



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 7 №4 / 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 №4 / 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)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

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

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

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

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

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. Корректур — А. А. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

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

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

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

Все права защищены. © 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. Shlyakheto

VICE-EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

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

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

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. 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

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6 Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Соколова Л. А., Бондаренко Б. Б.
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ФОНЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН. ПОЗИЦИЯ КАРДИОЛОГА

12 Паскарь Н. А., Парижская Е. Н., Ротарь О. П., Бояринова М. А., Ерина А. М., Алиева А. С., Колесова Е. П., Могучая Е. В., Конради А. О.
СВЯЗЬ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКИ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

21 Казанцев А. Н., Черных К. П., Заркуа Н. Э., Лидер Р. Ю., Кубачев К. Г., Багдавадзе Г. Ш., Калинин Е. Ю., Зайцева Т. Е., Чикин А. Е., Линец Ю. П.
РЕЗУЛЬТАТЫ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

32 Никашин А. Н., Черкашин Д. В., Андрианов В. П., Фисун А. Я.
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ ВОЕННО-МОРСКОГО ФЛОТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 1 (MMP-1) И ГЕНА КОЛЛАГЕНА 1 ТИПА (COL1A1)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ

44 Медеников А. А., Серебрякова С. В., Труфанов Г. Е., Дулаева Н. М., Горбунова Е. А.
ЗНАЧЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВЕНТРАЛЬНОЙ ДИСЛОКАЦИИ ВНУТРИСУСТАВНОГО ДИСКА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

52 Руденко Н. Н., Скрипник А. Ю., Машченко И. А., Пинеvская М. В., Журавель А. В., Новикова Е. В.
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ВСЕГО ТЕЛА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

6 Gorlova I. A., Omelchenko M. Yu., Sokolova L. A., Bondarenko B. B.
THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF HORMONAL THERAPY IN WOMEN. POSITION OF CARDIOLOGIST

12 Paskar N. A., Parizhskaya E. N., Rotar O. P., Boyarinova M. A., Erina A. M., Alieva A. S., Kolesova E. P., Moguchaya E. V., Konradi A. O.
THE RELATIONSHIP OF FOOD BEHAVIOR AND VASCULAR AGING ON THE EXAMPLE OF A POPULATION SELECTION OF RESIDENTS OF ST. PETERSBURG

21 Kazantsev A. N., Chernykh K. P., Zarkua N. E., Leader R. Yu., Kubachev K. G., Bagdavadze G. Sh., Kalinin E. Yu., Zaitseva T. E., Chikin A. E., Linets Yu. P.
RESULTS OF CAROTIDAL ENDARTERECTOMY IN DIFFERENT AGE GROUP

32 Nikashin A. N., Cherkashin D. V., Andrianov V. P., Fisun A. Ja.
MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN EXTREME SPECIALISTS OF THE NAVY (DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF THE GENES OF THE MATRIX METALLOPROTEINASE 1 (MMP-1) AND COLLAGEN 1 (COL1A1))

RADIOLOGY

44 Medenikov A. A., Serebryakova S. V., Trufanov G. E., Dulaeva N. M., Gorbunova E. A.
VALUE OF MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN THE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF VARIOUS TYPES VENTRAL DISLOCATION OF THE INTRA-ARTICULAR DISK TEMPOROMANDIBULAR JOINT

52 Rudenko N. N., Skripnik A. Yu., Mashchenko I. A., Pinevskaya M. V., Zhuravel A. V., Novikova E. V.
MODERN CAPABILITIES AND METHODOLOGICAL FEATURES OF COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE WHOLE BODY IN THE STUDY OF VICTIMS WITH POLYTRAUMA

СОДЕРЖАНИЕ

- 61** Кузнецов А. А., Халиков А. Д., Семенова М. Д., Романовский А. Н., Шлыкова А. В., Каштанова Т. А., Савельева А. А., Трофимова Т. Н., Овсянников Ф. А., Михайлов А. В.
МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ВЫЖИВШЕГО ПЛОДА ПРИ СИНДРОМЕ ГИБЕЛИ ОДНОГО ПЛОДА ИЗ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНИ

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 74** Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А., Сурикова Е. И., Черярина Н. Д., Нескубина И. В., Трепитаки Л. К., Лесовая Н. С.
ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНУ УРОКИНАЗЫ НА УРОВЕНЬ TNF-А И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

МЕТОДОЛОГИЧЕСКАЯ СТАТЬЯ

- 83** Лаврищева Ю. В., Конради А. О., Яковенко А. А., Захаров М. В.
МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

CONTENT

- 61** Kuznetsov A. A., Khalikov A. D., Semenova M. D., Romanovsky A. N., Shlykova A. V., Kashtanova T. A., Savel'eva A. A., Trofimova T. N., Ovsyannikov P. A., Mikhailov A. V.
MAGNETIC RESONANCE IMAGING CHANGES OF BRAIN INJURED SURVIVORS OF MULTIPLE PREGNANCY COMPLICATED BY SINGLE INTRAUTERINE FETAL DEMISE

EXPERIMENTAL STUDIES

- 74** Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Cheryarina N. D., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S.
INFLUENCE OF UROKINASE GENE KNOCKOUT ON LEVELS OF TNF- α AND ITS RECEPTORS IN THE BRAIN OF MICE WITH EXPERIMENTAL MELANOMA DEVELOPING IN PRESENCE OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN

METHODOLOGICAL ARTICLE

- 83** Lavrishcheva Yu. V., Konradi A. O., Jakovenko A. A., Zakharov M. V.
METHODOLOGICAL ASPECTS OF THE PREVENTION OF CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY DAMAGE DURING ANGIOGRAPHIC STUDIES AND INTERVENTIONS USING RADIOCONTRAST AGENTS

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НА ФОНЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН. ПОЗИЦИЯ КАРДИОЛОГА

Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Соколова Л. А.,
Бондаренко Б. Б.

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

Контактная информация:

Горлова Ирина Александровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: iagorlova@list.ru

Статья поступила в редакцию 16.04.2020
и принята к печати 18.07.2020.

Резюме

Тромбоэмболические осложнения, лежащие в основе острых сердечно-сосудистых событий, являются частой причиной инвалидизации и смертности. Среди факторов, увеличивающих их риск в женской популяции, существенное место отводится приему лекарственных препаратов, содержащих половые гормоны. У контрацептивных препаратов основной контрацептивной активностью обладает гестаген, а эстроген выполняет вспомогательную функцию контроля менструального цикла. В препаратах, используемых для терапии в период менопаузы, основным активным веществом является эстроген. Прогестин при этом обеспечивает профилактику гиперплазии эндометрия. Несмотря на интенсивные поиски оптимальных, эффективных и безопасных схем применения комбинированных гормональных препаратов, риск тромботических осложнений у пациенток, использующих эти средства как в лечебных целях, так и в качестве контрацепции, по-прежнему остается высоким. В статье приведены клинические наблюдения, которые свидетельствуют о том, что назначение гормональной терапии должно обсуждаться и согласовываться с кардиологами, врачами общей практики, а также о необходимости информирования пациенток в отношении возможных кардиоваскулярных осложнений такой терапии.

Ключевые слова: гестаген, гиперкоагуляция, гормональная терапия, комбинированные оральные контрацептивы, тромбоэмболия, эстроген.

Для цитирования: Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Соколова Л.А. и др. Тромбоэмболические осложнения на фоне гормональной терапии у женщин. Позиция кардиолога. Трансляционная медицина. 2020;7(4): 6-11. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-6-11

THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS OF HORMONAL THERAPY IN WOMEN. POSITION OF CARDIOLOGIST

Gorlova I. A., Omelchenko M. Yu., Sokolova L. A.,
Bondarenko B. B.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Gorlova Irina A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: iagorlova@list.ru

Received 16 April 2020; accepted 18 July 2020.

Abstract

Thromboembolic complications is a frequent cause of acute cardiovascular events, disability and mortality. Among the factors that increase their risk in the female population using of medications, containing sex hormones is of high significance. In oral contraceptives the main — contraceptive activity belongs to gestagen, while estrogen performs an auxiliary function of menstrual cycle control. In medications used for therapy during menopause the main active substance is estrogen. Progestin provides prevention of endometrial hyperplasia. Despite the intensive search for optimal effective and safe schemes of combined hormonal drugs, the risk of thrombotic complications in patients using them both for therapeutic purposes and as contraception remains high. The article provides clinical observations illustrating the administration of hormonal therapy to women is reasonable to be discussed and agreed with cardiologists and/or general practitioners, and the patients would be informed about possible cardiovascular complications of such therapy for an adequate selfcontrol.

Key words: combined oral contraceptives, estrogen hormone therapy, gestagen, hypercoagulation, thromboembolism.

For citation: Gorlova IA, Omelchenko MYu, Sokolova LA, et al. Thromboembolic complications of hormonal therapy in women. Position of cardiologist. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020;7(4): 6-11. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-6-11

Список сокращений: АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ВТЭ — венозные тромбоэмболии, ГП — гормональные препараты, КОК — комбинированный оральные контрацептив, МНО — международное нормализованное отношение, ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГВ — тромбоз глубоких вен, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ТЭО — тромбоэмболические осложнения.

Сохраняющаяся высокая инвалидизация и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) связаны, главным образом, с развитием тромботических осложнений. Признано, что оба вида тромбоза, лежащие в основе острых сер-

дечно-сосудистых событий (артериальный и венозный) имеют много общего в происхождении, но отличаются по патофизиологии и последствиями [1–4]. Тромботическая обструкция артерий приводит к острой ишемии тканей с развитием некроза, наиболее значимыми и частыми клиническими вариантами которого являются инфаркт миокарда и инсульт. Венозный тромбоз проявляется такими осложнениями, как тромбоз глубоких вен (ТГВ) и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА). Известно, что смертность от ССЗ, независимо от пола, увеличивается с возрастом, и у женщин репродуктивного периода жизни абсолютный риск фатальных тромботических осложнений низок. Среди факторов, увеличивающих их риск в этой молодой популяции, существенное место отводится приему

лекарственных препаратов, содержащих половые гормоны. Со времени появления первого комбинированного орального контрацептива (КОК), накопленные клинические данные свидетельствуют о высоком риске тромбоэмболических осложнений (ТЭО) у женщин, принимающих эти средства [5].

Артериальные и венозные осложнения при использовании гормональных препаратов (ГП) имеют разные механизмы развития и клиническую значимость. Артериальные тромботические осложнения ассоциируются главным образом с факторами риска возникновения и прогрессирования атеросклероза: дислипидемией, артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением, курением и др. [6]. Если частота артериальных осложнений связывается с метаболическими эффектами препаратов, то вероятность развития венозных осложнений в большей степени зависит от влияния ГП на гемостаз [4, 7]. В обоих случаях принципиальное значение имеют сопутствующие факторы риска у пациентки, выявление которых позволяет существенно снизить распространенность побочных эффектов ГП. В частности, это касается влияния курения на риск развития артериального тромбоза у женщин, принимающих ГП, в зависимости от возраста. У некурящих женщин в возрасте до 35 лет на протяжении года возможен один смертельный случай от сосудистой катастрофы на 1 000 700 пациенток, принимающих КОК (0,06 случая на 100 000 женщин/лет. Среди курящих, не пользующихся КОК, этот риск выше в 29 раз. Женщины старше 35 лет также имеют повышенный риск — один вероятный случай тромбоза на 33 000 женщин/лет. Но реальное повышение опасности наблюдается при сочетании факторов возраста и курения: риск тромбоза в такой ситуации увеличивается до одного случая на 5150 женщин/лет [1, 2, 8].

Артериальные осложнения чаще встречаются в постменопаузальном возрасте, тогда как частота венозных осложнений высока как у женщин, использующих КОК, так и у получающих менопаузальную гормональную терапию. Патогенез венозных тромбоэмболий традиционно обсуждается с позиции теории Вирхова [выделения триады факторов, объединенных его именем: замедление тока крови, изменение сосудистой стенки (дисфункция эндотелия) и усиление свертывания крови] [9]. Прием оральных контрацептивов, как и заместительная гормонотерапия, расцениваются в числе факторов, определяющих умеренную степень риска венозных тромбоэмболий (ВТЭ), характеризующуюся отношением шансов 2:9 [9, 10].

В современном лекарственном арсенале отсутствуют ГП, обеспечивающие снижение кардиова-

скулярного риска. Так, при применении ГП последних поколений продемонстрировано уменьшение частоты артериальных тромботических осложнений, но при этом отмечался более высокий риск венозной тромбоэмболии. Все комбинированные ГП увеличивают риск ВТЭ [11], которая является основным побочным эффектом современных ГП [12]. Половые гормональные средства вызывают значительные изменения уровней белков коагуляционного, антикоагуляционного и фибринолитического каскада. Спонтанное патологическое тромбообразование связано с избыточной активацией системы гемостаза. При этом артериальный тромбоз главным образом ассоциируется с повышением агрегации тромбоцитов, в меньшей степени — с нарушениями коагуляционной системы крови [2]. У женщин, принимающих ГП, даже при развитии инфаркта миокарда процессы атеросклероза бывают выражены незначительно, и тромбоз коронарных сосудов (артериальный тромбоз) возможен при отсутствии значимых атеросклеротических поражений [9, 13]. Отмечено, что женщинам с преждевременной или ранней менопаузой (до 42 лет) (спонтанной или хирургической) свойственен удвоенный риск возникновения тромботических осложнений — ишемического инсульта, инфаркта миокарда, в отличие от женщин с более поздней менопаузой [14]. В опубликованном в 2016 году метаанализе 32 исследований, обобщившем 310 329 наблюдений, взаимосвязь ранней менопаузы с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и высокой смертностью на ее фоне нашла убедительное подтверждение [15].

В качестве примера приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациентка Х., 48 лет, обратилась 21.09.2017 в удовлетворительном состоянии с целью уточнения дальнейшей врачебной тактики.

С юности отмечала повышение АД; в настоящее время АД контролируется на уровне 120/80 мм рт. ст. 14.03.2017 без предшествующей стенокардии возник острый коронарный синдром, констатирован проникающий инфаркт миокарда переднебоковой стенки левого желудочка. При выполнении коронарной ангиографии 14.03.2017 выявлена тромботическая окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) без стенозов в других коронарных артериях. Одномоментно выполнена тромбоаспирация, ангиопластика (РТСА) со стентированием ПМЖА. Проводимая терапия: тикагрелор 90 мг × 2 раза, ацетилсалициловая кислота 100 мг, бисопролол 2,5 мг, пантопразол 40 мг, спиронолактон 25 мг, аторвастатин 40 мг, периндоприл 2,5 мг (заменен на кандесартан 4 мг в связи с появлением кашля).

Гинекологический анамнез: 4 беременности (одна искусственно прерванная, в двух случаях самопроизвольное прерывание беременности в сроки 13 недель и 30 недель, причина не выяснена, одни роды двойней естественным путем). Менопауза с 35 лет, с этого времени получала ГП — препарат Диане 35 (2 мг ципротерона ацетата и 0,035 мг этинилэстрадиола) до августа 2016 года, когда была переведена на дюфастон (дидрогестерон — производное прогестерона). Вредные привычки — курила до 14.03.2017.

Наследственность: у отца тромбозы глубоких вен нижних конечностей, умер в 54 года от инфаркта миокарда. Трудовая деятельность связана с эмоциональным перенапряжением.

Объективно: состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Избыточного питания (рост 162 см, вес 85 кг, ИМТ 32,44 кг/м²). Кожные покровы, видимые слизистые чистые. Сердечно-сосудистая система: пульс 72 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление: 115/70 мм рт. ст. Тоны сердца приглушены. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край умеренной плотности, поверхность гладкая. Селезенка не увеличена.

Данные обследования: ОХС 3,71 ммоль/л; ЛПОНП 0,35 ммоль/л; ЛПНП 2,01 ммоль/л; ЛПВП 1,35 ммоль/л; ТГ 1,17 ммоль/л; глюкоза 5,35 ммоль/л; креатинин 63,2 мкмоль/л; СКФ 93 мл/мин/1,73 м²; АЛТ 10,2 Ед/л; АСТ 16,2 Ед/л.

ЭКГ 11.09.2017: ритм синусовый, ЧСС 68 уд/мин. Очаговые изменения переднебоковой стенки.

Эхокардиография 22.11.2017: ЛП 38 мм; КДР ЛЖ 53 мм; КДО ЛЖ 113 мл; КСО 51 мл; УО 62 мл; ИММЛЖ 126 г/м²; ПЖ 26 мм; рЛА 29,8 мм рт. ст., ФВ 55 % (по Симпсону). Акинезия верхушки и верхушечных сегментов циркулярно, срединного и базального сегментов передней стенки ЛЖ.

Таким образом, у женщины 48 лет с отягощенной наследственностью, множественными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений при приеме ГП на фоне ранней менопаузы развился острый инфаркт миокарда тромботической природы без значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Роль компонентов ГП зависит от цели их применения [16]. У контрацептивных препаратов основной контрацептивной активностью обладает гестаген, а эстроген выполняет вспомогательную функцию контроля менструального цикла. В препаратах, используемых для терапии в период менопаузы, основным активным веществом является эстроген. Прогестин при этом обеспечивает профилактику гиперплазии эндометрия.

ВТЭ, связанная с применением КОК, редко встречается у молодых женщин, тем не менее тяжелые клинические последствия требуют особого внимания к данной проблеме.

Под нашим наблюдением находилась пациентка Б., 23 года, обратившаяся к кардиологу в связи с появлением приступов учащенного сердцебиения. Из анамнеза заболевания известно, что с ноября 2017 года после консультации гинеколога, в связи с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи, начала прием низкодозированного комбинированного препарата Ярина (этинилэстрадиол 30 мкг + дроспиренон 3 мг). С этого времени отмечает повышение АД до 149/94 мм рт. ст., судороги в икроножных мышцах, ощущение сердцебиения. По рекомендации гинеколога проведено дополнительное обследование: при биохимическом анализе крови выявлено повышение D-димера до 2,05 мкг FEU/мл (норма 0,00–0,55), фибриногена до 4,34 г/л (норма 1,8–3,5). Анти-тромбин III, АЧТВ, МНО — в пределах нормальных значений. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием 02.02.2018 диагностирован тромбоз в сегментарной ветви А6 левой легочной артерии. При ультразвуковом дуплексном сканировании с цветным доплеровским картированием магистральных вен нижних конечностей 02.02.2018 убедительных признаков текущего или перенесенного тромбоза магистральных вен не выявлено. Для исключения антифосфолипидного синдрома проведены иммуноферментные реакции: определены антинуклеарный фактор на HEp-2-клетках, IgG антитела к β 2-гликопротеину и к кардиолипину, IgM — результаты отрицательные.

При объективном обследовании: состояние удовлетворительное. Несколько избыточного питания (при росте 170 см, вес 75 кг, ИМТ 26,0 кг/м²). Сердечно-сосудистая система: пульс 68 уд/мин, ритмичный. Артериальное давление 110/70 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, чистые. Дыхание везикулярное. Живот при поверхностной пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край умеренной плотности, поверхность печени гладкая. Селезенка не увеличена.

Таким образом, наиболее вероятной причиной развития ТЭЛА у пациентки 23 лет явился прием ГП, назначенных в связи с нарушением менструального цикла.

Учитывая сохраняющийся высокий риск ТЭО при приеме КОК у женщин, продолжают интен-

сивные разработки новых схем и методик приема ГП. Со времени начала их внедрения в клиническую практику прошло почти полвека. Гормональная контрацепция развивалась в трех основных направлениях: снижение дозы эстрогенного компонента (этинилэстрадиола), поиск новых высокоселективных прогестагенов, разработка и усовершенствование режимов приема КОК. Обнаружение прямой зависимости риска развития как артериальных, так и венозных ТЭО от дозы эстрогенов определило переход к использованию низкодозовых препаратов. В случаях возникновения в этих условиях ТЭО должна предполагаться вероятность наличия у женщин генетической предрасположенности (тромбофилии), антифосфолипидного синдрома, гипергомоцистеинемии, что требует выполнения специальных исследований [17].

Переход с высокодозированных на низкодозированные содержания эстрогенного компонента ГП привел к существенному уменьшению тромботического потенциала КОК, определившего снижение на 75 % частоты венозных тромбозов [8, 17].

Риск развития ВТЭ при приеме гормональных препаратов в первую очередь обязан вазодилатирующему эффекту эстрогенов, сопровождающемуся замедлением венозного кровотока [18]. При этом под влиянием эстрогенов наблюдается увеличение концентрации VIII фактора свертываемости крови, снижение уровней естественного ингибитора коагуляции — антитромбина III, собственного тромболитического компонента протеина С и усиление образования тромбина, что в итоге ведет к увеличению эндогенного тромбинового потенциала [19]. Наибольший риск развития ВТЭ-осложнений связывается с использованием конъюгированного лошадиного эстрогена и более высоких доз эстрадиола. Снижение дозы эстрогенного компонента ГП позволило уменьшить риск развития побочных реакций, а главное ТЭО.

Тем не менее полностью нивелировать риск тромбозов снижением дозы этинилэстрадиола не удалось. Относительный риск артериального тромбоза при использовании низкодозированных КОК (30–40 мкг этинилэстрадиола) в популяции женщин от 15 до 49 лет остается повышенным в 1,5–2 раза [1]. Использование КОК, содержащих аналоги натурального эстрадиола (17 β -эстрадиола), сопровождается меньшими изменениями гемостаза по сравнению с препаратами, в состав которых входит этинилэстрадиол. Однако и при использовании этих низкодозовых комбинаций ГП сохраняется риск развития тромботических осложнений. В качестве примера приводим следующее наблюдение.

Пациентка Ж., 28 лет, обратилась для уточнения диагноза. Жалоб на момент осмотра не предъявляла. Известно, что в марте 2016 года на фоне полного благополучия перенесла ТЭЛА, инфаркт-пневмонию S8 правого лёгкого. При обследовании в стационаре выявлен флеботромбоз илеофemorального сегмента слева, в связи с чем получает ривароксабан в дозе 20 мг. Хронические заболевания, вредные привычки отрицает. Наследственность не отягощена. В течение 4 лет принимает низкодозированный монофазный пероральный эстроген-гестагенный контрацептивный препарат Ярина. При обследовании был исключен антифосфолипидный синдром как возможная причина ТЭЛА.

Таким образом, развитие флеботромбоза и ТЭЛА у женщины 28 лет связано с длительным приемом низкодозового КОК с целью контрацепции.

Что касается перспективности еще одного направления разработки наиболее безопасных КОК — поиска новых высокоселективных прогестагенов, то возможность влияния прогестагенного компонента на риск тромбозов вызывает много споров. Противоречивые данные о влиянии гестагенов на гемостаз связаны, прежде всего, с тем, что группа этих препаратов неоднородна. Гестаген кроме собственного рецептора может связываться и влиять на работу «родственных» рецепторов — андрогенного, глюкокортикоидного и минералокортикоидного, оказывая как агонистическое, так и антагонистическое действие [13, 20]. Перечисленные свойства могут отражаться на эффектах прогестина на коагуляцию. Гестагены III–IV поколения [III — гестоден, дезогестрел, норгестимат, IV (новые) — дросперинон] оказались более тромбогенными по сравнению с препаратами ранних поколений (левоноргестрел). Кроме того, недостаточно изучены эффекты прогестинов в отношении сосудистой стенки, то есть компонента, вносящего значительный вклад в формирование риска артериального тромбоза.

Таким образом, несмотря на интенсивные поиски оптимальных, эффективных и безопасных схем применения комбинированных ГП, риск тромботических осложнений у пациенток, использующих эти средства как в лечебных целях, так и в качестве КОК, по-прежнему остается высоким. Приведенные нами клинические наблюдения свидетельствуют о том, что возможность применения такого рода средств должна обсуждаться и согласовываться с участием кардиологов, врачей общей практики. При сборе анамнеза у женщин необходимо уточнение факта возможного приема гормональных препаратов, так как сами пациенты часто не информированы в отношении возможных кар-

диоваскулярных осложнений такой терапии и не сообщают об этом кардиологам и врачам общей практики. Поэтому при решении вопроса о приеме ГП пациентка нуждается в обязательном детальном ознакомлении с возможными рисками и угрозами здоровью.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Shishkova VN. Modern oral contraception and risk of thrombosis. Zhurnal mezhdunarodnoj mediciny=Journal of the international medicine. 2013;1(2):56–61. In Russian [Шишкова В.Н. Современная оральная контрацепция и риск тромбозов. Журнал международной медицины. 2013;1(2):56–61].
- Cagnacci A. Hormonal contraception: venous and arterial disease. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2017;22(3): 191–199.
- Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular triats, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol. 2016;1(7):767–776.
- Kuznetsova IV, Sukhanova GA. Contraception and risk of arterial thrombosis. RMZh. Mother and child. 2013;23(21):1128–1133. In Russian [Кузнецова И.В., Суханова Г.А. Контрацепция и риск артериального тромбоза. РМЖ. Мать и дитя. 2013;23(21):1128–1133].
- van Hylckama Vlieg A, Middeldorp S. Hormone therapies and venous thromboembolism: where are we now? J. Thromb. Haemost. 2011;9(2):257–266.
- Barsoum MK, Heit JA, Ashrani AA, et al. Is progestin an independent risk factor for incident venous thromboembolism? A population-based case-control study. Thromb. Res. 2010;126(5):373–378.
- Stocco B, Fumagalli HF, Franceschini SA, et al. Comparative study of the effects of combined oral contraceptives in hemostatic variables: an observational preliminary study. Medicine. 2015; 94(4): e385.
- Scarabin P-Y. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Front. Horm. Res. 2014; 43: 21–32.
- Siegerink B, Maino A, Algra A, et al. Hypercoagulability and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke in young women. J. Thromb. Haemost. 2015; 13(9): 1568–1575.
- Anderson Jr FA, Spenser FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation. 2003;107 (23 Suppl 1): I9–16.
- Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. Effects on hemostasis. Expert. Rev. Clin. Pharmacol. 2017; 10(10): 1129–1144.
- Canonico M. Hormone therapy and risk of venous thromboembolism among postmenopausal women. Maturitas. 2015; 82(3): 304–307.
- Africander D, Verhoog N, Hapgood JP. Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. Steroids. 2011; 76(7): 636–652.
- Atsma F, Bartelink M-LEL, Grobbee DE, et al. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause. 2006; 13(2): 265–279.
- Kuznetsov MR, Papysheva OV. Menopausal hormone therapy and venous thromboembolic complications: what is the relationship? Doctor.Py. 2019;11(166):68–73. [Кузнецов М.Р., Папышева О.В. Менопаузальная гормональная терапия и венозные тромбоэмболические осложнения: какова взаимосвязь? Доктор.Ру. 2019;11(166):68–73].
- Palacios S, Mejía A. Progestogen safety and tolerance in hormonal replacement therapy. Expert. Opin. Drug Saf. 2016;15(11):1515–1525.
- Lidegaard Ø. Severely biased review of studies assessing the risk of venous thrombosis in users of drospirenone-containing oral contraceptives. BJOG. 2018; 125(8): 929–931.
- Salobir BG, Keber I, Vrabic L. A randomized, placebo-controlled trial of the effects of continuous combined hormone replacement therapy on coagulation and fibrinolytic systems in healthy postmenopausal women. Fertil. Steril. 2002; 78(6): 1178–1183.
- Ceballos C, Ribes C, Amado JA, et al. Venous endothelial function in postmenopausal women who are receiving long-term estrogen and progestagen therapy. Fertil. Steril. 2000;74(2):268–273.
- Regidor PA, Colli E, Schindler AE. Drospirenone as estrogen-free pill and hemostasis: coagulatory study results comparing a novel 4 mg formulation in a 24 + 4 cycle with desogestrel 75 µg per day. Gynecol. Endocrinol. 2016;32(9):749–751.

Информация об авторах:

Горлова Ирина Александровна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Омельченко Марина Юрьевна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соколова Людмила Андреевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бондаренко Борис Борисович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИЛ профилактической кардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Gorlova Irina A., PhD, Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Omelchenko Marina Yu., PhD, Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Sokolova Lyudmila A., Dr. Sci., Professor, Leading Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre;

Bondarenko Boris B., Dr. Sci., Professor, Chief Research Associate, Department of Preventive Cardiology, Almazov National Medical Research Centre.

СВЯЗЬ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И СОСУДИСТОГО СТАРЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ ПОПУЛЯЦИОННОЙ ВЫБОРКИ ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Паскарь Н. А., Парижская Е. Н., Ротарь О. П.,
Бояринова М. А., Ерина А. М., Алиева А. С., Колесова Е. П.,
Могучая Е. В., Конради А. О.

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

Контактная информация:
Паскарь Надежда Андреевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: paskar_na@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 21.05.2020
и принята к печати 15.08.2020.

Резюме

Актуальность. Диета и питание могут благоприятно модулировать артериальные функции при сосудистом старении, в связи с чем продолжается поиск их взаимосвязи. **Цель исследования.** Изучение связи пищевого поведения с маркерами раннего сосудистого старения у пациентов с предгипертензией и артериальной гипертензией. **Материалы и методы.** Анкетированы респонденты из популяционной выборки эпидемиологического наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ. Было отобрано 477 анкет для последующего анализа пищевых привычек респондентов и распространенности среди них раннего сосудистого старения. Критериями включения служили: возраст старше 40 лет для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE и ASCORE; отсутствие критериев высокого и очень высокого риска по шкале SCORE. Использован стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных и валидизированных международных методик, имеющий 12 модулей. В ответах респондентов анализировалось количество и кратность потребления поваренной соли, сахара, животных жиров, мяса и мясных переработанных продуктов, овощей и фруктов, птицы и рыбы. У всех респондентов был оценен расчетный сосудистый возраст по шкале ASCORE. **Результаты.** Всего проанализированы ответы по пищевому поведению у 295 женщин и 182 мужчин в возрасте от 40 до 65 лет, расчетный сосудистый возраст (ASCORE) составил $55,5 \pm 9,6$ года. Для респондентов со здоровым сосудистым старением по сравнению с респондентами с преждевременным сосудистым старением характерно употребление значительно меньшего количества соли (57,2 против 70,6 %), колбасных изделий (не потребляют 44,1 против 27 %) и большее потребление мяса птицы (44,1 против 13,9 %), молочных продуктов (73,6 против 41,4 %) и свежих овощей/фруктов (88,2 против 58 %). В группе лиц со здоровым сосудистым старением наблюдался более высокий уровень ежедневного потребления сладостей (55,9 против 30,5 %). **Заключение.** По результатам анкетирования популяционной выборки можно предположить наличие связи особенностей пищевого паттерна с сосудистым старением. Экспресс-оценка пищевого поведения и расчет сосудистого возраста могут быть использованы в амбулаторно-поликлинической практике при профилактическом консультировании.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, опрос респондентов, пищевое поведение, раннее сосудистое старение, сердечно-сосудистые осложнения, стратификация риска.

Для цитирования: Паскарь Н.А., Парижская Е.Н., Ротарь О.П. и др. Связь пищевого поведения и сосудистого старения на примере популяционной выборки жителей Санкт-Петербурга. Трансляционная медицина. 2020;7(4):12-20. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-12-20

THE RELATIONSHIP OF FOOD BEHAVIOR AND VASCULAR AGING ON THE EXAMPLE OF A POPULATION SELECTION OF RESIDENTS OF ST. PETERSBURG

Paskar N. A., Parizhskaya E. N., Rotar O. P., Boyarinova M. A., Erina A. M., Alieva A. S., Kolesova E. P., Mogychaya E. V., Konradi A. O.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Paskar Nadejda A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: paskar_na@almazovcentre.ru

Received 21 May 2020; accepted 15 August 2020.

Abstract

Background. Diet and nutrition can favorably modulate arterial function during vascular aging, and therefore the search for their relationship is important. **Objective.** To study the relationship between eating behavior and markers of early vascular aging in patients with prehypertension and arterial hypertension. **Design and methods.** The respondents from the population sample of the epidemiological observational study ESSE-RF were questioned. 477 questionnaires were selected for further analysis of the respondents' eating habits and the prevalence of early vascular aging among them. Inclusion criteria were age over 40 years to assess the risk of developing cardiovascular complications using the SCORE and ASCORE scales; lack of criteria for high and very high risk on the SCORE scale. A standard questionnaire was used, developed on the basis of adapted and validated international methods, with 12 modules. In the answers of the respondents, the amount and frequency of consumption of table salt, sugar, animal fats, meat and processed meat products, vegetables and fruits, poultry and fish were analyzed. The estimated vascular age of all respondents was assessed using the ASCORE scale. **Results.** In total, the responses on eating behavior were analyzed in 295 women and 182 men aged 40 to 65 years; the estimated vascular age (ASCORE) was 55.5 ± 9.6 years. For respondents with healthy vascular aging, compared to respondents with premature vascular aging, significantly less salt (57.2% versus 70.6%), sausages (44.1% versus 27%) and higher consumption of poultry meat are typical (44.1% versus 13.9%), dairy products (73.6% versus 41.4%) and fresh vegetables / fruits (88.2% versus 58%). The group of people with healthy vascular aging showed a higher level of daily consumption of sweets (55.9% versus 30.5%). **Conclusion.** Based on the results of a questionnaire survey of the population sample, it can be assumed that there is a connection between the peculiarities of the food pattern and vascular aging. Express assessment of eating behavior and calculation of vascular age can be used in outpatient practice for preventive counseling.

