героиня изначально не имела имени и называлась просто «одна девочка». Позднее в русском варианте закрепилось имя Маша по аналогии с героиней популярной русской сказки «Маша и медведь» [1].

Ясно, что слишком сильная или слишком слабая поддержка могут в равной мере задерживать отлучение пациента от респиратора. В первом случае из-за недостаточной тренированности дыхательной мускулатуры, во втором — вследствие ее повышенного утомления.

Осознание важности сохранения физиологической функции дыхательной мускулатуры и, прежде всего, диафрагмы, как для снижения частоты и выраженности асинхронии в паре «пациент–респиратор», так и для успешного отлучения пациента от искусственной вентиляции легких, нашло отражение в современной концепции диафрагма-защитной вентиляции (англ. Diaphragm-Protective Ventilation [2, 3]). Тогда как риск мышечной дисфункции, развивающейся у находящихся на искусственной вентиляции легких пациентов, получил свой термин — миотравма, что подразумевает мышечную слабость диафрагмы в результате ее повреждения или атрофии [4].

Идеология диафрагма-защитной вентиляции излагается следующими позициями:

- дисфункции диафрагмы теоретически можно избежать;
- дисфункция диафрагмы развивается уже с первых часов вентиляции — следовательно начинать профилактику нужно рано [5];
- диафрагма-защитная вентиляция представляет собой новую возможность ускорить восстановление самостоятельного дыхания и улучшить клинические результаты;

- важно поддерживать необходимое инспираторное усилие, избегая асинхронии;
- пропорциональные режимы (PAV+, PPV и др.) помогают исключить недостаточную активность диафрагмы;
- нужен мониторинг усилий диафрагмы.

Все вышеизложенное послужило возрождению интереса к алгоритму респираторной поддержки, преследующему предотвращение развития мышечной слабости посредством сохранения физиологического паттерна работы дыхательной мускулатуры [6]. Алгоритм пропорциональной вспомогательной вентиляции представлен на респираторах разных производителей: PAV+ («Puritan Bennett 840 и «Puritan Bennett 980»), PPS («Dräger Evita 4» и «Dräger Evita Excel») и PPV («Philips Respironics V680»). Причем последний осуществляется только в неинвазивном варианте.

Для установки режима ПБВ на респираторе «Dräger Evita 4» или «Dräger Evita Excel», где он имеет коммерческое название Proportional Pressure Support, необходимо задать:

- Volume Assist (VA, англ. «помощь объемом») в %;
- Flow Assist (FA, англ. «помощь потоком») в %;
- P_{EEP} (PEEP).

Заданные значения Volume Assist и Flow Assist указывают, какие доли эластической (VA) и «резистивной» (FA) механической работы дыхания аппарат должен сохранять за собой при разных паттернах дыхания больного. Например, настройки в 80 % VA и 50 % FA означают, что аппарат должен выполнять 4/5 эластической работы (увеличивая объем самостоятельной попытки на 80 %) и 1/2 «резистивной» работы (увеличивая на 50 % величину потока, создаваемого пациентом самостоятельно). Таким образом, доля участия пациента в полной механической работе дыхания составит 20 % для эластической и 50 % для «резистивной» работы соответственно. Технически это означает, что во время фазы вдоха аппарат непрерывно мониторирует поток и объем, механически «поддерживая» эти параметры в заданной врачом пропорции.

Достаточно сложный и интуитивно малопонятный алгоритм установки режима PPS на респираторах Dräger не способствовал его широкому использованию и породил впечатление об ошибочности идеи пропорциональной вентиляции как таковой.

Осознавая, что генерируемое респиратором на вдохе избыточное давление в контуре является, по сути, единственным инструментом реализации как искусственной, так и вспомогательной вентиляции легких, разработчики дыхательных

аппаратов «Puritan Bennett» пошли путем упрощения, что сделало настройку режима более логичной и дружелюбной.

Для установки режима ПБВ на респираторах «Puritan Bennett 840» и «Puritan Bennett 980», где он имеет коммерческое название Proportional Assist Ventilation, (PAV+), необходимо задать:

- Proportional Assist (PA, англ. «пропорциональная поддержка») в %;
- P_{EEP} (PEEP);
- чувствительность триггеров вдоха и выдоха;
- тип трахеальной трубки (эндотрахеальная, трахеостомическая) и ее диаметр.

Среди перечисленных настроек определяющей суть режима является процент «общей» поддержки (PA), задаваемый в границах 5–95 %. В случае установки 95 % поддержки, пациенту останется выполнить только 5 % работы дыхания, тогда как при установке 5 % поддержки, практически всю работу дыхания (95 %) пациент будет вынужден выполнять сам. Таким образом, установка PA означает «ручное» дозирование нагрузки.

С учетом того, что выставленный процент поддержки (доля участия респиратора в общей работе

дыхания) фиксирован, в абсолютном исчислении это означает, что при большем дыхательном усилии пациента респиратор будет помогать больше, тогда как при меньшем — меньше. В качестве аналога такого взаимодействия в паре «человек–машина» можно привести работу гидроусилителя руля: чем активнее водитель крутит руль (например, при парковке автомобиля), тем сильнее работает гидроусилитель, облегчая повороты руля.

О корректности настроек режима PAV+ можно судить визуально, оценивая расположение двух электронных «бегунков» на шкале работы дыхания (рис. 1).

Один из них (правый) отражает актуальные показатели общей работы дыхания (WOB_{TOT}) в Дж/л, а другой (левый) — долю работы, затрачиваемой пациентом (WOB_{PT}). В свою очередь бегунок работы дыхания пациента содержит цветовую индикацию, показывающую вклад эластичной (E) и резистивной (R) нагрузок (рис. 1), что помогает составить представление о доминирующем характере нарушений механики аппарата внешнего дыхания у пациента — рестриктивный или обструктивный.

В зависимости от выбранной поддержки расположение бегунков будет меняться: чем больше

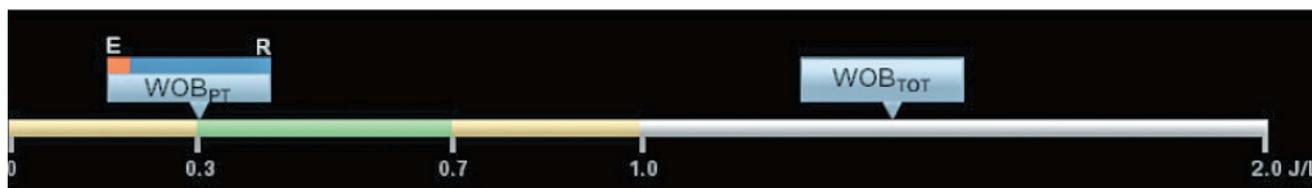


Рис. 1. Общая работа дыхания (WOB_{TOT}) и работа дыхания, затрачиваемая пациентом (WOB_{PT}), в реальном времени в режиме PAV+ на респираторах «Puritan Bennett 840» и «Puritan Bennett 980». Указатель работы дыхания пациента (WOB_{PT}) отражает долю эластичной (E) и резистивной (R) нагрузок



Рис. 2. Изменение положения указателей общей работы дыхания (WOB_{TOT}) и работы дыхания пациента (WOB_{PT}) в зависимости от доли механической поддержки. При поддержке 95 % (слева) указатели максимально удалены друг от друга, т. е. 95 % работы дыхания выполняется респиратором; при поддержке 5 % (справа) — максимально сближены, т. е. 95 % работы дыхания выполняет пациент

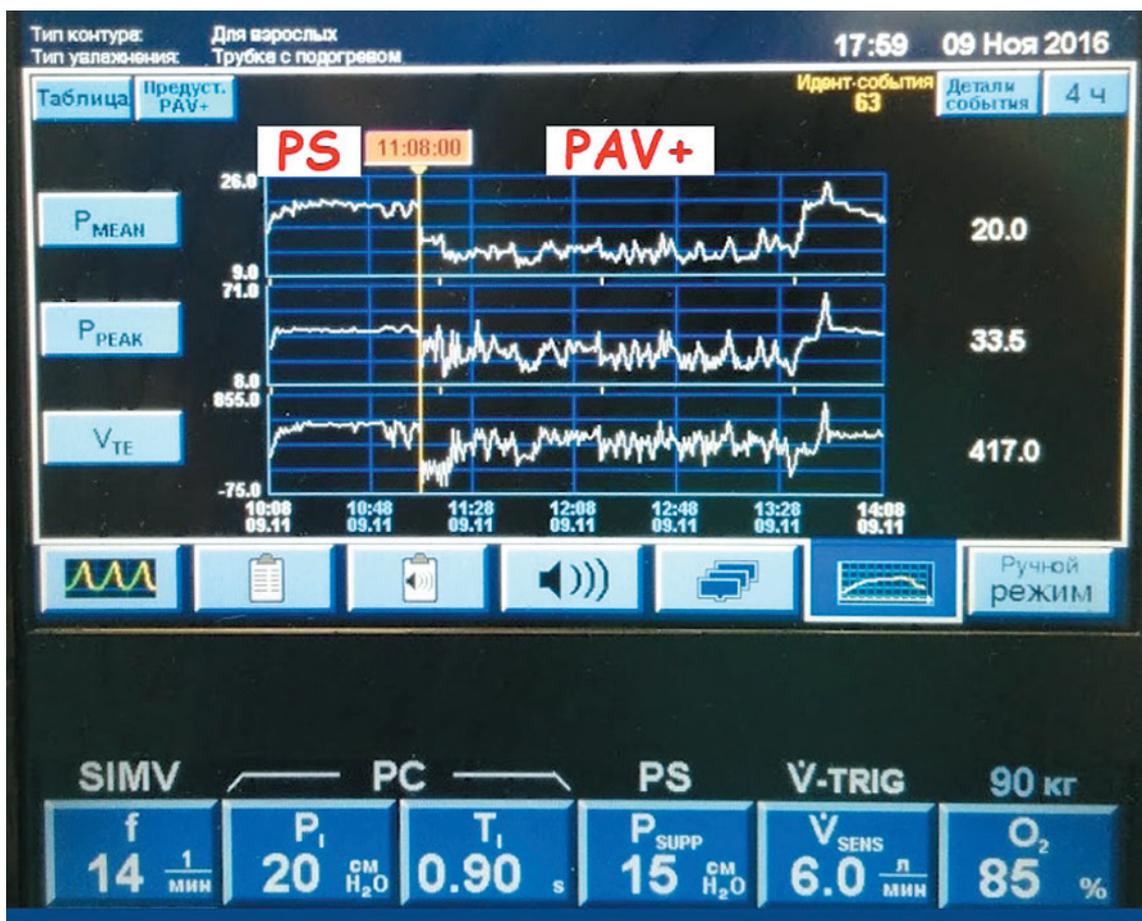


Рис. 3. Переход с режима PS на режим PAV+ сопровождается существенным снижением среднего внутригрудного давления (P_{MEAN}), а также значительной изменчивостью пикового давления (P_{PEAK}) и дыхательных объемов (V_{TE})

поддержка, тем меньше работа пациента, соответственно бегунки находятся на большем удалении друг от друга, и наоборот (рис. 2).

При прочих равных, задача оператора сохранять работу дыхания пациента (WOB_{PT}) в зеленой зоне, тогда как нахождение бегунка левее, в желтой зоне, означает чрезмерную компенсацию (избыточную разгрузку мышц), а правее — недостаточную (риск перегрузки и утомления мышц). По сути пропорциональная вентиляция является «импровизацией» на тему вспомогательной вентиляции с поддержкой давлением (Pressure Support), однако принципиально иной алгоритм работы определяет серьезные отличия. В частности, «дозированность» поддержки при пропорциональной вентиляции в соответствии с паттерном самостоятельного дыхания пациента реализуется, во-первых, большей вариабельностью дыхательных объемов, а во-вторых, снижением положительного внутригрудного инспираторного давления (рис. 3).

О возможности с помощью PAV+ ограничивать так называемое несущее давление (Driving Pressure) — один из ключевых повреждающих легкие факторов, обусловленных проведением искус-

ственной вентиляции легких — существует уже немало литературных свидетельств [7–10]. Снижение положительного инспираторного давления минимизирует и негативные гемодинамические эффекты искусственной вентиляции легких. Последнее может оказаться особенно значимым у пациентов со скломпрометированной насосной функцией миокарда, гиповолемией и т. п. Наконец, приведено достаточное количество аргументов в пользу того, что широкая (т. е. физиологическая) вариабельность дыхательных объемов важна для снижения риска развития асинхронии между пациентом и респиратором и повышения дыхательного комфорта [11–21]. В значительно большей вариабельности как дыхательных объемов (V_{TE}), так и пикового инспираторного давления (P_{PEAK}) при PAV+, по сравнению с Pressure Support, несложно убедиться, рассматривая записанные тренды пропорциональной вентиляции (рис. 4).

Особого внимания на рисунке 4 заслуживает кривая минутной вентиляции легких ($V_{\text{E TOT}}$), из которой следует, что при Pressure Support минутная вентиляция оказалась более изменчива, нежели при PAV+. Принимая во внимание относительную

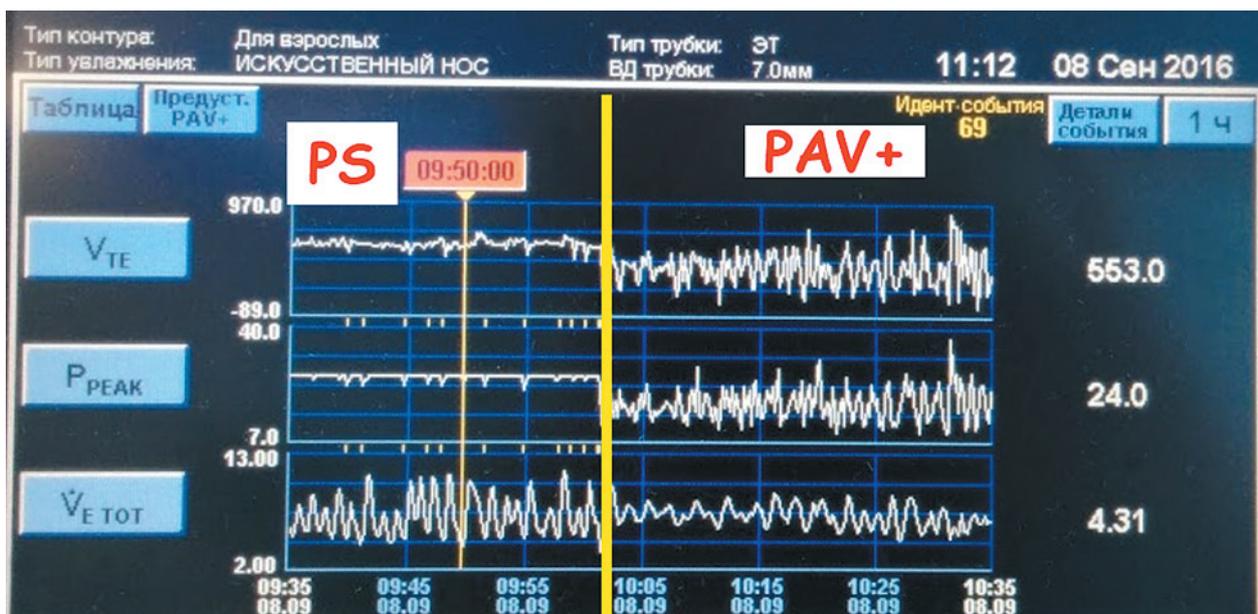


Рис. 4. Тренды показателей дыхательных объемов (V_{TE}), пикового давления в дыхательных путях (P_{PEAK}) и минутного объема вентиляции ($V_{E\text{TOT}}$) при переходе с режима PS на режим PAV+. Видно, что во время вентиляции в режиме PAV+ отмечается выраженная (физиологическая) вариабельность дыхательных объемов и пикового инспираторного давления, тогда как минутная вентиляция, напротив, становится более стабильной, что отражает сохранную физиологическую ауторегуляцию дыхания во время пропорциональной вентиляции

стабильность дыхательных объемов (V_{TE}) во время Pressure Support, единственным объяснением такого «противоречия» остается вариабельность частоты дыхательных движений, в чем легко убедиться, если просмотреть тревоги, выданные респиратором за анализируемый промежуток времени (рис. 5).

Согласно анализу тревог, представленных на рисунке 5, при проведении пропорциональной вентиляции пациент периодически выполнял «слишком глубокие вдохи», тогда как при Pressure Support аппарат часто фиксировал эпизоды апноэ. Последнее, к сожалению, достаточно частый результат неверных настроек респиратора — избыточного давления поддержки и недостаточного (по умолчанию 15–20 секунд) времени апноэ, что приводит сначала к гипокпнии с физиологической задержкой дыхания, а затем к неоправданному включению аварийной управляемой вентиляции. Эффективным средством устранения таких проблем является настройка корректного давления поддержки и длительности апноэ (оптимально 50–60 секунд), что позволит сохранить центральную ауторегуляцию самостоятельного дыхания пациента.

Относительно большие дыхательные объемы, отмечаемые при переводе пациентов с «традиционной» на пропорциональную вентиляцию [8], не стоит рассматривать в качестве негативного и тем более повреждающего легкие фактора. Во-первых, пото-

му что дыхательные объемы (ДО) у здоровых людей весьма вариабельны (5–16 мл/кг), причем более половины испытуемых «выбирают» ДО > 8 мл/кг [22]. В этом отношении ДО при PAV+ составляет 4–15 мл/кг, то есть он практически столь же вариабелен, как у здоровых. Кроме того, описан феномен «независимого ДО», означающий, что свыше определенной поддержки дыхательные объемы становятся независимы от ее уровня [23, 24]. Автором, однако, такой «независимости» отмечено не было, напротив, алгоритм работает достаточно прогнозируемо: больше поддержка — больше дыхательный объем.

Существуют и другие литературные свидетельства не в пользу «малых» ДО. В частности, вероятной причиной необходимости седации и релаксации является то, что более половины пациентов принуждены принять ДО значительно ниже комфортного, что вызывает дистресс неудовлетворенности вдохом [25] и увеличивает частоту развития делирия [26]. В этой связи неудивительно, что большинство пациентов при возможности дышат с дыхательными объемами выше «рекомендованных», причем без признаков перерастяжения легких. Показано, что эффекты малых ДО ассоциированы с повышением приобретенной в отделении реанимации и интенсивной терапии мышечной слабости [27], большей частотой асинхронии [28], коллапсом легочной ткани [29]. В противовес ле-

точно-падающей вентиляции, получившей широкое практическое распространение, выдвигается иная концепция, постулирующая, что «контроль пациента над своим дыханием является достойным легочно-защитным механизмом» [30].

Как ранее уже было отмечено, свидетельством сохранной ауторегуляции самостоятельного дыхания является значительная вариабельность дыхательных объемов, что можно наблюдать при проведении пропорциональной вентиляции (рис. 6).

На рисунке 6 видно, что при неизменной доле-вой поддержке (РА 30 %) в абсолютных цифрах дыхательный объем (V_{TE}) значительно колеблется — от 355 до 1482 мл (указано стрелками).

Критериями эффективности пропорциональной вентиляции (как и любого другого вспомогательного режима) следует считать «нормальные» частоту дыхательных движений и дыхательные объемы (рис. 7).

На рисунке 7 видно, что при 15 % поддержки (слева) общая частота дыханий (f_{TOT}) 30/мин, а дыхательный объем (V_{TE}) 206 мл, то есть у пациента отмечается частое и поверхностное дыхание, что свидетельствует о недостаточности поддержки вдоха, несмотря на то, что бегунок работы дыхания находится в зеленой зоне. Напротив, при 85 % поддержки (справа) общая частота дыханий у этого же пациента 24/мин, а дыхательный объем 518 мл.

Опыт практического применения PAV+ и других режимов, функционирующих на основе алгоритма пропорциональной вентиляции, свидетельствует, что основными критериями эффективности его настроек являются приемлемые частота дыханий в минуту и объемы вдохов (по сути — индекс Тобина).

Индекс частого и поверхностного дыхания (Rapid Shallow Breathing Index, индекс Тобина) — отношение частоты дыханий (f, мин) к дыхательному объему (Vt, л). Если величина $f/Vt > 105$, то в

Время	Событие	Приоритет	Тревога	Анализ
10:22:57 08 Сен '16	Ручной сброс	Обычный	TV_{T1} спонт	
10:22:53 08 Сен '16	Выявление	НИЗКИЙ	TV_{T1} спонт	Последнее спонт. д.х. ≥ установ. предела
10:21:37 08 Сен '16	Автосброс	Обычный	TV_{T1} спонт	
10:21:32 08 Сен '16	Выявление	НИЗКИЙ	TV_{T1} спонт	Последнее спонт. д.х. ≥ установ. предела

Время	Событие	Приоритет	Тревога	Анализ
09:48:08 08 Сен '16	Выявление	СРЕДНИЙ	АПНОЭ	Вентил. апноэ. Интервал дыхания > интервала апноэ.
09:47:01 08 Сен '16	Ручной сброс	Обычный	АПНОЭ	
09:46:57 08 Сен '16	Выявление	СРЕДНИЙ	АПНОЭ	Вентил. апноэ. Интервал дыхания > интервала апноэ.
09:45:01 08 Сен '16	Ручной сброс	Обычный	АПНОЭ	
09:44:59 08 Сен '16	Выявление	СРЕДНИЙ	АПНОЭ	Вентил. апноэ. Интервал дыхания > интервала апноэ.
09:41:29 08 Сен '16	Ручной сброс	Обычный	АПНОЭ	

Рис. 5. Тренды тревог за время нахождения пациента на пропорциональной вентиляции (снизу) и во время дыхания в режиме Pressure Support (сверху). Видно, что во время Pressure Support часто случаются эпизоды апноэ, тогда как во время пропорциональной вентиляции — дыхательные объемы часто превышают заданные границы



Рис. 6. Физиологическая вариабельность дыхательных объемов во время пропорциональной вентиляции: при неизменной (30 %) поддержке (стрелки снизу) дыхательный объем (V_{TE}) колеблется от 355 до 1482 мл (стрелки сверху)



Рис. 7. Настройка величины пропорциональной поддержки на основании частоты дыхательных движений и глубины вдохов: при 15 % поддержки (слева) у пациента отмечается тахипноэ и маленький объем вдоха ($f_{TOT} = 30/\text{мин}$, $V_{TE} = 206$ мл); при 85 % поддержки (справа) частота дыханий снизилась, а объем вдоха увеличился ($f_{TOT} = 24/\text{мин}$, $V_{TE} = 518$ мл)

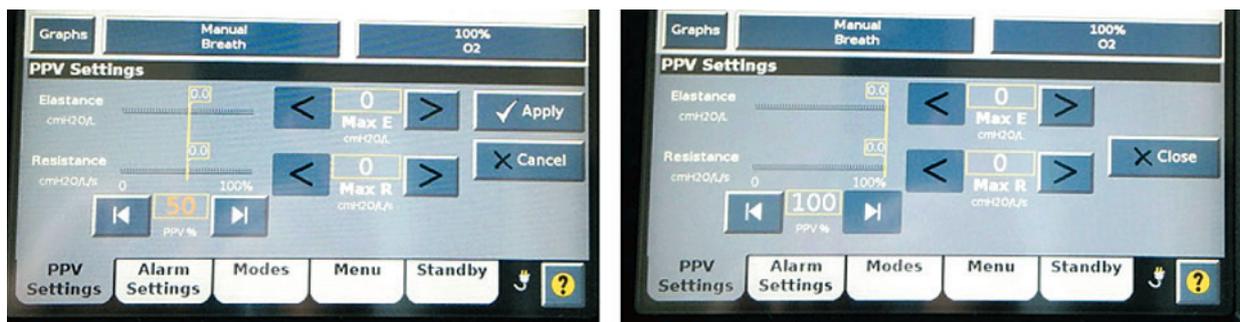


Рис. 8. Раздельная настройка пропорциональной поддержки в режиме PPV на респираторе «Philips Respironics V680»: поддержка объемом (Elastance) настроена на 50 % (слева), поддержка потоком (Resistance) – на 100 % (справа)

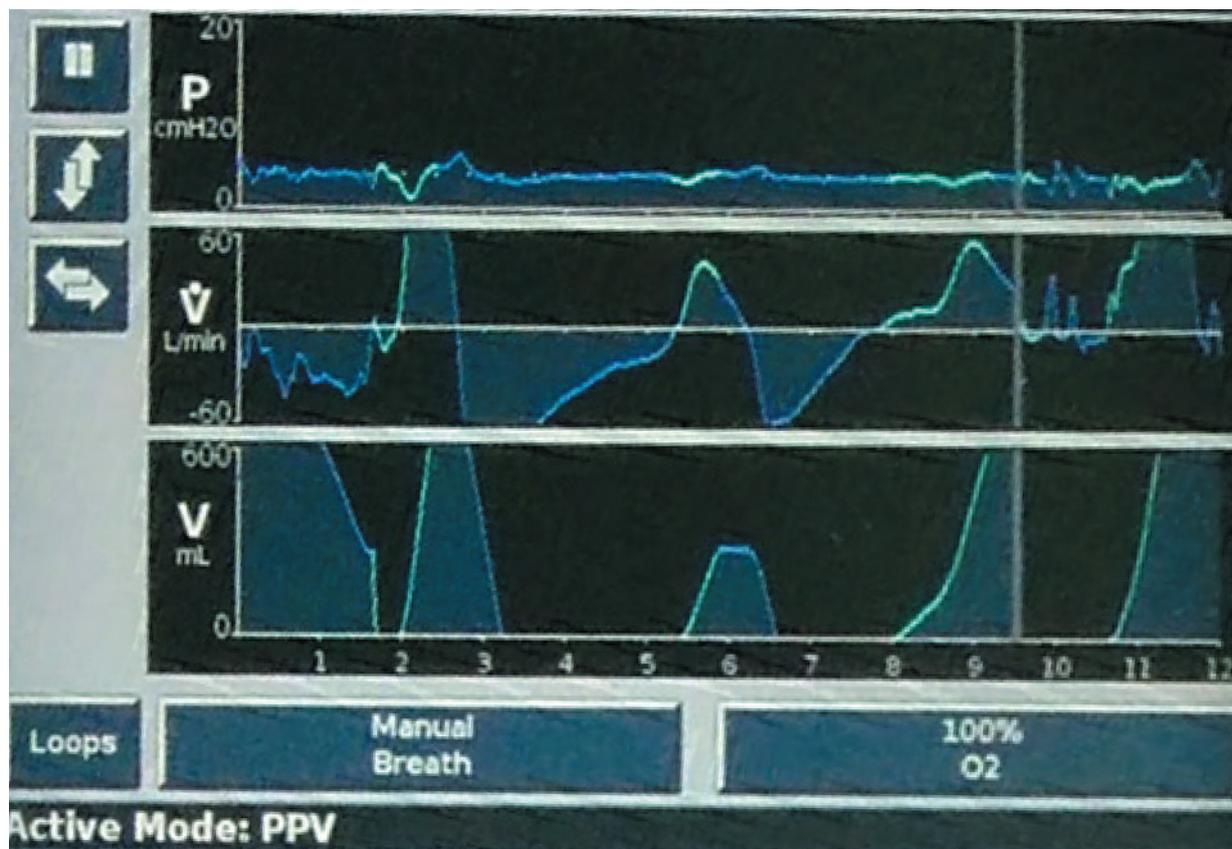


Рис. 9. Физиологическая ауторегуляция дыхания в режиме PPV: кривые потока (V , L/min) и дыхательного объема (V , ml) свидетельствуют об их значительной вариабельности при относительно стабильном инспираторном давлении (P , cm H₂O)

95 % случаев прекратить искусственную вентиляцию легких не удастся; если отношение $f/V_t < 100$, отлучение от респиратора проходит успешно.

При этом в результате использования PAV+ можно ожидать снижения затрачиваемой пациентом работы дыхания [31–33], улучшения качества сна [16, 34] и, как следствие, снижения длительности нахождения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии [12, 15].

Эффективную работу пропорциональной вентиляции легких в условиях негерметично-

го контура (режим PPV) удалось реализовать разработчикам и производителям дыхательного аппарата для неинвазивной вентиляции «Philips Respironics V680». Наличие утечки, несомненно, усложняет и без того непростую задачу измерения параметров механики аппарата внешнего дыхания в условиях самостоятельного дыхания (см. выше). Режим PPV предполагает раздельную настройку поддержки по двум каналам: эластанса (Elastance) и резистанса (Resistance) (рис. 8).

Как видно из рисунка 8 долевая поддержка эластанса и резистанса настроена на 50 % (слева) или на 100 % (справа).

Несмотря на все объективные сложности, касающиеся технической возможности точного выдерживания отдельных значений долевой поддержки по объему и потоку, в результате скрупулезной настройки режима PPV (в том числе триггеров вдоха и выдоха) на респираторе «Philips Respironics V680» достигается исключительный дыхательный комфорт. Нет чувства задержки потока на вдохе и препятствия на выдохе при самых разных объемах вдоха, становится незаметным наличие маски на лице, то есть практически исчезает ощущение «прикованности» к дыхательному аппарату.

Кривые потока (V , L/min) и объема (V , ml), представленные на рисунке 9, свидетельствуют о значительной вариабельности этих параметров, свойственной пропорциональной вентиляции (в данном случае при режиме PPV) при относительной стабильности инспираторного давления.

Принимая во внимание современный тренд в респираторной поддержке, заключающийся в максимальном сохранении и поддержании самостоятельного дыхательного драйва пациента, использование пропорционального алгоритма поддержки представляется оправданным с клинико-физиологических позиций для обеспечения преимущественности подходов на этапах инвазивной и неинвазивной вентиляции.

Нейронно-регулируемая респираторная поддержка (NAVA — Neurally Adjusted Ventilatory Assist)

Частным случаем реализации алгоритма пропорциональной вентиляции легких является так называемая нейронно-регулируемая респираторная поддержка (NAVA), представленная производителями респираторов линейки «SERVO» (Maquet). В случае NAVA, уровень респираторной поддержки пропорционален электрической активности диафрагмы (EAdi), которая, в свою очередь, определяется силой нервного импульса, приходящего к ней по диафрагмальным нервам. В итоге респиратор как бы «подключен» к собственному дыхательному центру пациента, в результате чего достигается более ранний, по сравнению с триггерами по давлению и потоку, отклик респиратора на попытку вдоха, а также возможность «дозирования» поддержки.

Таким образом, в отличие от традиционных режимов вспомогательной механической вентиляции, в которых используется только пневматический триггер, NAVA использует сигнал электрической активности диафрагмы в качестве «электрическо-

го» триггера. В этой связи для уверенной работы NAVA нейронно-вентиляционная система пациента (диафрагмальные нервы, нейромышечные синапсы) должна быть неповрежденной, а все рецепторы механизма обратной связи дыхательной системы являются функциональными, и их сигналы правильно интерпретируются дыхательными центрами.

Дыхательный цикл при NAVA начинается, когда вентилятор определяет отклонение EAdi-сигнала свыше установленного порога (обычно 0,5 мкВ). Во время вдоха уровень поддержки адаптируется к мгновенному EAdi-сигналу, измеряемому каждые 16 мс, и усиливается в соответствии с установленным уровнем NAVA. Итоговое повышение инспираторного давления сверх PEEP равняется уровню NAVA (в см H₂O/мкВ), умноженному на EAdi-сигнал (в мкВ). То есть поддержка респиратора будет пропорциональна нейронному сигналу, измеренному с помощью EAdi-сигнала. Кроме того, «колебания» EAdi-сигнала будут приводить к изменениям абсолютных значений поддержки со стороны респиратора. Переключение на выдох, то есть прекращение поддержки и открытие клапана выдоха, происходит при снижении EAdi-сигнала до 40–70 % от пикового значения. Таким образом, при NAVA продолжительность и интенсивность респираторной поддержки соответствуют таковым нервного импульса, то есть паттерн дыхания пациента интегрирован в физиологический нейро-вентиляционный механизм на более высоком уровне [35]. Вид дисплея NAVA представлен на рисунке 10.

Практический выбор уровня NAVA предполагает эмпирический подход, то есть поэтапное увеличение поддержки (титрование), при котором пациент будет последовательно проходить фазы недостаточной, адекватной и чрезмерной поддержки [37]. В случае слишком низкого уровня NAVA, у пациента будет клиника дыхательной недостаточности (частое и поверхностное дыхание), а EAdi-сигнал — высокой интенсивности. С увеличением уровня NAVA (читай с увеличением давления на вдохе) амплитуда EAdi-сигнала будет постепенно уменьшаться пока не достигнет плато, что теоретически соответствует респираторным потребностям пациента и максимальной разгрузке дыхательных мышц, то есть «зоне комфорта». Дальнейшее увеличение уровня NAVA приведет к избыточному увеличению давления и дыхательного объема и уменьшению амплитуды EAdi-сигнала, то есть нахождению пациента в зоне избыточной компенсации, опасной перераздуванием легких и риском их повреждения.

Существуют свидетельства, что у здоровых добровольцев неинвазивная респираторная под-



Рис. 10. Общий вид дисплея NAVA. Адаптировано по [36]. Объяснение в тексте

держка с NAVA улучшает комфорт и повышает переносимость вентиляции [38]. Причиной тому, вероятно, является нарушение работы пневматического триггера (по потоку или давлению) вдоха в результате неизбежной утечки воздуха, не оказывающей, однако, влияния на EAdi-сигнал, что теоретически обеспечивает лучшую синхронизацию пациента и вентилятора. Наконец, наблюдение за электрической активностью диафрагмы может оказаться полезным и с целью мониторинга диафрагмальной активности для предотвращения дисфункции диафрагмы при механической вентиляции легких [30]. Вероятную пользу EAdi-сигнала в качестве нового параметра мониторинга предстоит еще доказать.

Эффективное использование NAVA может сталкиваться с серьезными сложностями, если принять во внимание, что у пациентов в критическом состоянии механизм обратной связи и сам дыхательный центр могут быть существенно скомпрометированы вследствие, например, повреждения легких, центральной или периферической нервной системы, седативного эффекта и анальгезии [39–41]. Кроме клиничко-физиологических, существуют

и технические трудности, связанные с необходимостью правильного расположения специального катетера с электрическим датчиком («EAdi-катетера») для получения уверенного сигнала электрической активности диафрагмы. Причем эти трудности не только механического, но и «электрофизиологического» характера. Дело в том, что электрический сигнал от диафрагмы, измеряемый чрезпищеводно с помощью «EAdi-катетера» с 8 биполярными микроэлектродами, установленными на конце назогастрального зонда, включает в себя как частоту, так и интенсивность диафрагмальной мышечной активности, выражаемой в микровольтах (мкВ). При этом собственно EAdi-сигнал является результатом сложного алгоритма, фильтрующего электрические сигналы диафрагмы от таковых, испускаемых сердцем, пищеводом и другими окружающими мышцами [42, 43].

Кроме того, известные сложности представляет и интерпретация электрического сигнала диафрагмы. В силу того, что абсолютное значение EAdi-сигнала демонстрирует значительную индивидуальную анатомо-физиологическую вариативность, невозможно установить его «нормаль-

ное» значение. Известно лишь, что у «здорового» человека в состоянии покоя EAdi-сигнал ниже, чем у пациента с хронической легочной патологией, а у пациента с дыхательной недостаточностью EAdi-сигнал очень высокий вследствие сниженного нейро-вентиляционного резерва [44–46]. При этом EAdi-сигнал индивидуально варьирует в зависимости от стадии заболевания и физиологического резерва системы дыхания [47].

С учетом всего изложенного неудивительно, что производитель предусмотрел механизмы безопасности: в частности, в случае утраты EAdi-сигнала, респиратор переключается с электрического триггера на пневматический, а при отсутствии у пациента спонтанного дыхания — на искусственную вентиляцию с контролем по давлению. Как бы то ни было, с физиологической точки зрения, NAVA — весьма перспективный инструмент как для клиницистов, так и для исследователей. Широкому применению режима, однако, не способствует ни стоимость EAdi-катетера, ни парк дыхательной аппаратуры: по сути, режим NAVA представлен только на одном респираторе.

Суммируя вышеизложенное, перечислим положительные эффекты пропорциональной вентиляции:

- нормализует регионарное распределение легочной вентиляции;
- устраняет «стереотипность» дыхательных актов и риск ателектазирования;
- не мешает кашлевому толчку;
- минимизирует нарушения центральной регуляции дыхания;
- уменьшает гемодинамические эффекты посредством снижения инспираторного внутригрудного давления;
- снижает работу дыхания и асинхронию между пациентом и респиратором;
- повышает дыхательный комфорт для пациента.

С учетом того, что идеология пропорциональной вентиляции заключается в максимальном сохранении природных рефлексов, то есть респиратор ведёт мышечной активностью пациента [6], залогом успешного функционирования пропорциональных режимов является наличие у пациента непатологической центральной регуляции дыхания. То есть центральные и периферические хеморецепторы должны сохранять чувствительность к парциальному давлению углекислого газа и кислорода соответственно. Из этого вытекает несколько условий, которые необходимо учитывать при выборе пропорциональной вентиляции:

- не настраивать пропорциональную вентиляцию при отсутствии самостоятельного дыхания

у пациента или при его патологическом паттерне (дыхание Чейн–Стокса, Куссмауля, Биота, Грокка);

- обеспечить необходимый для нормальной регуляции дыхания уровень парциального давления углекислого газа в артериальной крови (то есть настроить время апноэ на респираторе на 40–60 секунд).

Подытоживая сказанное, попытаемся сформулировать несколько показаний для пропорциональной вентиляции:

- отлучение пациента от респиратора;
- тяжелая хроническая сердечная недостаточность;
- хроническая обструктивная болезнь легких;
- нейромышечные заболевания с сохранным дыхательным драйвом, но недостаточной силой дыхательной мускулатуры (миастения и т. п.).

Заключение

Пропорциональная вентиляция легких — оригинальный алгоритм механической респираторной поддержки, основанный на идее максимального сохранения респираторного драйва пациента и природных рефлексов самостоятельного дыхания. Пропорциональной вентиляции присущи многочисленные положительные черты, способствующие синхронизации дыхания пациента с аппаратом искусственной вентиляции легких и раннему отлучению от респираторной поддержки.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Маша и медведь / В обраб. М.А. Булатова. Москва: Детгиз, 1960.
2. Schepens T, Dres M, Heunks L et al. Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(1):77–85.
3. Decavèle M, Similowski T, Demoule A. Detection and management of dyspnea in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care*. 2019;25(1):86–94.
4. Goligher EC, Dres M, Fan E et al. Mechanical ventilation-induced diaphragm atrophy strongly impacts clinical outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(2):204–213.
5. Demoule A, Jung B, Prodanovic H et al. Diaphragm dysfunction on admission to the intensive care unit. Prevalence, risk factors, and prognostic impact—a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(2):213–219.
6. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. *Theory*. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(1):114–120.

7. Georgopoulos D, Xirouchaki N, Tzanakis N et al. Data on respiratory variables in critically ill patients with acute respiratory failure placed on proportional assist ventilation with load adjustable gain factors (PAV+). *Data Brief*. 2016;8:484–493.
8. Georgopoulos D, Xirouchaki N, Tzanakis N et al. Driving pressure during assisted mechanical ventilation: Is it controlled by patient brain? *Respir Physiol Neurobiol*. 2016;228:69–75.
9. Vaporidi K, Psarologakis C, Proklou A et al. Driving pressure during proportional assist ventilation: an observational study. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):1.
10. Su PL, Kao PS, Lin WC et al. Limited predictability of maximal muscular pressure using the difference between peak airway pressure and positive end-expiratory pressure during proportional assist ventilation (PAV). *Crit Care*. 2016;20(1):382.
11. Alexopoulou C, Kondili E, Plataki M et al. Patient-ventilator synchrony and sleep quality with proportional assist and pressure support ventilation. *Intensive Care Med*. 2013;39(6):1040–1047.
12. Bosma KJ, Read BA, Bahrgard Nikoo MJ et al. A pilot randomized trial comparing weaning from mechanical ventilation on pressure support versus proportional assist ventilation. *Crit Care Med*. 2016;44(6):1098–1108.
13. Costa R, Spinazzola G, Cipriani F et al. A physiologic comparison of proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors (PAV+) versus pressure support ventilation (PSV). *Intensive Care Med*. 2011;37(9):1494–1500.
14. Costa R, Navalesi P, Spinazzola G, et al. Comparative evaluation of different helmets on patient-ventilator interaction during noninvasive ventilation. *Intensive Care Med*. 2008; *Intensive Care Med*. 2008; 34(6):1102–1108.
15. Elganady AA, Beshey BN, Abdelasis AAH. Proportional assist ventilation versus pressure support ventilation in the weaning of patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2014;63(3):643–650.
16. Hergott CA, Bosma KJ, Ferreyra G et al. Effect of patient-ventilator asynchrony on arousals from sleep during pressure support and proportional assist mechanical ventilation. *Chest*. 2008;134: s18001–s18001.
17. Hosking B, Nikoo M, Bosma KJ. The incidence of patient-ventilator asynchrony during weaning from mechanical ventilation: a comparison of proportional assist ventilation (PAV) to pressure support (PS). *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:A3197.
18. Schmidt M, Kindler F, Cecchini J et al. Neurally adjusted ventilatory assist and proportional assist ventilation both improve patient-ventilator interaction. *Crit Care*. 2015;19:56.
19. Vasconcelos RS, Sales RP, Melo LHP et al. Influences of duration of inspiratory effort, respiratory mechanics, and ventilator type on asynchrony with pressure support and proportional assist ventilation. *Respir Care*. 2017;62(5):550–557.
20. Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K et al. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med*. 2008;34(11):2026–2034.
21. Younes M, Brochard L, Grasso S et al. A method for monitoring and improving patient: ventilator interaction. *Intensive Care Med*. 2007;33(8):1337–1146.
22. Iammes Y, Auran Y, Gouvernet J et al. The ventilatory pattern of conscious man according to age and morphology. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1979;15:527–540.
23. Marantz S, Patrick W, Webster K et al. Response of ventilator-dependent patients to different levels of proportional assist. *J Appl Physiol*. 1996;80(2):397–403.
24. Giannouli E, Webster K, Roberts D et al. Response of ventilator-dependent patients to different levels of pressure support and proportional assist. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(6):1716–1725.
25. Puddy A, Patrick W, Webster K et al. Respiratory control during volume-cycled ventilation in normal humans. *J Appl Physiol*. 1996;80(5):1749–1758.
26. Seymour CW, Pandharipande PP, Koestner T et al. Diurnal sedative changes during intensive care: impact on liberation from mechanical ventilation and delirium. *Crit Care Med*. 2012;40(10):2788–2796.
27. Lipshutz AK, Gropper MA. Acquired neuromuscular weakness and early mobilization in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2013;118(1):202–215.
28. Kallet RH, Campbell AR, Dicker RA et al. Effects of tidal volume on work of breathing during lung-protective ventilation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006;34(1):8–14.
29. Kallet RH, Corral W, Silverman HJ et al. Implementation of a low tidal volume ventilation protocol for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2001;46(10):1024–1037.
30. Brander L, Sinderby C, Lecomte F et al. Neurally adjusted ventilatory assist decreases ventilator-induced lung injury and non-pulmonary organ dysfunction in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2009;35(11):1979–1989.
31. Akoumianaki E, Prinianakis G1, Kondili E et al. Physiologic comparison of neurally adjusted ventilator assist, proportional assist and pressure support ventilation in critically ill patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;203:82–89.
32. Kondili E, Prinianakis G, Alexopoulou C et al. Respiratory load compensation during mechanical ventilation-proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors versus pressure support. *Intensive Care Med*. 2006;32(5):692–699.
33. Ruiz-Ferrón F, Machado J, Morante A et al. Respiratory work and pattern with different proportional assist ventilation levels. *Med Intensiva*. 2009;33(6):269–275.
34. Alexopoulou C, Kondili E, Vakouti E et al. Sleep during proportional-assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1139–1147.
35. Sinderby C, Beck J. Proportional assist ventilation and neurally adjusted ventilatory assist-better approaches to patient ventilator synchrony? *Clin Chest Med*. 2008;29(2):329–342.
36. Stein H, Firestone K, Rimensberger PC. Synchronized mechanical ventilation using electrical activity of the diaphragm in neonates. *Clin Perinatol*. 2012;39(3):525–542.
37. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V et al. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute

respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2008;34(11):2010–2018.