Key words: arterial hypertension, cardiovascular complications, early vascular aging, eating behavior, stratification of the risk, survey of respondents.

For citation: Paskar NA, Parizhskaya EN, Rotar OP, et al. The relationship of food behavior and vascular aging on the example of a population selection of residents of St. Petersburg. Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2020;7(4):12-20. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-12-20

Список сокращений: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление, ЗСС — здоровое сосудистое старение, НСС — нормальное сосудистое старение, ПСС — преждевременное сосудистое старение, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет,

СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) относится к наиболее частым заболеваниям сердечно-сосудистой системы и становится все более актуаль-

ной проблемой общественного здравоохранения. По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность АГ в российской популяции достигает 45 % и увеличивается по мере старения населения [1]. Увеличение распространенности АГ вносит неимоверный вклад в рост смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Так, в 2015 году около 10 млн смертельных случаев были ассоциированы с АГ, тогда как с ишемической болезнью сердца — 4,9 млн, а с инсультом — 3,5 млн [2]. С увеличением возраста наблюдается артериальная дисфункция, характеризующаяся повышенной артериальной жесткостью и нарушением функции эндотелия артерий и являющаяся ключевым предшественником сердечно-сосудистых заболеваний. На сегодняшний день доступны новые технологии, позволяющие проводить неинвазивную оценку различных биомеханических и биологических аспектов старения артерий. Патолофизиологической моделью изучения изменений сосудистой стенки у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями послужила теория «раннего сосудистого старения». В 2009 году шведский исследователь Peter Nilsson предложил теорию «раннего сосудистого старения», представляющую собой новую патолофизиологическую модель изучения преждевременных изменений сосудистой стенки у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [3]. Одним из способов оценки состояния стенки артерий является концепция «сосудистого возраста», которая представляет собой способ выражения риска сердечно-сосудистых осложнений в годах [4]. Продолжается поиск оптимального способа оценки сосудистого возраста, в настоящее время используются расчетные и инструментальные способы.

Известно, что несбалансированный рацион питания (избыточное потребление соли, сахара, жира, переработанных мясных продуктов и вместе с тем недостаточное потребление овощей и фруктов) ведет к высокой распространенности хронических неинфекционных заболеваний. Также существуют убедительные клинические и трансляционные данные в поддержку диетических подходов с ограничением энергетической ценности продуктов для здорового артериального старения. Данные литературы последних лет все более шире освещают вопросы связи пищевого поведения и преждевременного старения сосудов. Обсуждается значение традиционной средиземноморской диеты и DASH-диеты, при соблюдении которых наблюдается улучшение функции эндотелия и снижение артериальной ригидности в определенных группах населения [5–8]. Данные свидетельствуют о том,

что основными общими факторами в этих рационах могут служить необработанные растительные продукты и источники жира (например, оливковое масло и орехи в отличие от мяса и молочных продуктов) [9]. Точно так же существует теория, что вегетарианские диеты защищают от некоторых проявлений артериального старения у людей среднего и старшего возраста, которые наиболее подвержены сердечно-сосудистым заболеваниям [10]. Доклинические исследования свидетельствуют о том, что «западная» диета (с высоким содержанием жира и сахара) повышает жесткость артерий и снижает функцию эндотелия с возрастом [11]. Современные исследования, касающиеся кишечного микробиома, также связаны с изучением модуляторов артериальной функции [12].

Цель исследования состояла в изучении связи пищевого поведения с маркерами раннего сосудистого старения у пациентов с предгипертензией и артериальной гипертензией.

Материалы и методы

Анкетирование и комплексное клиничко-лабораторное обследование было проведено в популяционной выборке жителей Санкт-Петербурга в рамках эпидемиологического наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ в 2012–2013 годы. Всеми участниками подписано информированное согласие. Научно-исследовательская работа была одобрена локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. Из лабораторных показателей проведено определение липидного спектра, глюкозы, креатинина сыворотки крови («Architect 8000», Abbott, США; «Cobas INTEGRA 400 plus» Roche, Германия) [13].

В данный анализ вошли 477 респондентов с предгипертензией и артериальной гипертензией без критериев высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Критериями включения служили следующие параметры: возраст старше 40 лет для оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE и ASCORE; отсутствие критериев высокого и очень высокого риска по шкале SCORE: сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин, артериальное давление (АД) более 180 мм рт. ст., общий холестерин более 8 ммоль/л; отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт в анамнезе. Критериями сахарного диабета были следующие показатели: наличие СД со слов пациента, уровень глюкозы в сыворотке крови $\geq 7,0$

ммоль/л или сахароснижающая терапия. По формуле СКД-ЕР рассчитывали СКФ в мл/мин. Курящие в настоящее время или отказавшиеся от курения менее года назад были определены как лица, потребляющие табак.

В положении сидя после 5-минутного отдыха АД измеряли на правой руке обследуемого автоматическим тонометром Omron (Япония). Уровень АД измеряли по стандартной методике дважды с интервалом 1—2 мин; при анализе учитывали среднее из двух измерений. Вопросник также включал информацию об осведомленности пациента о наличии АГ. Определяли высокое нормальное АД — в диапазоне систолического АД (САД) от 130 до 139 мм рт. ст. и/или диастолического АД (ДАД) от 85 до 89 мм рт. ст. в соответствии с Клиническими рекомендациями по ведению пациентов с артериальной гипертензией у взрослых, 2020 год [14].

Раннее сосудистое старение было определено с помощью расчетного метода ASCORE [15]. Для оценки риска по этой шкале использованы следующие показатели: возраст и пол пациента, уровень АД и результаты биохимических показателей крови (глюкоза натощак, креатинин, общий холестерин, липопротеиды высокой плотности), информация о наличии СД, приеме антигипертензивной терапии и данные о потреблении табака.

Использован стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных и валидизированных международных методик, включающий в себя 12 модулей. Анкеты содержали ответы респондентов, касающиеся их пищевых привычек.

В анкете был представлен перечень продуктов питания с выбором ответов с кратностью потребления от «ежедневного», «не употребляю» до «1–2 раза/неделю», а также других характеристик. Включено было потребление поваренной соли, сладостей и сахара, жирных продуктов, включающих растительные и животные жиры, мяса и мясных переработанных продуктов (колбасы), овощей и фруктов, птицы и рыбы. Для учета избыточного потребления отдельных продуктов питания, таких как поваренной соли, сладостей (конфеты, варенье, печенье и другие), потребления жира, свежих овощей и фруктов в соответствии с кратностью потребления использована следующая характеристика. Так, потребление соли считалось избыточным у лиц, которые досаливали уже приготовленную пищу и/или более одного раза в день употребляли соленья; ежедневное потребление свежих овощей и фруктов считалось достаточным, более редкое (от «не употребляю» до «1–2 раза/неделю») считалось недостаточным; ежедневное потребление сладостей считалось избыточным, более редкое (от «не употребляю» до «1–2 раза/неделю») считалось нормальным; избыточным потребление жира считалось при выборе животных жиров в качестве приоритетного компонента для приготовления пищи и употребления с хлебом.

Статистический анализ данных осуществлен с использованием программы IBM SPSS Statistics 17.0. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение, абсолютное число (и процент). Для анализа качественных величин исполь-

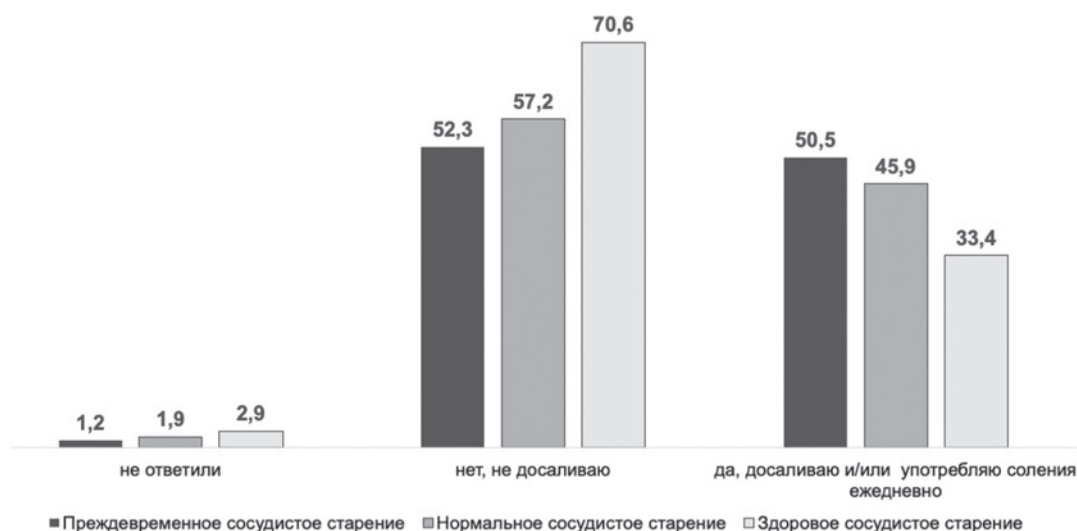


Рис. 1. Распределение ответов респондентов по данным анкетирования по употреблению поваренной соли в зависимости от сосудистого возраста (результаты представлены в виде процента по употреблению поваренной соли по результатам опроса у лиц со здоровым, нормальным и преждевременным старением по шкале ASCORE)

Таблица. Клинико-лабораторная характеристика респондентов с расчетом среднего сосудистого возраста (ASCORE)

Показатель	Всего (n = 477)	Группа 1 (n = 34)	Группа 2 (n = 269)	Группа 3 (n = 174)	p
Возраст, годы	52,5 ± 6,2	50,3 ± 5,2	51,5 ± 6,1	54,5 ± 6,2	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3} > 0,1$ $p_{2-3} > 0,1$
Предгипертензия, абс. (%)	158 (33,1)	13 (38,2)*	113 (42,0)*	32 (18,4)	$p_{1-2} = 0,78$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,05$
АГ, абс. (%)	319 (66,9)	21 (61,8)	156 (57,9)*	142 (81,6)	$p_{1-2} = 0,81$ $p_{1-3} = 0,2$ $p_{2-3} < 0,05$
Антигипертензивная терапия, абс. (%)	182 (38,2)	13 (38,2)	97 (36,1)	72 (41,4)	$p_{1-2} = 0,76$ $p_{1-3} = 0,77$ $p_{2-3} = 0,3$
Курят в настоящий момент, абс. (%)	123 (25,7)	1 (2,9)*	50 (18,6)*	72 (41,4)	$p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} < 0,0001$
ИМТ, кг/м ²	28,8 ± 4,9	27,8 ± 5,3	29,0 ± 5,3	28,8 ± 4,4	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3} > 0,1$ $p_{2-3} > 0,1$
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , абс. (%)	171 (35,8)	13 (38,2)	102 (37,9)	56 (32,2)	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,5$ $p_{2-3} = 0,32$
Окружность талии ≥ 80 см у женщин и ≥ 94 см у мужчин, абс. (%)	335 (70,2)	20 (58,8)*	194 (72,1)	121 (69,5)	$p_{1-2} = 0,40$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,70$
Общий холестерин > 4,9 ммоль/л, абс. (%)	373 (78,2)	19 (55,9)	206 (76,6)	148 (83,3)	$p_{1-2} = 0,20$ $p_{1-3} > 0,05$ $p_{2-3} = 0,32$
ЛНП > 3,0 ммоль/л, абс. (%)	368 (77,3)	16 (47,1)*	206 (76,6)	146 (83,9)	$p_{1-2} = 0,06$ $p_{1-3} < 0,05$ $p_{2-3} = 0,40$
ЛВП у мужчин < 1,0 и у женщин < 1,2 ммоль/л, абс. (%)	109 (22,9)	8 (23,5)	67 (24,9)	34 (19,5)	$p_{1-2} = 1,0$ $p_{1-3} = 0,70$ $p_{2-3} = 0,22$
Триглицериды > 1,7 ммоль/л, n (%)	159 (33,8)	7 (20,6)	81 (30,1)	71 (40,8)	$p_{1-2} = 0,31$ $p_{1-3} = 0,06$ $p_{2-3} = 0,06$
Глюкоза, ммоль/л	5,3 ± 0,98	5,2 ± 0,6	5,3 ± 1,1	5,5 ± 0,9	$p_{1-2} > 0,1$ $p_{1-3} > 0,1$ $p_{2-3} > 0,1$

Примечания: АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, * — статистически значимые различия.

зовались непараметрические критерии согласия. В частности, использовался критерий Пирсона «хи квадрат». Достоверными, статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ по пищевому поведению было подвержено 477 анкетированных респондентов, средний паспортный возраст составил $52,5 \pm 6,2$ года, из

них большинство женщин — 295 (61,8 %), мужчин — 182 (38,2 %). Средний расчетный сосудистый возраст (ASCORE) составил $55,5 \pm 9,6$ года. По результатам расчета среднего сосудистого возраста (ASCORE) были сформированы 3 группы респондентов: группа 1 [сосудистый возраст по шкале ASCORE был ниже паспортного, условно были обозначены как здоровое сосудистое старение (ЗСС)] — 34 пациента; группа 2 [сосудистый возраст совпал с паспортным возрастом, условно были обозначены как нормальное сосудистое старение (НСС)] — 269 пациентов; группа 3 [сосудистый возраст был выше паспортного, условно были обозначены как преждевременное сосудистое старение (ПСС)] — 174 пациента. Клинико-лабораторная характеристика трех групп респондентов представлена в таблице.

Потребление поваренной соли (по данным анкетирования)

По результатам вопросника, большинство респондентов со здоровым сосудистым старением (70,6 %) не досаливают пищу, что статистически значимо отличалось ($p < 0,05$) от респондентов с нормальным сосудистым старением (57,2 %). У респондентов с преждевременным сосудистым старением в 50,5 % случаев наблюдалось избыточное потребление соли, что значимо отличалось ($p < 0,05$) от пациентов со здоровым сосудистым старением (33,4 %) (рис. 1).

Потребление птицы, мясных, рыбных и колбасных продуктов питания в ежедневном рационе (по данным анкетирования)

По данным опросника, при здоровом сосудистом старении достаточное потребление птицы отмечено в 44,1 %, что было статистически значимо выше по сравнению с респондентами с преждевременным сосудистым старением (13,9 %) ($p = 0,006$). Кроме того, лица со здоровым сосудистым старением не употребляют колбасные продукты в 44,1 % случаях по сравнению с респондентами с ПСС (27 %) ($p < 0,05$). Также наблюдалась положительная тенденция по отношению включения в пищевой режим рыбы у участников с ЗСС, однако значимой статистической разницы не получено. Среди ответов по употреблению мяса достоверной статистической разницы также не было получено (рис. 2).

Потребление овощей и фруктов, животных жиров, молока и сладостей в ежедневном рационе (по данным анкетирования)

У лиц со здоровым сосудистым старением, по сравнению с респондентами с преждевременным сосудистым старением, были значимо выше доля ежедневного употребления овощей и фруктов (88,2 против 58 %, $p = 0,03$) и доля употребления молочных продуктов (73,6 против 41,4 % соответственно, $p = 0,01$). Среди ответов по употреблению животных жиров с кашей и хлебом значимой статистической разницы также не было получено.

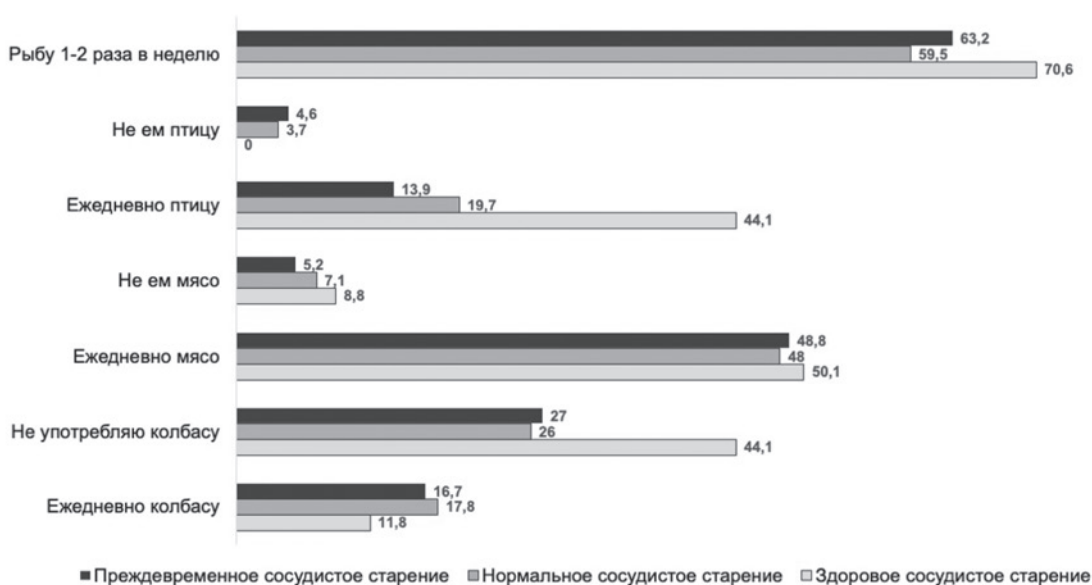


Рис. 2. Распределение потребления птицы, мясных, рыбных и колбасных продуктов питания при ежедневном употреблении (по данным анкетирования) в зависимости от сосудистого возраста (результаты представлены в виде процента по употреблению птицы, мясных, рыбных и колбасных продуктов по результатам опроса у лиц со здоровым, нормальным и преждевременным старением по шкале ASCORE)

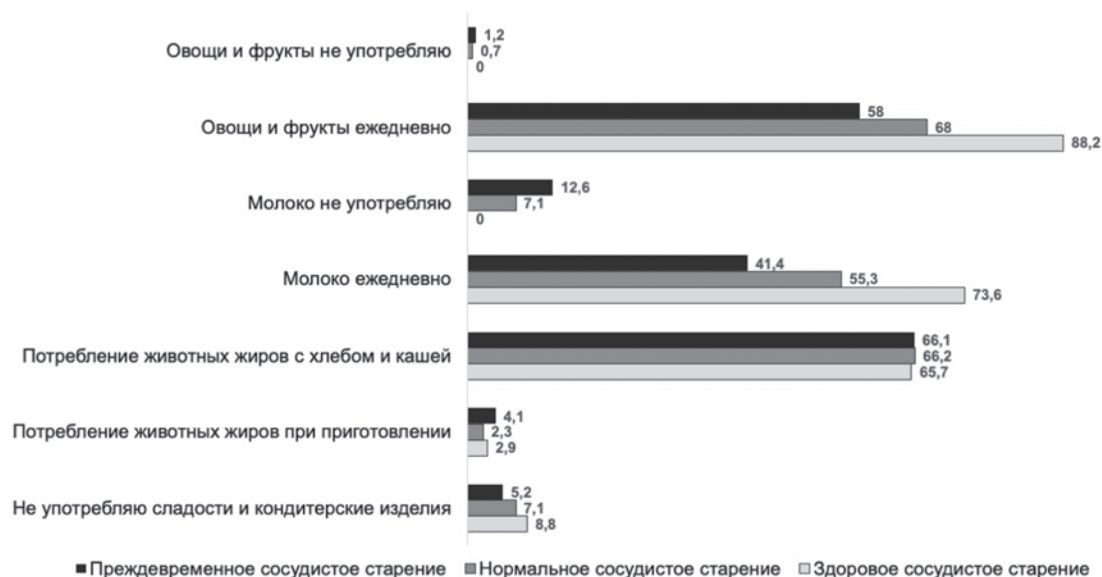


Рис. 3. Распределение овощей и фруктов, животных жиров, молока и сладостей при ежедневном употреблении (по данным анкетирования) в зависимости от сосудистого возраста (результаты представлены в виде процента по употреблению овощей и фруктов, животных жиров, молока и сладостей по результатам опроса у лиц со здоровым, нормальным и преждевременным старением по шкале ASCORE)

По результатам данного вопросника, потребление сладостей, таких как конфеты, варенье, печенье, отмечено значимо чаще при здоровом сосудистом старении (примерно в половине случаев 55,9 %) по сравнению с респондентами с преждевременным сосудистым старением (30,5 %, $p < 0,05$) (рис. 3).

Обсуждение

По результатам анкетирования данной выборки, для респондентов со здоровым сосудистым старением, по сравнению с респондентами с преждевременным сосудистым старением, характерно употребление меньшего количества соли, колбасных изделий, а также большего количества мяса птицы, молочных продуктов и свежих овощей/фруктов. В группе лиц со здоровым сосудистым старением наблюдается более высокий уровень ежедневного потребления сладостей, однако это не отразилось на среднем уровне глюкозы в группе и распространенности гипергликемии (пациенты с СД не включались в исследование).

В 2019 году была опубликована работа по систематическому обзору и метаанализу 7 исследований, касающихся взаимосвязи между употреблением молочных продуктов и артериальной жесткостью [16]. Получены противоречивые результаты, однако отрицательных воздействий употребления молочных продуктов на артериальную жесткость в большинстве работ не отмечено. Эти данные со-

гласуются с нашими результатами. Так, по данным исследования, в группе со здоровым сосудистым старением характерно большее употребление молочных продуктов.

Исследование, демонстрирующее взаимосвязь между режимами питания и жесткостью артерий, представлено японскими учеными в 2017 году. Изучен рацион питания, характеризующийся высоким потреблением овощей, морепродуктов, рыбы, овощей и фруктов. Показана отрицательная корреляция с артериальной жесткостью. Такая диета, по мнению ученых, может быть использована с целью профилактики и лечения артериальной ригидности [17]. В нашем исследовании также у лиц со здоровым сосудистым старением пищевая модель характеризовалась высоким ежедневным потреблением овощей и фруктов.

Интересная работа о взаимосвязи снижения употребления соли и соблюдении DASH-диеты с нормализацией артериального давления [18]. Так, снижение употребления соли может оказывать положительное влияние на лечение умеренной артериальной гипертензии. Наши результаты демонстрируют связь избыточного потребления соли среди респондентов с преждевременным сосудистым старением (50,5 %), что в дальнейшем может привести к прогрессированию заболевания артериальной гипертензии.

Наблюдалась значимо более высокая распространенность курения, абдоминального ожирения,

артериальной гипертензии и повышенного уровня ЛПНП у респондентов с преждевременным сосудистым старением по сравнению с лицами со здоровым сосудистым старением.

Примером положительного результата связи диеты и сосудистой жесткости может служить исследование, в котором изучалось влияние средиземноморской диеты, разработанной с учетом диетических рекомендаций для пожилых людей. В 12-месячном рандомизированном контролируемом исследовании [NU-AGE (Новые диетические стратегии, ориентированные на конкретные потребности пожилого населения для здорового старения в Европе)] продемонстрировано значимое снижение артериального давления и жесткости артерий при применении средиземноморской диеты [19].

К настоящему времени опубликованные литературные данные указывают на тот факт, что высокое потребление фруктов, овощей, клетчатки и рыбы, связаны с улучшенными фенотипами артериального старения: снижением жесткости в некоторых случаях, улучшением эндотелий-зависимой функции в тех же группах [20]. Кроме того, интервенционные испытания показывают, что увеличение потребления данных продуктов улучшает функцию у лиц среднего и старшего возраста. Точные механизмы, с помощью которых эти макромасштабные схемы питания модулируют артериальное старение, не определены. Однако данные свидетельствуют о том, что снижение окислительного стресса и воспаления играют роль в большинстве случаев [21].

Заключение

Таким образом, по результатам анкетирования данной выборки респондентов можно предположить, что особенности пищевого паттерна, вероятно, связаны с распространенностью преждевременного старения сосудов, однако необходимы дальнейшие научные исследования. Представляется возможность выделить группы лиц с оценкой их пищевого паттерна и расчетом сосудистого возраста для нормального и здорового, а также преждевременного старения сосудов, используя стандартный вопросник, разработанный на основе адаптированных и валидизированных международных методик. Возможно, мониторинг анкетирования с использованием вопросника пищевого поведения необходимо шире применять в клинической практике, нацеливая на фокус приверженности пациента к здоровому образу жизни. Экспресс-оценка пищевого поведения и расчет сосудистого возраста могут быть использованы в амбулатор-

но-поликлинической практике при профилактическом консультировании.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Boytsov SA, Balanova YuA, Shalnova SA, et al. Arterial hypertension among individuals of 25–64 years old: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika=Cardiovascular therapy and prevention. 2014; 13 (4): 4–14. In Russian [Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 4–14].
2. Chazova IE, Zhernakova YuV. Guidelines for diagnostics and treatment of hypertension 2018 — European experts' opinion. Sistemnye gipertenzii=Systemic Hypertension. 2018; 15 (3): 6–10. In Russian [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии 2018 г. — слово за европейскими экспертами. Системные гипертензии. 2018; 15 (3): 6–10].
3. Nilsson PM, Boutouyrie P, Laurent S. Vascular aging: a tale of EVA and ADAM in cardiovascular risk assessment and prevention. Hypertension. 2009; 54 (1): 3–10.
4. Karpov YA, Sorokin EV. Risk assessment of complications of arterial hypertension and vascular age: new tools to improve the quality of treatment and improve the understanding of the doctor and the patient. Atmosfera. Novosti kardiologii=Atmosphere. News in Cardiology. 2015; 2: 18–25. In Russian [Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Оценка риска осложнений при артериальной гипертензии и сосудистый возраст: новые инструменты для повышения качества лечения и улучшения взаимопонимания врача и больного. Атмосфера. Новости кардиологии. 2015; 2: 18–25].
5. Al-Solaiman Y, Jesri A, Zhao Y, et al. Low-Sodium DASH reduces oxidative stress and improves vascular function in salt-sensitive humans. J Hum Hypertens. 2009; 23(12): 826–835.
6. Schwingshackl L, Hoffmann G. Mediterranean dietary pattern, inflammation and endothelial function: a systematic review and meta-analysis of intervention trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014; 24(9): 929–939.
7. van de Laar RJJ, Stehouwer CDA, van Bussel BCT, et al. Adherence to a Mediterranean dietary pattern in early life is associated with lower arterial stiffness in adulthood: the Amsterdam Growth and Health Longitudinal Study. J Intern Med. 2013; 273 (1): 79–93.
8. Marin C, Yubero-Serrano EM, Lopez-Miranda J, et al. Endothelial aging associated with oxidative stress can be modulated by a healthy mediterranean diet. Int J Mol Sci. 2013; 14(5): 8869–8889.
9. Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L. Components of a cardioprotective diet: new insights. Circulation. 2011; 123(24): 2870–2891.

10. Lin CL, Fang TC, Gueng MK. Vascular dilatory functions of ovo-lactovegetarians compared with omnivores. *Atherosclerosis*. 2001; 158(1): 247–251.

11. DeMarco VG, Habibi J, Jia G, et al. Low-dose mineralocorticoid receptor blockade prevents western diet-induced arterial stiffening in female mice. *Hypertension*. 2015; 66(1): 99–107.

12. Conlon MA, Bird AR. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*. 2014; 7(1): 17–44.

13. Orlov AV, Rotar OP, Boyarinova MA, et al. Gender differences of behavioral risk factors in Saint-Petersburg inhabitants. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk*=Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2015; 70(5): 585–591. In Russian [Орлов А.В., Ротарь О.П., Бояринова М.А. и др. Гендерные особенности распространённости поведенческих факторов риска у жителей Санкт-Петербурга. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015; 70(5): 585–591].

14. Клинические рекомендации «Артериальная гипертензия у взрослых». Москва, 2020. <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687> (18 April 2020). In Russian [Clinical guidelines «Arterial hypertension in adults». Moscow, 2020. URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/687> (дата обращения 18.04.2020)].

15. Prieto-Merino D, Dobson J, Gupta AK, et al. ASCORE: an up-to-date cardiovascular risk score for hypertensive patients reflecting contemporary clinical practice developed using the (ASCOT-BPLA) trial data. *J Hum Hypertens*. 2013; 27(8): 492–496.

16. Díez-Fernández A, Álvarez-Bueno C, Martínez-Vizcaíno V, et al. Total dairy, cheese and milk intake and arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Nutrients*. 2019; 29; 11(4): 741.

17. Moyama S, Minami K, Yano M, et al. Relationship between dietary patterns and brachial-ankle pulse wave velocity among middle-aged adults in Japan. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017; 26(3): 539–544.

18. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Weaver CM, et al. Effects of Sodium reduction and the DASH diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70(23): 2841–2848.

19. Jennings A, Berendsen AM, de Groot LCPGM, et al. Mediterranean-style diet improves systolic blood pressure and arterial stiffness in older adults. *Hypertension*. 2019; 73(3): 578–586.

20. Klonizakis M, Alkhatib A, Middleton G, et al. Mediterranean diet- and exercise-induced improvement in age-dependent vascular activity. *Clin Sci (Lond)*. 2013; 124(9): 579–587.

21. Blanch N, Clifton PM, Keogh JB. A systematic review of vascular and endothelial function: effects of fruit, vegetable and potassium intake. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015; 25(3): 253–266.

Информация об авторах:

Паскарь Надежда Андреевна, к.м.н., заведующая НИЛ организации медицинской помощи НИО стандартизации и организации медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Парижская Елена Николаевна, старший научный сотрудник НИЛ организации медицинской помощи НИО стандартизации и организации медицинской помощи ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна, д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Бояринова Мария Анатольевна, младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ерина Анастасия Максимовна, научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алиева Асият Сайгидовна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний, руководитель Центра атеросклероза и нарушений липидного обмена Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Колесова Екатерина Павловна, к.м.н., научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Могучая Екатерина Викторовна, младший научный сотрудник НИЛ эпидемиологии неинфекционных заболеваний Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заместитель генерального директора по научной работе, заведующий НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Paskar Nadezhda A., MD, PhD, Head of the Research Laboratory of Health Care System of Almazov National Medical Research Centre;

Parizhskaya Elena N., Senior Researcher of the Research Laboratory of Health Care System of Almazov National Medical Research Centre;

Rotar Oxana P., MD, PhD, Head of the Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-Communicable Diseases” of Almazov National Medical Research Centre;

Boyarinova Maria A., MD, Junior Researcher of the Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-Communicable Diseases” of Almazov National Medical Research Centre;

Erina Anastasia M., MD, Researcher of the Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-Communicable Diseases” of Almazov National Medical Research Centre;

Alieva Asiat S., MD, PhD, Researcher of the Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-Communicable Diseases”, Head of the Center for Atherosclerosis and Lipid Disorders of Almazov National Medical Research Centre;

Kolesova Ekaterina P., MD, PhD, Researcher of the Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-Communicable Diseases” of Almazov National Medical Research Centre;

Moguchaya Ekaterina V., MD, Junior Researcher of the Scientific Laboratory “Epidemiology of Non-Communicable Diseases” of Almazov National Medical Research Centre;

Konradi Alexandra O., MD, PhD, Professor, the Deputy Director on Science, Head of the Research Institute of Arterial Hypertension of Almazov National Medical Research Centre.

РЕЗУЛЬТАТЫ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ В РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУППАХ

Казанцев А. Н.¹, Черных К. П.¹, Заркуа Н. Э.^{1,3}, Лидер Р. Ю.²,
Кубачев К. Г.³, Багдавадзе Г. Ш.³, Калинин Е. Ю.^{1,3}, Зайцева Т. Е.¹,
Чикин А. Е.¹, Линец Ю. П.¹

Контактная информация:

Казанцев Антон Николаевич,
СПб ГБУЗ «Александровская больница»,
пр. Солидарности, д. 4, Санкт-Петербург,
Россия, 193312.
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение
здравоохранения «Городская Александровская больница»,
Санкт-Петербург, Россия

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

³Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северо-Западный
государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 27.04.2020
и принята к печати 03.08.2020.