38. Moerer O, Beck J, Brander L et al. Subject-ventilator synchrony during neural versus pneumatically triggered non-invasive helmet ventilation. *Intensive Care Med.* 2008;34(9):1615–1623.

39. Beck J, Gottfried SB, Navalesi P et al. Electrical activity of the diaphragm during pressure support ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(3):419–424.

40. Mitrouska J, Xirouchaki N, Patakas D et al. Effects of chemical feedback on respiratory motor and ventilatory output during different modes of assisted mechanical ventilation. *Eur Respir J.* 1999;13(4):873–882.

41. Nava S, Bruschi C, Fracchia C et al. Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J.* 1997;10(1):177–183.

42. Beck J, Sinderby C, Lindström L et al. Diaphragm interference pattern EMG and compound muscle action potentials: effects of chest wall configuration. *J Appl Physiol.* 1997;82(2):520–530.

43. Sinderby CA, Beck JC, Lindström LH et al. Enhancement of signal quality in esophageal recordings of diaphragm EMG. *J Appl Physiol.* 1997;82(4):1370–1377.

44. Fabry B, Guttman J, Eberhard L et al. An analysis of desynchronization between the spontaneously breathing patient and ventilator during inspiratory pressure support. *Chest.* 1995;107(5):1387–1394.

45. Sinderby C, Beck J, Spahija J et al. Voluntary activation of the human diaphragm in health and disease. *J Appl Physiol.* 1998;85(6):2146–2158.

46. Sinderby C, Beck J, Spahija J et al. Inspiratory muscle unloading by neurally adjusted ventilatory assist during maximal inspiratory efforts in healthy subjects. *Chest.* 2007;131(3):711–717.

47. Sinderby C, Spahija J, Beck J et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1637–1641.

Информация об авторе:

Мазурок Вадим Альбертович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Mazurok Vadim A., MD, PhD, Dr. Sc., Professor and Chairman Department of Anaesthesiology/Reanimatology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre.

КОЛИЧЕСТВО ООЦИТОВ КАК ПРЕДИКТОР ЧАСТОТЫ НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ В ЦИКЛАХ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Горелова И. В., Галкина Ю. А., Кузнецова Л. В., Рулёв М. В.,
Зазерская И. Е.

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

Контактная информация:

Горелова Инга Вадимовна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: ivmosyagina@gmail.com

Статья поступила в редакцию 25.10.2019
и принята к печати 27.12.2019.

Резюме

Актуальность. Данные о влиянии количества полученных ооцитов на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) противоречивы. Частота получения малого количества клеток составляет от 5,6 до 35,1 %. Выявление женщин, которые имеют шансы на наступление беременности, несмотря на данную ситуацию, важно для составления адекватного плана лечения.

Целью данного исследования является оценка частоты наступления беременности в зависимости от количества полученных ооцитов в циклах ВРТ с проведением стимуляции суперовуляции, закончившихся переносом эмбрионов, а также определение характеристик пациенток со сниженным ответом, у которых беременность наступила.

Материалы и методы. В исследование было включено 526 женщин, проходивших лечение бесплодия в отделении ВРТ НМИЦ им. В. А. Алмазова в 2017 году. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от количества полученных ооцитов: менее 5; 5–9; 10 и более. В группу 1 (количество ооцитов менее 5) вошло 126 женщин, в группу 2 (от 5 до 9 ооцитов) — 223 женщины и в группу 3 (количество ооцитов 10 и более) — 177 пациенток. Средний возраст пациенток составил 33,37 года (от 22 до 48 лет).

Результаты. Частота получения положительного анализа крови на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) и наступления клинической беременности была сопоставима во 2 и 3 группе (53,81 и 49,72 % соответственно) и достоверно ниже в 1 группе (41,27 %; $p > 0,05$). Клиническая беременность в 1 группе наступила в 34,13 % случаев, что достоверно отличалось от показателей группы 2 + 3, где плодное яйцо определялось в 47,5 % случаев ($p < 0,05$). В группе женщин с малым количеством ооцитов наиболее важными предикторами наступления беременности оказались количество ооцитов 2 и более, а также уровень антимюллерова гормона (АМГ) выше 1 нг/л.

Выводы. Количество ооцитов является важным предиктором частоты наступления беременности. Шансы на наступление беременности у женщин с малым количеством ооцитов зависят от уровня АМГ и количества полученных ооцитов.

Ключевые слова: бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, стимуляция суперовуляции, ЭКО.

Для цитирования: Горелова И.В., Галкина Ю.А., Кузнецова Л.В., Рулёв М.В., Зазерская И.Е. Количество ооцитов как предиктор частоты наступления беременности в циклах вспомогательных репродуктивных технологий. Трансляционная медицина. 2020;7(1):53–58. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-53-58

////////////////////////////////////
THE NUMBER OF OOCYTES AS A PREDICTOR OF PREGNANCY RATES IN THE CYCLES OF ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Gorelova I. V., Galkina J. A., Kuznetsova L. V., Rulev M. V., Zazerskaya I. E.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gorelova Inga V.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: ivmosyagina@gmail.com

Received 25 October 2019; accepted
27 December 2019.

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

Background. Data on the effect of the number of received oocytes on the outcomes of assisted reproductive technology (ART) programs are contradictory. The frequency of obtaining a small number of cells ranges from 5.6 to 35.1 %. Identifying women who have chances of getting pregnant, despite this situation, is important for drawing up an adequate treatment plan.

Objective of this study is to assess the pregnancy rate depending on the number of retrieved oocytes in ART cycles with ovarian stimulation, which ended with the transfer of embryos, as well as determining the characteristics of patients with a reduced response, in whom the pregnancy occurred.

Design and methods. The study included 526 women who were treated for infertility in the department of ART of the Almazov National Medical Research Centre in 2017. Patients were divided into three groups depending on the number of oocytes retrieved: less than 5, from 5 to 9 and 10 or more. Group 1 (number of oocytes less than 5) included 126 women, group 2 (from 5 to 9) — 223 women and group 3 (number of oocytes 10 and more) — 177 patients. The average age of the patients was 33.37 years (from 22 to 48 years).

Results. The frequency of obtaining a positive blood test and clinical pregnancy rate were comparable in groups 2 and 3 (53.81 % and 49.72 %, respectively) and significantly lower in group 1 (41.27 %, $p > 0.05$). Clinical pregnancy in group 1 occurred in 34.13 % of cases, which was significantly different from the indicators of group 2 + 3, where the gestational egg visualized in 47.5 % of cases ($p < 0.05$). In a group of women with a small number of oocytes, the most important predictors of pregnancy were obtaining 2 or more oocytes, and anti-mullerian hormone (AMH) level above 1 ng / L.

Conclusion. The number of oocytes is an important predictor of pregnancy rate. The chances of becoming pregnant in women with a small number of oocytes depend on the level of AMH and the number of oocytes obtained.

Key words: assisted reproductive technologies, infertility, IVF, stimulation of superovulation.

For citation: Gorelova I.V., Galkina J.A., Kuznetsova L.V., Rulev M.V., Zazerskaya I.E. The number of oocytes as a predictor of pregnancy rates in the cycles of assisted reproductive technology. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020;7(1):53–58. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-53-58

Список сокращений: АМГ — антимюллеров гормон, ВРТ — вспомогательные репродуктивные технологии, ФСГ — фолликулостимулирующий гормон, ХГЧ — хорионический гонадотропин человека, ЭКО — экстракорпоральное оплодотворение.

Введение

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) являются одним из наиболее эффективных методов лечения бесплодия. За разработку метода экстракорпорального оплодотворения доктору Роберту Эдвардсу в 2010 году была присуждена Нобе-

левская премия по физиологии и медицине [1]. Несмотря на то, что история применения этого метода насчитывает уже 40 лет, эффективность лечения, как правило, не превышает 30–50 %. Среди факторов, влияющих на частоту наступления беременности и рождения живого ребенка, описаны возраст матери, индекс массы тела, раса, число антральных фолликулов, наличие родов и невынашивания беременности в анамнезе, причина и длительность бесплодия [2]. В литературе обсуждается влияние количества ооцитов на результаты программ ВРТ: описаны исследования, демонстрирующие связь между этими показателями [1], так и опровергающие ее [3].

Наибольшую сложность при лечении бесплодия представляют пациентки с малым количеством клеток, полученных при стимуляции суперовуляции. Частота недостаточного ответа на стимуляцию по данным разных авторов составляет от 5,6 до 35,1 %. Данная ситуация может быть связана со сниженным овариальным резервом, недостаточной дозировкой или длительностью назначения гонадотропинов (например, у пациенток с ожирением), а также мутацией рецептора фолликулостимулирующего гормона, что приводит к снижению чувствительности фолликулов к гонадотропинам. При возрастном снижении овариального резерва, как правило, существует прямая зависимость между количеством и качеством клеток, в других ситуациях эта связь не так очевидна. Поскольку причины сниженного ответа на стимуляцию могут быть разными, можно предположить, что и шансы на наступление беременности у таких пациенток будут различаться. Определение факторов, которые оказывают влияние на частоту наступления беременности у пациенток с малым количеством клеток, важно для составления плана лечения бесплодия в такой ситуации [4].

Целью данного исследования является оценка частоты наступления беременности в зависимости от количества полученных ооцитов в циклах ВРТ со стимуляцией суперовуляции, закончившихся переносом эмбрионов, а также определение характеристик пациенток со сниженным ответом, у которых беременность наступила.

Материалы и методы

В исследование было включено 526 женщин, которые проходили лечение бесплодия с помощью ВРТ [ЭКО и ЭКО с интрацитоплазматической инъекцией сперматозоида (ИКСИ)] в отделении ВРТ НМИЦ им. В. А. Алмазова в 2017 году. Отбор пациенток производился в соответствии с Приказом Минздрава России № 107н от 30.08.2012 г.

«О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению». Критериями исключения из исследования были: использование донорских ооцитов, толщина эндометрия до 6 мм в день введения триггера овуляции, отсутствие ооцитов при трансвагинальной пункции яичника, необходимость отмены переноса с криоконсервацией всех эмбрионов. Пациентки были разделены на три группы в зависимости от количества полученных ооцитов: менее или равно 4; 5–9; 10 и более. В группу 1 (количество ооцитов менее или равно 4) вошло 126 женщин, в группу 2 (от 5 до 9 ооцитов) — 223 женщины, и в группу 3 (количество ооцитов 10 и более) — 177 пациенток.

Всем женщинам был назначен протокол стимуляции суперовуляции с антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (антГнРГ). Стимуляция суперовуляции проводилась со 2–3 дня цикла препаратами гонадотропинов (рекомбинантные или мочевые). Доза гонадотропинов подбиралась индивидуально на основании показателей овариального резерва [уровень антимюллерова гормона (АМГ), уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), число антральных фолликулов] и варьировалась в диапазоне от 150 до 250 МЕ. Введение антГнРГ назначали подкожно с момента достижения лидирующим фолликулом размера 14 мм (гибкий протокол). Триггер овуляции (хорионический гонадотропин 10 000 МЕ) вводили при достижении тремя фолликулами размеров 18 мм. Через 36 часов после введения триггера проводилась трансвагинальная пункция яичника и забор ооцитов. В зависимости от наличия или отсутствия мужского фактора бесплодия, проводилась инсеминация ооцитов (выполнена в 55,3 % случаев) или интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида (44,7 %). Культивация эмбрионов продолжалась до пятых суток. По желанию пациентки для переноса были выбраны один или два эмбриона хорошего качества. Поддержка лютеиновой фазы (микронизированный прогестерон 600 мг/сутки) назначалась со следующего дня после забора ооцитов. Анализ крови на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) выполнялся на 14 сутки после переноса эмбрионов. При положительном результате ультразвуковое исследование органов малого таза проводилось через 21 день после переноса эмбрионов.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе исследования, проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 10.0 («StatSoft», USA). Данные представлены в виде следующих характеристик: среднее значение (M), среднее ква-

двукратное отклонение ($\pm SD$), а при асимметричном распределении в виде: Медиана (максимум; минимум). Критический уровень значимости (p) всех примененных критериев считался равным 0,05. Анализ различий между связанными выборками проводился с помощью непараметрического Т-критерия Вилкоксона, а для сравнения разных групп пациентов применялся тест Манна–Уитни. Для сравнения групп по частоте получения положительного результата ХГЧ, наступления клинической беременности, а также появления других исследуемых событий применялся точный критерий Фишера.

Результаты

Полученные данные представлены в таблице 1. В группе 3 пациентки были моложе, чем в группах 1 и 2, возраст женщин из 1 и 2 группы статистически значимо не отличался. Не было выявлено значимых различий по уровню ФСГ между группами. Средний показатель уровня АМГ был наиболее высоким в группе 3, наиболее низким — в группе 1 ($p < 0,05$). С увеличением количества ооцитов снижалась частота их фертилизации, статистически значимые отличия были выявлены между группами 2 и 3. Доля полученных эмбрионов отличного качества (grade 1) повышалась от группы 1 к группе 3, однако различия не были статистически достоверными. Перенос одного эмбриона был выполнен у 36 % женщин,

а перенос двух эмбрионов у 64 % от общего числа женщин по всем трем группам (табл. 1).

Частота получения положительного анализа крови на ХГЧ [ХГЧ (+)] и наступления клинической беременности была сопоставима во 2 и 3 группе и значимо ниже в 1 группе. Для удобства проведения дальнейшего анализа мы объединили женщин во 2 и 3 группе в одну (группа 2 + 3). Частота получения ХГЧ (+) в 1 группе составила 41,27 %, клиническая беременность наступила в 34,13 % случаев, что значимо отличалось от показателей группы 2 + 3, где частота положительного результата ХГЧ составила 52,0 %, а плодное яйцо определялось в 47,5 % случаев.

В 1 группе у 7,14 % женщин после получения положительного ХГЧ плодное яйцо по данным ультразвукового исследования не визуализировалось (биохимическая беременность). При этом чаще биохимическая беременность диагностировалась у женщин до 35 лет (7,5 % против 6,8 %, $p < 0,05$). В группе 2 + 3 частота биохимической беременности была достоверно ниже (4,5 %) и не зависела от возраста.

Для оценки влияния возраста на частоту наступления беременности пациентки были разделены на две подгруппы: до 35 лет включительно и старше 35 лет. В группе 1 у женщин до 35 лет включительно беременность наступила в 41,8 % случаев, а после 35 лет — в 25,4 %, однако разница

Таблица 1. Результаты статистического анализа групп 1, 2 и 3

Показатель	Группа 1 (n = 51)	Группа 2 (n = 117)	Группа 3 (n = 91)
Возраст, лет	35,10 ± 4,65	33,49 ± 4,53	31,97 ± 3,81*
Уровень АМГ, нг/мл	2,20 ± 2,27	3,61 ± 5,43*	5,32 ± 4,48*
Уровень ФСГ, МЕ/л	7,44 ± 3,39	7,20 ± 2,76	6,31 ± 2,01
Количество полученных ооцитов на пациентку	2,98 ± 0,99	6,80 ± 1,42*	14,43 ± 4,71*
Частота фертилизации	0,70 ± 0,27	0,67 ± 0,20	0,62 ± 0,19*
Количество полученных эмбрионов на пациентку	2,13 ± 0,88	4,40 ± 1,60*	8,62 ± 3,91*
Частота получения эмбрионов топ-качества (grade 1), %	14,29	22,42	39,55
Перенос 1 эмбриона, %	46,83	28,70*	37,85*
Частота положительного анализа крови на ХГЧ, %	41,27	53,81*	49,72
Частота наступления клинической беременности, %	34,13	49,78*	44,63

* $p < 0,05$

не достигла статистической значимости. В группе 2 + 3 у пациенток до 35 лет включительно беременность наступила в 51,4 % случаев, а после 35 лет — в 37,0 %, разница также оказалась статистически недостоверной. При сравнении показателей по группам, в зависимости от возраста, было выявлено, что частота наступления беременности у женщин ≤ 35 лет в группе 1 была значимо ниже, чем в группе 2+3. У пациенток старше 35 лет частота наступления беременности не зависела от количества полученных клеток.

Кроме возраста, у пациенток с малым количеством клеток было изучено влияние базального уровня ФСГ, АМГ и количества полученных ооцитов на вероятность наступления беременности. Уровень ФСГ в первой группе был выше, чем в двух других группах, однако разница не достигла статистической значимости и не повлияла на частоту наступления беременности ($p > 0,05$).

Уровень АМГ, напротив, коррелировал с частотой наступления беременности. У женщин с АМГ ≥ 1 нг/мл беременность наступала чаще: частота наступления беременности составила 39,6 % против 20 % у пациенток с АМГ менее 1 нг/мл.

Количество полученных ооцитов достоверно влияло на частоту наступления беременности. Так при получении одной яйцеклетки она составила 10 %. С увеличением количества ооцитов вероятность наступления беременности возрастала: при получении 2 ооцитов она составила 44,4 % (12 женщин), 3 ооцитов — 28,6 % (12 женщин), достигая 30,3 % (18 женщин) при получении 4 клеток ($p < 0,05$). У женщин с количеством ооцитов более одного на частоту наступления беременности могло повлиять количество переносимых эмбрионов. В связи с этим мы провели анализ подгруппы пациенток, у которых было получено от 2 до 4 ооцитов и перенесен 1 эмбрион. Частота наступления клинической беременности в этой подгруппе составила 27,08 %, что достоверно выше, чем у пациенток, у которых был получен 1 ооцит и перенесен 1 эмбрион ($p < 0,05$).

Обсуждение

Прогнозирование шансов на наступление беременности является одним из ключевых факторов при обсуждении плана лечения у пар с бесплодием. Данное исследование было проведено с целью выявления взаимосвязи между количеством полученных ооцитов и частотой наступления беременности.

По нашим данным, увеличение количества ооцитов приводит к повышению шансов на наступление беременности, причем это касается и пациенток с малым количеством ооцитов (до пяти). Данные ре-

зультаты подтверждаются исследованиями других авторов [1, 5]. В нашей работе мы не выделяли группу с избыточным ответом (более 20–30 фолликулов) в связи с малым количеством выборки. Однако данные крупных исследований показывают, что у таких пациенток при проведении переноса в стимулированном цикле снижается частота наступления беременности, повышается риск тромбоэмболических осложнений и ухудшаются перинатальные исходы. Причем данный эффект связан не с ухудшением качества клеток, а с аномально высокими уровнями эстрогенов [5, 6]. Таким образом, оптимальное количество ооцитов, которое обеспечивает высокий процент наступления беременности и рождения живого ребенка при проведении переноса эмбрионов в стимулированном цикле, по нашим данным и по результатам других исследований, составляет от 5 до 15 клеток [1].

Второй целью нашей работы было описание прогностически благоприятных факторов у пациенток с малым количеством клеток. Не все женщины из этой группы имеют низкие шансы на наступление беременности. По данным нашего исследования, количество ооцитов 2 и более, а также уровень АМГ выше 1 нг/л являются наиболее значимыми предикторами благоприятного исхода лечения. В клинической практике понимание прогноза пациентки при росте малого количества фолликулов позволяет принять решение о продолжении или прекращении лечения. По мнению Oudendijk JF, наиболее важным фактором, который следует учитывать при принятии решения о продолжении стимуляции суперовуляции и проведении пункции является возраст пациентки. Так, у пациенток старше 35 лет при росте малого количества фолликулов пункцию отменять не рекомендуется, так как прогноз при дальнейших стимуляциях будет таким же неблагоприятным. В то же время у женщин до 35 лет наиболее вероятными причинами бедного ответа являются недостаточная дозировка или длительность назначения гонадотропинов, а также мутация гена рецептора к ФСГ. В таком случае коррекция режима стимуляции при следующей попытке позволит получить адекватное количество ооцитов [4]. В нашем исследовании влияние возраста на частоту наступления беременности у таких пациенток не было доказано, однако это может быть связано с небольшим размером выборки.

Еще одним фактором, влияющим на прогноз наступления беременности, является количество полученных ооцитов. В нашем исследовании из 10 женщин с одним полученным ооцитом беременность наступила только в 1 случае (10 %). Эти

данные согласуются с работами других авторов, которые говорят о крайне низкой частоте наступления беременности у женщин с 1 яйцеклеткой: от 0 до 2,3 % [7, 8]. С увеличением количества ооцитов растёт вероятность наступления беременности, достигая 30,3 % при получении четырех клеток по нашим данным и 15,9 % по данным литературы [7].

Заключение

Согласно полученным данным, количество ооцитов является важным предиктором частоты наступления беременности. Однако группа пациенток с малым количеством ооцитов не является однородной. Шансы на наступление беременности в этой когорте женщин зависят от уровня АМГ и количества полученных ооцитов. Также следует учитывать, что частота биохимической беременности (отсутствие визуализации плодного яйца при положительном результате ХГЧ) у пациенток с малым количеством клеток выше, чем у женщин с нормальным ответом на стимуляцию суперовуляции.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Ji J, Liu Y, Tong XH et al. The optimum number of oocytes in IVF treatment: an analysis of 2455 cycles in China. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2728–2734.
2. Hariton E, Kim K, Mumford SL et al. Total number of oocytes and zygotes are predictive of live birth pregnancy in fresh donor oocyte in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2017; 108(2): 262–268.
3. Letterie G, Marshall L, Angle M. The relationship of clinical response, oocyte number, and success in oocyte donor cycles. *J Assist Reprod Genet.* 2005; 22(3):115–117.
4. Oudendijk JF, Yarde F, Eijkemans MJ et al. The poor responder in IVF: is the prognosis always poor?: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2012;18(1):1–11.
5. Sunkara SK, Rittenberg V, Raine-Fenning N et al. Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles. *Hum Reprod.* 2011;26(7):1768–74.
6. Baker VL, Brown MB, Luke B et al. Association of number of retrieved oocytes with live birth rate and birth weight: an analysis of 231,815 cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2015;103(4):931–938.e2.
7. Ulug U, Ben-Shlomo I, Turan E et al. Conception rates following assisted reproduction in poor responder patients: a retrospective study in 300 consecutive cycles. *Reprod Biomed Online.* 2003;6(4):439–443.
8. Baka S, Makrakis E, Tzanakaki D et al. Poor responders in IVF: cancellation of a first cycle is not predictive of a subsequent failure. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1092: 418–425.

Информация об авторах:

Горелова Инга Вадимовна, к.м.н., заведующий НИЛ репродуктивных технологий Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Галкина Юлия Александровна, ординатор 2 года обучения, кафедра акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кузнецова Любовь Владимировна, к.м.н., заведующий НИЛ репродукции и здоровья женщины Института перинатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рулёв Максим Викторович, к.м.н., заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий, врач — акушер-гинеколог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ирина Евгеньевна Зазерская, д.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Gorelova Inga V., PhD, Head of the Research Laboratory of Reproductive Technologies Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov National Medical Research Center;

Galkina Julia A., Resident 2 Years of Training of Department of Obstetrics and Gynecology Almazov National Medical Research Center;

Kuznetsova Lubov V., PhD, Head of the Research Laboratory of Reproduction and Woman's Health, Institute of Perinatology and Pediatrics Almazov National Medical Research Center;

Rulev Maxim V., PhD, Head of the Department of Assisted Reproductive Technologies, Obstetrician Gynecologist, Almazov National Medical Research Center;

Zazerskaya Irina E., MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Almazov National Medical Research Center.

ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ФИБРИНОВЫХ СКАФФОЛДОВ, ЗАСЕЛЕННЫХ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПУЛЬПЫ ЗУБА, ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ ЧЕЛЮСТИ

Домбровская Ю. А.^{1*}, Енукашвили Н. И.^{1,2*}, Котова А. В.^{1,2},
Билык С. С.³, Коваленко А. Н.³, Силин А. В.¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский орден Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р. Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

*авторы внесли равный вклад в работу

Контактная информация:

Енукашвили Натэлла Иосифовна,
ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова
Минздрава России,
ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург,
Россия, 191015.
E-mail: n.enukashvily@incras.ru

*Статья поступила в редакцию 26.11.2019
и принята к печати 30.01.2020.*

Резюме

Актуальность. Подбору трехмерных скаффолдов из биосовместимых материалов в стоматологии уделяется большое внимание. С их помощью можно создать оптимальные условия для дифференцировки клеток, васкуляризации и ремоделирования регенерирующей костной ткани. Тканевая инженерия и 3D-технологии позволяют генерировать трехмерные структурно-функциональные матрицы, которые полностью соответствуют тканям, нуждающимся в реконструкции. Заселение таких скаффолдов клетками, способными к остеогенной дифференцировке, в перспективе может привести к разработке конструкций, позволяющих восстанавливать дефекты костной ткани челюстно-лицевого отдела.

Цель исследования. Оценка возможности создания скаффолдов, разработанных на основе 3D-моделирования дефектов костной ткани челюсти и заселенных стволовыми клетками пульпы зуба.

Материалы и методы. Проведен анализ данных компьютерной томографии костной ткани челюстей. Анатомический прототип вестибулярного и небного фрагментов костной ткани с существующими дефектами был создан на основе трехмерной модели с применением 3D-печати. Для создания замещающего материала на основе полученных форм использовали фибриновый клей, который получали из концентрата аутологичной плазмы крови с использованием рекомбинатного тромбина неживотного происхождения. Фибриновый клей смешивали с клетками паспортизированной культуры ранних (2–3) пассажей стволовых клеток пульпы зуба (СКПЗ).

Результаты. Фибриновый клей, приготовленный на основе концентрата аутологичной плазмы (фибриноген 20 г/л), сохраняет форму в течение 4 дней. На 5 день сжатие сгустка становится хорошо заметным, на 7 день размеры сгустка уменьшаются более чем на 50 %. Пролиферативная активность клеток при выращивании как внутри скаффолда, так и в 2D-условиях на адгезивном культуральном пластике,

не различались. Иммунофенотип клеток обеих групп соответствовал иммунофенотипу мезенхимных клеток, что является одним из свойств СКПЗ. Окраска Ализариновым красным клеток как выращиваемых на адгезивном культуральном пластике, так и извлеченных из клея на 10 день после индукции остеогенной дифференцировки, не различалась.

Заключение. Показана возможность использования фибринового клея для получения материала с механическими характеристиками, достаточными для получения материала стабильной формы, определяемой 3D-матрицей. Доказана способность стволовых клеток пульпы зуба, заключенных в скаффолд на основе фибринового клея, сохранять жизнеспособность, иммунофенотип и способность к остеогенной дифференцировке. Таким образом, данная технология в перспективе может быть использована для восстановления костной ткани в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Ключевые слова: клеточные технологии в стоматологии, костный дефект, скаффолд, стволовые клетки пульпы зуба, 3D-печать форм для скаффолдов, фибриновый клей.

Для цитирования: Домбровская Ю.А., Енукашвили Н.И., Котова А.В., Билык С.С., Коваленко А.Н., Силин А.В. Оценка возможности создания фибриновых скаффолдов, заселенных стволовыми клетками пульпы зуба, для замещения костных дефектов челюсти. *Трансляционная медицина.* 2020;7(1):59–69. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-59-69

FIBRIN SCAFFOLDS CONTAINING DENTAL PULP STEM CELLS FOR THE REPAIR OF PERIODONTAL BONE DEFECTS

Dombrovskaya Yu. A.^{1*}, Eukashvily N. I.^{1,2*}, Kotova A. V.^{1,2}, Bilyk S. S.³, Kovalenko A. N.³, Silin A. V.¹

¹North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

²Institute of Cytology of the Russian Academy of Science, Saint Petersburg, Russia

³Vreden Russian Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Saint Petersburg, Russia

*equal contribution

Corresponding author:

Eukashvily Natella I.,
North-Western State Medical University
named after I. I. Mechnikov,
Kirochnaya str. 41, Saint Petersburg, Russia,
191015.
E-mail: n.eukashvily@incras.ru

Received 26 November 2019; accepted
30 January 2020.

Abstract

Background. 3D scaffolds plays an important role in developing new approaches in modern dentistry. They are used to establish optimal conditions for cell differentiation, vascularization and remodeling of regenerating bone tissue.

Objective. Evaluation of the possibility of creating scaffolds developed on the basis of 3D modeling of periodontal bone defects and containing tooth pulp stem cells.

Materials and Methods. The computer tomography data of the maxillar bone tissue defect were analysed. Anatomical prototype — a mold representing defects of the vestibular and palatal fragments of bone tissue was created by 3D printing. This 3D form was filled with fibrin glue and dental pulp stem cells. The fibrin glue was prepared from autologous blood plasma and mixed with dental pulp stem cells.

Results. Fibrin glue prepared from an autologous plasma concentrate (fibrinogen 20 g/l) retains its shape for 4 days. On the day 5, the clot retraction became clearly visible and on the day 7, the clot diameter decreased to 50 % of the original size. The proliferation rate of cells, grown both inside the scaffold and in 2D conditions, did not differ. The immunophenotype of cells of both groups corresponded to the immunophenotype of mesenchy-

mal stromal cells. The mesenchymal immunophenotype is a feature of dental stem cells. Alizarin red staining of cells both grown on adhesive culture plastic and extracted from glue on day 10 after the induction of osteogenic differentiation did not differ.

Conclusion. The fibrin glue is a good material for creation a scaffold with suitable mechanical characteristics. The cells enclosed in the fibrin glue maintain their viability, immunophenotype and osteogenic potential. This technology can be used for bone tissue repair in dentistry and maxillofacial surgery.

Key words: bone defect, cell technologies in dentistry, dental pulp stem cells, fibrin glue, scaffold, 3D printed scaffold mold.

For citation: Dombrovskaya Yu.A., Erukashvily N.I., Kotova A.V., Bilyk S.S., Kovalenko A.N., Silin A.V. Fibrin scaffolds containing dental pulp stem cells for the repair of periodontal bone defects. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(1):59–69. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-59-69

Список сокращений:

СКПЗ — стволовые клетки пульпы зуба.

Введение

Современный мультидисциплинарный подход в решении проблемы создания скаффолд-технологий для регенерации костной ткани актуален и имеет огромный потенциал. Тканевая инженерия и 3D-технологии позволяют генерировать трехмерные структурно-функциональные матрицы — скаффолды, форма которых воспроизводит форму дефекта ткани, нуждающейся в реконструкции [1].

В настоящее время использование трехмерных скаффолдов в различных областях медицины позволяет добиться успешного результата не только за счет объемного замещения дефекта, но и стимуляции местных репаративных процессов, способствующих полному восстановлению функции [2].

Подбору трехмерных скаффолдов из биосовместимых материалов в стоматологии уделяется большое внимание. Основное их назначение — создание оптимальных условий для дифференцировки клеток, васкуляризации и ремоделирования регенерирующей костной ткани [3].

Такие скаффолды, благодаря точному повторению формы дефекта и биосовместимым материалам (в идеальной ситуации — тканеспецифичным), интегрируются в ткань пациента, являясь источником факторов роста и дополнительной областью клеточной адгезии для прикрепления, пролиферации и функционирования клеток, а внесенные в матрикс стволовые клетки пульпы зуба, будучи мультипотентными и плюрипотентными, способны дифференцироваться в клетки тканей зуба и периодонта [4, 5, 6, 7]. Кроме этого, за счет паракринных механизмов они воздействуют на собственные клетки реципиента, ускоряя процессы регенерации и подавляя воспалительные процессы [4, 8]. Осо-

бенностью стволовых клеток пульпы зуба (СКПЗ) и других популяций стволовых клеток ротовой полости является их эктодермальное происхождение при мезодермальном фенотипе [8]. Эти клетки обладают рядом уникальных особенностей, в частности способны дифференцироваться в одонтобласты, синтезировать межклеточный матрикс дентина и цемента, обеспечивать рост нерва и сосудов пульпы. В связи с этим их рассматривают как перспективный материал для лечения различных заболеваний ротовой полости, а также восстановления ткани пульпы, зубной эмали, периодонта методами регенеративной терапии [4, 8].

Для эффективного функционирования клетки должны быть скомбинированы со скаффолдом, который обеспечит прикрепление, пролиферацию, дифференцировку и миграцию клеток. Скаффолды на основе фибриногена затвердевают за счет расщепления фибриногена аутологичной плазмы крови пациента или донора [9, 10, 11]. Необходимую степень жесткости можно получить варьируя количество фибриногена и соотношение его с количеством тромбина, а также введением дополнительных компонентов, например коллагена [9, 10, 12].

Целью исследования являлась оценка возможности создания скаффолдов, разработанных на основе 3D-моделирования дефектов костной ткани челюсти и заселенных стволовыми клетками пульпы зуба.

Материалы и методы

Соблюдение этических стандартов

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием людей, соответствуют этическим стандартам локального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 года и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики.

Создание 3D-модели анатомического прототипа

Проведен анализ данных спиральной компьютерной томографии костной ткани челюстей, выполненной на томографе Toshiba Aquilion Prime, оснащенный алгоритмом подавления металлических артефактов, шаг срезов — 1 мм.

С помощью специализированного программного обеспечения 3D Slicer 4.10.2 на основании срезов компьютерной томографии выполнена визуализация, сегментация и трехмерная реконструкция твердых тканей зубов, костной ткани и границ ее дефектов. Анатомический прототип вестибулярного и небного фрагментов костной ткани с существующими дефектами был создан на основе трехмерной модели с применением 3D-печати на основании технологии послойного сплавления (fused deposition modeling, FDM) филамента из полимолочной кислоты.

Клеточная культура

В работе использована паспортизированная культура ранних (2–3) пассажей стволовых клеток, выделенная из пульпы третьего моляра (№ 38) мужчины 25 лет. Показаниями к удалению являлись ретенция и дистопия. Паспортизация проводилась на основании внутренних стандартов учреждения (НИЛ клеточных технологий ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России), базирующихся на общей фармакопейной статье Минздрава России «Требования к клеточным культурам субстратам производства иммунобиологических лекарственных препаратов» [13] и базовых принципах паспортизации клеточных культур для регенеративной терапии [14]. Паспортизация включала в себя: проверку отсутствия инфекций (*Mycoplasma genitalium*, *M. hominis*, HIV1, 2, *Treponema pallidum*, HBV, HVC), кариотипирование (46XX, n = 25), иммунофенотипирование, оценку жизнеспособности до криоконсервации и после вывода из нее, тест на дифференцировку в трех направлениях (адипо-, остео- и хондрогенном), а также генетическую идентификацию материала. Клетки получали из пульпы зуба, как описано ранее [15]. В дополнение к описанной методике, зуб инкубировали в растворе антибиотика и антимикотика, затем в 70 %-ом этаноле (для уничтожения клеток лигаментных связок с целью получения чистой культуры СКПЗ), затем через корневой канал (со стороны верхушки корня, апикальную часть которого удалили для удобства манипуляций) через иглу 31G вводили раствор коллагеназ и инкубировали 1 час при 37 °С. Диссоциированную ткань пульпы вымывали, промывали изотоничным раствором хлорида натрия

и культивировали далее на адгезивном культуральном пластике (TPP, Швейцария) в среде DMEM (1 г/л глюкозы), содержащей 10 % ASCM Supplement (HyClone, США), а также антибиотик пенициллин и антимикотик стрептомицин (далее — «стандартные условия»).

Приготовление фибринового клея

Фибриновый клей, содержащий стволовые клетки, получали как описано ранее [10, 11]. В данном исследовании использовали модифицированную методику. Вместо получения фибриногена из криопреципитата, концентрацию фибриногена повышали (до 20 г/л), центрифугируя плазму крови, полученную от того же донора, что и зуб, в концентраторах с диаметром пор 100 кДа (Sartorius, Германия). Концентрацию фибриногена определяли в сторонней организации (Северо-Западный центр доказательной медицины). Для активации образования сгустка добавляли тромбин (200U/мл, Baxter, США) и CaCl₂ (2 г/л, Marichem, Швейцария), в качестве ингибитора фибринолиза использовали ε-аминокапроновую кислоту (2 г/л, Мосфарм, Россия). Концентрация клеток в получаемом геле составляла 1.2 млн/мл. Для оценки ретракции фибринового сгустка клей заливали в лунки 24-луночного планшета, после окончания полимеризации сверху наслаивали физиологический раствор для предотвращения высыхания и измеряли диаметр сгустка через 1, 12, 24, 72, 120 и 168 часов.

Для формирования геля необходимой формы использовали полученный описанным выше способом на основе трехмерной модели анатомический прототип (рис. 1).

Морфофункциональная характеристика СКПЗ

После полимеризации геля, полученный скаффолд, содержащий клетки, переносили в культуральную среду и культивировали 7 дней. Для оценки жизнеспособности, иммунофенотипа и остеогенной дифференцировки собирали все клетки — покинувшие гель и оставшиеся в нем. Для извлечения клеток из скаффолда последний вначале измельчали скальпелем на фрагменты примерно 0,5 × 0,5 см, далее обрабатывали трипсином и инкубировали с плазмой, обедненной по тромбоцитам (platelet poor plasma) 3 часа при 37 °С, как описано Elnager et al., 2014 [16]. Затем образец пипетировали, смешивали с клетками, покинувшими гель, и для проточной цитометрии пропускали через фильтровальные сита 70 мкм. Для остеогенной дифференцировки высевали на адгезивный пластик в стандартные условия и далее обрабатывали, как

описано ниже. Оценивали жизнеспособность (методом проточной цитометрии, окрашивая клетки 7-AAD), пролиферативный потенциал [путем подсчета числа клеток в чашках Петри с нанесенной сеткой для подсчета (Nunc)] и остеогенный потенциал клеток. Для оценки остеогенного потенциала на 8 день культивирования клеток в геле их извлекали из геля, собирали клетки, мигрировавшие из геля, и переносили в другую чашку Петри с аналогичной культуральной средой. На следующий день среду заменяли на остеогенную MSCgo™ Rapid Osteogenic Differentiation Medium (Biological Industries, Израиль) и культивировали 10 дней — в данной среде за это время достигается максимальное окрашивание Ализарином, согласно рекомендациям производителя. После этого клетки фиксировали и окрашивали Ализарином [17].

Иммунофенотипирование клеток проводили с использованием проточного цитометра Navios (Beckman Coulter), оборудованного полупроводниковыми диодными лазерами 488 нм и 638 нм и стандартным набором светофильтров от про-

изводителя (синий лазер: 525/40, 575/30, 614/20, 695/30, 755LP; красный лазер: 660/20, 725/20, 755 LP). Использовали следующие панели моноклональных антител (Beckman Coulter) для определения положительных и отрицательных маркеров иммунофенотипа мезенхимных стромальных клеток, характерного и для СКПЗ: CD44-FITC/CD73-PE/CD90PC5/CD105-PC7 и CD34-FITC/CD117-PE/CD14-PC5/CD45-PC7. Дополнительно использовали третью панель, включающую только антитела к HLA-DR-FITC для определения экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена II типа (HLA II класса). Гейтирование графиков флуоресценции клеточных маркеров проводили по «живым» клеткам (выделены по параметрам прямого и бокового светорассеяния и окрашиванию 7-аминоактиномицином). Границы аутофлуоресценции определяли по неокрашенному контрольному образцу. Границы неспецифического связывания антител определяли с помощью изотипических контролей (иммуноглобулины мыши, конъюгированные с FITC, PE, PC5, PC7).