Резюме

Актуальность. Каротидная эндартерэктомия — эффективная и безопасная операция, направленная на лечение пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий, исходы которой хорошо изучены, а допустимые уровни развития послеоперационных осложнений представлены в действующих рекомендациях. Тем не менее вопросы, связанные с частотой развития кардиоваскулярных катастроф в разных возрастных группах больных, изучены недостаточно. **Цель.** Анализ госпитальных исходов каротидной эндартерэктомии в разных возрастных группах. **Материалы и методы.** В исследование вошло 1416 пациентов, прооперированных по поводу стенотических поражений внутренних сонных артерий. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, пациенты были распределены в группы в зависимости от возраста: до 44 лет — молодой возраст ($n = 76$); 45–59 лет — средний возраст ($n = 291$); 60–74 — пожилой возраст ($n = 835$); старше 75 лет — старческий возраст ($n = 214$). Компенсаторные возможности церебрального кровотока оценивались инвазивным измерением ретроградного давления во внутренней сонной артерии. Конечными точками стали смерть, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, транзиторная ишемическая атака, геморрагические осложнения, повреждение черепно-мозговых нервов, комбинированная конечная точка. **Результаты.** Значимых различий по частоте всех кардиоваскулярных событий получено не было. В группе молодых больных летальных исходов, инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, транзиторной ишемической атаки зафиксировано не было. Причиной всех смертельных исходов стало развитие ишемического инсульта в результате дистальной эмболизации. В случаях нефатальных острых нарушений мозгового кровообращения, транзиторных ишемических атак у 1 пациента группы 60–74 лет катастрофа развилась на фоне тромбоза внутренних сонных артерий. В других 3 случаях на фоне развития гиперперфузионного синдрома. У 1 пациента группы 60–74 лет была зафиксирована геморрагическая трансформация старого ишемического очага с развитием внутри-мозговой гематомы. По частоте геморрагических осложнений также не было получено значимой межгрупповой разницы. Общее число всех кардиоваскулярных событий в каждой группе и выборке в целом не превышало полутора процентов, что соответствовало стандартам, описанным в действующих рекомендациях.

Заключение. Статистически значимой разницы в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий в зависимости от возраста пациента получено не было.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, молодой возраст, острое нарушение мозгового кровообращения, пожилой возраст, средний возраст, старческий возраст, тромбоз.

Для цитирования: Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э. и др. Результаты каротидной эндартерэктомии в разных возрастных группах. Трансляционная медицина. 2020; 7 (4): 21-31. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-21-31

RESULTS OF CAROTIDAL ENDARTERECTOMY IN DIFFERENT AGE GROUP

Kazantsev A. N.¹, Chernykh K. P.¹, Zarkua N. E.^{1,3}, Leader R. Yu.²,
Kubachev K. G.³, Bagdavadze G. Sh.³, Kalinin E. Yu.^{1,3},
Zaitseva T. E.¹, Chikin A. E.¹, Linets Yu. P.¹

Corresponding author:
Kazantsev Anton N.,
Alexandrovskaya hospital,
Solidarnosti pr., 4, Saint Petersburg, Russia,
193312.
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

¹Alexandrovskaya hospital, Saint Petersburg, Russia

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov

Received 27 April 2020; accepted 03 August 2020.

Abstract

Background. Carotid endarterectomy is an effective and safe operation aimed at treating patients with hemodynamically significant stenosis of the carotid arteries, the outcomes of which are well studied, and the permissible levels of postoperative complications are presented in the current recommendations. Nevertheless, the issues related to the incidence of cardiovascular accidents in different age groups of patients have not been sufficiently studied. **Objective.** Analysis of hospital outcomes of carotid endarterectomy in different age groups. **Design and methods.** The study included 1416 patients who were operated on for stenotic lesions of the internal carotid arteries. According to the WHO classification, patients were divided into groups depending on age: up to 44 years — young age (n = 76); 45–59 years old — average age (n = 291); 60–74 — old age (n = 835); over 75 years old — old age (n = 214). The compensatory capabilities of cerebral blood flow were assessed by invasive measurement of the retrograde pressure in the internal carotid artery. The endpoints were death, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, transient ischemic attack, hemorrhagic complications, cranial nerve damage, combined endpoint. **Results.** There were no significant differences in the incidence of all cardiovascular events. In the group of young patients, no lethal outcomes, myocardial infarction, acute cerebrovascular accident, or transient ischemic attack were recorded. All deaths were caused by the development of ischemic stroke as a result of distal embolization. In cases of non-fatal acute disorders of cerebral circulation, transient ischemic attacks in 1 patient of the 60–74 year group, the catastrophe developed against the background of thrombosis of the internal carotid arteries. In other 3 cases, on the background of the development of hyperperfusion syndrome. In 1 patient of the 60–74 year group, hemorrhagic transformation of the old ischemic focus with the development of intracerebral hematoma was recorded. There was also no significant intergroup difference in the incidence of hemorrhagic complications. The total number of all cardiovascular events in each group and the sample as a whole did not exceed one and a half percent, which corresponded to the standards described in the current recommendations. **Conclusion.** There was no statistically significant difference in the development of adverse cardiovascular events depending on the patient's age.

Key words: acute cerebrovascular accident, carotid endarterectomy, middle age, old age, thrombosis, young age.

For citation: Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. Results of carotid endarterectomy in different age group. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020;7(4):21-31. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-21-31

Список сокращений:

БЦА — брахиоцефальные артерии, ВК — Виллизиев круг, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДЛА — давление в легочной артерии, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарная артерия, КШ — коронарное шунтирование, КЭЭ — каротидная эндартерэктомия, ЛЖ — левый желудочек, МСКТ АГ — мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РЧА — радиочастотная абляция, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фракция выброса, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЦДС — цветное дуплексное сканирование, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЧМН — черепно-мозговые нервы, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Введение

Каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) — эффективная и безопасная операция, направленная на лечение пациентов с гемодинамически значимыми стенозами сонных артерий [1–3]. Исходы вмешательства хорошо изучены, а допустимые уровни развития послеоперационных осложнений представлены в действующих рекомендациях [4, 5]. Тем не менее вопросы, связанные с частотой развития кардиоваскулярных катастроф в разных возрастных группах больных, изучены недостаточно [1–5]. В отечественной литературе имеется лишь небольшое количество локальных исследований, посвященных в большей степени результатам КЭЭ в когорте больных 75 лет и старше [6–11]. Тем временем за рубежом реализовано несколько крупных метаанализов и рандомизированных исследований, выводы которых прямопротивоположны результатам российских авторов [12–17]. Созданная неопределенность, вызванная характером отечественных работ, формирует необходимость в дополнении имеющейся информации о результатах КЭЭ в разных возрастных группах больных. Демонстрация исследований, анализирующих крупные выборки пациентов, позволит не только в дальнейшем провести нужный метаанализ, но также может быть использована при

создании новой версии национальных рекомендаций по реваскуляризации головного мозга. Ведь действительно, у пожилых пациентов ожидаемая продолжительность жизни короче, чем у более молодых, поэтому опасения по поводу операционного риска и сосудистого исхода для них имеют важное значение [1, 4, 5, 10, 16]. Решение этого вопроса создаст дополнительные предпосылки к формированию персонифицированного подхода в выборе стратегии реваскуляризации для пациентов с окклюзионно-стенотическими поражениями брахиоцефальных артерий.

Целью настоящей работы стал анализ госпитальных исходов КЭЭ в разных возрастных группах.

Материалы и методы

В данное когортное, сравнительное, ретроспективное, открытое исследование за период с января 2008 по апрель 2020 года вошло 1416 пациентов, прооперированных в СПб ГБУЗ «Александровская больница» по поводу окклюзионно-стенотических поражений внутренней сонной артерии (ВСА). Согласно классификации ВОЗ, пациенты были распределены в группы в зависимости от возраста: до 44 лет — молодой возраст ($n = 76$); 45–59 лет — средний возраст ($n = 291$); 60–74 — пожилой возраст ($n = 835$); старше 75 лет — старческий возраст ($n = 214$).

Критерием включения стало наличие показаний к КЭЭ, согласно действующим рекомендациям [4]. Стенозы были как симптомные ($n=605$), так и асимптомные ($n=811$). Среди симптомных пациентов КЭЭ выполнялось в раннем восстановительном периоде острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) (от 22 дней до 6 месяцев после развития инсульта). Критерием исключения стала верификация патологии, лимитирующей наблюдение за пациентом в отдаленном периоде наблюдения (онкологический процесс).

КЭЭ выполнялась по двум методикам: 1) классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой из ксеноперикарда; 2) эверсионная КЭЭ. Защита головного мозга во время КЭЭ осуществлялась следующим образом. Компенсаторные возможности церебрального кровотока оценивались инвазивным измерением ретроградного давления во внутренней сонной артерии. Временный шунт устанавливался в следующих случаях: 1) уровень ретроградного давления во ВСА менее 60 % от системного; 2) разомкнутый Виллизиев круг; 3) контралатеральная окклюзия ВСА. Операция производилась под общей анестезией.

Для заключения о наличии мультифокального атеросклероза на предоперационном этапе па-

циенту выполнялось скрининговое цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефального русла, артерий нижних конечностей, дуги аорты (с использованием линейного датчика с частотой 7–7,5 МГц), сердца (с использованием секторного датчика с частотой 2,5–4 МГц) при помощи аппаратов «Acuson 128XP» (Acuson, США) и «Sonos 2500» (HewlettPackard, США). Для более точной визуализации выраженности каротидного атеросклероза и оценки состоятельности Виллизиева круга проводилась мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией (МСКТ АГ) интра- и экстракраниальных артерий. Для оценки поражения коронарного русла, при наличии показаний, установленных кардиологом, выполнялась коронарография [при помощи ангиографической установки «Innova 2100» (GeneralElectric, США)].

Под первичными контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий, как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА), тромбоз/рестеноз в зоне реконструкции, комбинированная конечная точка (смерть + ОНМК/ТИА + ИМ).

Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Различия оценивались как значимые при $p < 0,05$. Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ GraphPadPrism (www.graphpad.com).

Результаты

При анализе клинико-демографических показателей групп был выявлен ожидаемый рост коморбидности с увеличением возраста пациентов. В частности, подобная закономерность отмечена по таким состояниям, как постинфарктный кардиосклероз, реваскуляризация миокарда в анамнезе, субклинический мультифокальный атеросклероз, хроническая почечная недостаточность, ишемический инсульт в анамнезе, хроническая ишемия головного мозга ≥ 2 ст. При этом группа пациентов старше 75 лет отличалась наименьшим процентом курящих больных (табл. 1).

Отдельное внимание заслуживает состояние неврологического статуса, который оценивается неврологом по шкалам NIHSS, Ривермид, Рэнкина, Бартел. Несмотря на то, что с возрастом увеличивалось количество больных, перенесших ОНМК/ТИА в анамнезе, имеющих хроническую ишемию головного мозга ≥ 2 ст., межгрупповой разницы в выраженности неврологического состояния выявлено не было.

Данный факт говорит о стабильном и компенсированном состоянии больных на момент настоящей реваскуляризации. Симптомные стенозы ВСА выявлялись в следующем соотношении: группа 1 — 48,7 %; $n = 37$; группа 2 — 28,2 %; $n = 82$; группа 3 — 43,2 %; $n = 361$; группа 4 — 58,4 %; $n = 125$ (табл. 1).

По времени пережатия ВСА группы были сопоставимы. Однако среди молодых пациентов чаще применялся временный шунт в виду низкого ретроградного давления, несмотря на меньшее число выявленных двусторонних поражений ВСА.

В подавляющем большинстве пациентам выполнялась классическая КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой из ксеноперикарда (табл. 3). Метод реконструкции не влиял на развитие осложнений.

При изучении результатов реваскуляризации следует отметить, что значимых различий по частоте всех кардиоваскулярных событий получено не было, а в группе молодых больных летальных исходов, ОНМК/ТИА, ИМ зафиксировано не было.

Причиной всех смертельных исходов (0,21 %; $n = 3$) стало развитие ишемического инсульта в результате дистальной эмболизации. В случаях нефатальных ОНМК/ТИА у 1 пациента группы 60–74 лет катастрофа развилась на фоне тромбоза ВСА. В других случаях на фоне развития гиперперфузионного синдрома. У 1 пациента была зафиксирована геморрагическая трансформация старого ишемического очага с развитием внутримозговой гематомы объемом 40 мл. Была выполнена трепанация черепа с удалением гематомы. Пациент был выписан из клиники в удовлетворительном состоянии на 35 сутки после вмешательства с выраженным неврологическим дефицитом, без перспектив к восстановлению дооперационного статуса.

По частоте геморрагических осложнений также не было получено значимой межгрупповой разницы. При этом все случаи ревизии раны были отмечены среди пациентов, получающих двойную дезагрегантную терапию (75 мг клопидогреля + 100 мг ацетилсалициловой кислоты) по поводу чрескожного коронарного вмешательства в анамнезе. Перевод на низкомолекулярный гепарин не осуществлялся.

В 80 % случаев повреждение черепно-мозговых нервов было бессимптомное и выявлялось по результатам осмотра оториноларинголога. Чаще всего наблюдался односторонний парез гортани. Состояния регрессировали к моменту выписки из стационара.

Общее число всех кардиоваскулярных событий в каждой группе и выборке в целом не превышало полутора процентов, что соответствовало стандартам, описанным в действующих рекомендациях [4].

Таблица 1. Клинико-анамнестические показатели

Показатель	До 44 лет		45–59 лет		60–74 лет		Старше 75 лет		Р (Краскела–Уоллиса)
	n = 76	%	n = 291	%	n = 835	%	n = 214	%	
Возраст	40,4 ± 3,9		57,1 ± 2,8		65,4 ± 3,5		78,1 ± 1,2		P1-2: 0,05 P1-3: 0,001 P1-4: 0,001 P2-3: 0,03 P2-4: 0,0004 P3-4: 0,002
Мужской пол	48	63,15	162	55,67	511	61,19	118	55,14	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,59 P2-4: 0,99 P3-4: 0,64
ПИКС	21	27,63	47	16,15	153	18,32	66	30,84	P1-2: 0,16 P1-3: 0,32 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,0003 P3-4: 0,0003
ЧКВ в анамнезе	18	23,68	36	12,37	140	16,76	59	27,57	P1-2: 0,13 P1-3: 0,79 P1-4: 0,99 P2-3: 0,55 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,0014
Окклюзия стента в коронарной артерии в анамнезе	2	2,63	3	1,03	6	0,71	1	0,46	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
КШ в анамнезе	6	7,89	23	7,9	38	4,55	14	6,54	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
Имплантация ЭКС	0	0	1	0,34	2	0,23	6	2,8	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
ХПН	5	6,57	14	4,81	51	6,1	32	14,95	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,81 P3-4: 0,76
МФА (субклинический) с гемодинамически значимым поражением 3 бассейнов	23	30,26	113	38,83	346	41,43	173	80,84	P1-2: 0,99 P1-3: 0,36 P1-4: 0,0001 P2-3: 0,99 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,0001

ХИНК ≥ 2 ст.	0	0	10	3,43	23	2,75	31	14,48	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,85 P2-3: 0,99 P2-4: 0,58 P3-4: 0,23
ХОБЛ	1	1,31	4	1,37	6	0,71	6	2,8	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
ОНМК/ТИА в анамнезе	37	48,68	82	28,17	361	43,23	125	58,41	P1-2: 0,0078 P1-3: 0,99 P1-4: 0,84 P2-3: 0,0001 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,0004
Сахарный диабет	2	2,63	13	4,46	30	3,59	26	12,14	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,79
Курение	54	71,0	168	57,73	345	41,31	10	4,67	P1-2: 0,21 P1-3: 0,0001 P1-4: 0,0001 P2-3: 0,0001 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,0004
Фибрилляция предсердий	0	0	17	5,84	28	3,35	32	14,95	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,79 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,25
ХИГМ ≥ 2 ст.	24	31,57	219	75,25	726	86,94	214	100	P1-2: 0,0001 P1-3: 0,0001 P1-4: 0,0001 P2-3: 0,0001 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,0004
Шкала NIHSS	1,83 $\pm$ 0,4		1,82 $\pm$ 0,3		1,86 $\pm$ 0,2		1,86 $\pm$ 0,3		0,34
Индекс мобильности Ривермид	13,1 $\pm$ 2,2		12,9 $\pm$ 1,6		13,0 $\pm$ 2,3		13,2 $\pm$ 2,1		0,71
Модификационная шкала Рэнкина	1,59 $\pm$ 0,5		1,54 $\pm$ 0,5		1,57 $\pm$ 0,6		1,57 $\pm$ 0,4		0,25
Шкала Бартел	95,4 $\pm$ 4,2		94,5 $\pm$ 4,4		94,3 $\pm$ 3,2		94,3 $\pm$ 3,9		0,38

Примечания: КШ — коронарное шунтирование, МФА — мультифокальный атеросклероз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, РЧА — радиочастотная абляция, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХИГМ — хроническая ишемия головного мозга, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХПН — хроническая почечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ЭКС — электрокардиостимулятор.

Таблица 2. Результаты клинико-инструментальных обследований

Показатель	До 44 лет		45–59 лет		60–74 лет		Старше 75 лет		p
	n = 76	%	n = 291	%	n = 835	%	n = 214		
Эхокардиография									
ФВ ЛЖ, %		57,9 ± 5,5		55,9 ± 4,7		55,1 ± 5,8		58,0 ± 5,2	0,44
Аневризма ЛЖ	7	9,2	5	1,7	2	0,23	3	1,4	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
ДЛА ср., мм рт.ст.	19,1 ± 4,2		18,5 ± 6,0		21,2 ± 5,3		22,0 ± 6,4		0,37
Коронарография									
1 КА	25	32,89	78	26,8	207	24,79	65	30,37	P1-2: 0,99 P1-3: 0,75 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,59
2 КА	11	14,47	146	50,17	169	20,23	38	17,75	P1-2: 0,0001 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,0001 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,99
3 КА	15	19,73	30	10,3	406	48,62	90	42,05	P1-2: 0,79 P1-3: 0,0001 P1-4: 0,0035 P2-3: 0,0001 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,46
СтЛКА изолированно	1	1,31	2	0,68	7	0,83	1	0,46	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
СтЛКА + 1 КА	2	2,63	7	2,4	8	0,95	4	1,86	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
СтЛКА + 2 КА	2	2,63	5	1,7	5	0,59	2	0,93	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
СтЛКА + 3 КА	0	0	3	1,0	3	0,35	0	0	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99

Ангиография БЦА									
Двустороннее поражение ВСА (более 60 %)	26	34,21	132	45,36	337	40,35	154	71,96	P1-2: 0,49 P1-3: 0,99 P1-4: 0,0001 P2-3: 0,84 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,0001
ВСА слева, %		54,9 ± 9,5		69,5 ± 6,2		60,7 ± 3,9		61,3 ± 5,9	0,80
ВСА справа, %		68,5 ± 8,7		77,4 ± 6,8		69,1 ± 5,5		61,6 ± 6,1	0,73
Разомкнутый ВК	45	59,21	138	47,42	491	58,8	136	63,55	P1-2: 0,38 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,0044 P2-4: 0,0018 P3-4: 0,99

Примечания: БЦА — брахиоцефальные артерии, ВК — Виллизиев круг, ВСА — внутренняя сонная артерия, ДЛА — давление в легочной артерии, КА — коронарная артерия, ЛЖ — левый желудочек, СтЛКА — ствол левой коронарной артерии, ФВ — фракция выброса.

Таблица 3. Интраоперационные показатели

Показатель	До 44 лет		45–59 лет		60–74 лет		Старше 75 лет		p
	n = 76	%	n = 291	%	n = 835	%	n = 214	%	
Время пережатия ВСА, минут	25,9 ± 8,3		28,2 ± 8,5		28,5 ± 7,3		27,5 ± 6,9		0,13
Применение временного шунта	32	42,1	71	24,39	183	21,91	66	30,84	P1-2: 0,0089 P1-3: 0,0006 P1-4: 0,30 P2-3: 0,99 P2-4: 0,58 P3-4: 0,04
Классическая КЭЭ	58	76,31	159	54,63	762	91,25	182	85,04	P1-2: 0,0001 P1-3: 0,0071 P1-4: 0,53 P2-3: 0,0001 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,21
Эверсионная КЭЭ	18	23,68	132	45,36	73	8,74	32	14,95	P1-2: 0,0001 P1-3: 0,0071 P1-4: 0,53 P2-3: 0,0001 P2-4: 0,0001 P3-4: 0,21

Примечание: КЭЭ — каротидная эндартерэктомия.

Таблица 4. Осложнения в госпитальном периоде наблюдения

Показатель	До 44 лет		45–59 лет		60–74 лет		Старше 75 лет		p
	n = 76	%	n = 291	%	n = 835	%	n = 214	%	
Смерть	0	0	1	0,34	2	0,23	1	0,46	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
ИМ	0	0	1	0,34	1	0,11	0	0	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
ОНМК/ТИА (инсульты)	0	0	0	0	3	0,35	1	0,46	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
Геморрагические осложнения, потребовавшие ревизию раны	1	1,31	5	1,71	16	1,91	4	1,86	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99
Повреждение ЧМН	25	32,89	74	25,42	236	28,26	89	41,58	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,93 P2-3: 0,99 P2-4: 0,0005 P3-4: 0,0009
Комбинированная конечная точка*	1	1,31	2	0,68	6	0,71	2	0,93	P1-2: 0,99 P1-3: 0,99 P1-4: 0,99 P2-3: 0,99 P2-4: 0,99 P3-4: 0,99

Примечания: * — смерть + ИМ + ОНМК/ТИА, ЧМН — черепно-мозговые нервы, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ИМ — инфаркт миокарда.

Обсуждение

Анализируя результаты нашей работы, интересны итоги схожих исследований, проводившихся в России и за рубежом. В публикации Коротких А. В. с соавт. сравнивались результаты КЭЭ в старческом возрасте (более 75 лет), n = 92, с более молодой группой, n = 425. Показатель ОНМК + летальность составил 2,65 % относительно группы сравнения — 1,56 %, что значимо не отличалось [6]. В работе Некрасова Д. А. с соавт. был реализован схожий дизайн исследования. Количество пациентов старше 75 лет составило 40, в группе сравнения — 186. Осложнений по итогам реваскуляризации выявлено не было. Авторы пришли к выводу о безопасности

КЭЭ в любой возрастной группе [7]. Казаков И. Ю. с соавт. представил несколько другое разделение групп больных: до 60 лет (n = 46) и старше 60 лет (n = 48). Значимых различий в частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий получено не было [8]. Гавриленко А. В. с соавт. при изучении результатов КЭЭ в разных возрастных группах пришли к выводу, что относительный риск развития ОНМК у пациентов от 60 до 89 лет составляет 1,08 (95 % ДИ 0,94–1,24; p = 0,26), а риск смерти — 1,03 (95 % ДИ 0,94–1,14; p = 0,43), что не превышает показатели более молодых пациентов (45–59 лет) [9].

В исследовании Портнягиной Е. В. с соавт. были получены схожие данные. Однако авторы

также изучили и экономическую целесообразность разных методов реваскуляризации головного мозга, придя к выводу, что для пациентов 50–60 лет более оправдано выполнение КЭЭ, а в группе старше 60 лет — стентирование сонных артерий. Данный тренд объяснялся разными особенностями течения и продолжительности послеоперационного периода в зависимости от возрастных характеристик [10].

Отдельную когорту составляют бессимптомные пожилые пациенты, особенно старше 80 лет. В этой группе польза от реваскуляризации может быть противоречивой в связи с общей тяжестью коморбидного фона [18]. Так, отчет одного из регистров сердечно-сосудистых заболеваний, связанный с КЭЭ, показал, что бессимптомные пациенты данной возрастной группы имеют повышенный риск развития всех неблагоприятных послеоперационных событий [18].

Обобщая полученные данные, обращают на себя внимание абсолютно противоположные точки зрения отечественных и зарубежных авторов. Если российские исследования демонстрируют нам отсутствие какой-либо разницы в частоте развития осложнений после КЭЭ с увеличением возраста пациента, то зарубежные авторы не всегда согласны с этой точкой зрения. С одной стороны, это может быть связано с небольшим размером изучаемых выборок в России, с другой — отсутствием крупных метаанализов и рандомизированных отечественных исследований. Тем не менее на основе имеющихся данных вопрос о безопасности КЭЭ в пожилом и старческом возрасте остается открытым.

Заключение

Таким образом, статистически значимой разницы в развитии неблагоприятных кардиоваскулярных событий в зависимости от возраста пациента получено не было. Однако требуется проведение дополнительных отечественных исследований для возможности комплексного метаанализа с целью более прецизионной верификации когорты больных с повышенным риском осложнений после открытых реконструктивных вмешательств на каротидном бассейне.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Predictors of long-term complications after carotid endarterectomy. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N. I. Pirogova*=*Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;6: 20–25. In Russian [Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Предикторы осложнений в отдаленном периоде после каротидной эндартерэктомии. *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. 2019;6: 20–25].
2. Vinogradov RA, Matushevich VV. Use of glomus-sparing techniques in surgery of carotid arteries. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=*Angiology and vascular surgery*. 2018;24(2): 201–205. In Russian [Виноградов Р.А., Матусевич В.В. Применение гломуссберегающих техник в хирургии сонных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(2): 201–205].
3. Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. In-hospital outcomes of transcatheter coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged regimens. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=*Angiology and vascular surgery*. 2019;25(1): 101–107. In Russian [Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндартерэктомии в гибридном и поэтапном режимах. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2019;25(1): 101–107].
4. National guidelines for the management of patients with brachiocephalic artery disease. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=*Angiology and vascular surgery*. 2013;19(2): 4–68. In Russian [Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013;19(2): 4–68].
5. Chernyavsky MA, Gusev AA, Chernova DV, et al. Staged treatment of a multilevel lesions of brachiocephalic arteries in combination with coronary and valvular pathology of the heart. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=*Angiology and vascular surgery*. 2018;24(2): 165–171. In Russian [Чернявский М.А., Гусев А.А., Чернова Д.В. и др. Этапное лечение многоуровневого поражения брахиоцефальных артерий в сочетании с коронарной и клапанной патологией сердца. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2018;24(2): 165–171].
6. Korotkikh AV, Nekrasov DA, Medvedev VM, et al. Carotid endarterectomy in advanced age patients: effectiveness and safety. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya*=*Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2017;10(3): 57–61. In Russian [Коротких А.В., Некрасов Д.А., Медведев В.М. и др. Каротидная эндартерэктомия у пациентов старческой возрастной группы: эффективность и безопасность. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2017;10(3): 57–61].
7. Nekrasov DA, Korotkikh AV, Plutakhin KA, et al. Carotid endarterectomy in elderly patients. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=*Angiology and vascular surgery*. 2016;22(S2): 259–260. In Russian [Некрасов Д.А., Коротких А.В., Плутахин К.А. и др. Каротидная эндартерэктомия у пациентов старческой возрастной группы. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016; 22(S2): 259–260].
8. Kazakov YuI, Pavlov EV, Federyakin DV, et al. Peculiarities of diagnosis and surgical policy in elderly patients with pathological tortuosity of the internal carotid artery. *Angiologiya i sosudistaya hirurgiya*=*Angiology and vascular surgery*. 2015;21(3): 112–117. In Russian [Казаков Ю.И., Павлов Е.В., Федерякин Д.В. и др. Особенности диагностики и хирургической тактики лечения пациентов пожилого возраста с патологической извитостью

внутренней сонной артерии. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015;21(3): 112–117].

9. Gavrilenko AV, Kuklin AV, Kravchenko AA, et al. Efficiency of carotid endarterectomy in elderly and gerontic patients who suffered ischemic stroke. *Annaly khirurgii=Annals of surgery*. 2012; 1: 42–47. In Russian [Гавриленко А.В., Куклин А.В., Кравченко А.А. и др. Эффективность каротидной эндалтерэктомии у пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Анналы хирургии*. 2012; 1: 42–47].

10. Portnyagina EV, Sharistepanova SE, Portnyagin AF. Clinical and cost-effectiveness of carotid stenting and endarterectomy in different age groups. *Klinicheskaya gerontologiya=Clinical Gerontology*. 2014; 20 (7–8): 25–31. In Russian [Портнягина Е.В., Шаристепанова С.Э., Портнягин А.Ф. Клиническая и экономическая эффективность каротидного стентирования и эндалтерэктомии в различных возрастных группах. *Клиническая геронтология*. 2014; 20(7–8): 25–31].

11. Kosenkov AN, Vinogradov RA, Vinokurov IA. Cerebral revascularization in patients older than 70 years. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya=Cardiology and Cardiovascular Surgery*. 2015;8(4): 9–11. In Russian [Косенков А.Н., Виноградов Р.А., Винокуров И.А. Реваскуляризация головного мозга у больных старше 70 лет. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2015;8(4): 9–11].

12. Narins CR, Illig KA. Patient selection for carotid stenting versus endarterectomy: a systematic review. *J Vasc Surg*. 2006;44(3): 661–672.

13. Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs. endarterectomy. *Eur Heart. J*. 2009; 30(22): 2693–2704.

14. Heo SH, Bushnell CD. Factors influencing decision making for carotid endarterectomy versus stenting in the very elderly. *Front Neurol*. 2017;8: 220.

15. Chiam PTL, Roubin GS, Iyer SS, et al. Carotid artery stenting in elderly patients: importance of case selection. *Catheter. Cardiovasc Interv*. 2008;72(3): 318–324.

16. Antoniou GA, Georgiadis GS, Georgakarakos EI, et al. Meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes of carotid endarterectomy and stenting in the elderly. *JAMA Surg*. 2013;148(12): 1140–1152.

17. Bonati LH, Fraedrich G; Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Age modifies the relative risk of stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis — a pooled analysis of EVA-3S, SPACE and ICSS. *Eur J Vasc. Endovasc. Surg*. 2011;41(2):153–158.

18. Rajamani K, Kennedy KF, Ruggiero NJ, et al. Outcomes of carotid endarterectomy in the elderly: report from the National Cardiovascular Data Registry. *Stroke*. 2013;44(4):1172–1174.

Информация об авторах:

Казанцев Антон Николаевич, сердечно-сосудистый хирург, отделение хирургии № 3, СПб ГБУЗ «Александровская больница»;

Черных Константин Петрович, сердечно-сосудистый хирург, отделение хирургии № 3, СПб ГБУЗ «Александровская больница»;

Заркуа Нонна Энриковна, к.м.н., общий хирург, отделение хирургии № 3, СПб ГБУЗ «Александровская больница», доцент кафедры хирургии им. Н. Д. Мона-

стырского, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Лидер Роман Юрьевич, студент, кафедра общей хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России;

Кубачев Кубач Гаджиевич, д.м.н., профессор, общий хирург, кафедра хирургии им. Н. Д. Монастырского, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Багдавадзе Годаерзи Шотаевич, ординатор, кафедра хирургии им. Н. Д. Монастырского, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Калинин Евгений Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением хирургии № 3, СПб ГБУЗ «Александровская больница», ассистент кафедры хирургии им. Н. Д. Монастырского, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Зайцева Татьяна Евгеньевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, СПб ГБУЗ «Александровская больница»;

Чикин Александр Евгеньевич, к.м.н., заместитель главного врача по хирургической помощи, СПб ГБУЗ «Александровская больница»;

Линец Юрий Павлович, д.м.н., профессор, главный врач, СПб ГБУЗ «Александровская больница».

Author information:

Kazantsev Anton N., Cardiovascular Surgeon, Alexandrovskaya hospital;

Chernykh Konstantin P., Cardiovascular Surgeon, Alexandrovskaya hospital;

Zarkua Nonna E., PhD, Surgeon, Alexandrovskaya hospital; Associate Professor of the Department of Surgery named after N. D. Monastyrsky, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Leader Roman Ju., Student, Kemerovo State Medical University;

Kubachev Kubach G., Dr. Sci., Professor, Surgeon, the Department of Surgery named after N. D. Monastyrsky, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Bagdavadze Goderzi Sh., Resident, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Kalinin Evgenii Ju., PhD, Head of Department of Surgery № 3, Alexandrovskaya hospital; Assistant of the Department of Surgery named after N. D. Monastyrsky, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Zaitseva Tatiana E., PhD, Deputy of Chief of Medicine, Alexandrovskaya hospital;

Chikin Aleksander E., PhD, Deputy of Chief of Medicine, Alexandrovskaya hospital;

Linets Jurii P., Dr. Sci., Professor, Chief of Medicine, Alexandrovskaya hospital.

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ У СПЕЦИАЛИСТОВ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ СПЕЦИАЛЬНОСТЕЙ ВОЕННО-МОРСКОГО ФЛОТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ МАТРИКСНОЙ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ 1 (*MMP-1*) И ГЕНА КОЛЛАГЕНА 1 ТИПА (*COL1A1*)

Никашин А. Н., Черкашин Д. В., Андрианов В. П., Фисун А. Я.

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Никашин Алексей Николаевич,
Военно-медицинская академия имени
С. М. Кирова,
ул. Академика Лебедева, д. 6,
Санкт-Петербург, Россия, 194044.
E-mail: a_nikashin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.06.2020
и принята к печати 23.07.2020.