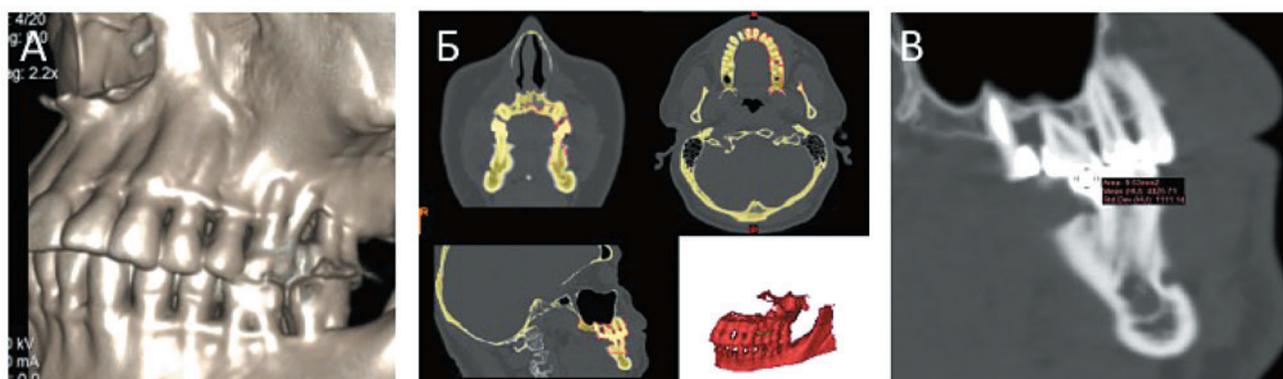


Рис. 1. Срезы, выполненные при анализе компьютерной томографии:

А — 3D-визуализация твердых тканей верхней и нижней челюстей, Б — аксиальная проекция костного дефекта на верхней челюсти слева, В — корональная проекция дефектов костной ткани и зубов верхней челюсти

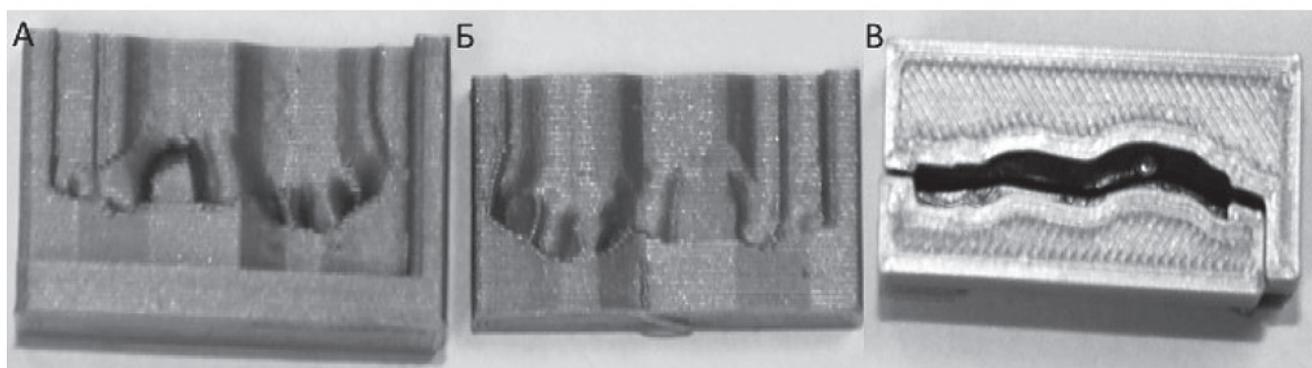


Рис. 2. 3D-форма для заливки скаффолда, соответствующего имеющемуся дефекту:

А, Б — стенки формы, В — собранная форма для заливки фибринового клея и клеток

Статистическая обработка данных и критерии статистической значимости

Все эксперименты выполняли в трех повторностях. Для оценки значимости различий ($p < 0,05$) использовали множественный t-test. Анализ полученных данных и построение графиков проводили в программе GraphPad Prism 7. Данные представлены в виде среднего \pm ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты

Проведено построение трехмерной модели костей челюсти и зубов на основании сегментирования КТ-срезов (рис. 1).

С помощью полученных 3D-форм с толщиной стенок 1–1,5 мм, состоящих из вестибулярной и небной пластин и заполняемых фибриновым клеем и стволовыми клетками пульпы зуба, удалось получить структуры, соответствующие и анатомически полностью восстанавливающие костную ткань (рис. 2). По своей трехмерной структуре синтезированный скаффолд полностью конгруэнтен форме дефекта костной ткани на модели.

Пролиферативная активность клеток как при выращивании внутри скаффолда, так и при стандартных условиях, не различалась (рис. 3). Статистически значимых различий в каждой точке между контролем (выращивание в стандартных условиях) и экспериментом (выращивание в фибриновом геле) обнаружено не было.

Иммунофенотип клеток обеих групп соответствовал иммунофенотипу мезенхимных клеток

(табл. 1), что является одним из свойств СКПЗ [4]. Статистически значимых различий зарегистрировано не было. Как и мезенхимные стромальные клетки, СКПЗ не презентуют на клеточной поверхности антиген HLA-DR, относящийся к HLA II класса. Мы также не выявили статистически значимых различий в скорости формирования кальцификатов при остеогенной дифференцировке — при использовании выбранной нами среды как время появления первых кальцификатов, так и площадь, ими занимаемая при окончании культивирования в остеогенной среде, статистически значимо не различались (рис. 4).

Для фибриновых клеев характерно быстрое изменение формы за счет сжатия сгустка. Однако это явление наблюдается при низкой концентрации фибриногена (менее 10 г/л). При использовании нами плазмы, сконцентрированной до концентрации фибриногена 20 г/л, а также ингибитора фибринолиза ϵ -аминокапроновой кислоты подобное уменьшение не регистрировалось в течение первых 4 дней, через 5 дней объем сгустка уменьшался в среднем на $22,0 \pm 3,2$ %, через 7 — на $57,25 \pm 4,7$ % (рис. 5).

Показано при изучении структуры фибринового клея, что в зависимости от концентрации фибриногена меняются не только реологические, механические параметры сгустка, но и размер пор, образующихся при полимеризации между волокнами фибрина [18]. Наличие пор, размер которых позволяет клеткам мигрировать в/из скаффолда, является желательным параметром при подборе скаффолда.

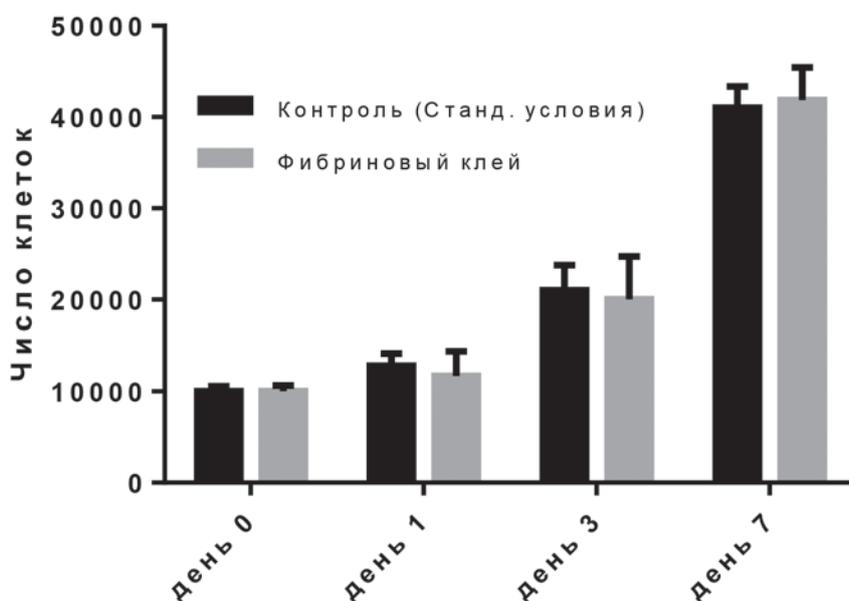


Рис. 3. Пролиферативная активность клеток, выращиваемых в фибриновом клее и в стандартных условиях (контроль):

по горизонтали — дни культивирования клеток после посева; по вертикали — число клеток на лунку. Данные представлены в виде $M \pm m$

В наших экспериментах при отсутствии изменения формы сгустка в условиях *in vitro* наблюдалась миграция клеток из фибринового клея (рис. 6), что говорит о том, что поры клея позволяют клеткам мигрировать из клея.

Обсуждение

В данной работе мы показали техническую возможность создания заселенного клетками скаффолда, форма которого точно соответствует анатомическому дефекту кости челюсти. Технологии

Таблица 1. Иммунофенотип клеток СКПЗ, растущих в стандартных условиях и в фибриновом клее. Данные представлены в виде $M \pm m$

Поверхностный маркер	Клетки в фибриновом клее (% окрашенных клеток)	Клетки в стандартных условиях (% окрашенных клеток)
CD90	99,5 ± 0,82	99,4 ± 1,4
CD105	99,1 ± 1,1	99,8 ± 0,85
CD44	99,7 ± 0,82	98,9 ± 1,2
CD73	98,7 ± 0,91	98,8 ± 0,5
CD45	0,1 ± 0,07	0
CD34	0	0
CD14	0,5 ± 0,12	0,4 ± 0,2
CD117	0,4 ± 0,24	0
HLA-DR	0	0

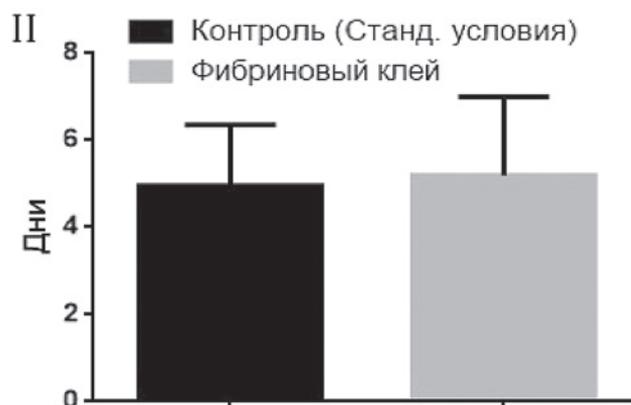
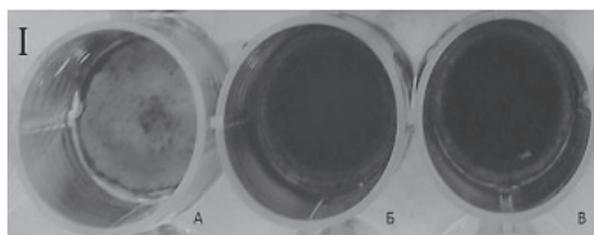


Рис. 4. Остеогенный потенциал СКПЗ, растущих в фибриновом клее:

I — вид культурального планшета после окрашивания Ализариновым красным кальцификатов клеток, растущих в стандартных условиях (Б) и после культивирования в фибриновом клее (В) на 10 день после добавления остеоиндуктивной среды; А — фоновое окрашивание недифференцированных клеток, растущих в стандартных условиях;

II — диаграмма появления первых кальцификатов после добавления остеоиндуктивной среды: по горизонтали — исследуемые группы; по вертикали — день появления первых кальцификатов. Данные представлены в виде $M \pm m$

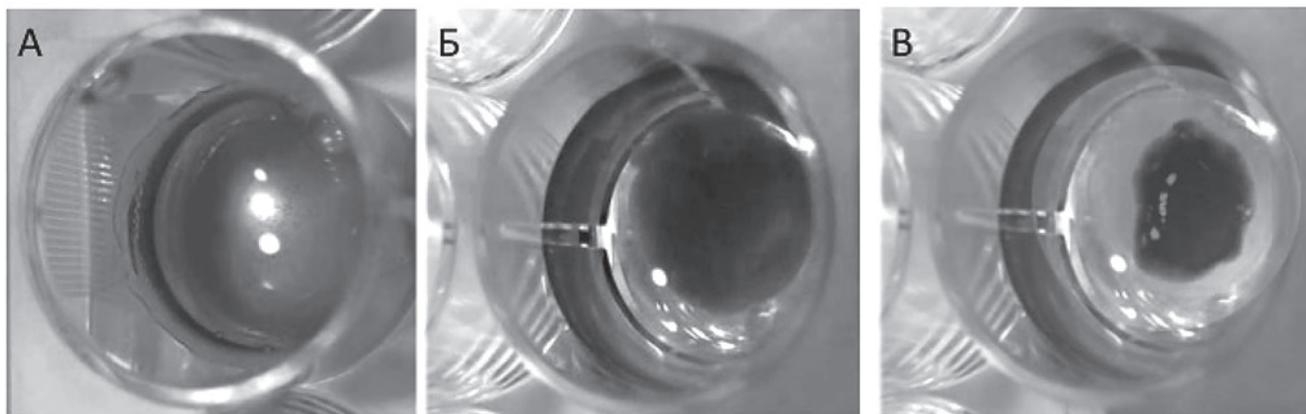


Рис. 5. Ретракция сгустка фибринового клея в условиях *in vitro* под слоем физиологического раствора:

А — через 1 час после приготовления, Б — через 5 дней, В — через 7 дней

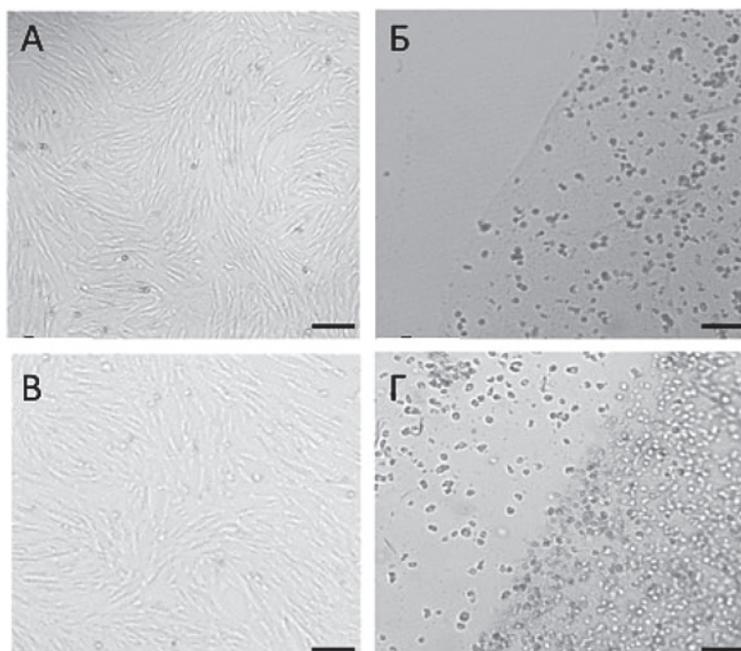


Рис. 6. СКПЗ в фибриновом клее на 2-й и 4-й день культивирования.

Контрольные клетки (А, В). Клетки в фибриновом геле (Б, Г). Начиная со 2-го дня видны колонии клеток в геле (Б). Часть клеток покидает фибриновый сгусток, затем клетки распластаются на субстрате и пролиферируют. Масштабный отрезок—100 мкм

3D-печати постепенно становятся неотъемлемой частью тканевой инженерии по многим причинам, в частности, благодаря тому, что они дают возможность быстрого получения анатомического прототипа, полностью повторяющего форму дефекта или заменяемого фрагмента ткани. То есть дают возможность получения персонализированных конструкций [19]. Подобный подход в настоящее время разрабатывается в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [20, 21]. Однако наиболее

распространенным подходом, описываемым в данных работах, является печать самого скаффолда, а не формы для него [22]. В этом случае клетки либо накладываются на поверхность скаффолда в виде клеточных слоев, либо необходимо существенно сузить набор используемых материалов и техники печати [21]. Формы же для заливки дают возможность использовать более широкий набор материалов. Например, фибриновый клей, который для 3D-печати непригоден. Также при таком спо-

собе создания скаффолда, замещающего дефекты ткани, облегчается введение в него биологически активных веществ и клеток. Сочетание скаффолдов на основе фибринового клея и мезенхимных стромальных клеток (к которым СКПЗ близки по свойствам) позволяет улучшить свойства клеточного материала. Фибриновый клей защищает клетки от оксидативного стресса, позволяет удерживать на месте имплантации значительную часть клеток, не меняя их жизнеспособности и не препятствуя секреции паракринных факторов [18, 23].

Мы показали, что свойства данного скаффолда при концентрации фибриногена 20 мг/мл позволяют клеткам мигрировать, по крайней мере, из него (рис. 6). Ранее мы показали возможность клеточной миграции из клея при низких концентрациях фибриногена в клее [10]. Позднее Salem et al. показал, что способность клеток мигрировать из геля сохраняется при концентрации фибриногена до 20 г/л [18]. При этом основным фактором, препятствующим миграции, является изменение диаметра пор, но не толщины фибриновых волокон [18]. В нашей работе мы использовали фибриновый клей, содержащий ингибитор фибринолиза — *ε*-аминокапроновую кислоту. Такой фибриновый клей является крупнопористым [24].

Скаффолд на основе фибринового клея не обладает токсичностью, так как изготавливается из компонентов, одобренных для клинического применения (тромбина, аминокaproновой кислоты, хлористого кальция) и аутологичной плазмы пациента. Заключаемые в скаффолд СКПЗ, как и мезенхимные стромальные клетки, не несут на своей поверхности антигенов HLA II класса (табл. 1) и обладают очень низким уровнем экспрессии HLA I класса, вследствие чего обладают очень низким уровнем иммуногенности, не вызывают пролиферации аллореактивных Т-лимфоцитов как до, так и после дифференцировки [25, 26, 27]. В связи с этим мы предполагаем, что разрабатываемый скаффолд, заселенный СКПЗ, биосовместим, что будет проверено в дальнейших исследованиях *in vivo*.

В наших исследованиях СКПЗ после заключения в гель сохраняли свою жизнеспособность, иммунофенотип и способность к остеогенной дифференцировке. Можно предполагать, что метод 3D-моделирования для создания заливочной формы, в которую заливается исходный материал скаффолда с СКПЗ, применим для репаративного остеогенеза и устранения деформаций альвеолярной костной ткани челюстей в методиках направленной тканевой регенерации, исходом которых должен стать восстановленный объем костной ткани, необходимый для успешной осте-

оинтеграции и полноценного функционирования имплантатов. Стволовые клетки периодонта и СКПЗ обладают способностью восстанавливать периодонт и дефекты кости [28]. Фибриновый клей сам по себе ускоряет восстановление костной ткани, поскольку имитирует образование кровяного сгустка в поврежденном месте, что является естественным стимулятором репаративных процессов в костной ткани [29]. Показано, что использование мезенхимных стромальных клеток в сочетании с фибриновым гелем ускоряет восстановление альвеолярной кости [30].

Сроки биодеградации фибриновых матриц, по данным литературы, варьируют в зависимости от состава от 3 до 21 дня [24, 31, 32], что, безусловно, требует дополнительного изучения с целью оценки возможностей применения в различных областях стоматологии, так как, в зависимости от нозологической формы заболевания, предъявляются различные требования к срокам биодеградации. В ряде случаев необходимо продление сроков биодеградации скаффолда до 2 месяцев. Для продления сроков дегенерации скаффолда перспективным представляется добавление к фибриновому клею еще одного хорошо исследованного материала для скаффолдов — коллагена [33], добавляемого в различных концентрациях. Длительность биодеградации таких скаффолдов будет проверена нами в дальнейших исследованиях.

В наших исследованиях СКПЗ в фибриновом клее не утрачивали способности к остеогенной дифференцировке. При развитии костных дефектов челюсти происходит резорбция костной ткани, что связано с активацией остеокластов и изменением активности остеобластов вследствие повышенной выработки тканями пародонта провоспалительных цитокинов и медиаторов — интерлейкина-1, фактора некроза опухоли α , интерферон γ , костные морфогенетические белки, простагландина E2, матричной металлопротеазы и других [34]. Различными исследователями доказано, что стволовые клетки ротовой полости, в том числе находящиеся в строме пульпы зуба, участвуют в процессах восстановления поврежденной костной ткани. СКПЗ обладают высоким остеогенным потенциалом [4, 5], поэтому их использование для восстановления костной ткани является перспективным методом трансляционной медицины.

Иммуногенные свойства скаффолдов напрямую зависят от материалов, входящих в их состав, в данном скаффолде предполагается использовать в качестве источника фибриногена кровь пациента. Использование аутологичных материалов снижает риск иммунизации пациента.

Выводы

3D-моделирование и печать позволяют создать точную трехмерную копию дефекта костной ткани из биоинертных материалов с полностью конгруэнтными поверхностями, что в дальнейшем дает возможность заполнения скаффолдами и стволовыми клетками пульпы зуба. Нами предполагается, что данная технология может быть использована в различных методиках для восстановления челюстно-лицевой области.

Использованный нами скаффолд на основе фибринового клея не влияет на ключевые свойства стволовых клеток пульпы зуба — жизнеспособность, пролиферационную активность, иммунофенотип, способность к остеогенной дифференцировке. Таким образом, он является перспективным материалом для создания заселенных клетками имплантов, предназначенных для восстановления костных дефектов челюсти.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках НИР (№ ААА-А-А18-118052990081-0) государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 056-00056-19-00. Авторы благодарят Покровский Банк стволовых клеток за помощь в освоении методики культивирования стволовых клеток пульпы зуба.

Список литературы / References

1. Nyberg EL, Farris AL, Hung BP et al. 3D-Printing Technologies for Craniofacial Rehabilitation, Reconstruction, and Regeneration. *Ann Biomed Eng.* 2017;45(1):45–57.
2. Ivanov AN, Norkin IA, Puchin'ian DM. The possibilities and perspectives of using scaffold technology for bone regeneration. *Tsitologiya.* 2014;56(8):543–548. In Russian [Иванов А.Н., А.Н., Норкин И.А., Пучиньян Д.М. Возможности и перспективы использования скаффолд-технологий для регенерации костной ткани. *Цитология.* 2014. 56(8): 543–548].
3. Jaremenko AI, Galeckij DV, Korolov VO. Sovremennye osteoplasticheskie i osteoinduktivnye materialy. Sostojanie problemy. Perspektivy primeneniya v stomatologii i cheljustno-licevoj hirurgii. Institut stomatologii=Institute of stomatology. 2011. 2(51):70–71. In Russian [Яременко А.И., Галецкий Д.В., Королов В.О. Современные остеопластические и остеоиндуктивные материалы. Состояние проблемы. Перспективы применения в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. *Институт стоматологии.* 2011. 2(51):70–71].
4. Sharpe PT. Dental mesenchymal stem cells. *Development.* 2016;143(13):2273–2280.