Резюме

Актуальность. Водолазный стаж и влияние факторов профессиональной деятельности приводят к развитию кардиоваскулярной патологии, и изучение состояния сердечно-сосудистой системы водолазов является одной из актуальных проблем современной медицины. **Цель исследования** — определить наследственно обусловленные структурные и функциональные особенности сердечно-сосудистой системы у представителей экстремальных специальностей военно-морского флота и дифференцировать их от влияния некоторых профессиональных факторов. **Материалы и методы.** Обследован 81 военнослужащий в возрасте 21–44 лет. Обследованные были представлены тремя группами: водолазы-глубоководники ($n = 31$), операторы технических глубоководных средств ($n = 28$) и контрольная группа, которая не подвергалась факторам водолазного труда и специфическим факторам глубоководных технических средств ($n = 22$). Использовались регламентированные и специальные методы исследования сердечно-сосудистой системы, которые оценивались в зависимости от полиморфных вариантов генов матриксной металлопротеиназы 1 (*MMP-1*) и гена коллагена 1 типа альфа 1 (*COL1A1*). **Результаты.** Статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1* у специалистов ВМФ обследованных групп не выявлено, анализ распределения генотипов в дальнейшем проводился по объединенной группе. Определено 15 групп показателей, которые однонаправленно изменяются в зависимости от полиморфных вариантов гена *MMP-1* и гена *COL1A1*. Выявлены благоприятные и неблагоприятные комбинации генотипов *MMP-1* и *COL1A1*. **Заключение.** Резистивные характеристики сердечно-сосудистой системы реагируют на условия профессиональной деятельности, в том числе у специалистов экстремальных специальностей ВМФ. Основные упруго-эластические свойства сердечно-сосудистой системы имеют ассоциации с полиморфными вариантами генов *MMP-1* и *COL1A1*, участвующих в синтезе и деградации коллагена, однако для определения конкретной роли каждого при воздействии экстремальных профессиональных факторов требуется проведение более масштабных исследований.

Ключевые слова: коллаген, микроциркуляция, полиморфизм генов, сердечно-сосудистая система.

Для цитирования: Никашин А.Н., Черкашин Д.В., Андрианов В.П. и др. Морфофункциональные особенности сердечно-сосудистой системы у специалистов экстремальных специальностей военно-морского флота в зависимости от полиморфизма генов матричной металлопротеиназы 1 (MMP-1) и гена коллагена 1 типа (COL1A1). Трансляционная медицина. 2020; 7(4):32-43. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-32-43

////////////////////////////////////

MORPHOFUNCTIONAL FEATURES OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM IN EXTREME SPECIALISTS OF THE NAVY (DEPENDING ON THE POLYMORPHISM OF THE GENES OF THE MATRIX METALLOPROTEINASE 1 (MMP-1) AND COLLAGEN 1 (COL1A1))

Nikashin A. N., Cherkashin D. V., Andrianov V. P., Fisun A. Ja.

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

Corresponding author:

Nikashin Aleksey A.,
Military Medical Academy,
Akademika Lebedeva str., 6,
Saint Petersburg, Russia, 194044.
E-mail: a_nikashin@mail.ru

Received 01 June 2020; accepted 23 July 2020.

////////////////////////////////////

Abstract

Background. Diving experience and the influence of factors of professional activity lead to the development of cardiovascular pathology and the study of the state of the cardiovascular system of divers is one of the urgent problems of modern medicine. **Objective.** The aim of the study was to determine hereditarily structural and functional features of the cardiovascular system representatives of extreme professions of the Navy and differentiate them from the influence of some factors. **Design and methods.** Surveyed 81 military personnel at the age of 21–44 years. The surveyed were represented by three groups, which did not differ significantly in age. In the first group (n = 31) included the deep-sea divers, the second group (n = 28) was introduced by the technical operators of deep-sea vehicles and third (n = 22) group consisted of officers of the Navy, which were not factors of diving work and the specific factors of deep-sea resources. Used regulated and special methods for the study of the cardiovascular system, which was estimated depending on the polymorphic gene variants of matrix metalloproteinase 1 (MMP-1) gene and collagen type 1 (COL1A1) gene. **Results.** Statistically significant differences in the distribution of polymorphic variants of the MMP-1 and COL1A1 genes from the specialists of the Navy of the surveyed groups, the distribution of genotypes and analysis in the future was conducted on the combined group. Fifteen groups of indicators (clusters) were identified that change unidirectionally depending on the polymorphic variants of the MMP-1 gene and the COL1A1 gene. Identified favorable and unfavorable combination of polymorphic gene variants of the gene MMP-1 and the gene COL1A1. **Conclusion.** The resistive characteristics of the cardiovascular system respond to the conditions of professional activity, including those of specialists in extreme specialties of the Navy. Basic resiliently-elastic properties of the cardiovascular system are associated with polymorphic variants of the MMP-1 and COL1A1 genes involved in the synthesis and degradation of collagen; however, to determine the specific role of each under the influence of extreme occupational factors, larger studies are required.

Key words: cardiovascular system, collagen, gene polymorphism, microcirculation.

For citation: Nikashin AN, Cherkashin DV, Andrianov VP, et al. Morphofunctional features of the cardiovascular system in extreme specialists of the navy (depending on the polymorphism of the genes of the matrix metalloprotheinase 1 (MMP-1) and collagen 1 (COL1A1)). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(4):32-43. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-32-43

Список сокращений:

ВМФ — военно-морской флот, ВЭМ — велоэргометрия, ГТС — глубоководных технических средств, ЛДФ — лазерная доплеровская флуометрия, ОС — объемная сфигмография, ОТГС — операторы технических глубоководных средств, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая система, УЗДГ — ультразвуковое исследование сосудов шеи, УЗФ — ультразвуковая доплеровская флуометрия, ЭхоКГ — эхокардиография, COL1A1 — ген коллагена I типа альфа 1, MMP-1 — матриксная металлопротеиназа 1.

Введение

Профессиональная деятельность ряда специальностей военно-медицинского флота (ВМФ) относится к числу экстремальных, представителями таких профессий являются водолазы-глубоководники и операторы технических глубоководных средств (ОТГС). Анализ данных заболеваний специалистов ВМФ показывает, что только 11,1 % водолазов работают по специальности до пенсионного возраста (50 лет). Одной из ведущих причин смертности у представителей экстремальных специальностей являются заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) [1].

В большинстве случаев ранние кардиогемодинамические отклонения, развивающиеся у водолазов, не препятствуют выполнению спусков. Однако увеличение водолазного стажа и влияние факторов профессиональной деятельности неуклонно приводят к развитию сердечно-сосудистой патологии. Таким образом, изучение состояния ССС водолазов является одной из актуальных проблем современной медицины [2].

В последнее время все больше внимания уделяется изменению жесткости сосудистой стенки, которая рассматривается как один из важнейших механизмов развития сердечно-сосудистой патологии. Субстратной основой субклинических изменений в этих случаях являются врожденные или приобретенные изменения различных структур соединительной ткани: волокон, межклеточного вещества, эндотелия, микроциркуляторного русла и, прежде всего, капилляров, что очень часто встречается при наличии дисплазии соединительной ткани [3].

Изучение генетической особенности соединительной ткани дает возможность получить наиболее полный объем информации, позволяющий понять причину, этапы развития и степень выраженности изменений соединительнотканного матрикса, от которого, собственно, и зависит жесткость сосудистой стенки.

Основным компонентом соединительнотканного матрикса является коллаген, который составляет ~6 % массы тела. Известно 28 типов коллагена, которые отличаются друг от друга первичной структурой пептидных цепей, функциями и локализацией в организме [4].

Наиболее распространенными типами, обеспечивающими жесткость и эластичность ткани при постоянной механической нагрузке, являются коллаген I и III типа, содержание которых в матриксе ССС находится в пределах 85 и 11 % соответственно [5]. В норме подтипы коллагена в сердце распределяются следующим образом: коллаген I типа — более 50 %, коллаген III типа — 10–45 %, коллаген V типа — менее 5 %. Распределение подтипов коллагена в артериальной стенке: I тип — 70–75 %, III тип — 20–25 %, V тип — 1–2 %. Коллаген I типа определяет жесткость ткани, т. к. имеет больший диаметр волокна, в сравнении с коллагеном III типа и, по существу, является «несшитым» коллагеном [6].

Дегградация коллагеновых волокон в норме проходит под воздействием неспецифических и специфических протеиназ, а также с участием матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases — MMPs). Трехцепочечные фрагменты денатурированного коллагена подвергаются протеолиту лизосомальными протеазами до олигопептидов [7]. К наиболее изученному классу MMPs относятся коллагеназы. Свое название коллагеназы получили за способность гидролизовать нативный коллаген в спиральной области. В настоящее время известны четыре представителя этого семейства: интерстициальная коллагеназа или коллагеназа I типа (MMP-1), коллагеназа нейтрофилов (MMP-8), коллагеназа 3 (MMP-13), коллагеназа 4 (MMP-18) [8].

Все больше накапливается данных о полиморфизмах генов матриксных металлопротеиназ (MMPs), способствующих межиндивидуальным различиям восприимчивости и исхода сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Установлена связь полиморфизма MMPs с коронарным стенозом и развитием ишемической болезни сердца, инфарктом миокарда, кальцификацией коронарных артерий, постангиопластическим коронарным рестенозом, атеросклерозом сонных артерий, инсультом, артериальной жесткостью и артериальной гипертензией [9].

Таким образом, изучение молекулярно-генетических особенностей синтеза и дегградации коллагена может способствовать пониманию развития сердечно-сосудистой патологии у лиц с низким ССР и проведению своевременных ранних профилактических мероприятий, а также совершенствованию отбора специалистов экстремальных специальностей.

Материалы и методы

Работа выполнена на клинической базе кафедры военно-морской терапии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, молекулярно-генетическое исследование проводилось на базе медицинского центра «МедЛаб».

Обследован 81 военнослужащий по контракту в возрасте 21–44 лет. Обследованные были представлены тремя группами, которые значимо не различались по возрасту. В состав первой группы ($n = 31$) вошли водолазы-глубоководники в возрасте от 23 до 44 лет (средний возраст — 32,2 года), вторая группа ($n = 28$) была представлена операторами ОТГС в возрасте от 33 до 41 года (средний возраст — 36,8 лет) и третья контрольная ($n = 22$) группа состояла из офицеров ВМФ, проходящих службу по контракту, которые не подвергались факторам водолазного труда и специфическим факторам глубоководных технических средств (ГТС), в возрасте от 21 до 39 лет (средний возраст — 31,3 года).

На первом этапе исследования дополнительно к регламентированным методам обследования (общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, ЭКГ) проведено комплексное лабораторно-инструментальное исследование ССС, включающее: эхокардиографию (ЭхоКГ), велоэргометрию (ВЭМ), ультразвуковое исследование сосудов шеи (УЗДГ), объемную сфигмографию (ОС), ультразвуковую доплеровскую флуометрию (УЗФ) и лазерную доплеровскую флуометрию (ЛДФ). Оценка упруго-эластических свойств проводилась при помощи автоматизированной методики — объемной сфигмографии на приборе VaSera VS-1500 (Fukuda Denshi, Япония). Для оценки микроциркуляторного русла применялось УЗФ-исследование с использованием аппарата Минимакс-Допплер-К (Россия) и ЛДФ с использованием аппарата ЛАКК-1 (ЛАЗМА, Россия).

На втором этапе исследования проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A* в периферической крови методом полимеразной цепной реакции в лаборатории «МедЛаб» (г. Санкт-Петербург). В представленной работе исследовался полиморфизм G2046T коллагена 1 типа (международный код полиморфизма — rs1800012), точечная замена нуклеотида гуанина на тимин в некодирующей области гена для фактора транскрипции Sp1 гена *COL1A1* в области первого интрона и полиморфизм 1607insG матричной металлопротеиназы 1 (международный код полиморфизма — rs1799750), аллели 1G/2G, G-1607GG (инсерция нуклеотида гуанина в регуляторной области гена *MMP-1*).

Для полной картины ассоциации комбинаций генотипов *MMP-1* и *COL1A* с показателями функ-

ционирования систем, исследуемых в этой работе, была предпринята попытка определить характер связи комбинаций полиморфных вариантов обоих генов с показателями, полученными при исследовании сердечно-сосудистой системы.

Суммарно оценивалось состояние здоровья специалистов ВМФ по 147 количественным показателям. Средние значения показателей не выходили за границы нормы.

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

Результаты и обсуждение

При сравнении первой группы (водолазы), второй группы (ОТГС) и третьей группы (специалисты ВМФ, которые не подвергались факторам водолазного труда и специфическим факторам глубоководных технических средств), по результатам регламентированных методов обследования, значимых различий в общеклиническом и биохимическом анализах крови, различий в показателях ЭКГ, не выявлено.

Математическая обработка 138 показателей состояния здоровья специалистов ВМФ позволила получить значительное количество показателей, характеризующих различные стороны морфофункциональных особенностей исследуемых групп. С помощью однофакторного и дискриминантного анализа была осуществлена попытка выделить комплекс наиболее информативных показателей, позволяющих разделить исследуемые группы. Данные дискриминантного анализа и их p -значения представлены в таблице 1.

Комплекс методов исследования сердечно-сосудистой системы, включающий в себя: ЭхоКГ, ВЭМ, УЗДГ, ОС, ЛДФ, УЗФ, — позволил определить особенности центральной и периферической циркуляции, значимо отличающие водолазов от других специалистов ВМФ.

С помощью пошагового однофакторного дискриминантного анализа на основании восьми ша-

Таблица 1. Результаты дискриминантного анализа по всем информативным показателям

№ п/п	Показатель	p-level
1	Гематокрит, %	0,0003
2	Холестерин, ммоль/л	0,0001
3	ЛПНП, ммоль/л	0,0001
4	Глюкоза, ммоль/л	0,0009
5	Калий, ммоль/л	0,0001
6	Протромбиновый индекс, %	0,0001
7	Мощность, Вт	0,0008
8	Метаболические единицы, МЕТ	0,0001
9	Диаметр корня аорты, см	0,0004
10	Медиально-латеральный размер ПП	0,04
11	КДР ЛЖ	0,01
12	Скорость аортального потока	0,04
13	Е/А, м/с	0,05
14	АТ/ЕТ, м/с	0,0001
15	Линейная систолическая скорость показателей кровотока, перф. ед	0,0001
16	Диастолическая скорость кровотока, перф. ед.	0,0003
17	Среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции, перф. ед (после пробы с реактивной гиперемией)	0,005
18	Коэффициент вариации, перф. ед	0,002
19	Максимальное снижение кровотока во время окклюзии, перф. ед	0,001
20	Скорость наступления реактивной (вазомоторной) гиперемии по времени достижения пика реакции, перф. Ед	0,0001
21	СЛСИ, справа, м/с	0,0008
22	СЛСИ, слева, м/с	0,0001
23	СРПВ, м/с	0,0001

гов (табл. 2) получено решающее правило, которое дифференцирует группы с точностью 90,1 %, водолазы распознаются на 100 % (табл. 3).

На рисунке 1 представлена диаграмма рассеяния обследуемых групп по наиболее значимым показателям, характеризующим ССС специалистов ВМФ.

Представляет интерес оценка возможной роли генетического фактора в изменениях ССС у специалистов ВМФ. Распределение генотипов по полиморфизмам гена *COL1A1* и гена *MMP-1* в первой группе (водолазы), второй группе (ОТГС) и третьей (контрольной) группе (специалисты ВМФ, не подвергавшиеся факторам водолазного труда и специфическим факторам глубоководных технических средств), соответствовало равновесию Хар-

ди-Вайнберга. Статистически значимых различий в распределении генотипов по полиморфизмам генов *COL1A1* и *MMP-1* в обследованных группах не получено, в связи с этим в дальнейшем анализ проводился по объединенной группе.

Для выявления возможного влияния некоторых генетических факторов на особенности ССС между группами обследуемых с различным генотипом был проведен сравнительный анализ лабораторно-инструментальных параметров с помощью метода ANOVA и непараметрических критериев. Было выявлено, что показатели, характеризующие антропометрические данные, возрастные особенности, центральную и периферическую гемодинамику значимо не различались у носителей различных

Таблица 2. Результаты дискриминантного анализа по наиболее информативным показателям

Показатель	p-level
Коэффициент вариации, перф. ед	0,009
Диастолическая скорость кровотока, перф. ед.	0,02
Сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева, м/с	0,0004
Скорость распространения пульсовой волны, м/с	0,0001
Метаболические единицы	0,0001
Диаметр восходящего отдела аорты, см	0,0004
Конечный диастолический размер ПЖ, мм	0,01
Е/А, м/с	0,001

Таблица 3. Классификационная матрица анализа комплекса показателей

Группы	I	II	III
I	31	0	0
II	0	26	2
III	0	6	16

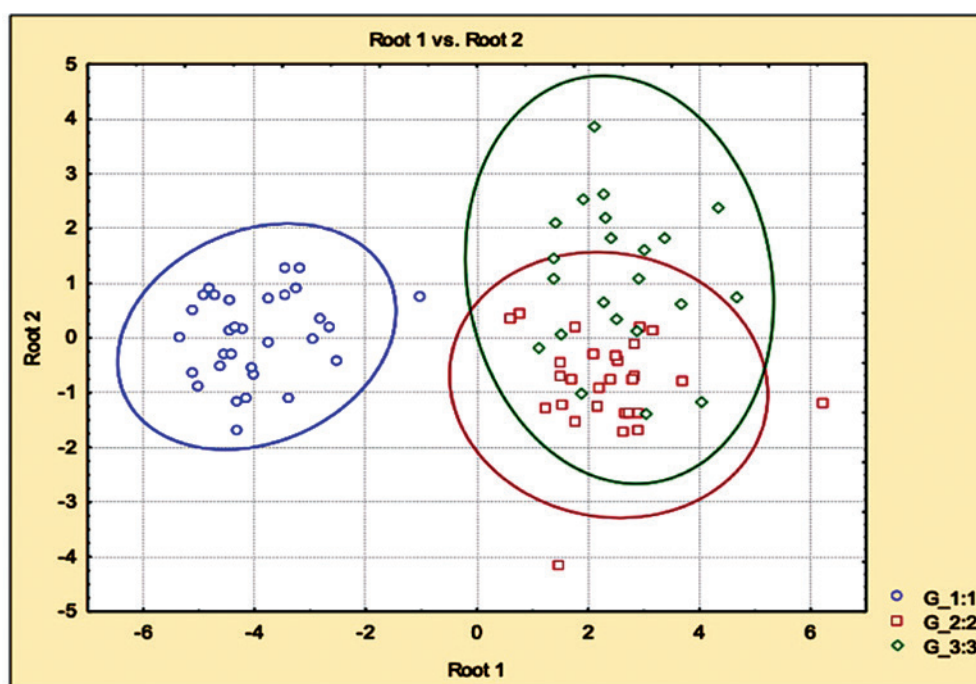
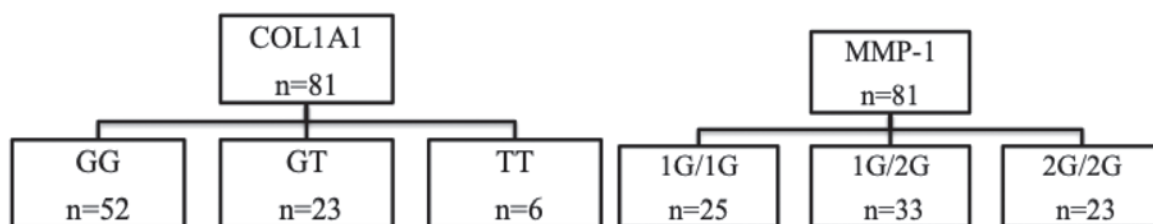
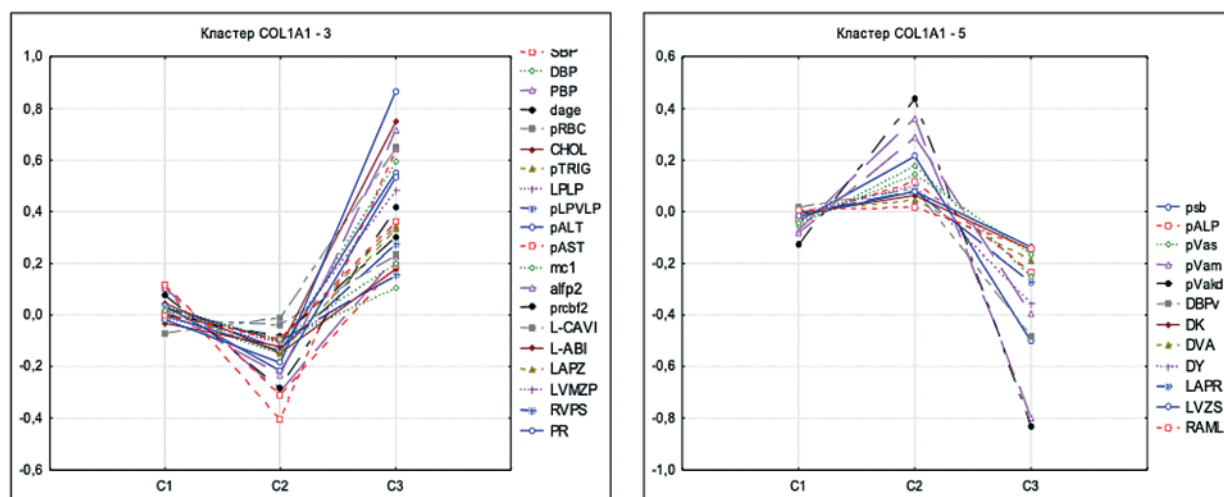


Рис. 1. Диаграмма рассеяния обследуемых по комплексу полученных данных:
 G_1:1 — I группа (n = 31); G_2:2 — II группа (n = 28); G_3:3 — III группа (n = 22)

полиморфных вариантов генов *COL1A1* и *MMP-1*. Так как эффекты отдельных полиморфизмов не выявили значимых различий в показателях, характеризующих ССС, был предпринят анализ ассоциаций на уровне комбинаций генотипов *COL1A1* и *MMP-1*.

Результаты анализа частоты комбинаций полиморфных вариантов в объединенной группе гена *COL1A1* и гена *MMP-1* представлены на рис. 2. Распределение полиморфных вариантов гена *COL1A1* в группах, свидетельствует о преимуще-

Рис. 2. Частота различных полиморфных вариантов гена *COL1A1* и гена *MMP-1*Рис. 3. Графическое изображение ассоциаций полиморфных вариантов гена *COL1A1* с рядом показателей сердечно-сосудистой системы по результатам кластерного анализа:

C1 — генотип GG; C2 — генотип GT; C3 — генотип TT; SBPd — максимальное САД при ВЭМ; DBP — ДАД при ВЭМ; PBP — ЧСС; dage — коэффициент скорости старения; pRBC — эритроциты; CHOL — холестерин; pTRIG — триглицериды; LPLP — ЛПНП; LPVLP — ЛПОНП; pALT — АЛТ; pAST — АСТ; mc1 — исхПМ до пробы РГ; alfp2 — РКК после пробы РГ; prcbf2 — РКК после РГ; L-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, слева; L-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления, слева; LAPZ — передне-задний размер ЛП; LVMZP — межжелудочковая перегородка; SBP — максимальное САД при ВЭМ. pALP — щелочная фосфатаза; pVas — максимальная систолическая скорость; pVam — максимальная систолическая скорость кровотока; pVakd — конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости; DBPv — максимальное ДАД при ВЭМ; DK — диаметр корня аорты; DVA — диаметр восходящей аорты; DY — дуга аорты; LAPR — продольный размер ЛП; LVZS — задняя стенка ЛЖ; RAML — медиально-латеральный размер ПП

ственном преобладании гомозиготной аллели GG ($n = 52$). Наиболее редко встречающимся полиморфным вариантом гена *COL1A1* в объединенной группе оказался гомозиготный генотип TT ($n = 6$). Полиморфные варианты гена *MMP-1* равномерно распределены гомозиготными и гетерозиготными генотипами.

Для каждого гена было проанализировано 147 количественных показателей, характеризующих функцию ССС. Для каждого показателя были вычислены средние арифметические значения в каждой из комбинаций генотипов. После этого был

проведен кластерный анализ в наборах стандартизованных показателей каждого гена. Таким образом, появилась возможность оценки ассоциации комбинации полиморфных вариантов генов с направленностью изменений показателей. Каждый кластер был проанализирован с точки зрения геометрической однородности, а также содержательной интерпретируемости.

Для полиморфного варианта гена *COL1A1* образовано 7 кластеров. На рисунке 3 представлены наиболее информативные кластеры, в которые вошли показатели, характеризующие ответную реак-

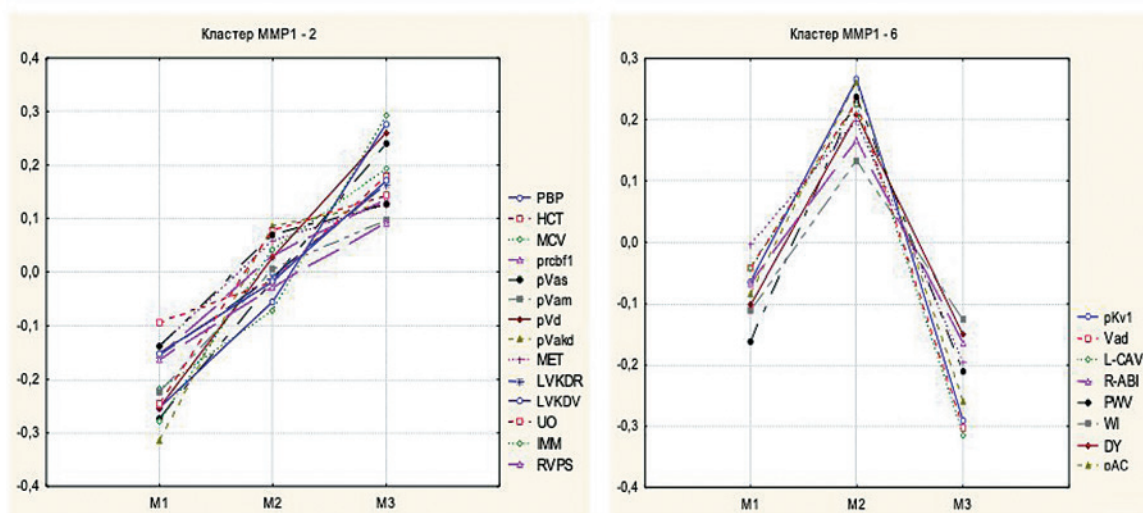


Рис. 4. Графическое изображение ассоциаций полиморфных вариантов гена *MMP-1* с рядом показателей сердечно-сосудистой системы по результатам кластерного анализа:

M1 — генотип 1G1G; M2 — генотип 1G2G; M3 — генотип 2G2G; PBP — ЧСС (ВЭМ); HCT — гематокрит; MCV — средний объем эритроцита; pVas — максимальная систолическая скорость; pVam — максимальная систолическая скорость кровотока; Vd — диастолическая скорость кровотока; V_{akd} — конечная диастолическая скорость по кривой средней скорости кровотока; MET — метаболические единицы (ВЭМ); LVKDR — конечный диастолический размер ПЖ; LVKDV — конечный диастолический размер ЛЖ; UO — ударный объем; IMM — индекс массы миокарда; RVPS — передняя стенка ПЖ; pKv — коэффициент вариации кровотока; V_{ad} — максимальная диастолическая скорость по кривой средней скорости кровотока; L-CAVI — сердечно-лодыжечный сосудистый индекс слева; R-ABI — лодыжечно-плечевой индекс давления, справа; PWV — СРПВ; Wl — нагрузка при ВЭМ; DY — дуга аорты; pAC — время раскрытия аортального клапана

цию ССС на физическую нагрузку, биохимические показатели крови, липидного обмена, показатели упруго-эластических свойств артериальной стенки, эхокардиографические показатели и характеристики микроциркуляторного русла. Результаты кластерного анализа свидетельствуют о том, что гомозиготный вариант по аллели Т (ТТ) связан с таким показателем, как уменьшение диаметра аорты, и ассоциирован с увеличением сосудистой жесткости, что может рассматриваться в качестве неблагоприятного полиморфного варианта гена *COL1A1*. Наиболее благоприятным для данного генотипа является гомозиготный полиморфный вариант GG, который ассоциирован с нейтральным значением показателей, характеризующих ССС.

Полиморфизм гена *MMP-1* образует 8 кластеров. Представлены наиболее информативные кластеры. Анализ кластеров свидетельствует о том, что гомозиготный полиморфный вариант 2G2G ассоциирован с увеличением показателей микроциркуляторного русла (рис. 4). Гетерозиготный полиморфный вариант 1G2G связан с увеличением показателей сосудистой жесткости (рис. 4). Наиболее благоприятным полиморфным вариантом гена

MMP-1 является гомозиготный вариант 1G1G, который ассоциирован с нейтральными показателями ССС.

Проведено определение минимальных и максимальных значений показателей морфофункционального состояния ССС, исследуемых в зависимости от комбинации полиморфных вариантов гена *MMP-1* и гена *COL1A1*. Анализировались не абсолютные значения показателей, а плотность их распределения в зависимости от комбинации полиморфных вариантов генов у обследуемых. Определялось среднее значение показателя. Значимых различий в распределении полиморфных вариантов гена *COL1A1* и гена *MMP-1* в группе водолазов (I группе) и в контрольной группе (III группе) не выявлено. Определено 15 групп показателей (кластеров), которые однонаправленно изменяются под влиянием различных полиморфных вариантов. Наиболее благоприятным полиморфным вариантом для гена *COL1A1* является гомозиготный полиморфный вариант по аллели G (GG), а для гена *MMP-1* — гомозиготный вариант 1G1G.

В соответствии с законами комбинаторики, теоретически возможно 9 комбинаций полиморфных

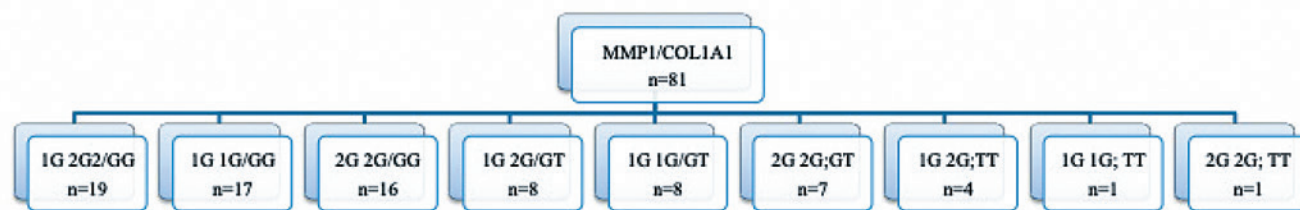


Рис. 5. Комбинации полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1*

вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1*: 1G2G/GT ($n = 8$); 1G2G/GG ($n = 19$); 2G2G/GG ($n = 14$); 1G1G/GG ($n = 17$); 1G1G/GT ($n = 8$); 1G2G/TT ($n = 4$); 2G2G/GT ($n = 9$); 1G1G/TT ($n = 1$); 2G2G/TT ($n = 1$) (рис. 5).

Проанализировано 7 наиболее часто встречающихся комбинаций. Комбинации 1G1G/TT, 2G2G/TT полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1* представлены двумя исследуемыми из третьей группы. Эти сочетания характеризовались наличием недифференцированной дисплазии CCC. Например, у носителей генотипов 1G2G/TT, 1G1G/TT были выявлены дополнительные хорды левого желудочка, а у носителя комбинации 2G2G/TT выявлена дэкстрокардия и при дальнейшем обследовании диагностирована эпилептиформная активность головного мозга.

Разделение показателей в зависимости от сочетания генотипов (1G2G/GT; 1G2G/GG; 2G2G/GG; 1G1G/GG; 1G1G/GT; 1G2G/TT; 2G2G/GT; 1G1G/TT; 2G2G/TT) позволило выявить редко встречающиеся комбинации (1G1G/TT; 2G2G/TT — по 1 человеку), которые могли быть связаны с тщательностью предварительного обследования на этапах профессионального отбора. Диаметр восходящего отдела аорты ассоциирован с комбинацией 2G2G/GT у всех 9 представителей данного полиморфного варианта. Прогнозировать абсолютную связь ремоделирования аорты с данной комбинацией генотипов из-за малого количества исследований невозможно, однако наличие данной комбинации генотипов требует повышенного внимания и целенаправленной дифференциальной диагностики поражений сосудистой стенки наследственного характера. Комбинация генотипов 1G1G/GG образует кластер, ассоциированный с повышенным содержанием ЛПВП и способностью препятствовать развитию атеросклеротического процесса в сосудах артериального русла. Комбинация генотипов 1G2G/GG ассоциирована с интегральной характеристикой средней скорости кровотока по местному микроциркуляторному руслу и связана с интегральной величиной просвета периферического сосудистого русла.