5. Liu L, Wei X, Ling J, Wu L, Xiao L. Expression pattern of Oct-4, Sox2, and c-Myc in the primary culture of human dental pulp derived cells. *J Endod.* 2011;37(4):466–472.
6. Atari M, Gil-Recio C, Fabregat M et al. Dental pulp of the third molar: a new source of pluripotent-like stem cells. *J Cell Sci.* 2012;125(Pt 14):3343–3356.
7. Martinez-Sarrà E, Montori S, Gil-Recio C et al. Human dental pulp pluripotent-like stem cells promote wound healing and muscle regeneration. *Stem Cell Res Ther.* 2017; 8(1):175–195.
8. Grimm WD, Dannan A, Giesenhagen B et al. Translational Research: Palatal-derived Ecto-mesenchymal Stem Cells from Human Palate: A New Hope for Alveolar Bone and Cranio-Facial Bone Reconstruction. *Int J Stem Cells.* 2014;7(1):23–29.
9. Uehara K, Zhao C, Gingery A et al. Effect of Fibrin Formulation on Initial Strength of Tendon Repair and Migration of Bone Marrow Stromal Cells in Vitro. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97(21):1792–1798.
10. Erukashvily NI, Aizenshtadt AA, Bagaeva VV et al. Assessing the possibility to apply the fibrin glue made of cord blood plasma as a scaffold for mesenchymal stem cells transplantation. *HERALD of North-Western State Medical University named after II Mechnikov.* 2017; 9(2); 35–44. In Russian [Енукашвили Н.И., Айзенштадт А.А., Багаева В.В., и соавт. Оценка возможности применения фибринового клея на основе пуповинной крови в качестве скаффолда для мезенхимальных стволовых клеток. *Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова.* 2017; 9(2); 35–44.]
11. Bagaeva VV, Ajzenshtadt AA, Savintsev AM et al. Method for obtaining of two-component preparation for treatment of joints damage by low-invasive introduction into joint bag and preparation obtained by this method. Patent of Russian Federation RU 2 638 796 C1. *Bulletin FIPS=FIPS Bulletin.* 2017. Issue35. In Russian [Багаева ВВ, Айзенштадт АА, Савинцев АМ. и др. Способ получения двухкомпонентного препарата для лечения повреждения суставов путем малоинвазивного введения в суставную сумку и препарат, полученный этим способом Патент РФ. RU 2 638 796 C1. *Бюлл ФИПС.* 2017; Вып.35.]
12. Egorikhina MN, Aleynik DY, Rubtsova YP et al. Hydrogel scaffolds based on blood plasma cryoprecipitate and collagen derived from various sources: Structural, mechanical and biological characteristics. *Bioact Mater.* 2019;4:334–345.
13. General pharmacopeia article «Requirements for cell cultures-substrates for the production of immunobiological drugs. OFS.1.7.2.0011.15» («State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII edition. Volume II»). In Russian. [Общая фармакопейная статья «Требования к клеточным культурам-субстратам производства иммунобиологических лекарственных препаратов. ОФС.1.7.2.0011.15» («Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том II»)]
14. Supotnitskiy MV, Elapov AA, Merkulov VA, et al. Common technological processes used in manufacture of biomedical cell culture products. *Biopreparaty=Biopharmaceuticals.* 2015;(2):36–45. In Russian [Супотницкий МВ, Елапов АА, Меркулов ВА и соавт. Основные технологические процессы, используемые при производстве биомедицинских клеточных продуктов. *Биопрепараты.* 2015; (2): 36–45.]
15. Bagaeva VV, Erukashvily NI, Elsukova LV et al. Method for extracting a tooth pulp for receiving a culture

- of stem cells. Patent of Russian Federation 2017 143 739. Oficialny Bulletin FIPS=Official FIPS Bulletin. 2019. №4. In Russian [Багаева ВВ, Енукашвили НИ, Елсукова ЛВ. Способ извлечения пульпы зуба для получения культуры стволовых клеток. Патент РФ № 2679082. Официальный бюллетень ФИПС. 2019. №4.]
16. Elnager A, Abdullah WZ, Hassan R et al. In vitro whole blood clot lysis for fibrinolytic activity study using d-dimer and confocal microscopy. *Adv Hematol*. 2014; 2014:814684.
17. Bogdanova M, Kostina A, Zihlavnikova Enayati K et al. Inflammation and Mechanical Stress Stimulate Osteogenic Differentiation of Human Aortic Valve Interstitial Cells. *Front Physiol*. 2018;9:1635.
18. Salam N, Toumpaniari S, Gentile P et al. Assessment of Migration of Human MSCs through Fibrin Hydrogels as a Tool for Formulation Optimisation. *Materials (Basel)*. 2018; 11(9): pii: E1781.
19. Khang G. *Handbook of Intelligent Scaffolds for Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. Jenny Stanford Publishing. 2017. p 1440.
20. Park SA, Lee HJ, Kim KS et al. In Vivo Evaluation of 3D-Printed Polycaprolactone Scaffold Implantation Combined with β -TCP Powder for Alveolar Bone Augmentation in a Beagle Defect Model. *Materials (Basel)*. 2018; 11(2):E238.
21. Tao O, Kort-Mascort J, Lin Y et al. The Applications of 3D Printing for Craniofacial Tissue Engineering. *Micromachines (Basel)*. 2019; 10(7): pii: E480.
22. Maroulakos M, Kamperos G, Tayebi L. et al. Applications of 3D printing on craniofacial bone repair: A systematic review. *J Dent*. 2019;80:1–14.
23. Kim I, Lee SK, Yoon JI et al. Fibrin glue improves the therapeutic effect of MSCs by sustaining survival and paracrine function. *Tissue Eng Part A*. 2013; 19(21–22):2373–2381.
24. Hedrich HC, Simunek M, Reisinger S et al. Fibrin chain cross-linking, fibrinolysis, and in vivo sealing efficacy of differently structured fibrin sealants. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2012; 100(6):1507–1512.
25. Le Blanc K, Tammik C, Rosendahl K et al. HLA expression and immunologic properties of differentiated and undifferentiated mesenchymal stem cells. *Exp. Hematol*. 2003;31(10):890–896.
26. Wang Y, Huang J, Gong L et al. The Plasticity of Mesenchymal Stem Cells in Regulating Surface HLA-I. *iScience*. 2019; 15:66–78.
27. Iohara K, Utsunomiya S, Iohara S et al. Allogeneic transplantation of mobilized dental pulp stem cells with the mismatched dog leukocyte antigen type is safe and efficacious for total pulp regeneration. *Stem Cell Research & Therapy*. 2018; 9(1):116–132.
28. Amghar-Maach S, Gay-Escoda C, Sánchez-Garcés M et al. Regeneration of periodontal bone defects with dental pulp stem cells grafting: Systematic Review. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(4):e373–381.
29. Bujoli B, Scimeca JC, Verron E. Fibrin as a Multipurpose Physiological Platform for Bone Tissue Engineering and Targeted Delivery of Bioactive Compounds. *Pharmaceutics*. 2019;11(11): pii: E556.
30. Zhang L, Wang P, Mei S et al. In vivo alveolar bone regeneration by bone marrow stem cells/fibrin glue composition. *Arch Oral Biol*. 2012; 57(3):238–244.
31. Buchta C, Hedrich HC, Macher M et al. Biochemical characterization of autologous fibrin sealants produced by CryoSeal and Vivostat in comparison to the homologous fibrin sealant product Tissucol/Tisseel. *Biomaterials*. 2005; 26(31):6233–6241.
32. Harris DM, Siedentop KH, Ham KR, Sanchez B. Autologous fibrin tissue adhesive biodegradation and systemic effects. *Laryngoscope*. 1987;97(10):1141–1144.
33. Shekhter AB, Guller AE, Istranov LP et al. Morphology of collagen matrices for tissue engineering (biocompatibility, biodegradation, tissue response). *Arkh Patol*. 2015;77(6):29–38. In Russian [Шехтер А.Б., Гуллер А.Е., Истранов Л.П., и соавт. Морфология коллагеновых матриц для тканевой инженерии (биосовместимость, биодеградация, тканевая реакция). *Архив патологии*. 2015;77(6):29–38.]
34. Volf GF. *Parodontology: atlas*. 2nd ed. M.: Medpress-inform, 2014. p. 548 In Russian. [Вольф Г.Ф. Пародонтология: цветной атлас. Пособие. 2-е изд. Москва: МЕДпресс-информ, 2014. с. 548].

Информация об авторах:

Домбровская Юлия Андреевна, к.м.н., ассистент кафедры стоматологии общей практики ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Енукашвили Натэлла Иосифовна, к.б.н., старший научный сотрудник НИЛ клеточных технологий ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; заведующий лабораторией некодирующей ДНК ИНЦ РАН;

Котова Анастасия Викторовна, научный сотрудник НИЛ клеточных технологий ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; старший лаборант-исследователь лаборатории некодирующей ДНК ИНЦ РАН;

Бильк Станислав Сергеевич, научный сотрудник, врач-травматолог ФГБУ «РНИИТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России;

Коваленко Антон Николаевич, к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «РНИИТО им. Р. Р. Вредена» Минздрава России;

Силин Алексей Викторович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой стоматологии общей практики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России.

Author information:

Dombrovskaya Yuliya A., MD, PhD, Assistant Professor, Department of General Dentistry North-Western State University named after I. I. Mechnikov;

Enukashvili Natella I., PhD, Senior Researcher, Cell Technologies Laboratory, North-Western State University named after I. I. Mechnikov; Head of Non-Coding DNA Laboratory, Institute of Cytology RAS;

Kotova Anastasiya V., Researcher, Cell Technologies Laboratory, North-Western State University named after I. I. Mechnikov; Assistant, Non-coding DNA Laboratory, Institute of Cytology RAS;

Bilyk Stanislav S., MD, Traumatologist, Researcher, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden;

Kovalenko Anastasiya N., MD, PhD, Senior Researcher, Russian Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after R. R. Vreden;

Silin Aleksey V., Professor, Head of General Dentistry Department, North-Western State University named after I. I. Mechnikov.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ РАСШИРЕННАЯ РАДИКАЛЬНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ СЛЕВА С УДАЛЕНИЕМ КОНГЛОМЕРАТА ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ

Мосоян М. С.^{1,2}, Федоров Д. А.¹, Айсина Н. А.¹, Терещенко С. И.¹

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

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

Контактная информация:

Федоров Дмитрий Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tvoiuurolog@gmail.com

Статья поступила в редакцию 10.09.2019
и принята к печати 30.11.2019.

Резюме

Введение. В статье приведен клинический случай робот-ассистированной расширенной радикальной нефрэктомии слева с удалением конгломерата лимфатических узлов у пациентки с гистологически верифицированным раком почки папиллярного строения; изложена техника операции, приведены основные периоперационные показатели. **Цель исследования** заключается в том, чтобы поделиться полученным опытом уникального случая. **Материалы и методы.** Пациентка, 21 год, в анамнезе у больной в октябре 2018 года возникла макрогематурия, в связи с чем она была госпитализирована в городскую больницу, где при обследовании, по данным УЗИ и многослойной компьютерной томографии, выявлено образование левой почки. В ноябре 2018 года выполнена прицельная биопсия опухоли левой почки; гистологически — карцинома папиллярного строения. По данным многослойной компьютерной томографии: в верхней и средней трети левой почки определяется гипervasкулярное, неоднородное кистозно-солидное образование с неровным контуром размерами 52 × 44 × 49 мм, распространяющееся в полостную систему почки, компрометирующее хвост поджелудочной железы (без отчетливых признаков инвазии), нельзя также исключить тромбоз ветвей почечной вены. Была выполнена робот-ассистированная расширенная радикальная нефрэктомия слева с удалением конгломерата лимфатических узлов. **Результаты.** Длительность первого этапа операции составила 50 минут. Длительность второго этапа операции составила 225 минут. Консольное время — 180 минут. Объем кровопотери не превысил 100 мл. Послеоперационный период протекал без осложнений. **Выводы.** Совокупность предварительной эмболизации почечной артерии и робот-ассистированной расширенной радикальной нефрэктомии слева с удалением конгломерата лимфатических узлов является эффективным и безопасным методом лечения у пациентов высокого риска.

Ключевые слова: робот-ассистированная нефрэктомия, радикальная нефрэктомия, рак почки, конгломерат лимфатических узлов, эмболизация почечной артерии.

Для цитирования: Мосоян М.С., Федоров Д.А., Айсина Н.А. и др. Клинический случай: робот-ассистированная расширенная радикальная нефрэктомия слева с удалением конгломерата лимфатических узлов. Трансляционная медицина. 2020;7(1):70–75. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-70-75

CASE REPORT: ROBOT-ASSISTED EXTENDED RADICAL NEPHRECTOMY WITH REMOVAL OF CONGLOMERATE OF THE LYMPH NODES

Mosoyan M. S.^{1,2}, Fedorov D. A.¹, Aysina N. A.¹, Tereshchenko S. I.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education

«Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fedorov Dmitry A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: tvoiurolog@gmail.com

Received 10 September 2019; accepted
30 November 2019.

Abstract

Introduction. The article presents a clinical case of a robot-assisted extended left-sided radical nephrectomy with removal of conglomerate of the lymph nodes with preliminary renal artery embolization in a patient with histologically verified papillary kidney cancer; the technique of the operation is described, the main perioperative indicators are presented. **The purpose of the study** is to share the experience gained from a unique case. **Materials and methods.** Patient 21 years old, female. The patient had a history of macrohematuria in October 2018, and therefore was hospitalized in a city hospital, where examination, according to ultrasound, CT, revealed the formation of the left kidney. In November 2018, a targeted biopsy of a tumor of the left kidney was performed under ultrasound control; pathomorphological examination revealed papillary carcinoma. According to CT: In the upper and middle third of the left kidney, there was a hypervascular, heterogeneous cystic-solid formation with an uneven contour, 52 × 44 × 49 mm in size, spreading into the abdominal system of the kidney, compressing the tail of the pancreas (without distinct signs of invasion), also the thrombosis of the branches of the renal vein pathomorphological was determined. A robot-assisted extended left-sided radical nephrectomy with removal of conglomerate of the lymph nodes with preliminary renal artery embolization was performed. **Results.** The duration of the first stage of the operation (endovascular embolization of a. renalis sinistra) was 50 minutes. The duration of the second stage of the operation (robotic radical nephrectomy) was 225 minutes. Console time is 180 minutes. The volume of blood loss did not exceed 100 ml. There were no major complications during post-operative period. **Conclusions.** The combination of preliminary renal artery embolization and a robot-assisted extended radical nephrectomy is an effective and safe method of surgical treatment in high-risk patients.

Key words: robot assisted nephrectomy, radical nephrectomy, kidney cancer, conglomerate of the lymph nodes, renal artery embolization.

For citation: Mosoyan MS, Fedorov DA, Aysina NA et al. Case report: robot-assisted extended radical nephrectomy with removal of conglomerate of the lymph nodes. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(1):70–75. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-70-75

Введение

Рак почки составляет около 5 % в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и 3 % среди женщин. В 2018 году в мире было зафиксировано 403 262 новых случаев почечно-клеточного рака (2,2 % в структуре общей онкологической заболеваемости). 175 098 пациентов умерло от рака почки в 2018 году (1,9 % в структуре общей онкологической смертности) [1].

В России регистрируют более 23 000 новых случаев рака почки в год, среди которых на I и II стадии заболевания приходится 47,9 и 16,0 %, а на III и IV стадии — 15,5 и 19,1 % соответственно. Диагностирование рака почки чаще происходит на ранних стадиях заболевания и объясняет высокую частоту (93,1 %) применения оперативного метода как самостоятельного вида радикального лечения [2, 3].

На сегодняшний день общепринятой методикой лечения местно-распространенного почечно-клеточного рака является радикальная нефрэктомия с удалением пораженных регионарных лимфатических узлов. Используется три основных метода нефрэктомии: открытая, лапароскопическая и робот-ассистированная.

Минимальная инвазивная радикальная нефрэктомия ассоциируется со снижением количества осложнений, меньшей кровопотерей и более коротким сроком госпитализации [4, 5].

В настоящее время всё чаще используются роботические хирургические комплексы, наиболее известный — комплекс da Vinci. Впервые нефрэктомия с использованием роботизированного комплекса da Vinci была выполнена в 2000 году [1].

Данный вид малоинвазивной хирургии имеет ряд преимуществ в сравнении с открытой: улучшенная визуализация операционного поля, точность и прецизионность движений хирурга, малая травматичность и минимальная частота возникновения периоперационных осложнений [6, 7].

По данным Rodriguez J, et al. (2018), при сравнении лапароскопической и робот-ассистированной радикальной нефрэктомии последняя была связана с меньшей частотой конверсий, меньшей длительностью операции и меньшей частотой регоспитализаций в стационар. Однако разница между этими показателями составляла менее 5 % [4].

Почечно-клеточный рак редко встречается у молодых людей. По данным Tassoen X, et al. (2007), рак почки у молодых людей чаще локализованный на момент постановки диагноза и имеет лучший прогноз, чем у пожилых людей. Возраст до 40 лет был независимым прогностическим фактором выживания [8].

Выполнение предварительной эмболизации почечной артерии перед нефрэктомией при опухолях крупных размеров позволяет снизить риск развития массивного кровотечения, частоты гемотрансфузий, а также частоты послеоперационных осложнений [6, 7].

Эмболизация почечной артерии перед нефрэктомией является безопасной процедурой и дает преимущества при проведении нефрэктомии, особенно при обильно васкуляризированной опухоли. Многие исследования демонстрируют успешный опыт при использовании данного метода перед нефрэктомией [9, 10, 11].

Материалы и методы

Пациентка, 21 год, с гистологически верифицированным раком левой почки папиллярного строения поступила для планового хирургического

вмешательства в урологическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России в декабре 2018 года.

В октябре 2018 года была экстренно госпитализирована в городскую больницу с макрогематурией, где при обследовании, по данным ультразвукового исследования и многослойной компьютерной томографии, выявлено образование левой почки. В ноябре 2018 года выполнена прицельная биопсия опухоли левой почки под контролем ультразвукового изображения, гистологически — карцинома папиллярного строения. На момент госпитализации пациентка предъявляла жалобы на наличие примеси крови в моче, на ощущение дискомфорта и пальпируемую опухоль в области левого мезогастрия. Объективно: общее состояние удовлетворительное; не лихорадит; гемодинамика стабильная. При пальпации в левой мезогастральной области определяется безболезненное, бугристое, неподвижное образование плотной консистенции. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон. Вес пациентки — 45 кг; рост — 164 см; индекс массы тела — 16,7.

По данным лабораторных исследований от декабря 2018 года — в клиническом анализе крови уровень гемоглобина 98,1 г/л, эритроцитов — 3,58 млн/мкл, лейкоцитоза и палочкоядерного сдвига нет. В биохимическом анализе крови уровень креатинина, мочевины крови — в пределах референсных значений. В общем анализе мочи отмечалась выраженная эритроцитурия (измененные и неизмененные эритроциты, покрывающие все поля зрения).

Многослойная компьютерная томография брюшной полости: в верхней и средней трети левой почки определяется гиперваскулярное, неоднородное кистозно-солидное образование с неровным контуром размерами 52 × 44 × 49 мм, распространяющееся в полостную систему почки, компрометирующее хвост поджелудочной железы (без отчетливых признаков инвазии), нельзя также исключить тромбоз ветвей почечной вены. Вокруг опухоли определяются сосудистые коллатерали. С опухолью вдоль левых почечных сосудов сливается конгломерат увеличенных лимфоузлов справа от аорты, распространяющийся от чревного ствола до уровня бифуркации аорты, максимальным размером до 45 × 36 мм, с обширными жидкостными участками (распад?). Конгломерат компремирует 12-перстную кишку, тощую кишку в проксимальных отделах, левую почечную вену (сквозь него проходит левая почечная артерия), левый мочеточник (инвазия?) плотно прилежит к поджелудочной железе в области хвоста, левой поясничной мышце.

Результаты

20.12.2018 году в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России первым этапом выполнена эндоваскулярная эмболизация левой почечной артерии.

Под 1%-м раствором лидокаина (10 мл) пунктирована в ретроградном направлении правая общая бедренная артерия, установлен интродьюсер 6F, к устьям левых почечных артерий по проводнику 0.035» подведен диагностический катетер; селективная катетеризация. Ангиография: равномерное контрастирование левой почечной артерии, одной aberrантной почечной артерии, отходящей одним устьем с надпочечниковой артерией. Выполнена эмболизация артерий частицами Contour 500–710 μm . При контрольной ангиографии: interlobar, arcuate, and cortical radiate (interlobular) arteries не контрастируются (стоп-контраст), оптимальный ангиографический результат. Инструменты удалены. Ушивание пункционного отверстия с помощью системы Angio-Seal VIP. Асептическая повязка, продолжительность: 50 минут.