Остальные комбинации полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1* образуют четыре кластера, которые могут быть подвергнуты логической содержательной оценке входящих в них показателей, соответствующих состоянию различных характеристик CCC, их энергетическую поддержку и реактивность. Комбинация генотипов 1G2G/GT образует кластер, ассоциированный с показателями реактивности микроциркуляторного русла. В состав кластера, который образует комбинация генотипов 2G2G/GG, также вошли показатели, характеризующие углеводный, липидный обмен, упруго-эластические характеристики артериального русла и показатели коагуляции. Комбинация генотипов 1G1G/GT образует кластер, ассоциированный с резервными возможностями периферического артериального кровотока.

Исходя из этого можно сделать следующие выводы:

1. Статистически значимых различий в распределении полиморфных вариантов генов *COL1A1* и *MMP-1* в обследованных группах специалистов ВМФ не выявлено.

2. Анализ комбинации полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1*, при которых встречаются максимальные и минимальные значения плотности распределения показателей, полученных при клиническом и лабораторно-инструментальном исследованиях, позволяет глубже понять направленность морфофункциональных изменений в сердечно-сосудистой системе при включении компенсаторных механизмов функциональных систем защиты и адаптации у специалистов военно-морского флота, подвергающихся и не подвергающихся воздействию гипербарии и специфических факторов глубоководных технических средств.

3. Проведенное исследование указывает на перспективность анализа полиморфных вариантов генов *MMP-1* и *COL1A1* для персонификации диагностики врожденных особенностей развития сердечно-сосудистой системы при отборе лиц для экстремальных специальностей на ВМФ, что позволило бы повысить степень достоверности

прогностических моделей оценки воздействия профессиональных факторов, однако необходимы более масштабные исследования и анализ экономической эффективности при внедрении молекулярно-генетических методов.

Заключение

Расшифровка генетической информации и окончание в 2003 году глобальной программы «Геном человека» позволило медицине расширить представления о значимости генетического фактора для физиологической нормы и патологии человека. Установлено, что геномы всех людей идентичны на 99,9 %, и лишь 0,1 % нуклеотидного состава определяет индивидуальность человека. Основу индивидуальной изменчивости, главным образом, составляют единичные однонуклеотидные замены в последовательности ДНК, которые являются частой причиной различий в структуре генов (так называемый SNP — single-nucleotide polymorphism — полиморфизм единичных нуклеотидов) [11, 12]. Именно SNP вносят важный вклад в фенотипические различия между людьми, в том числе в персональные особенности развития защитных реакций, а также предрасположенность к целому ряду заболеваний и особенности их течения [1, 13].

Абсолютное большинство всех заболеваний человека относят в настоящее время к комплексным (или многофакторным, или мультифакториальным) заболеваниям, понимая под этим, что причин их возникновения несколько, и они не до конца поняты [14, 15].

Развитие сердечно-сосудистой патологии происходит на основе интегральных взаимодействий генетических особенностей организма и факторов внешней среды. Однонуклеотидные полиморфизмы в промоторных регионах генов могут значимо влиять на уровень экспрессии, тем самым формируя наличие предрасположенности к тому или иному ответу на воздействие. В связи с этим поиск константных генетических маркеров остается актуальной задачей превентивной и персонализированной медицины. В последние годы наиболее распространенным методом поиска новых генов, вовлеченных в формирование предрасположенности к полигенным заболеваниям, в том числе и к ССЗ, стал полногеномный поиск ассоциаций (genome wide association study, или GWAS), который является мощным инструментом исследования генетической архитектуры и применяется для выявления генетических факторов, связанных с риском развития, клиническими фенотипами и эффективностью лечения полигенных заболеваний человека. Этот метод основан на опре-

делении частот однонуклеотидных полиморфных вариантов (SNP), распределенных по всему геному, с использованием современных технологий, которые позволяют одновременно генотипировать от нескольких десятков тысяч до нескольких миллионов SNP в одном образце. Возможность обнаружения SNP с высоко значимыми различиями в частотах между сравниваемыми группами здоровых обследуемых, больных и индивидов контрольной группы сделала GWAS методом, широко используемым для изучения генетической предрасположенности к мультифакториальным заболеваниям, формирующимся на полигенной основе [16]. Каждое из ССЗ может служить прототипом всех комплексных заболеваний, а применение GWAS для выявления генов, вовлеченных в развитие ССЗ, способно расширить представления о молекулярных механизмах, участвующих в патогенезе и идентификации генетических факторов риска поражения системы кровообращения, в том числе у специалистов ВМФ при воздействии профессиональных факторов. В связи с этим дальнейшие исследования в этом направлении целесообразно планировать с использованием GWAS.

К настоящему времени открыта целая группа генов, участвующих в формировании патологии сердечно-сосудистой системы. К ним относятся в том числе и гены, участвующие в синтезе и деградации коллагена. Изучение распространенности полиморфизма этих генов системы актуально, поскольку коллаген является основным фибриллярным белком межклеточного матрикса и рассматривается в качестве важного компонента, влияющего на морфофункциональное состояние сердца и сосудов. Контроль процесса синтеза и деградации коллагена необходим для многих физиологических процессов: эмбриогенеза, морфогенеза, ангиогенеза, инволюции ткани, адгезии и др. Нарушение контроля этих процессов в организме человека может приводить к развитию многих патологических состояний [17].

Одним из возможных механизмов, лежащих в основе патологического процесса в стенке сосуда, может быть нарушение ремоделирования соединительной ткани, в регуляции которого немаловажную роль играют матриксные металлопротеиназы (MMPs) — семейство цинк-зависимых эндопептидаз, ответственных за расщепление белков, чаще внеклеточного матрикса [18].

У человека обнаружено 24 гена, кодирующих 23 MMP [19]. В норме их продукция в покое клетками иммунной системы находится на низком уровне.

Функциональные полиморфизмы в генах *MMP-1*, *MMP-2*, *MMP-7*, *MMP-9*, *MMP-12* и *MMP-13* так-

же были связаны с ишемической болезнью сердца, жесткостью артерий и/или аневризмой брюшной аорты. Эти генетические данные подтверждают представление о том, что ММР играют важную роль в патогенезе этих состояний. Существуют также некоторые данные, свидетельствующие о том, что генотипирование ММР может помочь в выявлении пациентов, которые, вероятно, будут иметь неблагоприятный прогноз и/или неблагоприятный ответ на лечение [20–23].

Этот факт может оказаться полезным при отборе специалистов ВМФ экстремальных специальностей, при изучении влияния факторов водолазного труда и специфических факторов глубоководных технических средств.

В настоящее время существует большое количество научных исследований, которые посвящены поиску генетических маркеров ССЗ. Зачастую большинство исследований имеют диаметрально противоположные результаты, что затрудняет формирование общей концепции о роли молекулярно-генетических детерминант в развитии ССЗ. По нашему мнению, это обусловлено гетерогенностью, ассоциативным характером большинства генетических исследований и отсутствием строгой рандомизации групп обследуемых.

Полиморфные варианты генов, влияющие на синтез и деградацию коллагена, участвуют в различии реакций организма на воздействие внешней среды. Преимущественная встречаемость определенных генотипов может приводить к значимым различиям при нормальных значениях показателей. Однако это требует дополнительной доказательной базы.

Работа носит предварительный характер. Судить о причинно-следственных взаимосвязях между признаками при одномоментном исследовании не представляется возможным. Небольшой объем выборки и низкая распространенность отдельных комбинаций генотипов в обследованных группах требуют осторожности при интерпретации данных биоинформационного анализа. Для уточнения значения генетических комбинаций как предикторов морфофункциональных изменений ССС у специалистов ВМФ при воздействии экстремальных профессиональных факторов требуются дополнительные исследования, которые помогут сформировать доказательную базу для получения значимых выводов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Zherdev GM, Garibjanov VA, Evstropova GN. Reasons for divers to terminate their professional work. *Voенno-medicinskiy zhurnal*=Military Medical Journal. 1992; 3: 47–48. In Russian [Жердев Г.М., Гарибджанов В.А., Евстропова Г.Н. Причины прекращения водолазами профессиональной трудовой деятельности. *Военно-медицинский журнал*. 1992; 3: 47–48].
2. Wilmshurst P. Cardiovascular problems in diver. *Heart*. 1998; 80 (6): 537–538.
3. Kats YA, Parckhonuk EV, Akimova NS. The stiffness of the vascular wall as the damage of the connective tissue in cardiovascular diseases. *Fundamental'nye issledovaniya*=Basic Research. 2013; 5: 189–195. In Russian [Кац Я.А., Пархонюк Е.В., Акимова Н.С. Жесткость сосудистой стенки с позиции повреждения соединительной ткани при сердечно-сосудистых заболеваниях. *Фундаментальные исследования*. 2013; 5–1: 189–195].
4. Goldberga I, Li R, Duer MJ. Collagen structure–function relationships from solid-state NMR spectroscopy. *Acc Chem Res*. 2018; 51(7): 1621–1629.
5. Kwak H-B. Aging, exercise, and extracellular matrix in the heart. *J Exerc Rehabil*. 2013; 9 (3): 338–347.
6. Brull DJ, Murray LJ, Boreham CA, et al. Effect of a COL1A1 Sp1 Binding Site Polymorphism on Arterial Pulse Wave Velocity An Index of Compliance. *Hypertension*. 2001; 38: 444–448.
7. Rogova LN, Shesternina NV, Zamechnik TV, et al. Matrix metalloproteinases, their role in physiological and pathological processes. *Vestnik novykh medicinskih tekhnologii*=Bulletin of new medical technologies. 2011; 18(2): 86–89. In Russian [Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 18(2): 86–89].
8. Klawitter M, Quero L, Bertolo A, et al. HumanMMP-28 expression is unresponsive to inflammatory stimuli and does not correlate to the grade of intervertebral disc degeneration. *J Negat. Results Biomed*. 2011; 10: 9.
9. Amalinei C, Caruntu ID, Giusca SE, et al. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions. *Rom J Morphol Embriol*. 2010; 51(2): 215–228.
10. Solntsev VN, Turdialieva SA, Shatskaya EG, et al. Analysis of genetic risk factors for cardiovascular diseases. *Byulleten' Federal'nogo centra serdca, krovi i endokrinologii im. V.A. Almazova*=Bulletin of the Federal Center of Heart, Blood and Endocrinology named after VA Almazov. 2010; 2: 218–219. In Russian [Солнцев В.Н., Турдиалиева С.А., Шацкая Е.Г. и др. Анализ генетических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова*. 2010; 2: 218–219].
11. Wang Z, Moulton J. SNPs, protein structure, and disease. *Hum Mutat*. 2001; 17 (4): 263–270.
12. Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, et al. Human genome and predisposition genes. Introduction to predictive medicine. SPb.: Intermedika, 2000. p. 263. In Russian [Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Интермедика, 2000. с. 263].
13. Puzyrev VP. Genomic medicine — present and future. In: *Molecular biological technologies in medical practice*. 3rd Issue. Novosibirsk: Alfa Vista, 2003; 3: 3–26.

In Russian [Пузырев В.П. Геномная медицина — настоящее и будущее. В кн: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып. 3. Новосибирск: Альфа Виста, 2003: 3–26].

14. Marian AJ, Molecular genetic studies of complex phenotypes. *Transl Res.* 2012; 159 (2): 64–79.

15. Kilpinen H, Barrett JC. How next-generation sequencing is transforming complex disease genetics. *Trends Genet.* 2013; 29(1): 23–30.

16. Mailman MD, Feolo M, Jin Y, et al. The NCBI dbGaP database of genotypes and phenotypes. *Nat Genet.* 2007; 39 (10): 1181–1186.

17. Baker AB, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002; 115 (19): 3719–3727.

18. DeCoux A, Lindsey ML, Villarreal F, et al. Myocardial matrix metalloproteinase-2: inside out and upside down. *J Mol Cell Cardiol.* 2014; 77: 64–72.

19. Khokha R, Murthy A, Weiss A. Metalloproteinases and their natural inhibitors in inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013; 13 (9): 649–665.

20. Newby AC. Metalloproteinases promote plaque rupture and myocardial infarction: A persuasive concept waiting for clinical translation. *Matrix Biol.* 2015; 44–46: 157–166.

21. Mittal B, Mishra A, Srivastava A, et al. Matrix metalloproteinases in coronary artery disease. *Adv Clin Chem.* 2014; 64: 1–72.

22. Ye S. Influence of matrix metalloproteinase genotype on cardiovascular disease susceptibility and outcome. *Cardiovasc Res.* 2006; 69 (3): 636–645.

23. Li J, Schwemmbeck PL, Tschöpe C, et al. Collagen degradation in a murine myocarditis model: relevance of matrix metalloproteinase in association with inflammatory induction. *Cardiovasc Res.* 2002; 56 (2): 235–247.

Информация об авторах:

Никашин Алексей Николаевич, старший ординатор клиники военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова;

Черкашин Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор, начальник кафедры военно-морской терапии, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова;

Андрианов Виктор Павлович, д.м.н., профессор, кафедра военно-морской терапии Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова;

Фисун Александр Яковлевич, чл.-корр. РАН, профессор, Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова.

Author information:

Nikashin Alexey N., Senior Resident, Military Medical Academy;

Cherkashin Dmitrii V., Dr. Sc., Professor, Military Medical Academy;

Andrianov Viktor P., Dr. Sc., Professor, Military Medical Academy;

Fisun Aleksander Ja., Corresponding Member RAS, Professor, Military Medical Academy.

ЗНАЧЕНИЕ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ВЕНТРАЛЬНОЙ ДИСЛОКАЦИИ ВНУТРИСУСТАВНОГО ДИСКА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА

Медеников А. А.¹, Серебрякова С. В.², Труфанов Г. Е.¹,
Дулаева Н. М.¹, Горбунова Е. А.¹

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

²Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени
А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам
гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации
последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Медеников Андрей Андреевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: delya0711@mail.ru.

Статья поступила в редакцию 15.05.2020
и принята к печати 15.07.2020.

Резюме

Актуальность. Магнитно-резонансная томография (МРТ) является высокоинформативным методом при диагностике различных видов дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС), что делает ее применение неотъемлемой составляющей при выборе алгоритма лечения и оценке его эффективности. **Цель.** Определить значение МРТ в диагностике, планировании и оценке эффективности консервативного лечения пациентов с различными видами вентральной дислокации внутрисуставного диска ВНЧС. **Материалы и методы.** Были проанализированы результаты клинико-инструментальных исследований на этапах планирования, лечения и оценки эффективности консервативной терапии в динамике у 62 пациентов с жалобами на боль в области сустава, затруднение при открывании рта и суставные шумы. **Результаты.** У пациентов из группы динамического наблюдения с выявленной полной вентральной дислокацией диска на фоне проводимого консервативного лечения наблюдалась положительная динамика клинических проявлений, но отсутствовала или же была выявлена отрицательная динамика по результатам МРТ. У пациентов с частичной вентральной дислокацией диска отмечалась положительная динамика как клинических проявлений, так и МР-картины после проведенного консервативного лечения. **Заключение.** МРТ является основополагающим методом в комплексной диагностике различных видов вентральной дислокации диска, применение которого в определенных случаях позволяет прогнозировать неэффективность консервативной терапии и становится решающим фактором в назначении инвазивных методов лечения.

Ключевые слова: вентральное смещение диска, височно-нижнечелюстной сустав, дисфункция ВНЧС, магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Медеников А.А., Серебрякова С.В., Труфанов Г.Е. и др. Значение магнитно-резонансной томографии в оценке эффективности консервативного лечения различных видов вентральной дислокации внутрисуставного диска височно-нижнечелюстного сустава. Трансляционная медицина. 2020;7(4):44-51. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-44-51

VALUE OF MAGNETIC RESONANCE TOMOGRAPHY IN THE EVALUATION OF THE EFFICIENCY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF VARIOUS TYPES VENTRAL DISLOCATION OF THE INTRA-ARTICULAR DISK TEMPOROMANDIBULAR JOINT

Medenikov A. A.¹, Serebryakova S. V.², Trufanov G. E.¹,
Dulaeva N. M.¹, Gorbunova E. A.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
²«The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine»
The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and
Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg,
Russia

Corresponding author:

Medenikov Andrey A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: delya0711@mail.ru

Received 15 May 2020; accepted 15 July
2020.

Abstract

Background. Magnetic resonance imaging (MRI) is a highly informative method for the diagnosis of various types of temporomandibular joint dysfunction (TMJ), which makes its use an integral component in choosing a treatment algorithm and evaluating its effectiveness. **Objective.** Determine the value of MRI in the diagnosis, planning and effectiveness of conservative treatment of patients with various types of ventral dislocation of the intra-articular disk TMJ. **Design and methods.** We analyzed the results of clinical and instrumental studies at the stages of planning, treatment and evaluating the effectiveness of conservative therapy in dynamics in 62 patients with complaints of pain in the joint area, difficulty opening the mouth and joint noise. **Results.** In patients from the dynamic observation group with complete ventral dislocation of the disc identified prior to treatment, conservative treatment underwent positive dynamics of clinical manifestations and the absence or negative dynamics of MRI results. In patients with partial ventral dislocation of the disk, there was a positive dynamic of both clinical manifestations and MR images after conservative treatment. **Conclusion.** MRI is a fundamental method in the complex diagnosis of various types of ventral dislocation of the disk, the use of which in certain cases allows us to predict the ineffectiveness of conservative therapy and becomes a decisive factor in the appointment of invasive treatment methods.

Key words: dysfunction TMJ, magnetic resonance imaging, temporomandibular joint, ventral dislocation of the intra-articular disk.

For citation: Medenikov AA, Serebryakova SV, Trufanov GE, et al. Value of magnetic resonance tomography in the evaluation of the efficiency of conservative treatment of various types ventral dislocation of the intra-articular disk temporomandibular joint. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(4):44-51. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-44-51

Список сокращений: ВИ — взвешенные изображения, ВНЧС — височно-нижнечелюстные суставы, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПВДД — полная ventральная дислокация диска, ЧВДД — частичная ventральная дислокация диска.

Введение

Среди трудоспособного населения распространенность различных заболеваний височно-нижне-

челюстных суставов (ВНЧС) во всем мире, в том числе и в России, по данным различных источников достигает 50–80 % [1–3]. Наибольшую долю при этом занимает дисфункция сустава, причиной которой многие исследователи считают результат воздействия комбинации целого ряда неблагоприятных факторов, которые могут усиливать друг друга: зубочелюстные аномалии и деформации зубных рядов, нарушение функции жевательных

мышц, психогенные факторы, соматическая патология — заболевания соединительной ткани [4–6].

Благодаря использованию современных инструментально-технических методов (кинезиография, электромиография, ультразвуковое исследование, конусно-лучевая компьютерная томография) в настоящее время имеются широкие возможности для оценки дисфункции ВНЧС. Несмотря на это, проблема диагностики и связанной с ней дальнейшей тактики лечения данной патологии до сих пор остается одной из наиболее актуальных в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии [7–10]. В первую очередь сложности в визуализации и оптимальной оценке ВНЧС обусловлены невозможностью получения в полном объеме информации одновременно о его функциональном состоянии и обо всех структурах сустава, включая как костные компоненты, так и мягкотканые [11, 12].

По этой причине лечащие врачи перед этапом планирования лечения, опираясь только на данные анамнеза, объективного осмотра, рентгенологических и ультразвуковых методов исследования, не получают полноценной информации о состоянии ВНЧС. В ряде случаев это влечет за собой недооценку тяжести патологических изменений, или же наоборот, приводит к гипердиагностике, что в обоих случаях может привести к неправильному выбору тактики ведения пациента и в дальнейшем к отсутствию желаемого эффекта от проводимых лечебных мероприятий.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет детально оценить сустав с возможностью визуализации мягкотканых (внутрисуставной диск, его положение, форма, размеры, связочный аппарат сустава) и костных (суставные поверхности, головка мыщелкового отростка, суставной бугорок) компонентов, а также определить их взаимоотношения при различных положениях нижней челюсти [13, 14].

Несмотря на такую высокую информативность данного метода, разные врачи-рентгенологи при описании одних и тех же изменений в суставе используют неунифицированную терминологию, что может вызывать замешательство у лечащих врачей и неправильную интерпретацию нескольких заключений одного пациента. Данный факт также может приводить к ошибкам при планировании лечения.

По мнению большинства авторов, консервативное лечение дисфункции ВНЧС способствует субъективному улучшению состояния пациента, выраженному в уменьшении болевого синдрома. При этом у части пациентов жалобы, связанные с щелканьем, крепитацией в суставе при открывании рта, по-прежнему сохранялись. Учитывая эти

данные, можно предположить, что применение неинвазивных методов лечения лишь частично устраняет основные симптомы заболевания, что является основанием для возможного включения в комплекс лечебных мероприятий хирургических методов [15–17]. Результаты МРТ в данном случае могут являться решающим фактором для пересмотра алгоритма лечения больных с дисфункцией ВНЧС.

Целью данного исследования явилось определение значения МРТ в диагностике, планировании лечения и оценке ее эффективности при различных видах вентральной дислокации внутрисуставного диска ВНЧС.

Задачами исследования явилось унифицирование протокола описания полученных результатов у больных с патологией ВНЧС, используя стандартизованную методику МРТ, и оценка динамики структурно-функциональных изменений ВНЧС на фоне консервативной терапии.

Материалы и методы

Были проанализированы результаты клинико-инструментальных исследований на этапах планирования, лечения и оценки эффективности консервативной терапии в динамике у 62 пациентов с жалобами на болевой синдром в области ВНЧС, суставные шумы (крепитация, «щелчок» при открывании рта) и затруднение открывания рта. Средний возраст пациентов составил $30 \pm 7,3$ года. Наибольшее количество больных составили женщины в возрастной группе 30–35 лет.

Исследования выполняли на томографах с напряженностью поля 1,5 и 3 Тесла фирмы-производителя Siemens (Германия) с использованием стандартной головной катушки.

МР-исследование начинали с получения аксиальных и коронарных изображений с использованием быстрых T2-импульсных последовательностей, на основе которых планировались косо-сагиттальные и косо-коронарные срезы, направление которых совпадает с короткими и длинными осями головки мыщелковых отростков соответственно.

Для визуализации внутрисуставного диска применялись T1-, T2- и PD-взвешенные изображения (ВИ) в косо-сагиттальных плоскостях. Более контрастно по сравнению с окружающими тканями диск определяется при использовании PD-ВИ с добавлением программ жироподавления (Fat saturation — FS), позволяющих также выявить наличие трабекулярного отека костных структур. T2-ВИ использовали в качестве дополнительной программы, на которой диск визуализируется менее отчетливо, но более отчетливо, чем на PD-FS-ВИ,

определяется скопление жидкости. Для получения дополнительной информации о положении диска были использованы PD-ВИ-FS в косо-коронарной плоскости.

МР-исследование состояло из двух этапов:

1. Исследование с закрытым ртом. При этом определяется структура компонентов сустава и их взаимоотношение в состоянии привычной окклюзии.

2. Исследование с открытым ртом. Смещение суставной головки на вершущу суставного бугорка, происходит при открывании рта шириной 3,5–4 см. Если же открывание рта затруднено, то данный этап исследования осуществляется до максимально возможной амплитуды открытия с использованием фиксатора.

Анализ получаемых МР-данных производили по универсальному протоколу, включающего отдельную оценку состояния и взаимоотношения костных, хрящевых и мягкотканых компонентов обоих суставов.

Статистическая обработка данных для оценки диагностической эффективности МРТ после консервативного лечения была проведена методами вариационной статистики с вычислением средних арифметических величин.

Результаты и их обсуждение

Полученные нами результаты исследований были ранжированы с использованием универсальной МР-семиотики как для неизмененного ВНЧС, так и для выявленных изменений, касающихся патологического положения внутрисуставного диска. На основе этого были выделены две группы:

I. МР-признаки структурно и функционально неизмененного ВНЧС. Центральное положение суставной головки мыщелкового отростка в суставной впадине с однородным МР-сигналом от костной ткани на всех ВИ; высота суставной щели не менее 2–4 мм; внутрисуставной диск в форме двояковогнутой линзы, однородного гипointенсивного МР-сигнала на всех ВИ, с локализацией заднего утолщения в диапазоне «11–13 часов» условного циферблата (допускается диапазон «10–13 часов» при условии, если промежуточная часть диска прилежит к переднему полюсу головки мыщелкового отростка); взаимоотношение компонентов сустава при открывании рта не нарушено (совпадение вертикальных осей суставного бугорка и головки с расположенным между ними диском); отсутствие МР-признаков выпота в полость сустава и отека окружающей мягких тканей, в том числе жевательных мышц (рис. 1). Данная картина наблюдалась у 7 (11 %) пациентов.

II. МР-картина патологического положения внутрисуставного диска. Выявленные изменения включали в себя различные виды вентральной дислокации диска (при привычной окклюзии) с полной, частичной либо совсем отсутствовавшей репозицией диска (при открывании рта) и были выявлены у 55 (88 %) обследуемых вне зависимости от жалоб. В связи с различной степенью дислокации были выделены 2 отдельные подгруппы:

1. МР-признаки частичной вентральной дислокации диска (ЧВДД) одного или обоих ВНЧС выявлены у 32 (58 %) пациентов группы. При частичной вентральной дислокации при закрытом

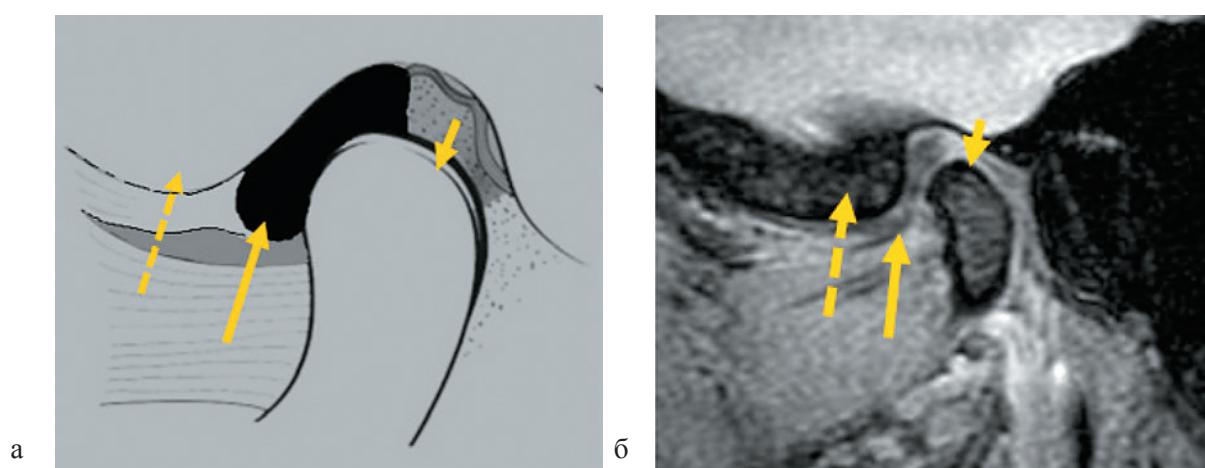


Рис. 1. Нормальное соотношение компонентов сустава на схеме (а) и МР-томограмме (PD-ВИ-FS) в косо-сагиттальной проекции (б).

Внутрисуставной диск (длинная стрелка) расположен вдоль заднего ската бугорка (пунктирная стрелка). Промежуточный отдел диска прилежит к переднему полюсу головки мыщелкового отростка (короткая стрелка)

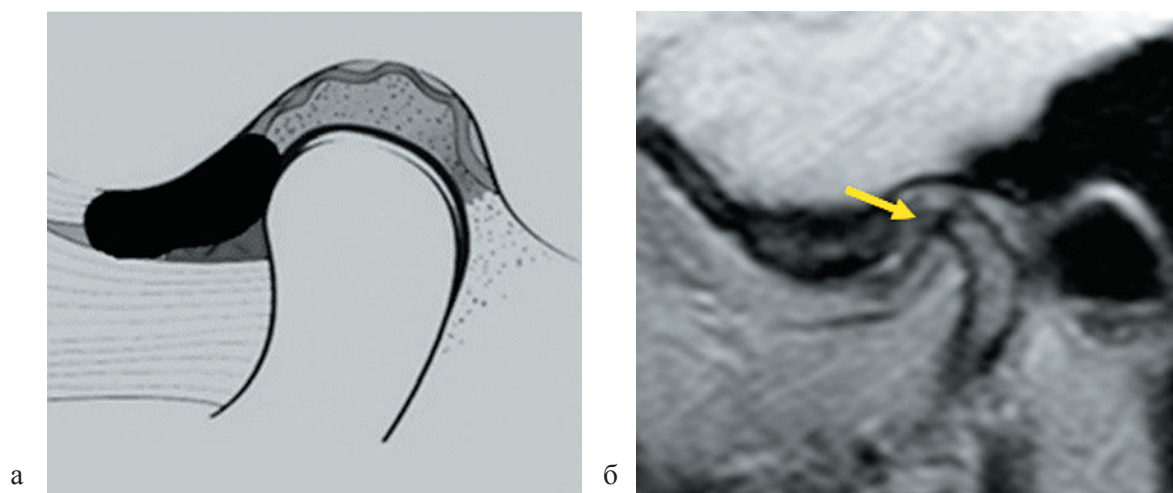


Рис. 2. Картина ЧВДД: схема (а) и МР-томограмма (PD-VI-FS) в косо-сагиттальной проекции (б).
Диск деформирован, задний его отдел (стрелка) смещен кпереди по отношению к головке и прилежит к переднему отделу его головки с локализацией на «10 часов»

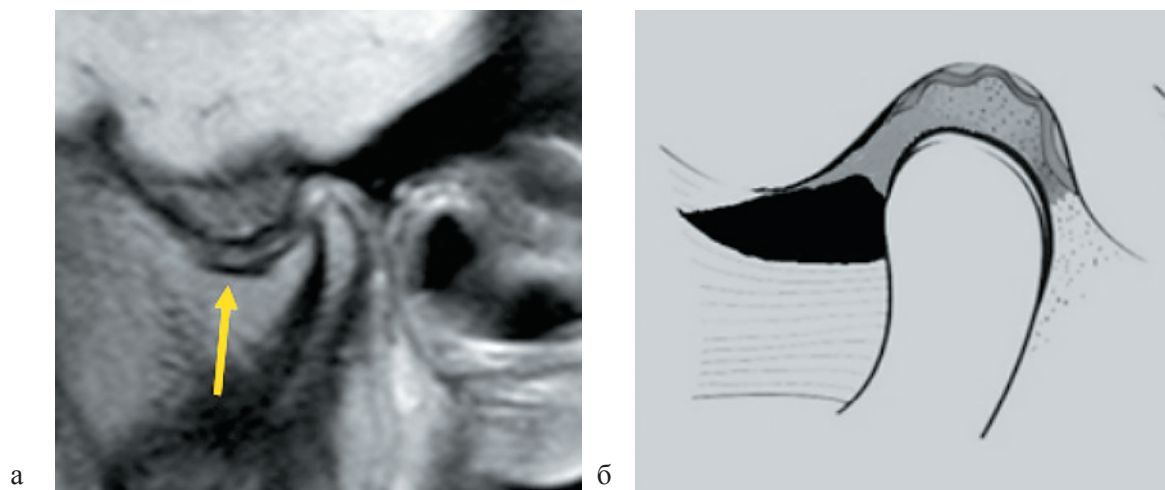


Рис. 3. Картина ПВДД: схема (а) и МР-томограмма (PD-VI-FS) в косо-сагиттальной проекции (б).
Диск деформирован, уплощен и полностью смещен кпереди относительно головки (стрелка), задний его отдел определяется на «8 часах»

рте задний отдел диска визуализируется на уровне «10–11 часов» условного циферблата (рис. 2).

2. МР-признаки полной вентральной дислокации диска (ПВДД) наблюдались у 23 (42 %) пациентов группы. При полной вентральной дислокации при привычной окклюзии диск полностью смещен кпереди относительно головки мыщелкового отростка, задний отдел при этом находился не выше «9 часов» (рис. 3).

Для каждой из выделенных подгрупп характерен свой вариант изменения расположения диска при открывании рта, т. е. наличие того или иного вида репозиции или же ее отсутствие. Под термином «репозиция» подразумевается возвращение смещенного

диска в свое нормальное физиологическое положение (между вершущей бугорка и головкой мыщелкового отростка) при открывании рта. Клинически это проявляется «щелчком». В контексте данной проблемы выделяют 3 понятия: полная репозиция, частичная репозиция и отсутствие репозиции.