Затем вторым этапом выполнена робот-ассистированная расширенная радикальная нефрэктомия слева с удалением конгломерата лимфатических узлов. Операция была выполнена опытным роботическим хирургом (опыт — более 1000 операций).

В положении больного на правом боку выполнен лапароцентез в нижней параумбиликальной точке, наложен карбоксиперитонеум. Троякары da Vinci введены в типичных местах. При ревизии в брюшной полости выпота нет, визуализируется образование левой почки больших размеров, выходящее из забрюшинного пространства. Образование прилежит к висцеральной поверхности селезенки, хвосту поджелудочной железы, не прорастая в них. В области ворот левой почки, интимно прилежит к сосудам левой почки, передней поверхности хвоста поджелудочной железы, брюшной аорте (без признаков инвазии в вышеперечисленные структуры), определяются неправильной округлой формы образования $4,5 \times 3,8$ см и $3,0 \times 2,2$ см — конгломерат увеличенных парааортальных лимфатических узлов (рис. 1), продолжение опухоли левой почки (рис. 2). Выделена сосудистая ножка левой почки (артерия, вена), левая почечная вена, левая артерия раздельно клипированы, пересечены (рис. 3, 4). Выделена левая надпочечниковая вена, клипирована, пересечена. Левый мочеточник выделен на протяжении, клипирован, пересечен. Гемостаз — сухо. Левая почка выделена единым блоком с левым надпочечником, образованиями в области ворот левой почки, удалена через дополнительный поперечный

разрез в надлонной области. Контроль гемостаза. Дренаж в ложе удаленной левой почки. Послойный шов ран. Асептическая повязка.

Длительность второго этапа операции составила 225 минут. Консольное время — 180 минут. Объем кровопотери не превысил 100 мл.

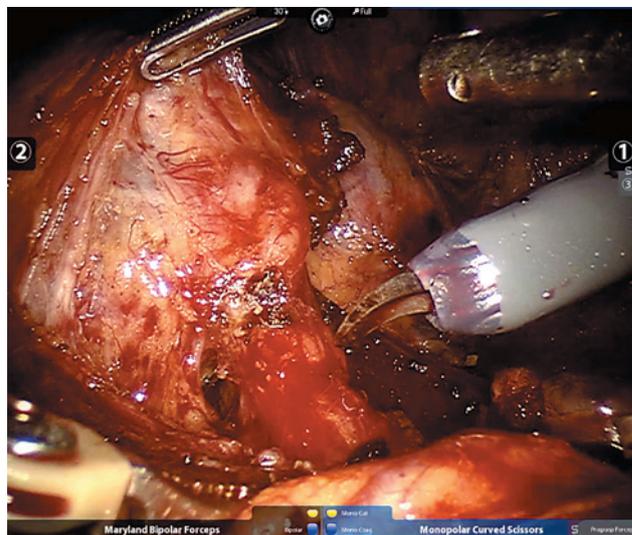


Рис. 1. Конгломерат лимфатических узлов

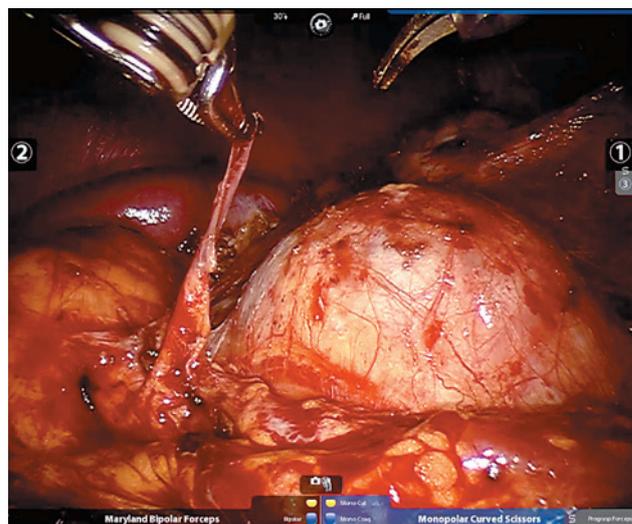


Рис. 2. Опухоль почки

При гистологическом исследовании препарата почки с окружающими тканями размерами $10,0 \times 6,0 \times 5,5$ см на разрезе с образованием, располагающимся близко к лоханке $4,0 \times 5,0$ см. В воротах почки — лимфатические узлы по 3,5 см в диаметре из бело-желтого цвета ткани с кровоизлияниями — папиллярный почечно-клеточный рак почки, тип 2. В воротах почки два лимфатических узла, один представлен субтотальным метастазом папиллярного почечно-клеточного рака, другой — кровоизлияниями и некрозами ткани лимфатического узла.

Таким образом, у больной установлен заключительный диагноз «папиллярный почечно-клеточный рак pT3aN1M0 с внутрисосудистым раковым эмболом в почечной вене».

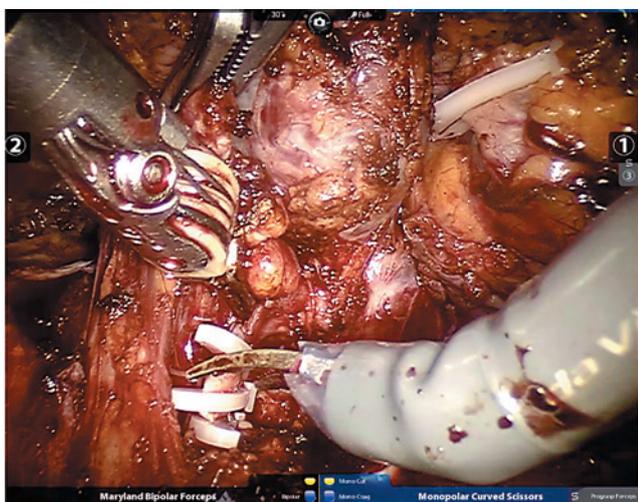


Рис. 3. Левая почечная артерия

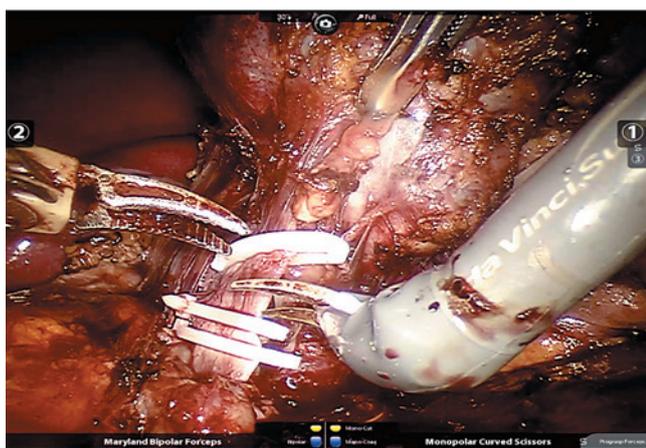


Рис. 4. Левая почечная вена

Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. Отмечалось клинически незначимое снижение гемоглобина (82,1 г/л; снижение на 8,3 % от исходного), а также уровня эритроцитов (2,93 млн/мкл; ниже исходного на 8,1 %). Уровень креатинина, мочевины в пределах нормы.

Пациентка находилась в отделении реанимации и интенсивной терапии 1 сутки. Уретральный катетер удален на 2 сутки. Дренаж удален из ложа удаленной левой почки на 3 сутки. Пациентка выписана из стационара на 8 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Выводы

Описанный клинический случай демонстрирует эффективность и безопасность применения

робот-ассистированной расширенной радикальной нефрэктомии слева с удалением конгломерата лимфатических узлов с предварительной эндоваскулярной эмболизацией левой почечной артерии в лечении пациентки молодого возраста с крупной опухолью почки и конгломератом лимфатических узлов.

Также этот уникальный случай показывает возможность снижения травматичности, уменьшения сроков госпитализации и реабилитации пациентов трудоспособного возраста.

Такое представляется возможным в руках опытного роботического хирурга, в высокооснащенных клиниках экспертного уровня, где присутствует слаженная командная работа нескольких отделений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(1):7–30.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. p. 250. In Russian [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. с. 250].
3. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. State of oncological care in Russia in 2017. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. p. 236. In Russian [Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. с. 236].
4. Rodriguez J, Smith Z, Packiam V et al. Robotic-assistance is associated with improved perioperative outcomes in minimally-invasive radical nephrectomy. *J Urol.* 2018;199(4):e625.
5. Nazemi T, Galich A, Sterrett S et al. Radical nephrectomy performed by open, laparoscopy with or without hand-assistance or robotic methods by the same surgeon produces comparable perioperative results. *Int Braz J Urol.* 2006;32(1):15–22.
6. Mosoyan MS, Al-Shukri SKh, Semenov DYU. Robot assisted laparoscopic nephrectomy and kidney resection: first experience (Methodic communication). *Nefrologiya=Nephrology.* 2012;16(1):63–65. In Russian [Мосоян М.С., Аль-Шукри С.Х., Семенов Д.Ю. Робот-ассистированная лапароскопическая нефрэктомия и резекция почки: первый опыт (методическое сообщение). *Нефрология.* 2012;16(1):63–65].
7. Al'-Shukri SKh, Mosoyan MS, Semenov DYU et al. Experience of 424 robot-assisted operations in St-Petersburg:

radical prostatectomy, partial and radical nephrectomy. Vestnik hirurgii imeni I.I. Grekova=Grekov's Bulletin of Surgery. 2016;175(5):74–77. In Russian [Аль-Шукри С.Х., Мосоян М.С., Семенов Д.Ю. и др. Опыт 424 робот-ассистированных вмешательств в Санкт-Петербурге: радикальная простатэктомия, резекция почки и нефрэктомия. Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2016;175(5):74–77].

8. Taccoen X, Valeri A, Descotes JL et al., Oncology Committee of the Association Française d'Urologie. Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival. Eur Urol. 2007;51(4):980–987.

9. Zargar H, Addison B, McCall J et al. Renal artery embolization prior to nephrectomy for locally advanced renal cell carcinoma. ANZ J Surg. 2014;84(7–8):564–567.

10. Reinhart HA, Ghaleb M, Davis BR. Transarterial embolization of renal tumors improves surgical outcomes: a case series. Int J Surg Case Rep. 2015;15:116–118.

11. Khairy M, Othman MH, Ali EM et al. Preoperative embolization in surgical management of massive thoracic tumors. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2012;20(6):689–693.

Информация об авторах:

Мосоян Мкртич Семенович, д.м.н., руководитель центра роботической хирургии, заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Федоров Дмитрий Александрович, врач-уролог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Айсина Надежда Анатольевна, врач-уролог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Терещенко Святослав Игоревич, клинический ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Mosoyan Mkrtych S., MD, PhD, Dr. Sc., Professor and Chair in Department of Urology and Robotic Surgery and Head of Centre for Robotic Surgery at Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Urology FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;

Fedorov Dmitry A., Urologist, Almazov National Medical Research Centre;

Aisina Nadezhda A., Urologist, Almazov National Medical Research Centre;

Tereshchenko Svyatoslav I., Resident, Almazov National Medical Research Centre.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ: РОБОТ-АССИСТИРОВАННАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ РАДИКАЛЬНАЯ ПРОСТАТЭКТОМИЯ У ПАЦИЕНТА С ВЫРАЖЕННОЙ СРЕДНЕЙ ДОЛЕЙ

Мосоян М. С.^{1,2}, Федоров Д. А.¹, Айсина Н.А.¹, Васильев А. А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» 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

Контактная информация:

Федоров Дмитрий Александрович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: tvoiurolog@gmail.com

Статья поступила в редакцию 05.08.2019
и принята к печати 18.11.2019.

Резюме

Введение. В статье приведен клинический случай робот-ассистированной лапароскопической радикальной простатэктомии у пациента с предстательной железой объемом 81 см³, со средней долей объемом 39 см³; изложена техника операции, приведены основные периоперационные показатели и кратко изложен период реабилитации. **Целью исследования** было выявить возможные трудности, которые возникают в данной ситуации, поделиться своим опытом и привлечь интерес коллег к этой теме. **Материалы и методы.** Пациент, 73 года, как известно из анамнеза: уровень простатического специфического антигена — 18 нг/мл; по данным трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы, выполненной в марте 2017 года, — ацинарная микрокарцинома предстательной железы (латерально-медиальная зона слева), сумма баллов по Глиссону 6 (3 + 3); по данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза: предстательная железа 81 см³, ассиметричная с преобладанием левой доли; средняя доля объемом 39 см³ вдается в просвет мочевого пузыря на 4,6 см; простатический отдел уретры смещен влево, не расширен, данных за экстракапсулярную экстензию нет, лимфатические узлы — без особенностей, при остеосцинтиграфии признаков специфического поражения костной ткани не выявлено. Больному была выполнена нервосберегающая радикальная робот-ассистированная лапароскопическая простатэвезукулэктомия. **Результаты.** Длительность операции составила 200 минут. Консольное время — 155 минут. Объем кровопотери не превысил 120 мл. Уровень гемоглобина снизился на 7,6 % от исходного значения. Нахождение в отделении реанимации и интенсивной терапии — 1 сутки. Дренажная трубка из малого таза удалена на 2 сутки. Уретральный катетер удален на 7 сутки. Пациент выписан из стационара на 8 сутки после операции. **Выводы.** При проведении робот-ассистированной радикальной простатэктомии у пациентов с выраженной средней долей хирург может столкнуться с несколькими проблемами: большими размерами предстательной железы, трудностью проведения реконструкции шейки мочевого пузыря, особого внимания требует мобилизация устьев мочеточников.

Ключевые слова: робот-ассистированная радикальная простатэктомия, рак предстательной железы, лапароскопия, робот-ассистированная хирургия, радикальная простатэктомия, онкология.

Для цитирования: Мосоян М.С., Федоров Д.А., Айсина Н.А. и др. Клинический случай: робот-ассистированная лапароскопическая радикальная простатэктомия у пациента с выраженной средней долей. Трансляционная медицина. 2020;7(1):76–83. doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-76-83

CASE REPORT: ROBOT-ASSISTED LAPAROSCOPIC RADICAL PROSTATECTOMY IN PATIENT WITH LARGE MEDIAN LOBE

Mosoyan M. S.^{1,2}, Fedorov D. A.¹, Aysina N. A.¹, Vasiliev A. A.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Federal State Budgetary Education Institution of Higher Education «Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University» of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Fedorov Dmitry A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: tvoiurolog@gmail.com

Received 05 August 2019; accepted
18 November 2019.

Abstract

Introduction. The case of a robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a patient with an 81-gram prostate with a large medial lobe (39-gram) is presented. We describe the technique of operation, show the main perioperative indications and summarize the rehabilitation period. **The aim of the study** is to detect possible technical difficulties of this operation, to attract the interest of urologist to this topic and to share our experience. **Materials and methods.** A 73-year-old male presented to the urology clinic because of elevated PSA level (18 ng/ml); transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate revealed a Gleason score 6 (3 + 3) acinar adenocarcinoma involving left lateral and medial zone; according to the magnetic resonance scan prostate size is 81 g, asymmetric with a prevalence of the left lobe, median lobe size is about 39 g, median lobe prolapses into the bladder for 4,6 cm, the prostatic part of the urethra is shifted to the left, there is no data for extracapsular extension, the lymph nodes haven't got any changes, there are no signs of specific bone damage according to the bone scan. The patient underwent robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy with bilateral nerve sparing. **Results.** The procedure length was about 200 min; console time — 155 min. Blood loss was 120 ml. The hemoglobin level decreased by 7.6 % of the initial value. Pelvic drain removed on 2nd day. The urethral catheter was removed on 7th day. On the 8th day patient was discharged from hospital. **Conclusions.** A robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in a patient with a large medial lobe give to the operative surgeon several problems: the large size of the prostate, the difficulty of bladder neck reconstruction, special attention on the stage of mobilization of the ureteral opening.

Key words: robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy, prostate cancer, laparoscopy, robotic surgery, radical prostatectomy, oncology.

For citation: Mosoyan MS, Fedorov DA, Aysina NA et al. Case report: robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy in patient with large median lobe. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(1):76–83. (In Russ.). doi:10.18705/2311-4495-2020-7-1-76-83

Список сокращений: МИЭФ-5 — международный индекс эректильной функции; ПСА — простатический специфический антиген; РАРП — робот-ассистированная радикальная простатэктомия; РПЖ — рак предстательной железы; УЗИ — ультразвуковое исследование.

Введение

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из наиболее распространенных заболеваний современной онкоурологии. В 2018 году, согласно данным Американского онкологического общества, зарегистрировано 174 650 новых случа-

ев РПЖ и 31 620 летальных исходов от РПЖ [1]. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужского населения в Российской Федерации в 2017 году РПЖ занимает 2-е место (14,5 %), зарегистрировано 40 785 новых случаев РПЖ и 12 565 летальных исходов [2].

По данным Европейской [3] и Американской [4] урологических ассоциаций, на сегодняшний день общепризнанной хирургической методикой лечения РПЖ является радикальная простатэктомия (РПЭ), которую возможно выполнить открытым, лапароскопическим или робот-ассистированным доступом. При этом радикальная робот-ассистированная простатэктомия ассоциируется с более низкими показателями госпитализации и кровопотери [5].

С момента зарождения робот-ассистированных операций на предстательной железе наличие средней доли ассоциировалось с возникновением дополнительных трудностей для хирурга. Альтернативные радикальные методы лечения — дистанционная лучевая терапия и брахитерапия у пациентов с большой средней долей связаны с высокой долей осложнений, одним из которых является острая задержка мочеиспускания [6, 7].

В 2005 году Sarle R, et al. (2005) [8] впервые описали «подводные камни» выполнения радикальной робот-ассистированной простатэктомии у пациента с выраженной средней долей: возможное повреждение дистальных отделов мочеточников, наличие положительного хирургического края и послеоперационное недержание мочи.

Ретроспективное исследование Namidi N, et al. (2018) [9] с наблюдением в течение 1 года 924 пациентов с диагнозом «рак предстательной железы» и наличием выраженной средней доли, которым была выполнена робот-ассистированная радикальная простатэктомия (РАРП), показало, что наличие средней доли значительно увеличивает продолжительность операции и отрицательно влияет на формирование раннего удержания мочи (на 7,3 % по сравнению с контрольной группой). При этом не было продемонстрировано статистически достоверного влияния на периоперационные осложнения, интраоперационную кровопотерю, наличие положительного хирургического края и риска развития биохимического рецидива.

В работе Keske M, et al. (2016) [10] пришли к выводу, что выполнение РАРП пациентам с большой предстательной железой и выраженной средней долей имеет ряд «минусов», связанных с увеличением среднего консольного времени (в среднем 158,2 минуты), временем удаления уретрального катетера (в среднем 9,1 дней), продолжительностью пребывания в стационаре (в среднем 3,8

дней), но сопоставимые функциональные и онкологические исходы, по сравнению с простатой средних размеров.

Согласно исследованию Huang AC, et al. (2011): несмотря на эквивалентные онкологические результаты, работу одного и того же хирурга, наличие и величина средней доли предстательной железы значительно увеличивает консольное время [11].

Labanaris AP, et al. (2013) [12] в своем исследовании делают акцент на опыте хирурга и относят робот-ассистированную радикальную простатэктомию с большой средней долей к операциям повышенной сложности.

Материалы и методы

Пациент Г., 56 лет, поступил в урологическое отделение ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России 26.05.2017. В течение длительного времени пациент наблюдался у уролога с диагнозом «гиперплазия предстательной железы». Как известно из анамнеза, в 2015 году уровень простатического специфического антигена (ПСА), общ., составлял 6 нг/мл, была выполнена мультифокальная биопсия простаты — гистологически доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в 2016 году — 8 нг/мл, никаких диагностических мероприятий не проводилось. На момент госпитализации жалобы на слабую струю мочи, ноктурию до 4 раз, периодически затрудненное мочеиспускание. По данным IPSS (опросник «IPSS» — международная система суммарной оценки симптомов болезней предстательной железы в баллах; ВОЗ, 1992 г.), 16 баллов (10 баллов — обструктивная симптоматика, 6 баллов ирритативная симптоматика), качество жизни пациент оценивает в 5 баллов (плохое). По данным IIEF-5 (МИЭФ-5 — международный индекс эректильной функции), 17 баллов, что соответствует эректильной дисфункции легкой степени. При пальцевом ректальном исследовании определяется плотно-эластической консистенции железа, увеличенная в размерах, незначительно болезненная при пальпации. Уровень ПСА — 18 нг/мл. По данным трансректальной мультифокальной биопсии предстательной железы, выполненной в марте 2017 года — ацинарная аденокарцинома предстательной железы (в одном столбике), сумма баллов по Глиссону 6 (3 + 3). По данным магнитно-резонансной томографии органов малого таза: предстательная железа 81 см³, асимметричная с преобладанием левой доли; средняя доля объемом 39 см³, вдается в просвет мочевого пузыря на 4,6 см; простатический отдел уретры смещен влево, не расширен, данных за экстракапсулярную экстензию нет, лимфатические узлы — без особенностей. При

остеосцинтиграфии признаков специфического поражения костной ткани не выявлено.

Оценка по номограмме Партина: внутриорганическое расположение опухоли — 66,2 %, экстракапсулярная экстензия оценивается в 30,4 %; инвазия в семенные пузырьки оценивается в 2,5 %, риск поражения лимфатических узлов в 0,9 %. При оценке по номограмме Бриганти — риск поражения лимфатических узлов оценивается в 2 %.