МР-признаки полной репозиции диска выявлены у 22 (69 %) пациентов с ЧВДД, и у 4 (16 %) пациентов с ПВДД.

МР-картина частичной репозиции диска, когда между бугорком и головкой расположен только задний отдел диска определена у 10 (31 %) пациентов с ЧВДД и у 12 (52 %) пациентов с ПВДД (рис. 4).

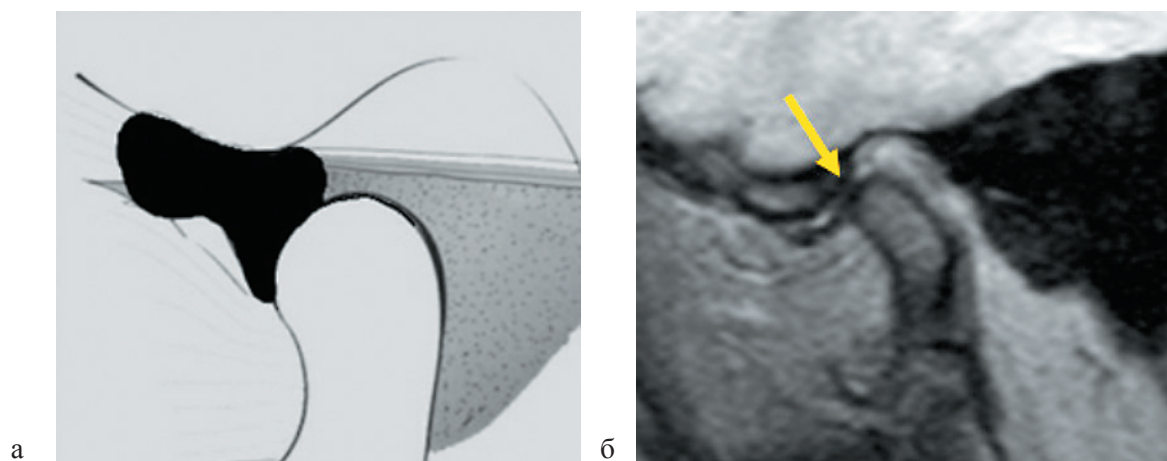


Рис. 4. Картина частичной репозиции диска: схема (а) и МР-томограмма (PD-BI-FS) в косо-сагиттальной проекции (б).

Диск умеренно деформирован, при открывании рта частично смещается в нормальное положение — между задним скатом бугорка и головкой расположен только задний отдел диска (стрелка). Головка мыщелкового отростка не выходит на вершущку бугорка — проявление гипомобильности

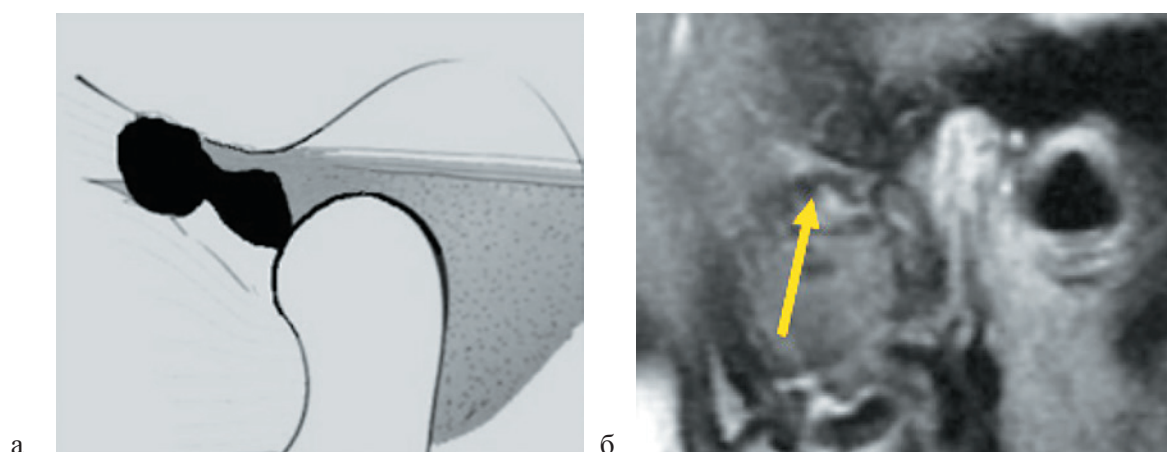


Рис. 5. Картина отсутствия репозиции диска при открывании рта: схема (а) и МР-томограмма (PD-BI-FS) в косо-сагиттальной проекции (б).

При открывании рта только задний отдел диска расположен между бугорком и головкой (стрелка)

И, наконец, признаки отсутствия репозиции, когда диск при открывании рта полностью расположен кпереди от головки мыщелкового отростка, выявлены только у пациентов с ПВДД — 7 (31 %) пациентов (рис. 5).

Группа динамического наблюдения включала 43 пациента и была разделена на 2 подгруппы: с МР-признаками ЧВДД (24 пациента) и МР-признаками ПВДД (19 пациентов).

При повторном обследовании через 6 месяцев от начала лечения было проведено сравнение выраженности клинических проявлений и данных МРТ.

У 14 (78 %) пациентов с признаками ПВДД на фоне уменьшения болевого синдрома после по-

вторного исследования определялась отрицательная МР-динамика в виде уменьшения или полного исчезновения репозиции диска при открывании рта и увеличения степени гипомобильности мыщелкового отростка. У остальных 5 (22 %) пациентов этой подгруппы МР-картина без убедительной динамики.

У 17 (71 %) пациентов с ЧВДД на фоне уменьшения суставных шумов и болевого синдрома отмечалась положительная МР-динамика в виде нормализации положения диска и мыщелкового отростка при различных вариантах окклюзии, либо же их положение максимально приближалось к физиологическому. Клиническая картина также имела положительную динамику. У оставшихся

7 (29 %) пациентов, несмотря на уменьшение боли и количества щелчков, МР-картина не изменилась.

Таким образом, при проведении повторного обследования, несмотря на уменьшение выраженности клинических проявлений, у пациентов с ПВДД консервативное лечение не привело к положительной МР-динамике, а наоборот, в большей части случаев наблюдалась отрицательная динамика. Данное заключение позволяет сделать вывод об огромной прогностической значимости МРТ при выборе метода лечения различных видов вентральной дислокации диска.

Заключение

Применение стандартизированной методики проведения МРТ позволяет получить целостную информацию о морфофункциональном состоянии ВНЧС и является основополагающим методом в комплексной диагностике различных видов вентральной дислокации диска, применение которого в определенных случаях (в частности, при ПВДД) позволяет прогнозировать неэффективность консервативной терапии, и становится решающим фактором в назначении инвазивных методов лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Vasil'ev AYU, Vorob'ev YI, Serov NS, et al. Radiation diagnostics in stomatology. 2nd ed. Moscow: Geotar-Media, 2010. p. 176. In Russian [Васильев А.Ю., Воробьев Ю. И., Серов Н. С. Лучевая диагностика в стоматологии. 2-е издание. М.: Геотар-Медиа, 2010. с. 176].
2. Scherbakov AS, Petrikas IV, Bulanov VI, et al. Investigation of occurrence and diagnostics of malfunction of temporal mandibular joint (TMJ) in young patients. Institut stomatologii=Institute of Dentistry. 2013; 1(58): 18–19. In Russian [Щербakov А.С., Петрикас И.В., Буланов В.И. и др. Изучение распространенности и диагностика функциональных нарушений ВНЧС у лиц молодого возраста. Институт стоматологии. 2013; 1(58): 18–19].
3. Lobbezoo F, Aarab G, Knibbe W, et al. Painful temporomandibular dysfunctions: diagnosis and treatment. Ned Tijdschr Tandheelkd. 2016; 123(11): 528–532.
4. Petrikas IV, Nikonorov VI, Petrikas EO, et al. Emporomandibular joint (TMJ) dysfunctoin. Etiological aspects. Sciences of Europe. 2018; 26–1(26): 53–58. In Russian [Петрикас И.В., Никаноров В.И., Петрикас Е.О. и др. Дисфункция ВНЧС (височно-нижнечелюстного сустава). Этиологические аспекты. Sciences of Europe. 2018; 26–1(26): 53–58].

5. Ponomarev AV. Clinical manifestations and topical aspects. Treatment of dysfunction of the TMJ (literature review). Institut stomatologii=Institute of Dentistry. 2017; 2(75): 53–55. In Russian [Пономарев А.В. Клинические проявления и актуальные аспекты лечения дисфункции ВНЧС (обзор литературы). Институт стоматологии. 2017; 2(75): 53–55].
6. Sampaio NM, Oliveira MC, Ortega AO, et al. Temporomandibular disorders in elderly individuals: the influence of institutionalization and sociodemographic factors. Cudas. 2017; 29(2): e20160114.
7. Temporomandibular joint. In: Trofimova TN, Garapach IA, Belchikova NS. Radiation diagnostics in stomatology. Moscow: House Medical Information Agency; 2010: 154–180. In Russian [Трофимова Т.Н., Гарапач И.А., Бельчикова Н.С. Лучевая диагностика в стоматологии. М.: Медицинское информационное агентство, 2010: 154–180].
8. Drobyshch AV, Vykluk MV, Shipika DV. The review of modern methods for the evaluation of the severity of syndrome of painful dysfunction of temporomandibular joints. Rossijskaya stomatologiya=Russian Dentistry. 2011; 4(5): 47–54. In Russian [Дробышев А.Ю., Выклюд М.В., Шипика Д.В. Современные методы оценки состояния и степени выраженности синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстных суставов. Российская стоматология. 2011; 4(5): 47–54].
9. Manfredini D, Guarda-Nardini L, Winocur E, et al. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: a systematic review of axis I epidemiologic findings. Oral Surg Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol Endod. 2011; 112(4): 453–462.
10. Schiffman E, Ohrbach R, Truelove E. Diagnostic criteria for temporomandibular disorders (DC/TMD) for clinical and research applications: recommendations of the international RDC/TMD consortium network and orofacial pain special interest group. J Oral Facial Pain Headache. 2014; 28(1): 6–27.
11. Efanova NS. Integrated approach to diagnostics and treatment of diseases of TMJ. Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik=International Student Scientific Bulletin. 2016; 2: 60. In Russian [Ефанова Н.С. Комплексный подход к диагностике и лечению заболеваний ВНЧС. Международный студенческий научный вестник. 2016; 2: 60].
12. Mokshantsev DA, Mamchits EV. Modern methods of temporo-mandibular joint dysfunction diagnostic. Medicinskaya nauka i obrazovanie Ural=Medical science and education of the Urals. 2015. 16–3(83): 183–186. In Russian [Мокшанцев Д.А., Мамчиц Е.В. Современные методы диагностики дисфункции ВНЧС. Медицинская наука и образование Урала. 2015. 16–3(83): 183–186].
13. Guluyev AV. Methods of diagnosis of diseases of the temporomandibular joint. Nauchnoe obozrenie.

Medicinskie nauki=Scientific Review. Medical Sciences. 2017; 2: 14–18. In Russian [Гулуев А.В. Методы диагностики заболеваний ВНЧС. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017; 2: 14–18].

14. Shipika DV, Drobyshev AYU, Vyklyuk MV. The role of radiation diagnostics in improving the treatment of pathology of the temporomandibular joint in patients with dentofacial deformities. *Sibirskij medicinskij zhurnal*=Siberian Medical Journal. 2010. 25(3): 139–140. In Russian [Шипика Д.В., Дробышев А.Ю., Выклюдок М.В. Роль лучевой диагностики в совершенствовании лечения патологии височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с зубочелюстными деформациями. Сибирский медицинский журнал. 2010. 25(3): 139–140].

15. Bekreev VV, Vasil'ev AYU, Rabinovich SA. The algorithm for diagnostics and treatment of internal lesions in the temporomandibular joint. *Rossiyskaya stomatologiya*=Russian stomatology. 2013; 6(2): 20–25. In Russian [Бекреев В.В., Васильев А.Ю., Рабинович С.А. Алгоритм диагностики и лечения внутренних нарушений височно-нижнечелюстного сустава. Российская стоматология. 2013; 6(2): 20–25].

16. Yaremenko AI, Korolev VO, Kovalev MI. Modern algorithm for diagnostic and treatment of TMJ pathology. *Institut stomatologii*=Institute of Dentistry. 2017; 3(76): 38–41. In Russian [Яременко А.И., Королев В.О., Ковалев М.И. Современный алгоритм диагностики и лечения заболеваний ВНЧС. Институт стоматологии. 2017; 3(76): 38–41].

17. Yin Z-G, Zou Y, Xie Z-G, et al. Clinical observation of assisted occlusion therapy for repositioning temporomandibular joint discs. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2016; 25(6): 755–757.

Информация об авторах:

Медеников Андрей Андреевич, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Серебрякова Светлана Владимировна, д.м.н., заведующий отделением МРТ клиники № 1 ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никиторова МЧС России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевой диагностики и медицинской визуализации Института медицинского образования; диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Дулаева Наталья Михайловна, к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горбунова Елена Алексеевна, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Medenikov Andrey A., Resident of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Serebryakova Svetlana V., MD, PhD, Head of the Department of Magnetic Resonance Imaging, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine;

Trufanov Gennady E., MD, PhD, Professor, Chief Researcher, Research Institute of Radiation Diagnostics, Head of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Dulaeva Natalya M., MD, PhD, Scientific Senior Researcher of the Laboratory of Radiation Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Gorbunova Elena A., Resident of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ВСЕГО ТЕЛА ПРИ ИССЛЕДОВАНИИ ПОСТРАДАВШИХ С ПОЛИТРАВМОЙ

Руденко Н. Н.¹, Скрипник А. Ю.¹, Машенко И. А.¹,
Пиневская М. В.², Журавель А. В.³, Новикова Е. В.⁴

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

²Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное 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:

Руденко Наталья Николаевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: natashaberezkina@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.06.2020
и принята к печати 23.07.2020.

Резюме

Золотым стандартом для диагностики повреждений при политравме является компьютерная томография (КТ) всего тела. Данный метод лучевой диагностики позволяет быстро и неинвазивно получить изображения высокого разрешения для точной оценки всех полученных повреждений вследствие травматического воздействия.

На сегодняшний день существуют различные мнения по оптимальному алгоритму проведения и оценки КТ у пациентов с политравмой, но не разработан единый стандарт методики исследования у данной категории пациентов.

В данной статье представлен опыт различных отечественных и зарубежных больниц, оказывающих медицинскую помощь пациентам с различными видами сочетанных и множественных травм, а также описаны методические рекомендации по выполнению и анализу КТ всего тела у пациентов с политравмой, полученные на основе собственного практического опыта. В статье отражены особенности интерпретации полученных травматических повреждений в нативную, артериальную, венозную и отсроченную фазы сканирования, приведены клинические примеры КТ-исследований у пациентов с политравмой, отмечена особая значимость постпроцессорной обработки изображений, полученных при КТ-исследовании. КТ всего тела при политравме рекомендуется выполнять с применением многофазного внутривенного болюсного контрастирования, что позволяет более детально оценивать полученные изменения во внутренних органах и мягких тканях, диагностировать наличие и характер кровотечения. Комплексная и детальная оценка полученных КТ-изображений

у пациентов с политравмой направлена в помощь клиническим специалистам при выборе лучшего метода лечения, расставления приоритетов и прогнозирования ведения пациента в каждом конкретном случае.

Ключевые слова: артериальная фаза, венозная фаза, компьютерная томография, контрастное вещество, методика, нативная фаза, политравма, отсроченная фаза.

Для цитирования: Руденко Н.Н., Скрипник А.Ю., Мащенко И.А. и др. Современные возможности и методические особенности компьютерной томографии всего тела при исследовании пострадавших с политравмой. Трансляционная медицина. 2020;7(4):52-60. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-52-60

MODERN CAPABILITIES AND METHODOLOGICAL FEATURES OF COMPUTED TOMOGRAPHY OF THE WHOLE BODY IN THE STUDY OF VICTIMS WITH POLYTRAUMA

Rudenko N. N.¹, Skripnik A. Yu.¹, Mashchenko I. A.¹, Pinevskaya M. V.², Zhuravel A. V.³, Novikova E. V.⁴

Corresponding author:

Rudenko Natalia N.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: natashaberezkina@mail.ru

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Rauhfus children's city multidiscipline clinical center of high medical technologies, Saint Petersburg, Russia

³North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁴Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Received 29 June 2020; accepted 23 July 2020.

Abstract

The gold standard for diagnosing injuries in polytrauma is computed tomography (CT) of the whole body. This method of radiation diagnostics allows to quickly and non-invasively obtain high-resolution images for an accurate assessment of all trauma-related injuries.

To date, there are different opinions on the optimal algorithm for conducting and evaluating CT in patients with polytrauma, but a unified standard of research methods for this category of patients has not been developed.

This article presents the experience of various domestic and foreign hospitals providing medical care to patients with various types of combined and multiple injuries, as well as describes methodological recommendations for performing and analyzing CT of the whole body in patients with polytrauma, obtained on the basis of our own practical experience. In the article, we also reflected the peculiarities of the interpretation of the resulting traumatic injuries in the native, arterial, venous and delayed phases of scanning; clinical examples of CT studies in patients with polytrauma are given. We noted the particular importance of postprocessing processing of images obtained during CT examination. Here, we recommend performing CT of the whole body in polytrauma with the use of multiphase intravenous bolus contrasting, which allows a more detailed assessment of the changes in internal organs and soft tissues and diagnoses the presence and nature of bleeding. Comprehensive and detailed evaluation of CT images obtained in patients with polytrauma is aimed at helping clinical specialists choose the best treatment method, prioritizing and predicting patient management in each case.

Key words: arterial phase, computed tomography scan, contrast medium, delayed phase, methodology, native phase, polytrauma, venous phase.

For citation: Rudenko NN, Skripnik AY, Mashchenko IA, et al. Modern capabilities and methodological features of computed tomography of the whole body in the study of victims with polytrauma. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(4):52-60. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-52-60

Список сокращений: КВ — контрастное вещество, КТ — компьютерная томография.

Введение

В структуре травматизма за последнее десятилетие существенно увеличилось количество тяжелых множественных и сочетанных травм, при которых основной контингент пострадавших составляют лица трудоспособного возраста [1]. Диагностика и лечение данных повреждений требует больших финансовых затрат, при этом инвалидность от них составляет 25–45 %, а летальность достигает 30–80 % [2].

В настоящее время под термином «политравма» понимают тяжелую множественную и сочетанную травмы. Этот термин активно используется в европейских странах. Однако нет единства мнений в отношении критериев оценки тяжести травм, позволяющих отнести их к политравме [3, 4]. В ее структуре черепно-мозговая травма составляет 79,2 %, травма грудной клетки — 43,1 %, живота — 21,9 %, костей таза — 21,3 %, позвоночника — 8,5 %, конечностей — 58,5 % [5].

Медицинские учреждения, осуществляющие прием пациентов с политравмой (КТ), должны быть оснащены кабинетами компьютерной томографии, которые лучше размещать рядом с приемным отделением, либо с отделением реанимации [6]. Обследование и лечение пострадавших с политравмой

осуществляет многопрофильная бригада, которая будет принимать, оценивать и оказывать необходимый объем помощи в каждом конкретном случае [7].

Особенности методики КТ всего тела у пациентов с политравмой

Положение пострадавшего во время исследования зависит от полученной травмы и возможности изменять положение тела. При невозможности осуществлять движения (переворачиваться, смещать конечности) может быть выполнено КТ в вынужденном положении с использованием метода однократного сканирования. При этом проводится однократное исследование головы, шеи, грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза без изменения положения верхних конечностей до и после введения контрастного вещества (КВ).

Пострадавшим, которые не ограничены в движениях, выполняют КТ методом получения изображений всего тела в несколько этапов сканирования. Первым этапом проводится нативная КТ головы и шеи, при этом руки расположены вдоль туловища. Вторым этапом выполняется несколько сканирований до и после введения КВ (в виде отдельных нативной, артериальной, венозной и отсроченной фаз) грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза с руками, расположенными над головой.

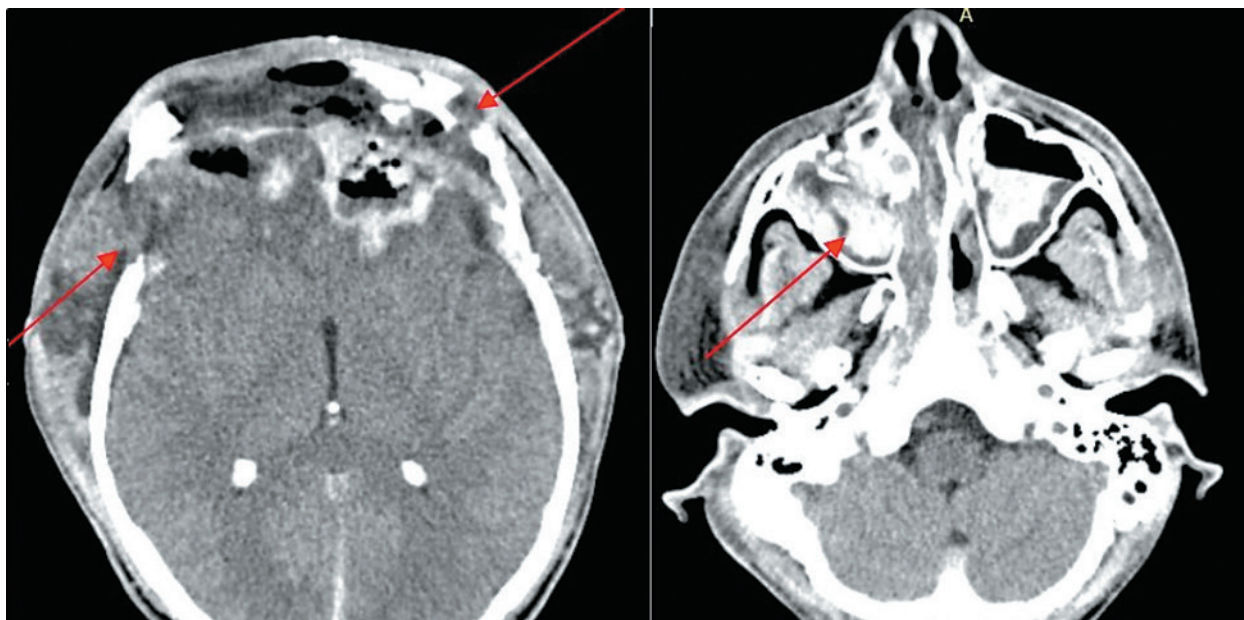


Рис. 1. Пациент после ДТП.

Открытая черепно-мозговая травма (ушиб головного мозга тяжелой степени): двухсторонние контузионные очаги в лобной, теменной и височной долях с двух сторон (указано стрелками). Множественные переломы костей свода и лицевого черепа. Геморрагическое содержимое в обеих верхнечелюстных пазухах носа

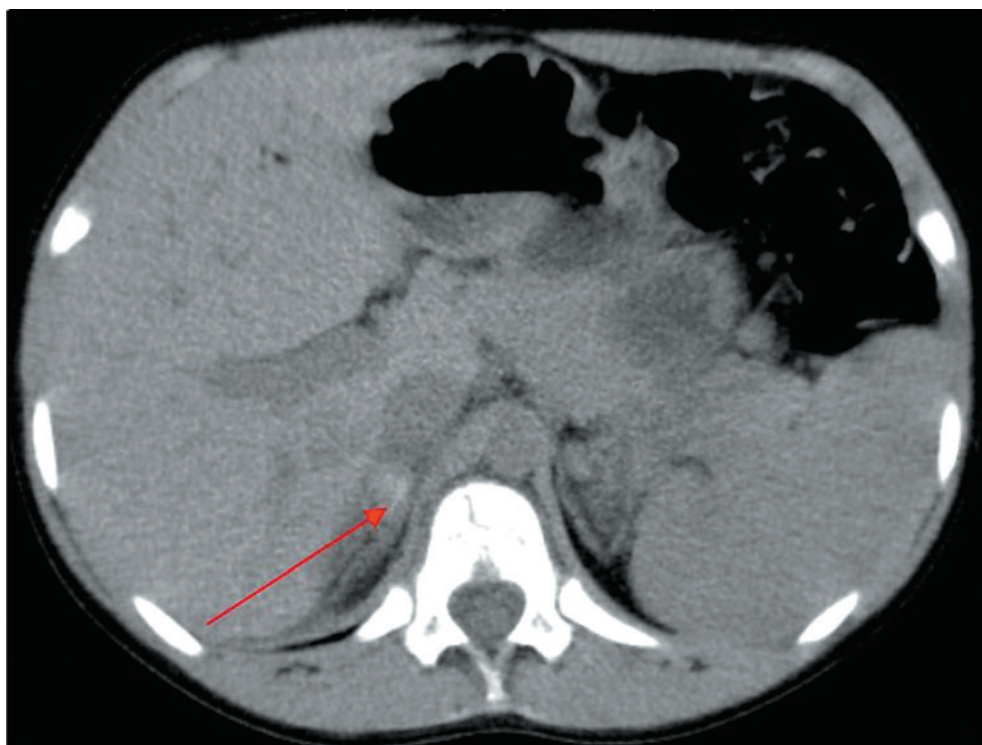


Рис. 2. Пациент после кататравмы.

КТ-признаки ушиба и гематомы правого надпочечника в виде утолщения тела правого надпочечника (указано стрелкой) и имбибиции его центральных отделов геморрагическим компонентом

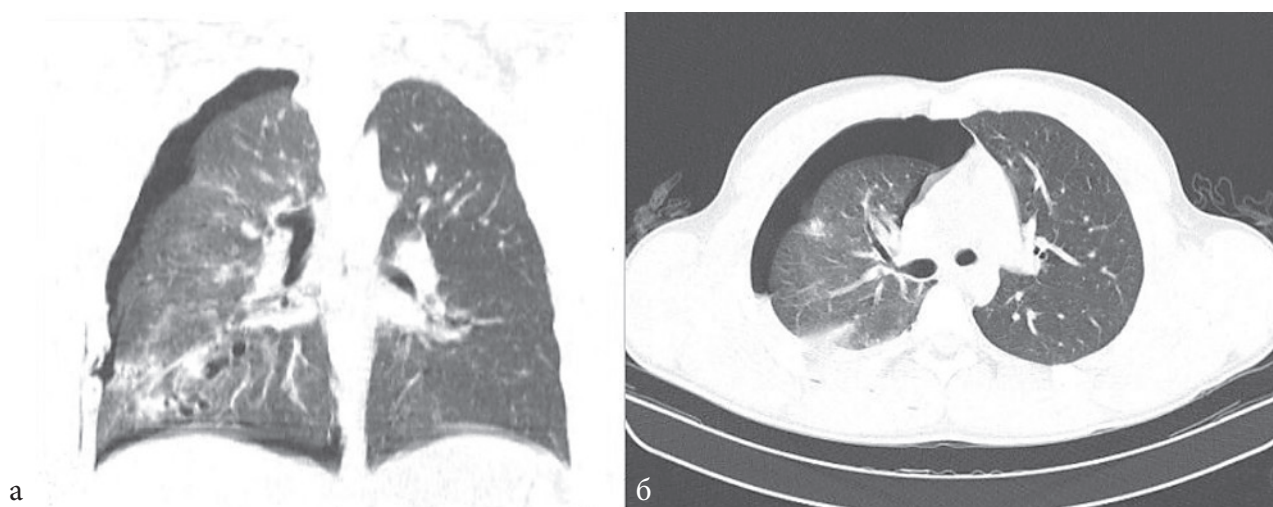


Рис. 3. Пациент после кататравмы.

Тупая травма грудной клетки: ушиб правого легкого, травматический пневмоторакс справа. Визуализируются геморрагические очаги в нижней (а) и верхней (б) долях правого легкого, воздух в плевральной полости

Для проведения КТ с внутривенным контрастированием используют неионные контрастные препараты с концентрацией йода 300–370 мг/мл. КВ рекомендуется вводить с помощью автоматического инжектора. Расчет объема, вводимого КВ, осуществляется в соответствии с массой тела пациента и составляет 0,8–1,5 мл/кг массы тела. Скорость введения КВ у взрослых обыч-

но не менее 3,5 мл/с с последующим введением физиологического раствора с той же скоростью. Для детей, в зависимости от массы тела, мы предлагаем следующие скорости введения — менее 10 кг — 0,7–1 мл/с; 20–30 кг — 1,5–2 мл/с; 30–40 кг — 2,5–3 мл/с.

Одновременно с общим сканированием допустимо исследование повреждений периферических

областей (выявление травм конечностей). Необходимо помнить, что компьютерная томография при политравме приводит к значительному воздействию ионизирующего излучения, поэтому ее использование должно быть обоснованным [8].

В начале исследования выполняют топограмму в прямой и боковой проекциях. Она предназначена для определения зоны сканирования. В случае однократного сканирования, при вынужденном положении пациента, верхней границей является вершина черепа, а нижней границей — верхняя треть бедра. В ситуации, когда пациент может менять положение рук, следует выбрать метод сканирования в несколько этапов, вначале выполняется исследование области головы и шеи, а затем исследование области грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. Если возможно, изображения должны быть получены, когда пациент задер-

живает дыхание и не глотает, чтобы уменьшить артефакты от движений. Рекомендуется использовать толщину среза 1 мм, а также сагиттальные и корональные многоплоскостные реконструкции (MPR). Предпочтительным направлением сканирования во все фазы исследования является кранио-каудальное.

Нативная фаза

Нативная фаза информативна в выявлении переломов, так как костные отломки наиболее контрастны по сравнению с окружающими тканями. После введения КВ плотность всех органов (особенно паренхиматозных) значительно увеличивается, что затрудняет выявление мелких костных фрагментов.

На нативной КТ головы и шеи возможно определить не только наличие переломов костей шейного отдела позвоночника, лицевого и мозгового черепа, но и оценить смещение костных отломков

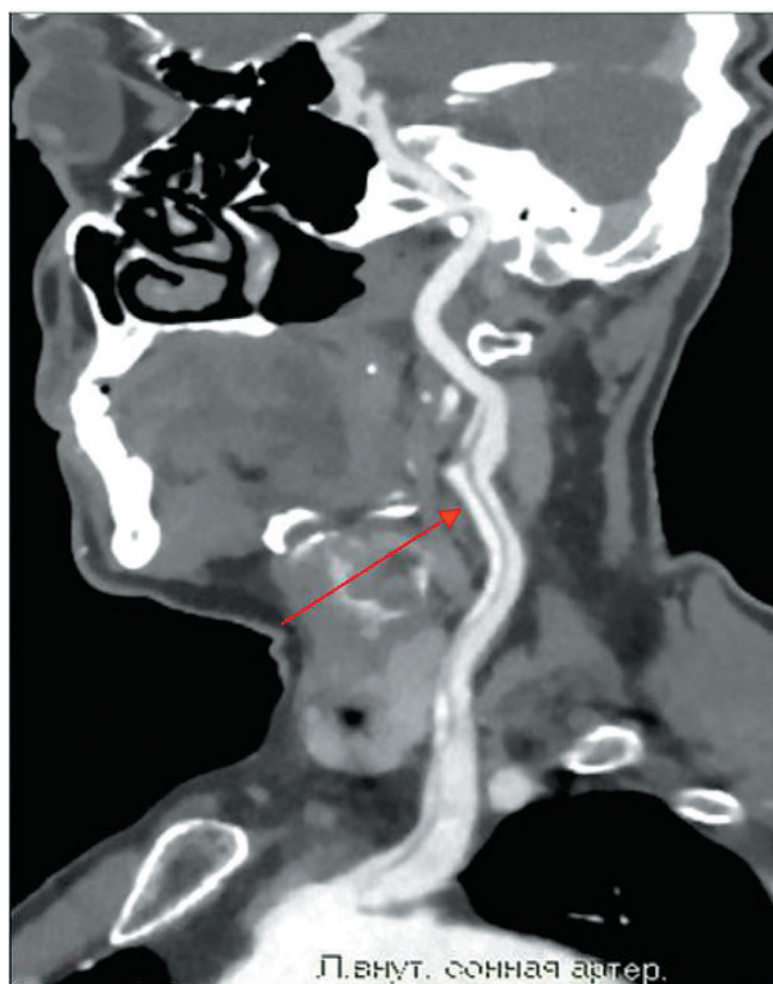


Рис. 4. Пациент с политравмой.

КТ области шеи и головного мозга с внутривенным контрастированием. Травматическая диссекция лОСА и лВСА. Визуализируется отслаившаяся интима и локальные ее дефекты (фенестры) в левой общей сонной артерии с переходом на внутреннюю сонную артерию. Истинный просвет артерии меньше по диаметру, чем ложный; ложный просвет отстает в контрастирование (стрелкой указан истинный просвет)

и вовлечение мягкотканых структур (рис. 1). КТ головного мозга позволяет выявлять повреждение паренхимы вещества головного мозга и оболочечные кровоизлияния [9].

Нативная фаза КТ грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза в первую очередь необходима для сравнения плотностей с последующими контрастными фазами сканирования. На изображениях, полученных в данной фазе сканирования, отчетливо видны кровоизлияния в паренхиматозные органы (рис. 2, 3).

Артериальная фаза

Для автоматического запуска сканирования артериальной фазы необходимо установить болюс-треккер на уровне грудного отдела аорты. Для этого выполняется единичный скан в области бифуркации трахеи, на котором устанавливается локатор на восходящую/нисходящую часть грудного отдела аорты. Необходимая плотность йода для болюс-трекера +100...+130 НУ. Артериальная фаза сканирования выполняется через 6–8 секунд после достижения целевой плотности.

В случае, когда необходимо получить компьютерные томограммы области головы и шеи с внутривенным контрастированием, следует выбрать одноэтапный метод сканирования, для того чтобы избежать многократного введения КВ, не удлинять время исследования и, соответственно, не увеличивать лучевую нагрузку на пациента.

Артериальная фаза является точным диагностическим инструментом для оценки повреждения аорты и ее ветвей [10]. Использование данной фазы рекомендуется для выявления посттравматических диссекций, разрывов сосудов, поиска источника продолжающегося кровотечения, деваскуляризации органов или частей органов (рис. 4).

Артериальная фаза также позволяет дифференцировать локальные изменения сосудистой стенки, такие как диссекции от активного кровотечения [11]. Чувствительность артериальной фазы в выявлении псевдоаневризмов и активного кровотечения составляет 70 %, паренхиматозных повреждений — 76 %, дифференциальной диагностике гематом — 95 % [12].

Венозная фаза

При выполнении венозной фазы сканирования время задержки составляет 30–40 секунд (примерно через 50–60 секунд после начала инъекции КВ).

Венозная фаза необходима для оценки протяженности и характера поражения паренхиматозных органов: от небольшой контузии до гематомы или разрывов [13, 14]. В данную фазу сканирования отчетливо дифференцируются субкапсулярные гематомы, так как структура паренхимы значительно накапливает контрастный препарат (рис. 5).

Она также полезна для корректной оценки сосудистых повреждений, она позволяет правильно распознать характер кровотечения (артериальное или венозное) [15, 16]. В венозную фазу сканиро-

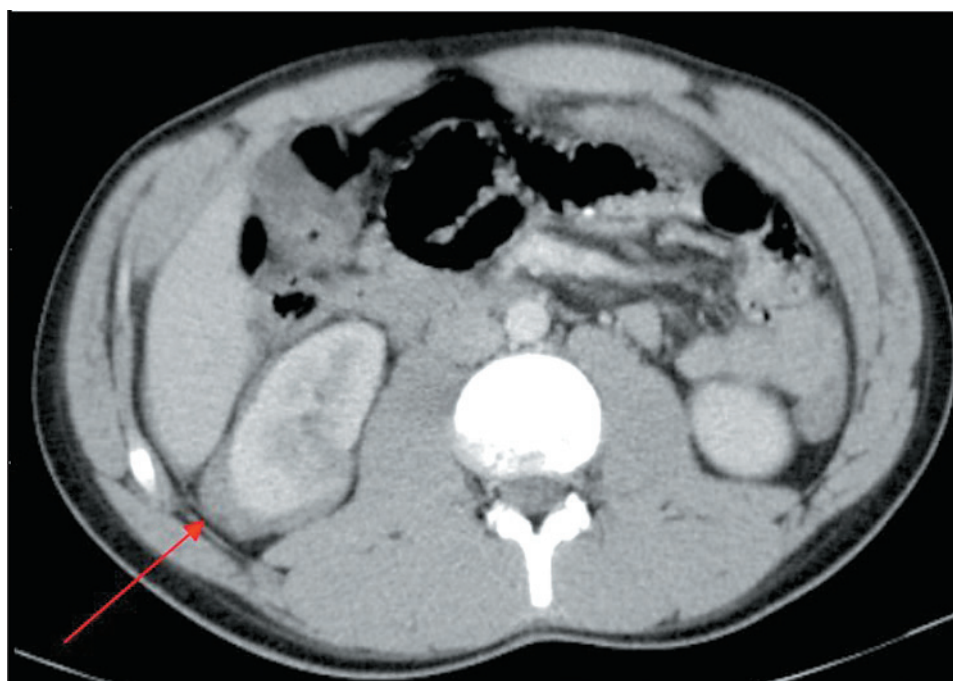


Рис. 5. Пациент после кататравмы, тупая травма живота.

На КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства по латеральной поверхности правой почки визуализируется субкапсулярная гематома (указана стрелкой)

вания хорошо визуализируются травмы мочевыводящего тракта и надпочечников [17].

Отсроченная фаза

Отсроченная фаза сканирования не является обязательной, особенно для тяжелых пострадавших, так как значительно удлиняет исследование, однако, она крайне информативна в дифференциальной диагностике ряда патологических состояний и, если возможно, рекомендуется к выполнению.

Сканирование проводится с задержкой в диапазоне от 3 до 7 минут от начала введения КВ. В случае отсутствия контрастного вещества в мочевыводящих путях на отсроченных томограммах, если возможно и требуют обстоятельства, принимается решение о дополнительном отсроченном сканировании с увеличенным интервалом времени.

Учитывая задержку в 3–7 минут, субъективное определение любого увеличения площади кровоизлияния может быть потенциальным показателем интенсивности кровотечений [18].

Отсроченная фаза требуется для дифференциальной диагностики активного кровотечения от распространения КВ за пределы мочеполювых органов при их повреждении (рис. 6). При этом можно с точностью определить местоположение дефекта и дополнительно охарактеризовать повреждение внутривисочных мочевыводящих путей, мочеточников или мочевого пузыря [19].

Повреждения мочевого пузыря обычно возникают у пациентов с тяжелой тупой травмой, у которых обнаружены переломы костей таза [20].

В сомнительных случаях повреждения мочевого пузыря проводят КТ-цистографию, при которой мочевой пузырь ретроградно заполняется КВ через мочевой катетер. Различия между внутривисочным и внеперитонеальным разрывом мочевого

пузыря является чрезвычайно важным, поскольку внутривисочные разрывы требуют хирургического восстановления, в то время как последние обычно лечат с помощью консервативного дренирования катетером [21]. КТ-цистографию чаще проводят отсрочено, после стабилизации пациента.

Постпроцессорная обработка

Существует несколько методов реконструкции, которые используют аксиальные изображения для изменения плоскостей. Эти методы включают многоплоскостную MPR-визуализацию, проекцию максимальной и минимальной интенсивности и объемную визуализацию 3D. Томограммы восстанавливают в стандартном алгоритме реконструкции с толщиной слоя не более 2 мм (предпочтительно — 1 мм). Полученные томограммы во все фазы сканирования переводят в мягкотканый режим реконструкции. Реконструкцию с использованием жесткого фильтра традиционно применяют в нативную фазу для получения костного и легочного окон.

Все фазы сканирования предоставляют большой объем информации врачу-рентгенологу и на каждой из них необходимо обращать внимание на знаковые моменты, но полная оценка травматических повреждений должна осуществляться только при комплексном анализе и сравнении всех фаз сканирования. Это осуществляется посредством сопоставления плотностных характеристик в зонах повреждения на разных фазах сканирования. К примеру, при помощи комплексной оценки всех фаз сканирования представляется возможным дифференцировать гемоторакс от продолжающегося кровотечения в плевральную полость.

Реконструкции во фронтальной и сагиттальной плоскостях необходимы для топографической оценки повреждений, это важно как при поражении

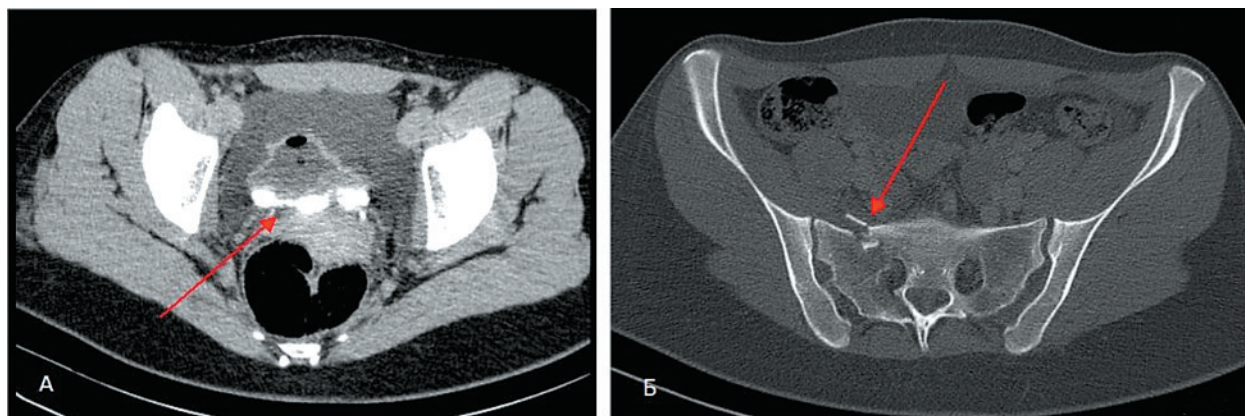


Рис. 6. Пациент после катагравмы.

Разрыв мочевого пузыря (а, указано стрелкой). Закрытый оскольчатый перелом боковой массы крестца справа со смещением отломка дорзально (б, указано стрелкой)

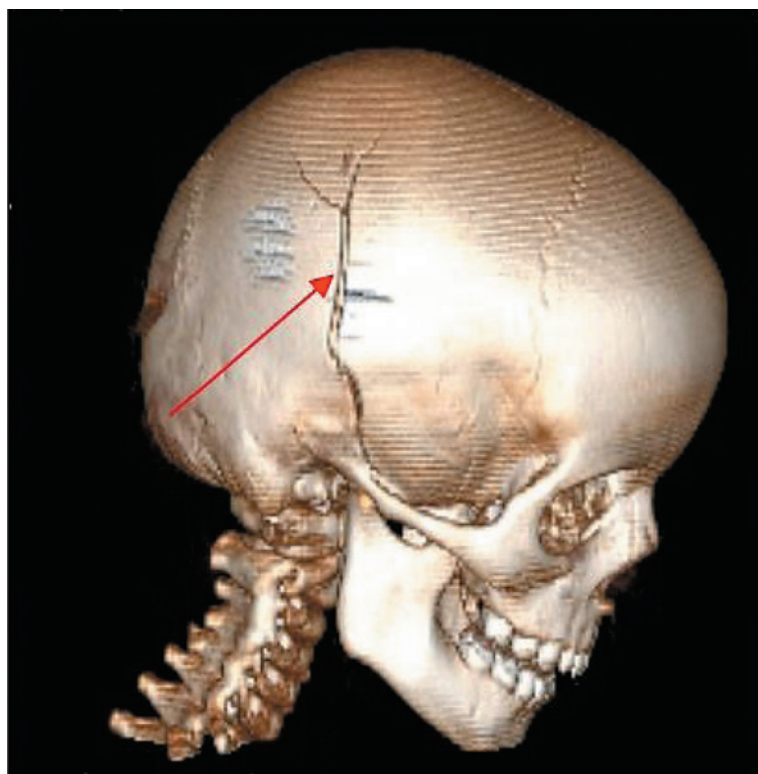


Рис. 7. Пациент после кататравмы.

3D-реконструкция — переломы правой теменной кости и чешуи правой височной кости (указано стрелкой)

внутренних органов, так и при переломах костей. 3D реконструкции помогают пространственно визуализировать расположение костных отломков, что дает клиническим специалистам информацию, которая учитывается при планировании хирургического лечения (рис. 7).

Заключение

Компьютерная томография обладает оптимальными характеристиками для диагностики политравм из-за возможности достаточно быстрого исследования при высокой чувствительности и специфичности [22].

Исследования показали, что КТ всего тела значительно снижает смертность у пострадавших с политравмой и ассоциируется с лучшими результатами, чем КТ отдельных анатомических областей [23].

К преимуществам КТ относят: высокую точность оценки объема повреждений внутренних органов, возможность выявления источника кровотечения, диагностики сочетанных травм, исключения наличия свободного газа или жидкости в различных анатомических областях, что может являться единственным признаком тяжелой травмы.

КТ помогает определить приоритеты в тактике лечения основных или наиболее опасных для жизни повреждений [26].

Компьютерную томографию в медицинских учреждениях, оказывающих неотложную помощь, следует рассматривать как замену других методов лучевой диагностики при политравме, а не как дополнительный диагностический метод [24].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. The world health report 2001. Mental health: new understanding, new hope. Geneva: World Health Organization; 2001.
2. Von Rüden C, Woltmann A, Röse M, et al. Outcome after severe multiple trauma: a retrospective analysis. J Trauma Manag Outcomes. 2013; 7(1): 4.
3. Dubrov VE, Blazhenko AN, Khanin MY, et al. Realization of damage control concept in acute period of polytrauma. Politravma=Polytrauma. 2012; 2: 68–73. In Russian [Дубров В.Э., Блаженко А.Н., Ханин М.Ю. и др. Реализация принципа динамического контроля повреждений (damage control) в остром периоде политравмы. Политравма. 2012; 2: 68–73].
4. Boyko IV, Zaft VB, Lazarenko GO. Organization of emergency medical care for patients with polytrauma at the stages of medical evacuation. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy=Emergency medicine. 2013; 2(49): 77–84. In Russian [Бойко И.В., Зафт В.Б., Лазаренко Г.О. Органи-

зация экстренной медицинской помощи пострадавшим с политравмой на этапах медицинской эвакуации. Медицина неотложных состояний. 2013; 2(49): 77–84].

5. Bagnenko SF, Minullin IP, Chikin AE, et al. Better medical aid to road accident casualties. Vestnik Roszdravnadzora= Roszdravnadzor Bulletin. 2013; 5: 25–30. In Russian [Багненко С.Ф., Миннуллин И.П., Чикин А.Е. и др. Совершенствование медицинской помощи пострадавшим при дорожно-транспортных происшествиях. Вестник Росздравнадзора. 2013; 5: 25–30].

6. Foster BR, Anderson SW, Uyeda JW, et al. Integration of 64-detector lower extremity CT angiography into whole-body trauma imaging: feasibility and early experience. Radiology. 2011; 261(3): 787–795.

7. Monazzam S, Goodell PB, Salcedo ES, et al. When are CT angiograms indicated for patients with lower extremity fractures? A review of 275 extremities. J Trauma Acute Care Surg. 2017; 82(1): 133–137.

8. Miele V, Piccolo CL, Trinci M, et al. Diagnostic imaging of blunt abdominal trauma in pediatric patients. Radiol Med. 2016; 121(5): 409–430.

9. Gunn ML, Kool DR, Lehnert BE. Improving outcomes in the patient with polytrauma: a review of the role of whole-body computed tomography. Radiol Clin North Am. 2015; 53(4): 639–656.

10. Eichler K, Marzi I, Wyen H, et al. Multidetector computed tomography (MDCT): simple CT protocol for trauma patient. Clin Imaging. 2015; 39(1): 110–115.

11. Pinto F, Valentino M, Romanini L, et al. The role of CEUS in the assessment of haemodynamically stable patients with blunt abdominal trauma. Radiol Med. 2015; 120(1): 3–11.

12. Shojae M, Faridaalae G, Yousefifard M, et al. New scoring system for intra-abdominal injury diagnosis after blunt trauma. Chin J Traumatol. 2014; 17(1): 19–24.

13. Gupta M, Schriger DL, Hiatt JR, et al. Selective use of computed tomography compared with routine whole body imaging in patients with blunt trauma. Ann Emerg Med. 2011; 58(5): 407–416.

14. Stengel D, Ottersbach C, Matthes G, et al. Accuracy of single-pass whole-body computed tomography for detection of injuries in patients with major blunt trauma. CMAJ. 2012; 184(8): 869–876.

15. Vu M, Anderson SW, Shah N, et al. CT of blunt abdominal and pelvic vascular injury. Emerg Radiol. 2010; 17(1): 21–29.

16. Uyeda JW, Anderson SW, Sakai O, et al. CT angiography in trauma. Radiol Clin North Am. 2010; 48(2): 423–438.

17. Anderson SW, Varghese JC, Lucey BC, et al. Blunt splenic trauma: delayed-phase CT for differentiation of active hemorrhage from contained vascular injury in patients. Radiology. 2007; 243(1): 88–95.

18. Sierink JC, Saltzherr TP, Reitsma JB, et al. Systematic review and meta-analysis of immediate total-body computed tomography compared with selective radiological imaging of injured patients. Br J Surg. 2012; 99 Suppl 1: 52–58.

19. Stengel D, Ottersbach C, Matthes G, et al. Accuracy of single-pass whole-body computed tomography for detection of injuries in patients with major blunt trauma. CMAJ. 2012; 184(8): 869–876.

20. Ierardi AM, Piacentino F, Fontana F, et al. The role of endovascular treatment of pelvic fracture bleeding in

emergency settings. Eur Radiol. 2015; 25(7): 1854–1864.

21. Miele V, Di Giampietro I. Diagnostic imaging in emergency. Salute Soc. 2014; 2: 127–138.

22. Rincon S, Gupta R, Ptak T. Imaging of head trauma. Handb Clin Neurol. 2016; 135: 447–477.

23. Gareev IF, Beylerli OA, Vizgalova AE. Full-body CT scan in polytrauma diagnosis. Analysis of ten years' experience. Kreativnaya hirurgiya i onkologiya=Creative surgery and oncology. 2019; 9(4): 273–277. In Russian [Гареев И.Ф., Бейлерли О.А., Визгалова А.Е. Компьютерная томография всего тела в диагностике политравмы. Анализ десятилетнего опыта. Креативная хирургия и онкология. 2019; 9(4): 273–277].

24. Akhadov TA, Karaseva OV, Chernyshova TA, et al. Radiation diagnosis of abdominal trauma in children. Detskaya Khirurgiya=Pediatric surgery. 2018; 22(1): 21–28. In Russian [Ахадов Т.А., Карасёва О.В., Чернышова Т.А. и др. Лучевая диагностика травмы живота у детей. Детская хирургия. 2018; 22(1): 21–28].

Информация об авторах:

Руденко Наталья Николаевна, врач-рентгенолог рентгеновского отделения Детского лечебно-реабилитационного комплекса, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скрипник Алексей Юрьевич, заведующий рентгеновским отделением Детского лечебно-реабилитационного комплекса, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Машенко Ирина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пинеvская Марина Владимировна, заведующий отделением лучевой диагностики СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К. А. Раухфуса»;

Журавель Анна Викторовна, студентка ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Новикова Елена Валерьевна, студентка ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information:

Rudenko Nataliya N., Radiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Skrinik Alexey Yu., Head of the X-ray Department, Almazov National Medical Research Centre;

Mashchenko Irina A., PhD, Assistant at the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Pinevskaya Marina V., Head of the Department of Radiation Diagnostics, Raufus Children's City Multidiscipline Clinical Center of High Medical Technologies;

Zhuravel Anna V., Student, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Novikova Elena V., Student, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ВЫЖИВШЕГО ПЛОДА ПРИ СИНДРОМЕ ГИБЕЛИ ОДНОГО ПЛОДА ИЗ МОНОХОРИАЛЬНОЙ ДВОЙНИ

Кузнецов А. А.^{1,2}, Халиков А. Д.^{3,4}, Семенова М. Д.⁵,
Романовский А. Н.^{1,6}, Шлыкова А. В.^{1,6}, Каштанова Т. А.¹,
Савельева А. А.¹, Трофимова Т. Н.^{3,4}, Овсянников Ф. А.⁷,
Михайлов А. В.^{1,6}

Контактная информация:

Кузнецов Александр Александрович,
СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»,
ул. Леснозаводская, д. 4, корп. 1,
Санкт-Петербург, Россия, 192174.
E-mail: a.a.kuznetsov03@gmail.com

¹Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Родильный дом № 17», 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

³Многопрофильная клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург, Россия

⁴Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

⁵Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁶Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁷Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 08.03.2020
и принята к печати 08.07.2020.

Резюме

Актуальность. Многоплодная беременность является беременностью высокого риска. Частота аномалий развития плодов при многоплодной беременности также существенно выше, чем при одноплодной. Синдром гибели одного плода при многоплодной беременности часто сочетается с увеличением показателей перинатальной заболеваемости и смертности в отношении вторых плодов. **Цель.** Изучить и классифицировать спектр повреждений головного мозга выжившего плода из монохориальной двойни при синдроме гибели одного плода по данным пренатальной магнитно-резонансной томографии. **Материалы и методы.** В ретроспективное исследование были включены 17 пациенток, монохориальная мно-

гоплодная беременность которых осложнилась синдромом гибели одного плода. Всем выжившим плодам были выполнены ультразвуковая нейросонография и магнитно-резонансная томография. **Результаты.** Среди исследуемых плодов у 8 (47,1 %) структурных патологических изменений обнаружено не было, у 4 (23,5 %) была обнаружена изолированная умеренная вентрикуломегалия. У 5 (29,4 %) выживших плодов из монохориальной диамниотической двойни были выявлены выраженные структурные морфологические изменения головного мозга. **Заключение.** При синдроме гибели одного плода из монохориальной двойни наиболее часто повреждения головного мозга выжившего плода имеют ишемический характер и проявляются в виде очагов перивентрикулярной лейкомаляции в сочетании с расширением боковых желудочков головного мозга различной степени выраженности.

Ключевые слова: антенатальная гибель плода, магнитно-резонансная томография, многоплодная беременность, повреждение головного мозга выжившего плода, синдром гибели одного плода.

Для цитирования: Кузнецов А.А., Халиков А.Д., Семенова М.Д. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке состояния выжившего плода при синдроме гибели одного плода из монохориальной двойни. Трансляционная медицина. 2020;7 (4):61-73. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-61-73

MAGNETIC RESONANCE IMAGING CHANGES OF BRAIN INJURED SURVIVORS OF MULTIPLE PREGNANCY COMPLICATED BY SINGLE INTRAUTERINE FETAL DEMISE

Kuznetsov A. A.^{1,2}, Khalikov A. D.^{3,4}, Semenova M. D.⁵, Romanovsky A. N.^{1,6}, Shlykova A. V.^{1,6}, Kashtanova T. A.¹, Savel'eva A. A.¹, Trofimova T. N.^{3,4}, Ovsyannikov P. A.⁷, Mikhailov A. V.^{1,6}

Corresponding author:
Kuznetsov Alexandr A.,
Maternity hospital № 17,
Lesnozavodskaya str., 4, Saint Petersburg,
Russia, 192174.
E-mail: a.a.kuznetsov03@gmail.com

¹Maternity hospital № 17, Saint Petersburg, Russia

²Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

³Multidisciplinary clinic «Scandinavia», Saint Petersburg, Russia

⁴Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

⁵Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, Saint Petersburg, Russia

⁶North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁷Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Received 08 March 2020; accepted 08 July 2020.

Abstract

Background. Multiple pregnancy has increased risks for complications. The incidence of fetal anomalies in multiple pregnancies is also significantly higher than in single pregnancies. The syndrome of death of one fetus in multiple pregnancies is often combined with an increase in perinatal morbidity and mortality of second fetuses. **Objective.** To investigate and categorize the range of the surviving fetal brain damage by prenatal magnetic resonance imaging in case of single intrauterine fetal death of monochorionic twin. **Design and methods.** Seventeen patients with a monochorionic multiple pregnancy which complicated by single intrauterine fetal demise were included in retrospective study. All cotwins underwent ultrasound neurosonography and magnetic resonance imaging. **Results.** There were no structural pathological changes in 8 cases (47,1 %), while 4 (23,5 %)

had only isolated moderate ventriculomegaly. In 5 cases (29,4 %) surviving fetuses from monochorionic diamniotic twins had structural and morphological brain abnormalities. **Conclusion.** Brain injuries of the surviving co-twin after single intrauterine fetal demise in monochorionic pregnancy are mostly ischemic and manifest as periventricular leukomalacia in combination with ventriculomegaly.

Key words: fetal brain injury, intrauterine fetal death, MRI, multiple pregnancy, single twin demise.

For citation: Kuznetsov AA, Khalikov AD, Semenova MD, et al. Magnetic resonance imaging changes of brain injured survivors of multiple pregnancy complicated by single intrauterine fetal demise. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(4):61-73. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-61-73

Список сокращений: ДХТА тройня — дихориальная триамниотическая тройня, МРТ — магнитно-резонансная томография, МХДА двойня — монохориальная диамниотическая двойня, РДС — респираторный дистресс-синдром новорожденных, САП — синдром анемии-полицитемии, СГОП — синдром гибели одного плода, СОАП — синдром обратной артериальной перфузии, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФФТС — фето-фетальный трансфузионный синдром.

Введение

Многоплодная беременность является беременностью высокого риска и относится к разделу патологического акушерства. Материнская заболеваемость и смертность при многоплодии увеличиваются в 3–7 раз, при этом перинатальная смертность в 5 раз выше по сравнению с группой одноплодной беременности [1]. Частота аномалий развития плодов при многоплодной беременности также существенно превышает таковую по сравнению с одноплодной. А вероятность манифестации синдрома замедления роста одного из плодов и нарушений плодово-плацентарной гемодинамики в 9 раз выше по сравнению с их частотой при одноплодной беременности [2].

Синдром гибели одного плода (СГОП) при многоплодной беременности имеет место с частотой от 3,7 до 6,8 % и сочетается с увеличением показателей перинатальной заболеваемости и смертности в отношении вторых плодов [3].

Тип хориальности является основным фактором, который определяет перинатальные исходы многоплодной беременности. При СГОП антенатальная гибель второго плода при монохориальном типе многоплодия происходит у 12 % беременных и в 4 % при дихориальном многоплодии, при этом общий уровень перинатальных потерь в группе монохориального моноамниотического многоплодия может достигать 50 % [3]. Данные объясняются отличительной особенностью архитектуры сосудистой системы монохориальной плаценты, которая

заключается в наличии сосудистых анастомозов, соединяющих системы циркуляции плодов. При монохориальном типе многоплодия между системами гемоциркуляции плодов выделяют три типа анастомозов: артерио-артериальные, вено-венозные и артериовенозные [4].

При многоплодной беременности СГОП может быть обусловлен рядом причин. Выделяют неспецифические причины, схожие с таковыми при одноплодной беременности и специфические — характерные только для многоплодной беременности [5–6].

К неспецифическим причинам СГОП относят: наличие анатомических или генетических аномалий у плода; частичную преждевременную отслойку плаценты; развитие локальной критической плацентарной недостаточности; развитие критических форм синдрома замедления роста плода; формирование истинного узла пуповины у одного из плодов.

К специфическим причинам СГОП при многоплодии относят: формирование коллизии петель пуповины при монохориальной моноамниотической двойне, а при монохориальном диамниотическом многоплодии развитие фето-фетального трансфузионного синдрома (ФФТС), синдрома анемии-полицитемии (САП), синдрома обратной артериальной перфузии (СОАП) и синдрома селективной задержки роста плода [6].

В настоящее время при СГОП механизм развития нарушений у выжившего плода из монохориальной пары объясняется теорией гемодинамического шунтирования между системами гемоциркуляции двух плодов через сосудистые анастомозы монохориальной плаценты. Эта особенность ангиоархитектоники монохориальной плаценты в случаях СГОП создает условия для острой трансфузии крови через открытые артерио-артериальные и вено-венозные анастомозы сосудов плаценты из системы гемоциркуляции выжившего плода в расширенную сосудистую сеть погибшего плода. В случаях значительной для общего фетоплацентарного объема циркулирующей

крови острая фето-фетальная трансфузия может приводить у выжившего плода к развитию у него вторичной гипотензии, гипоперфузии ткани головного мозга, и выраженной анемии [7].

Максимально быстрое антенатальное выявление факта гибели одного из плодов при монохориальном многоплодии имеет принципиальное значение для определения степени анемизации выжившего плода и возможности ее внутриматочной коррекции, своевременного проведения перинатального консилиума в целях определения дальнейшей тактики ведения беременности, времени и метода родоразрешения, а также дополнительных антенатальных и постнатальных диагностических и лечебных мероприятий [2, 3].

Ультразвуковое исследование (УЗИ) является «золотым стандартом» неинвазивной инструментальной пренатальной диагностики нарушений развития плода, сочетая в себе широкую доступность, высокую диагностическую точность, отсутствие противопоказаний и возможность динамического применения. При этом метод УЗИ имеет ряд ограничений, обусловленных затруднением визуализации, что снижает его диагностические возможности. Эти ограничения могут иметь место при избыточной массе тела беременной и выраженной подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки; при наличии рубцовых изменений передней брюшной стенки; при много- или маловодии; при «неудобном» расположении плодов во время исследования, что часто встречается при многоплодной беременности; при повышенной оксификации костей черепа плода, что создает акустическую тень не позволяющую детально визуализировать экоструктуру коры головного мозга и оценить состояние процесса нейрональной миграции и миелинизации структур его белого вещества, также имеет место прямая за-

висимость диагностической точности метода УЗИ от клинического опыта врача.

При выявление патологических структурных нарушений строения органов и систем плода при УЗИ в ряде случаев необходимо проведение дополнительных диагностических исследований [4, 5], к которым относится пренатальная магнитно-резонансная томография (МРТ). МРТ плода — это высокоинформативный метод лучевой диагностики, обеспечивающий высокое качество изображения анатомического строения органов и систем плода, возможность проведения мультипланарных реконструкций, осуществлять дифференциацию мягкотканного компонента, и, как следствие, этот метод обладает высокой диагностической точностью. МРТ не обладает ионизирующим излучением, что определяет безопасность применения этого метода у беременных [6, 7]. Согласно рекомендациям ISUOG (международного общества ультразвука в акушерстве и гинекологии), МРТ является высокоинформативным диагностическим методом пренатального исследования головного мозга плода, применение которого в дополнение к данным УЗИ позволяет получить значимую информацию для клинической практики [8].

Целью настоящего исследования явилось изучение возможностей МРТ в оценке состояния структур головного мозга выжившего плода при СГОП в целях определения прогноза при монохориальном многоплодии в отношении его постнатального развития.

Материалы и методы

В исследование вошли 17 пациенток, наблюдавшихся в период с 2011 по 2018 год, у которых СГОП осложнил течение монохориальной многоплодной беременности. Критериями исключения в исследо-

Таблица 1. Параметры сбора данных пренатального МР-исследования

Параметр	Значение
Число срезов	14–20 (в зависимости от размера головного мозга плода)
Толщина среза, мм	3–4
Расстояние между срезами, мм	0,3–1,0
Поле обзора, см	24–40
TR, мс	1100–1700
TE, мс	79–140
NEX	1
Матрица, пк	256 × 192
Фактор взвешенности, с/мм ²	0, 500

вании являлись случаи СГОП при дихориальном типе плацентации и случаи остановки жизнедеятельности аномального плода при синдроме обратной артериальной перфузии при монохориальном типе плацентации.

У всех беременных после выявления СГОП выжившему плоду были выполнены ультразвуковая нейросонография и МРТ с целью сопоставления данных двух независимых методов визуализации.

Перед началом ультразвукового (УЗ) и магнитно-резонансного исследований все беременные подписали добровольное информированное согласие на исследования и в целях снижения возможной стрессорной реакции они были ознакомлены с основными особенностями их проведения. УЗ-нейросонография входила в состав стандартного исследования в антенатальном периоде, длительность которого составляет в среднем 30 минут. Длительность магнитно-резонансного (МР) исследования составляла от 20 до 30 минут и зависела от срока беременности, физического и психосоматического состояния беременной. При возникновении у пациентки чувства эмоционального или физического дискомфорта, желания изменить положение тела МР-исследование прекращалось досрочно и переносилось на другое время. При МР-исследовании анестезиологические пособия и седативные препараты не применяли, внутривенное контрастирование не использовали.

МР-исследования проводили на МР-томографах GE Discovery 750W и GE Signa HDx с индукцией магнитного поля 3,0Т или на МР-аппарате Philips Intera с индукцией магнитного поля 1,5Т. Исследование выполняли в максимально комфортном для беременной положении: лежа на спине головой к апертуре магнита. Перед началом сканирования вокруг зоны интереса, располагавшейся от диафрагмы до головок бедренных костей, размещали принимающую фазово-кодировочную поверхностную катушку для исследования брюшной полости и малого таза. Ориентация изображений и срезов проводилась относительно положения выжившего плода. МР-исследование головного мозга плода предполагало выполнение следующих типов импульсных последовательностей:

- T2 в трех ортогональных плоскостях;
- T1 в аксиальной плоскости;
- DWI (b-фактор 0,500 с/мм²) в аксиальной плоскости;
- EPI GRE (echo planar gradient echo) в аксиальной плоскости;
- FOV — 24–40 см.