Вес пациента составил 76,5 кг; рост — 171 см. ИМТ — 26,2 кг/м². При комплексном обследовании, проведенном в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, признаков другой очаговой патологии и генерализации процесса у больного не выявлено.

Результаты

27.05.2019 больному было выполнено оперативное вмешательство в объеме нервосберегающей радикальной лапароскопической робот-ассистированной простатэктомии. Операция выполнялась опытным роботическим хирургом (опыт — более 800 операций, в том числе опыт проведения робот-ассистированных радикальных простатэктомий — более 500 операций).

Трансперитонеальный доступ 5 эндопортов (рис. 1). Через переднюю стенку париетальной брюшины осуществлен доступ в предпузырное пространство. Выделена шейка мочевого пузыря, предстательная железа, значительно увеличенная в размерах, уретра. Ассистент осуществляет трaкции катетера Фолея для определения места начала диссекции, учитывая наличие средней доли предстательной железы (рис. 2). Этапы проведения диссекции шейки мочевого пузыря: проведение передней резекции, вскрытие просвета уретры (рис. 3). Появление уретрального катетера свидетельствует о завершении этапа передней резекции (рис. 4). Средняя доля полностью выделена, выведена из просвета мочевого пузыря, визуализированы устья мочеточников (рис. 5). Следует отметить, что в некоторых случаях устья могут прилежать к средней доле, это может увеличить риск их повреждения. С другой стороны, «неадекватная» резекция может привести к наличию положительного хирургического края. В связи с этим крайне важным моментом является проведение тщательной и прецизионной диссекции в области устьев обоих мочеточников. Следующим этапом в пределах здоровой ткани произведено иссечение средней доли (рис. 6). Семенные пузырьки, семявыносящие протоки выделены и пересечены проксимально (рис. 7). Произведена диссекция задней поверхности предстательной железы с сохранени-

ем фасции Денонвилле, сосудистонервных пучков с двух сторон, а также пубопростатических связок. Апикальная часть простаты выделена, отсечена от дорзального венозного комплекса с перевязкой последнего; отсечена от уретры и помещена в лапароскопический эвакуатор (рис. 8). Тщательный гемостаз ложа предстательной железы путем наложения гемостатических швов с использованием рассасывающегося шовного материала (Vicryl 5-0) (рис. 9). Наложение уретровезикального анастомоза с использованием шовного материала V-Loc 3-0 на игле 17 мм (использовано 2 нити, непрерывный шов) реконструкцией шейки мочевого пузыря по типу «теннисной ракетки» (в данном случае, в связи с наличием средней доли больших размеров и, соответственно, широкого дефекта шейки мочевого пузыря, реконструкция последней иным способом представляется нежелательной из-за высокой вероятности повреждения мочеточников) (рис. 10, 11). К зоне сформированного анастомоза установлен дренаж.

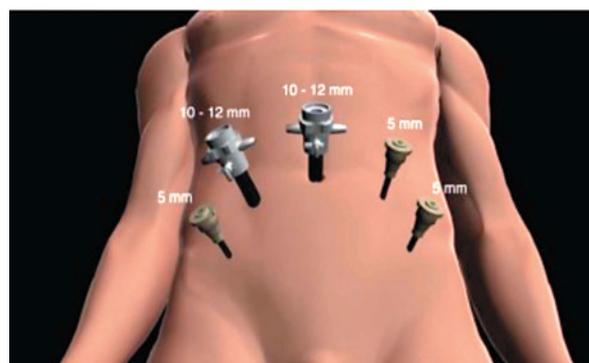


Рис. 1. Схема установки троакаров для выполнения трансперитонеальной робот-ассистированной радикальной простатэктомии



Рис. 2. Ассистент осуществляет трaкции катетера Фолея для определения места начала диссекции, учитывая наличие средней доли предстательной железы

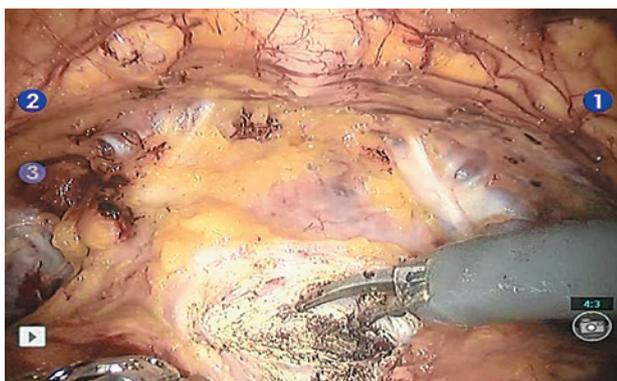


Рис. 3. Передняя резекция шейки мочевого пузыря, вскрытие просвета уретры



Рис. 6. Иссечение средней доли предстательной железы в пределах здоровой ткани

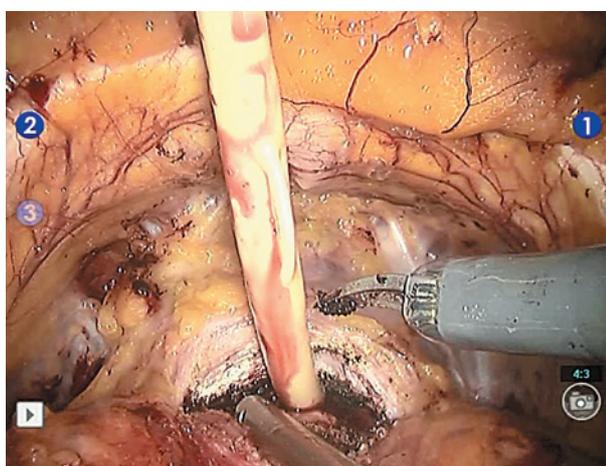


Рис. 4. Появление уретрального катетера свидетельствует о вскрытии просвета уретры

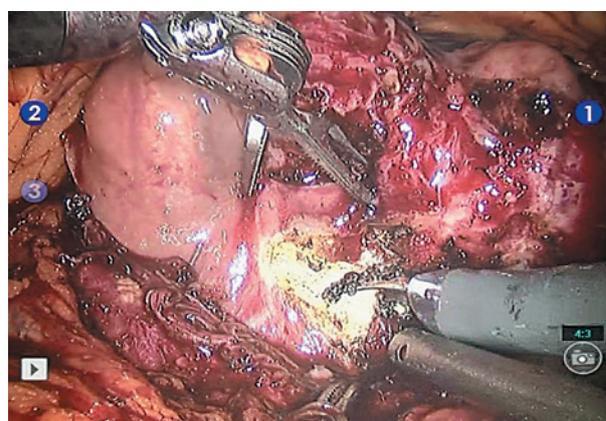


Рис. 7. Семенные пузырьки, семявыносящие протоки выделены и пересечены проксимально

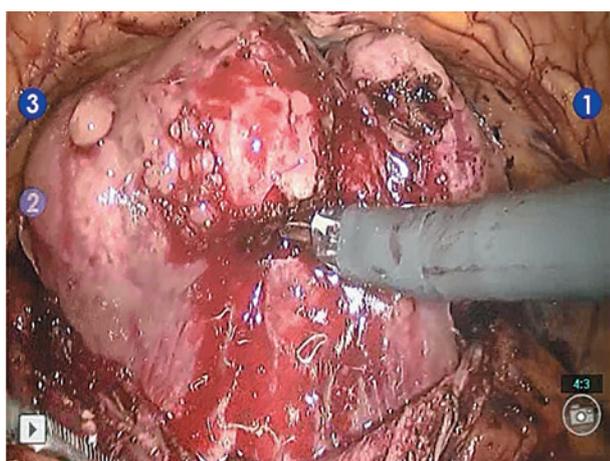


Рис. 5. Средняя доля полностью выделена, выведена из просвета мочевого пузыря, визуализированы устья мочеточников

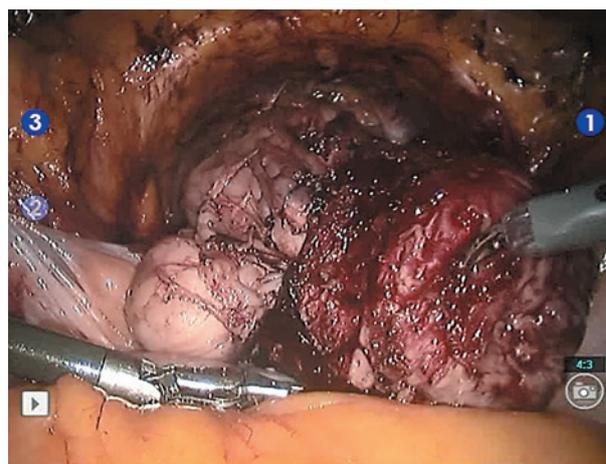


Рис. 8. Апикальная часть простаты выделена, отсечена от дорзального венозного комплекса с перевязкой последнего; отсечена от уретры и помещена в лапароскопический эвакуатор



Рис. 9. Тщательный гемостаз ложа предстательной железы, сосудисто-нервные пучки с обеих сторон, фасция Денонвилье сохранены

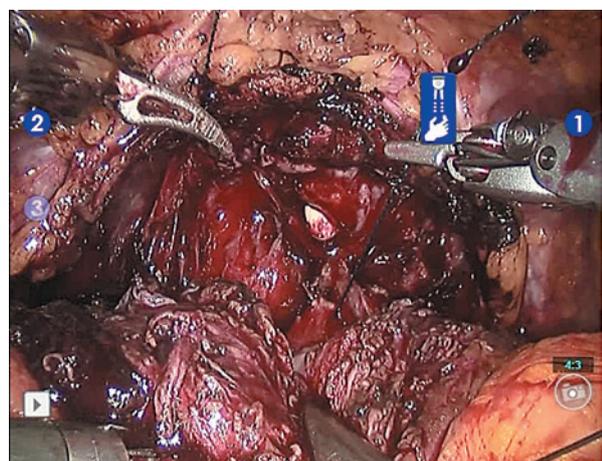


Рис. 10. Начальный этап наложения мочепузырно-уретрального анастомоза

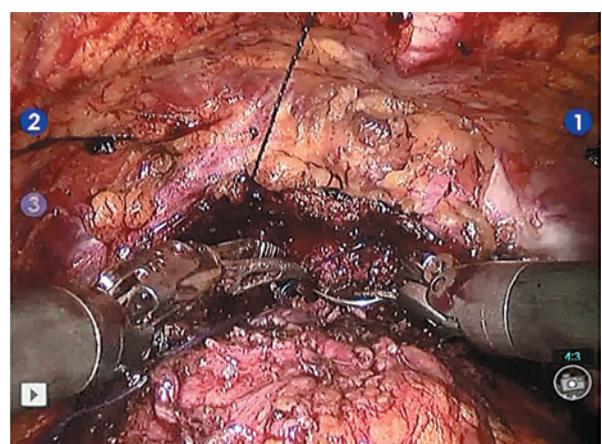


Рис. 11. Завершающий этап формирования мочепузырно-уретрального анастомоза с реконструкцией шейки мочевого пузыря по типу «теннисной ракетки»

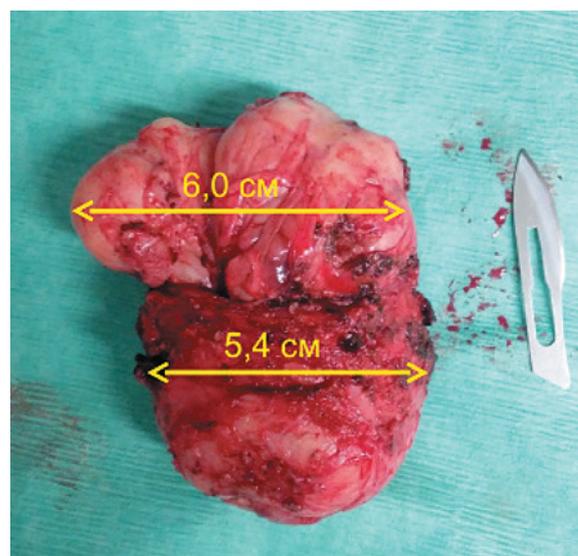


Рис. 12. Фото удаленной предстательной железы

Длительность операции составила 200 минут. Консольное время — 155 минут. Объем кровопотери не превысил 120 мл.

При гистологическом исследовании препарата удаленной предстательной железы выявлена умеренно дифференцированная аденокарцинома предстательной железы (рис. 12), опухоль поражает обе доли, не распространяется за пределы капсулы органа и на семенные пузырьки. Края хирургической резекции негативные (R0). Сумма Глисона $3 + 3 = 6$, pT2c. Отдельно присланный участок «края резекции уретры» был без элементов опухоли. Таким образом, у больного сформирован заключительный диагноз «рак предстательной железы pT2cN0M0».

В послеоперационном периоде у пациента отмечалось клинически незначимое снижение гемоглобина (на 7,6 % от исходного), а также уровня эритроцитов (на 5,8 % от исходного). Остальные показатели оставались в пределах референтных значений.

Пациент находился в отделении реанимации и интенсивной терапии 1 сутки. На 2 сутки произведено удаление дренажа из ложа простаты. Уретральный катетер удален после проведения контрольной цистографии на 7 сутки после операции. Мочеиспускание самостоятельное, свободное; явлений задержки, недержания не отмечается; отмечается раннее удержание мочи. По данным контрольного ультразвукового исследования (УЗИ) почек признаков нарушения уродинамики верхних мочевых путей не выявлено. По данным контрольных лабораторных исследований в клиническом анализе крови гемоглобин 127 г/л, эритроциты

$3,85 \times 10^{12}$, лейкоцитоза нет, в биохимическом анализе крови уровень креатинина — 73 мкмоль/л, мочевины — 5,9 ммоль/л. Выписан на 8 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Больной находился под диспансерным наблюдением, проводились стандартные диагностические мероприятия — пальцевое ректальное исследование, измерение уровня ПСА, УЗИ малого таза (в том числе и ложа предстательной железы), оценка раннего удержания мочи и эректильной функции по опроснику МИЭФ-5 (международный индекс эректильной функции). ПСА через 24 месяца наблюдения составляет 0,002 нг/мл.

Пациенту была рекомендована ежедневная гимнастика мышц тазового дна (упражнения Кегеля). Для оценки раннего удержания мочи мы пользовались тестом с прокладками («пад-тест»). В течение 1 месяца отмечалось выделение около 5–10 мл мочи, что соответствовало 2 стадии недержания мочи, в течение первых 2 недель 2 месяца количество мочи уменьшилось до 0, и пациент перестал пользоваться прокладками.

В течение первого года на амбулаторном приеме проводилась оценка эректильной функции по опроснику IIEF-5 (МИЭФ-5), в котором отмечалось прогрессивное увеличение суммы баллов до 17 (8, 13, 17 и 17 баллов на 3, 6, 9 и 12 месяцев соответственно), что является достаточным уровнем эрекции для проведения полового акта более чем в 50 % попыток с использованием или без ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ5) [13]. В исследовании Müller A, et al. (2009) [14] было выявлено 4 предиктора восстановления эректильной функции после РАРП. Прежде всего это проведение нервосберегающей операции, возраст пациента до 60 лет, раннее начало фармакотерапии ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ИФДЭ5) и отсутствие сопутствующей сердечной патологии. У данного пациента была проведена нервосберегающая операция, возраст на момент проведения операции составлял 56 лет, отсутствовала сопутствующая сердечно-сосудистая патология, но проведение фармакотерапии не было осуществлено. Тем не менее следует отметить, что у пациента эректильная функция в течение 9 месяцев достигла дооперационного порогового значения и не влияла на качество жизни пациента. При этом спонтанная ночная и утренняя эрекции возникала периодически и после операции (примерно на 4–5 неделю), а через 12 недель (3 месяца) больной начал жить половой жизнью.

При гистологическом исследовании препарата предстательной железы — края хирургической резекции негативны (0). Послеоперационных ослож-

нений у пациентов не отмечалось. Результаты были оценены с позиции терминов трифекта (избавление от опухоли предстательной железы, восстановление удержания мочи, восстановление эректильной функции) [15] и «пентафекта» + отсутствие положительного хирургического края и послеоперационных осложнений в течение первых 3 месяцев после операции [16].

Резюмируя вышеперечисленные данные, следует отметить, что, несмотря на выраженную среднюю долю предстательной железы, возможно выполнение радикальной простатэктомии с достижением трифекты и пентафекты.

Выводы

Выполнение опытным хирургом РАРП у пациентов с большой предстательной железой, выраженной средней долей, пролабирующей в просвет мочевого пузыря, является возможным, эффективным и безопасным методом лечения со сходными онкологическими и функциональными исходами.

При проведении РАРП у пациентов с выраженной средней долей хирург может столкнуться с несколькими проблемами.

Во-первых, большой размер предстательной железы изменяет анатомию малого таза, затрудняя проведение резекции, что, в свою очередь, может привести к наличию положительного хирургического края.

Во-вторых, возможно повреждение мочеточников при достаточно обширной резекции шейки мочевого пузыря. Устья мочеточников находятся очень близко к краю резекции, и работа в данной области требует особого внимания и во время резекции, и во время реконструкции (необходимо соблюдать максимальную осторожность при формировании анастомоза, чтобы свести к минимуму возможность обструкции мочеточника из-за шва). В послеоперационном периоде необходимо проводить контроль уровня креатинина и проведение контрольного УЗИ почек для исключения нарушения пассажа мочи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7–34.
2. Каприн АД, Старинский ВВ, Петрова ГВ. Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMIRTS” Minzdrava Rossii, 2018. p. 250. In Russian [Каприн А.Д.,

- Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. с. 250].
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, Fossati N, Gross T, Henry AM et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol.* 2017;71(4):618–629.
 4. Sanda MG, Cadeddu JA, Kirkby E, Chen RC, Crispino T, Fontanarosa J, Freedland SJ, Greene K, Klotz LH et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline. Part 1: risk stratification, shared decision making, and care options. *J Urol.* 2018;199(3):683–690.
 5. Allan C, Ilic D. Laparoscopic versus robotic-assisted radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer: a systematic review. *Urol Int.* 2016;96(4):373–378.
 6. Ash D, Flynn A, Battermann J et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000;57(3):315–321.
 7. Salem N, Simonian-Sauve M, Rosello R et al. Predictive factors of acute urinary morbidity after iodine-125 brachytherapy for localised prostate cancer: a phase 2 study. *Radiother Oncol.* 2003;66(2):159–165.
 8. Sarle R, Tewari A, Hemal AK et al. Robotic-assisted anatomic radical prostatectomy: technical difficulties due to a large median lobe. *Urol Int.* 2005;74(1):92–94.
 9. Hamidi N, Atmaca AF, Canda AE et al. Does presence of a median lobe affect perioperative complications, oncological outcomes and urinary continence following robotic-assisted radical prostatectomy? *Urol J.* 2018;15(5):248–255.
 10. Keske M, Arslan ME, Atmaca AF et al. Outcomes of robotic radical prostatectomy in patients with a median lobe: experience in 118 patients. *European Urology Supplements.* 2016;15(7):256.
 11. Huang AC, Kowalczyk KJ, Hevelone ND et al. The impact of prostate size, median lobe, and prior benign prostatic hyperplasia intervention on robot-assisted laparoscopic prostatectomy: technique and outcomes. *Eur Urol.* 2011;59(4):595–603.
 12. Labanaris AP, Zugor V, Witt JH. Robot-assisted radical prostatectomy in patients with a pathologic prostate specimen weight ≥ 100 grams versus ≤ 50 grams: surgical, oncologic and short-term functional outcomes. *Urol Int.* 2013;90(1):24–30.
 13. Ficarra V, Sooriakumaran P, Novara G et al. Systematic review of methods for reporting combined outcomes after radical prostatectomy and proposal of a novel system: the survival, continence, and potency (SCP) classification. *Eur Urol.* 2012;61(3):541–548.
 14. Müller A, Parker M, Waters BW et al. Penile rehabilitation following radical prostatectomy: predicting success. *J Sex Med.* 2009;6(10):2806–2812.
 15. Pierorazio PM, Spencer BA, McCann TR et al. Preoperative risk stratification predicts likelihood of concurrent PSA-free survival, continence, and potency (the trifecta analysis) after radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2007;70(4):717–722.
 16. Patel VR, Sivaraman A, Coelho RF et al. Pentafecta: a new concept for reporting outcomes of robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2011;59(5):702–707.
- 17.
- Информация об авторах:**
 Мосоян Мкртич Семенович, д.м.н., руководитель центра роботической хирургии, заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;
 Федоров Дмитрий Александрович, врач-уролог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Айсина Надежда Анатольевна, врач-уролог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Васильев Артем Александрович, врач-уролог, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
- Author information:**
 Mosoyan Mkrtych S., MD, PhD, Dr. Sc., Professor and Chair in Department of Urology and Robotic Surgery and Head of Centre for Robotic Surgery at Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Urology FSBEI HE I. P. Pavlov SPbSMU MOH Russia;
 Fedorov Dmitry A., Urologist, Almazov National Medical Research Centre;
 Aisina Nadejda A., Urologist, Almazov National Medical Research Centre;
 Vasiliev Artem A., Urologist, Almazov National Medical Research Centre.