Параметры сбора данных, применяемых для исследования, отображены в таблице 1.

Результаты

Средний возраст беременных составил 29,5 лет [21–38 лет], средний срок беременности на момент внутриутробной гибели одного плода составил $18,85 \pm 5,9$ недель [7–28,42 недель].

С помощью МРТ было обследовано 17 выживших плодов — по одному из каждой монохориальной двойни. Средний срок проведения УЗИ, которое предшествовало МРТ составил $27,59 \pm 5,08$ недель. Средний срок проведения МРТ составил $30,03 \pm 4,52$ недель беременности. По результатам анализа МР-изображений во всех случаях данные МРТ были признаны достаточно информативными для проведения анализа. Интервал между УЗИ и МРТ составил $2,47 \pm 1,36$ недель [0,14; 5,14 недель].

Результаты полученных МР-данных представлены в таблице 2.

Среди исследуемых плодов у 8 (47,1 %) структурных патологических изменений обнаружено не было, у 4 (23,5 %) была обнаружена изолированная умеренная вентрикуломегалия, при которой размер боковых желудочков головного мозга плода на уровне преддверия составлял менее 15,0 мм (рис. 1).



Рис. 1. Беременность 30 недель. МХДА двойня. Антенатальная гибель одного плода. Умеренная вентрикуломегалия — боковые желудочки расширены на уровне преддверия до 11,6 мм (1)

У 5 (29,4 %) выживших плодов из монохориальной диамниотической двойни были выявлены выраженные структурные морфологические изменения головного мозга. У одного — расширение поверхностных вен головного мозга (рис. 2).

У второй беременной на 30-й неделе гестации у выжившего плода были обнаружены множественные врожденные нарушения развития головного мозга — мальформации кортикального развития, перивентрикулярная лейкомаляция в сочетании с умеренной вентрикуломегалией (рис. 3).

Таблица 2. Результаты структурного МРТ при СГОН

№	Возраст, лет	Срок гибели одного плода, недель	Вмешательство в течение беременности	Срок УЗИ, недель	УЗ-картина	Срок МРТ, недель	МРТ	Время между УЗИ и МРТ, недель
1	34	13	–	18	Патологии не выявлено	22	Изолированная умеренная вентрикуломегалия	4
2	34	15	–	17,5	Патологии не выявлено	20	Патологии не выявлено	2,5
3	25	19	–	19,9	Патологии не выявлено	23	Патологии не выявлено	3,1
4	31	17	–	22,6	Патологии не выявлено	26	Патологии не выявлено	3,4
5	28	12	–	31	Патологии не выявлено	33	Патологии не выявлено	2
6	26	12	–	33,5	Патологии не выявлено	34,5	Патологии не выявлено	1
7	33	23	Лазерная коагуляция	33,2	Патологии не выявлено	34	Патологии не выявлено	0,8
8	21	20	Лазерная коагуляция	30	Патологии не выявлено	33	Изолированная умеренная вентрикуломегалия	3
9	32	20	–	27,4	Патологии не выявлено	32	Изолированная умеренная вентрикуломегалия	4,6
10	26	20	ЭМОЛТ	29,7	Расширение субарахноидального пространства	31	Расширение поверхностных вен головного мозга	1,3
11	26	16	–	28,4	Патологии не выявлено	33,6	Изолированная умеренная вентрикуломегалия	5,2
12	28	24	–	26,6	Патологии не выявлено	29,6	Патологии не выявлено	3
13	38	7	–	28	Аномалия инвазии трофобласта I плодного яйца	31	Патологии не выявлено	3
14	29	28,4	–	31,2	Патологии не выявлено	34	Деструктивное поражение мозолистого тела, параимедианных полушарий большого мозга (лейкомаляция). Последствие кровоизлияния в перивентрикулярных отделах левой гемисферы мозга Уменьшение размеров почек	2,8
15	30	26	–	28,4	Гидроцефалия	30	Деструктивное поражение головного мозга в виде мультикистозной энцефаломалиции полушарий большого мозга с сохранением ствола, базальных ядер, медиобазальных структур височных долей. Вентрикуломегалия	1,6
16	34	20	–	31,8	Двусторонняя вентрикуломегалия. Перивентрикулярная лейкомаляция	33	Деструктивное поражение височно-теменной области обеих гемисфер мозга (изменения больше выражены в правой гемисфере). Острое ишемическое поражение височно-затылочной области правой гемисферы мозга. Вентрикуломегалия	1,2
17	28	28	–	29,8	Признаки перивентрикулярной лейкомаляции у 2-го плода	30	Множественные врожденные пороки развития головного мозга: мальформация кортикального развития, перивентрикулярная лейкомаляция в сочетании с умеренной вентрикуломегалией	0,2

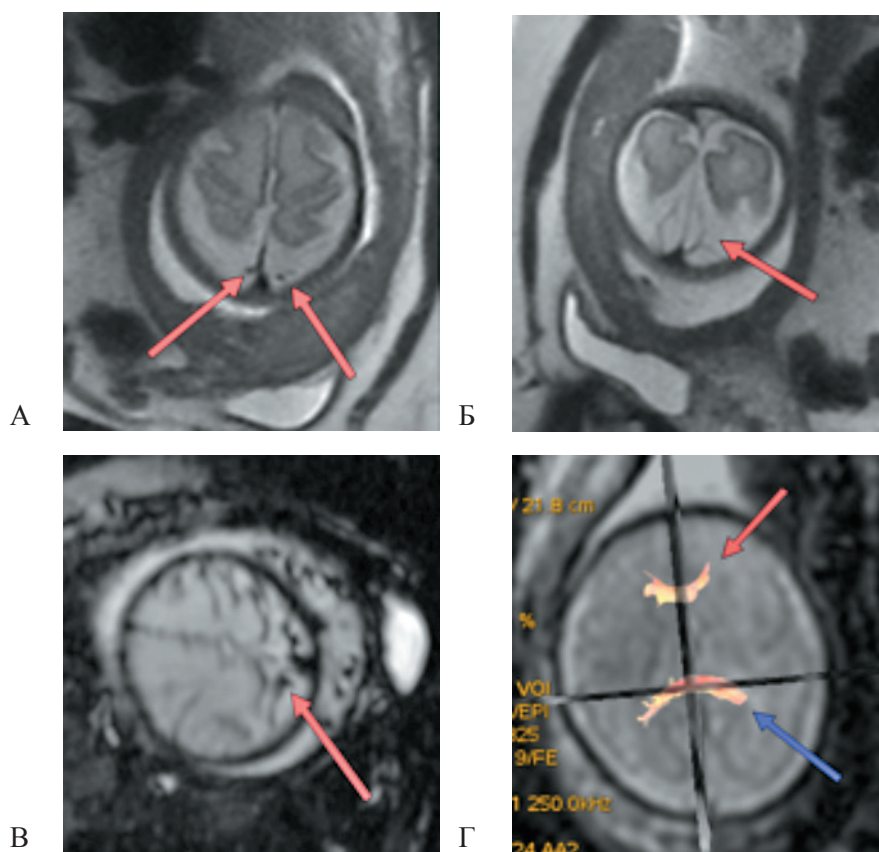


Рис. 2. Беременность 30 недель. МХДА двойни. Антенатальная гибель одного плода.

А — T2 ВИ в аксиальной плоскости. Б — T2 ВИ в коронарной плоскости. В — EPI ВИ в аксиальной плоскости. Г — 3D-реконструкция проводящих путей головного мозга плода: колена мозолистого тела (красная стрелка) и валика мозолистого тела (синяя стрелка). Расширение поверхностных вен головного мозга (А, Б, В — красные стрелки)

У третьей пациентки при дихориальной триамниотической тройне (ДХТА) было выявлено деструктивное поражение головного мозга плода из монохориальной пары в виде мультикистозной энцефаломалии полушарий большого мозга с сохранением ствола мозга, базальных ядер, медиобазальных структур височных долей, а также наличием вентрикуломегалии (рис. 4). У «независимого» плода, имевшего собственную плаценту, патологических изменений головного мозга обнаружено не было.

У четвертой беременной при монохориальной двойни у выжившего плода было выявлено деструктивное поражение височно-теменных областей головного мозга второго плода с компенсаторным расширением желудочков, более выраженное в правой гемисфере, а также кровоизлияние в правой височно-затылочной области мозга (рис. 5).

У пятой пациентки при МХДА двойни было выявлено деструктивное поражение мозолистого тела и парамедианных отделов полушарий большого мозга в виде зон лейкомаляции. Также обнаружено последствие кровоизлияния в перивентрикулярных отделах левой гемисферы мозга (рис. 6).

В случаях № 7 и 8 была проведена операция лазерной коагуляции анастомозов монохориальной плаценты в связи с фето-фетальным трансфузионным синдромом 2 стадии. В случае № 10 после гибели одного плода было проведено внутриутробное переливание отмытых эритроцитов выжившему плоду с целью коррекции выявленной анемии.

Расхождения в заключениях ультразвуковой и магнитно-резонансной картин были выявлены у 6 плодов (35,3 %). В четырех случаях № 1, 8, 9 и 11 по МРТ была диагностирована умеренная вентрикуломегалия боковых желудочков выжившего плода, при этом средний срок гибели одного плода в данной группе составил 19,75 (13–26) недель, а интервал между УЗИ и МРТ — 4,1 (3,1–5,1) недель. В случаях № 14 и 15, когда средний срок гибели одного плода составил 27,2 (26–28,4) недель, по данным МРТ были диагностированы деструктивные поражения мозолистого тела, парамедианных полушарий большого мозга и головного мозга выжившего плода в виде мультикистозной энцефаломалии. В обоих случаях (11,7 %) расхождения между УЗИ и МРТ были определены

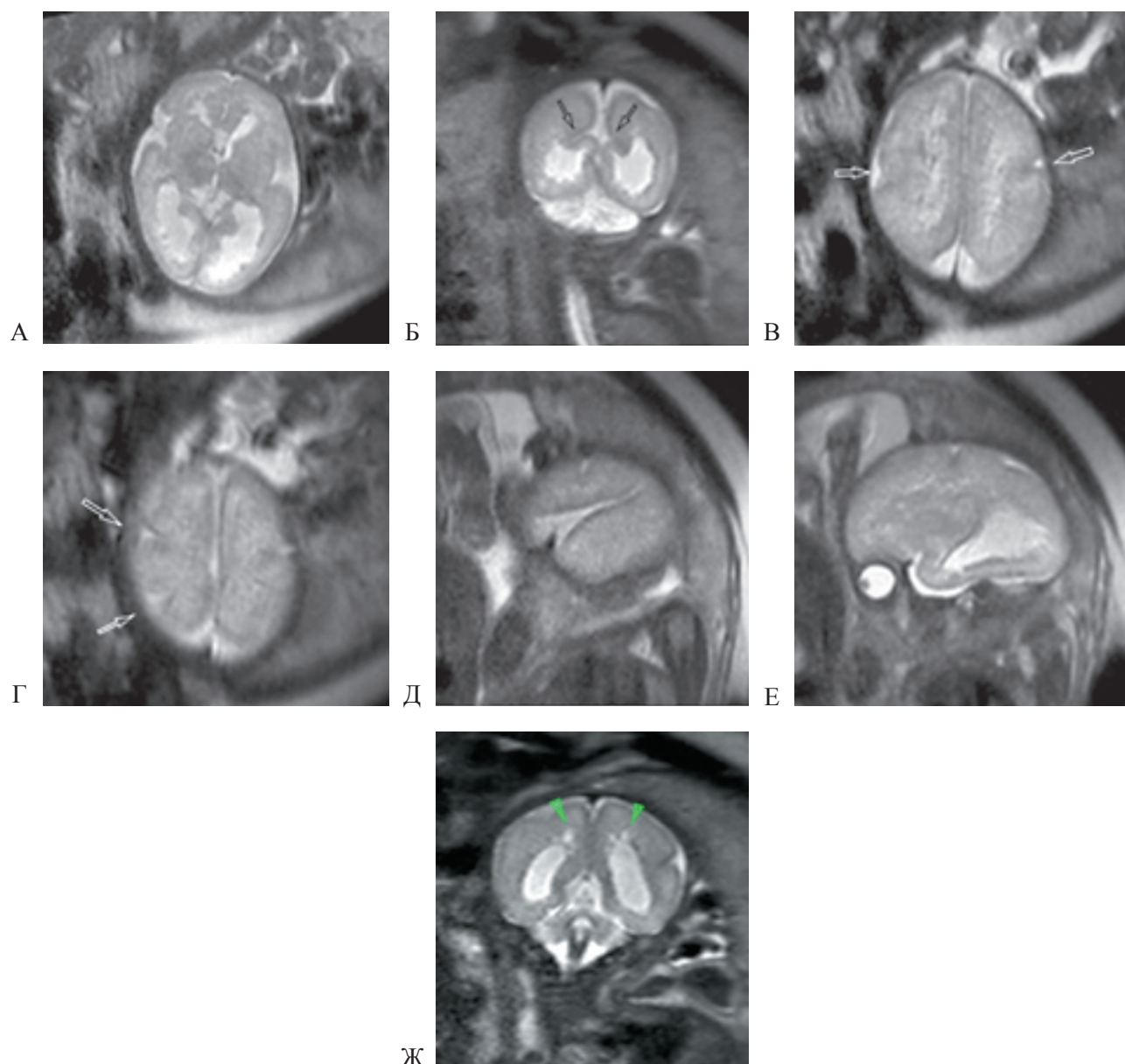


Рис. 3. Беременность 30 недель. МХДА двойня. Антенатальная гибель одного плода. Множественные врожденные пороки развития головного мозга плода: мальформации кортикального развития, перивентрикулярная лейкомаляция, вентрикуломегалия.

Представлены Т2 ВИ в трех плоскостях. Боковые желудочки расширены на уровне преддверия (Ж). В субэпендимальных отделах задних рогов боковых желудочков выявляются множественные мелкие субэпендимальные очаги, вероятно, узлы гетеротопии (А, Б). Борозды полушарий большого мозга атипично сформированы (Б, В, Г, черные стрелки). Извилины полушарий большого мозга широкие, плоские (Е). Сильвиевые щели атипичной формы, ориентации (Д). В обеих гемисферах большого мозга выявляются зоны перивентрикулярной лейкомаляции в виде кист, расположенных у верхней стенки боковых желудочков (Ж, головки зеленых стрелок)

как значимые, а средний интервал между двумя диагностическими мероприятиями составил 1,5 (1,6–2,4) недели.

Обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования после гибели одного плода из МХДА двойни

патологические изменения структур головного мозга у выжившего плода установлены в 23,53 %, что согласуется с данными, представленным в литературе [9, 10]. В большинстве случаев первые патологические изменения структур головного мозга выжившего плода при ультразвуковой нейросонографии могут проявляться уже через 7 дней от момента СГОП [11].

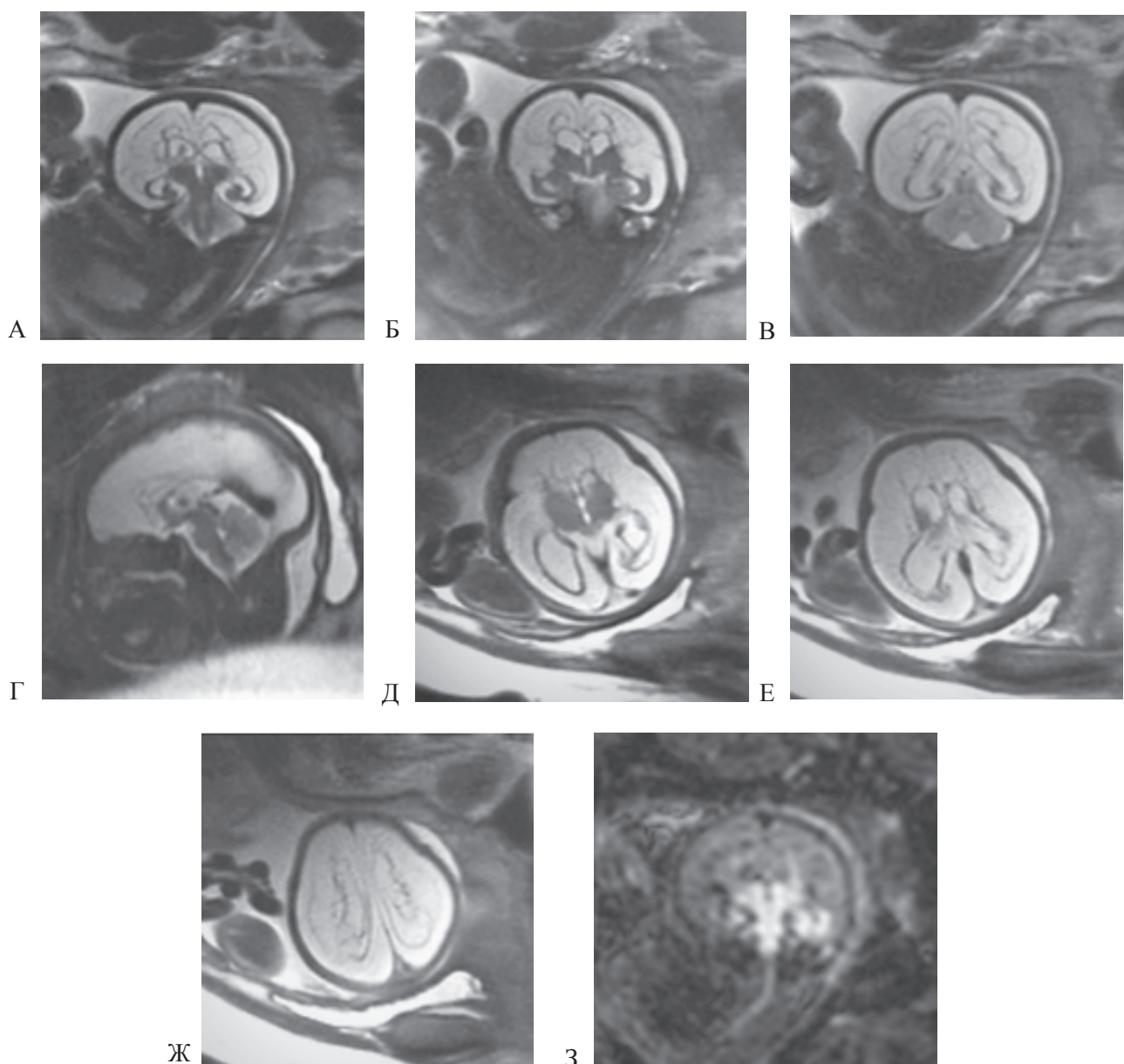


Рис. 4. Беременность 30 недель. ДХТА тройня. Антенатальная гибель одного плода из монохориальной пары. Деструктивное поражение головного мозга второго плода.

А, Б, В — Т2 ВИ в корональной плоскости. Г — Т2 ВИ в сагиттальной плоскости. Д, Е, Ж — Т2 ВИ в аксиальной плоскости. З — DWI ИП в корональной плоскости. Мультикистозная энцефаломалация полушарий большого мозга. Кистозные изменения характеризуются гиперинтенсивным сигналом на Т2 ВИ, гипоинтенсивным на DWI-ИП. Сохранными остаются структуры ствола мозга, базальные ядра, медиобазальные структуры височных долей (А, В, Г, Д, З). Боковые желудочки расширены (В, Д, Е, Ж)

Несмотря на высокую чувствительность и специфичность, ультразвуковой метод исследования должен быть дополнен независимым методом инструментальной диагностики, а именно МРТ. На сегодняшний день срок проведения МРТ однозначно не определен, однако, согласно данным литературы, интервал между предполагаемой датой гибели одного плода и датой проведения магнитно-резонансного исследования должен превышать 3 недели [12–14].

На основании проведенного анализа в четырех случаях (23,5 %) различия между УЗИ и МРТ не были клинически значимыми, поскольку выявленная вентрикуломегалия боковых желудочков менее 15 мм по данным МРТ не прогрессировала в гидроцефалию и в последствии не привела к неврологическим осложнениям в неонатальном периоде. Подобные разночтения тождественны мировым данным и могут быть объяснены вре-

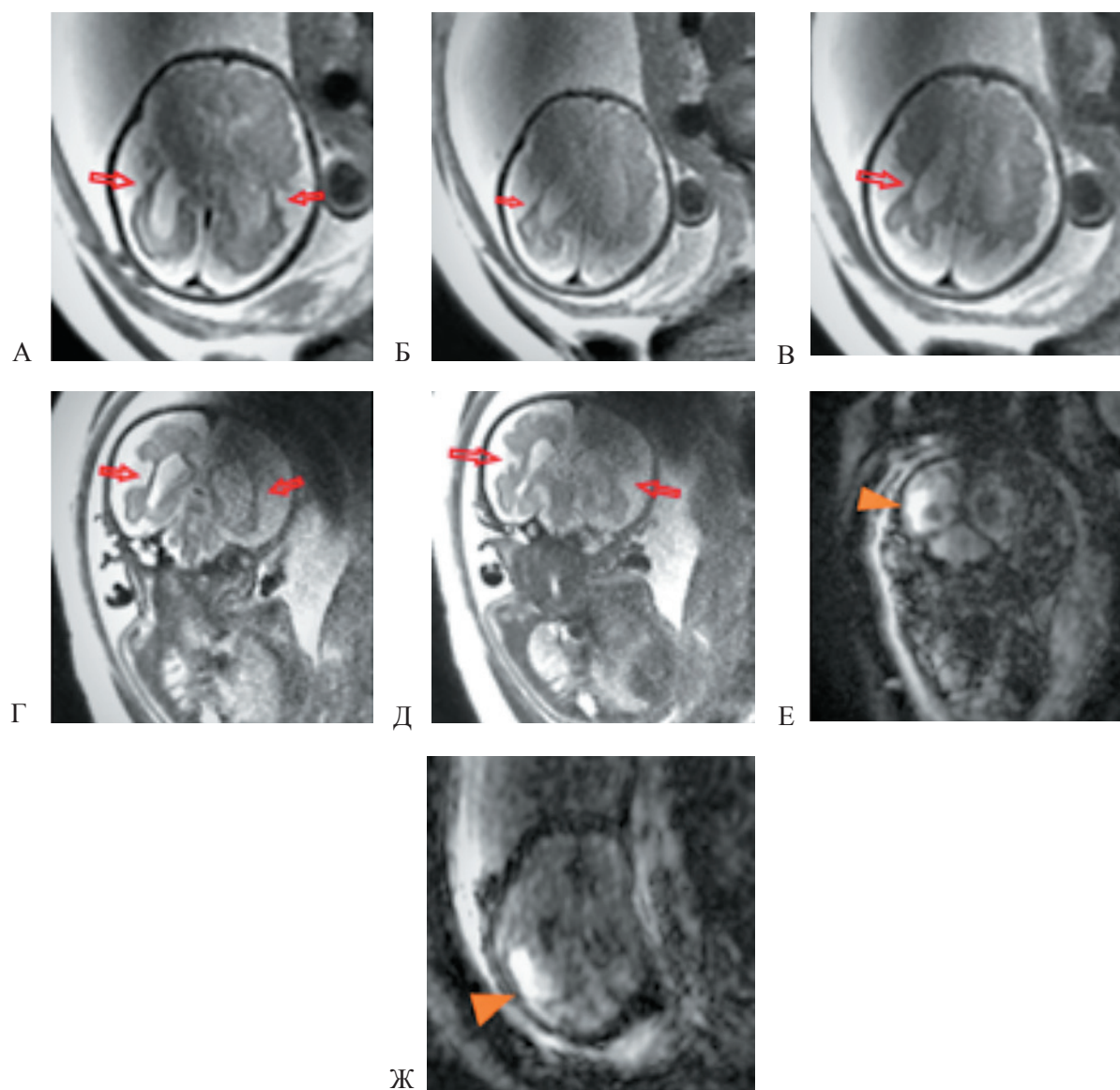


Рис. 5. Беременность 33 недели. МХДА двойни. Антенатальная гибель одного плода.

А, Б, В — Т2 ВИ в аксиальной плоскости. Г, Д — Т2 ВИ в коронарной плоскости. Е, Ж — DWI ИП ($b = 500$) в коронарной и аксиальной плоскости. Деструктивное поражение височно-теменных областей гемисфер большого мозга в виде уменьшения объема и истончения белого вещества с компенсаторным расширением желудочков (А–Д — зоны изменений указаны стрелками). Изменения больше выражены в правой гемисфере мозга. В височно-затылочной области правой гемисферы мозга определяется острый ишемический очаг, гиперинтенсивный на DWI-ИП (Е, Ж — изменения указаны треугольными стрелками)

менным промежутком между УЗИ и МРТ, который в среднем составил около одного месяца [12]. В случае № 15 по данным ультразвуковой нейросонографии была выявлена гидроцефалия выжившего плода, где в дальнейшем была диагностирована мультикистозная энцефаломалиция выжившего плода по данным МРТ. Таким образом только в одном случае (5,8 %) ультразвуковой метод, спустя практически три недели от момента гибели одного плода, не определил патологических изменений головного мозга выжившего

плода из монохориальной двойни, которые были выявлены при МРТ.

Вероятность неврологических осложнений в отношении выжившего плода возрастает в 6,3 раза при гибели одного плода из двойни по сравнению с неосложненной монохориальной беременностью [13]. При СГОП повреждения головного мозга выжившего плода наиболее часто проявляясь в виде очагов перивентрикулярной лейкомаляции в сочетании с расширением боковых желудочков головного мозга различной

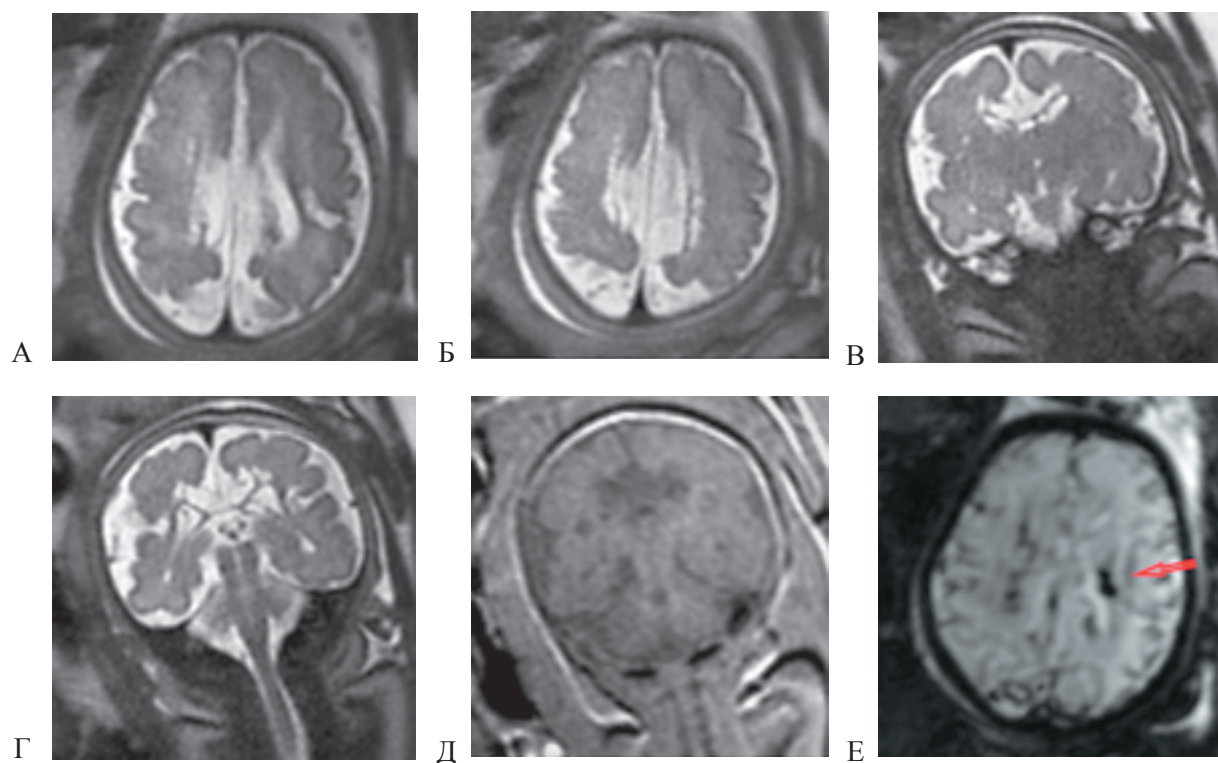


Рис. 6. Беременность 34 недели. МХДА двойня. Антенатальная гибель одного плода.

А, Б — Т2 ВИ в аксиальной плоскости. В, Г — Т2 ВИ в коронарной плоскости. Д — Т1 ВИ в коронарной плоскости. Е — ЕРІ ИП в аксиальной плоскости. Деструктивное поражение мозолистого тела, парамедианных отделов полушарий большого мозга в виде зон лейкомаляции. Изменения характеризуются гиперинтенсивным сигналом на Т2 ВИ (А–Г), гипоинтенсивным на Т1 ВИ (Д). Последствие кровоизлияния в перивентрикулярных отделах левой гемисферы мозга в виде участка отложения гемосидерина, который характеризуется гипоинтенсивным сигналом на ЕРІ ИП (Е, указано стрелкой).

степени выраженности. Однозначный патогенез подобных структурных изменений головного мозга плода до сих пор остается неустановленным, но наибольшее распространение на сегодняшний день получила теория гемодинамического шунтирования. Согласно данной теории, острая трансфузия крови в посмертно расширенную сосудистую сеть погибшего плода приводит к ишемизации и повреждению ткани головного мозга выжившего плода.

Закключение

Метод МРТ обладает высокой чувствительностью и специфичностью в отношении выявления повреждений головного мозга, и в случаях СГОП отсутствие проявлений подобных повреждений у выжившего плода позволяет с достаточной вероятностью определять благоприятный прогноз в отношении последующего неврологического и интеллектуального развития новорожденного в постнатальном периоде, что подтверждается сопоставимыми результатами теста Айзенка [14].

Для более полной объективизации значения методов УЗ- и МР-исследований в отношении определения тактики ведения беременности и прогноза для выжившего плода и его постнатальной жизни требуется проведение дальнейших исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Murray SR, Norman JE. Multiple pregnancies following assisted reproductive technologies — a happy consequence or double trouble? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014; 19(4): 222–227.
2. Blickstein I, Keith LG. Multiple pregnancy: epidemiology, gestation, and perinatal outcome. 2nd ed. CRC Press; 2005.
3. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-twin prognosis after single fetal death: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011; 118(4): 928–940.
4. Kuznetsov AA, Romanovsky AN, Shlykova AV, et al. Single fetal demise in multiple pregnancy. *Translyatsionnaya*

meditsina=Translational Medicine. 2019; 6(5): 31–38. In Russian [Кузнецов А.А., Романовский А.Н., Шлыкова А.В. и др. Синдром гибели одного плода при многоплодной беременности. Трансляционная медицина. 2019; 6(5): 31–38].

5. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Shlykova AN, et al. Single fetal death in multiple pregnancy. In: The fetus and neonates as the patients. SPb.: Petropolis, 2015: 931–935. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Шлыкова А.Н. и др. Гибель одного из плодов при многоплодии. В кн: Плод и новорожденный как пациенты. СПб.: Издательский дом Петрополис, 2015: 931–935].

6. Mikhailov AV, Romanovsky AN, Shlykova AV, et al. Specific complications of monochorionic pregnancy — twin-to-twin transfusion and twin anemia-polycythemia syndromes. Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga=Obstetrics and gynecology of Saint Petersburg. 2017; 2: 18–23. In Russian [Михайлов А.В., Романовский А.Н., Шлыкова А.В. и др. Специфические осложнения монохориального многоплодия — фето-фетальный трансфузионный синдром и синдром анемии-полици- темии. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017; 2: 18–23].

7. Woo HH, Sin SY, Tang LC. Single foetal death in twin pregnancies: review of the maternal and neonatal outcomes and management. Hong Kong Med J. 2000; 6(3): 293–300.

8. Prayer D, Malinge G, Brugger PC, et al. ISUOG practice guidelines: performance of fetal magnetic resonance imaging. Ultrasound Obstet Gynecol. 2017; 49(5): 671–680.

9. Solopova AE, Sinitsyn VE, Huisman TAGM. Fetal magnetic resonance imaging in evaluation of central nervous system anomalies. Rossijskij elektronnyj zhurnal luchevoj diagnostiki=Russian Electronic Journal of Radiology. 2011; 1(3): 32–43. In Russian [Солопова А.Е., Синицын В.Е., Хуисман Т.АГМ. Возможности МРТ в антенатальной диагностике аномалий развития центральной нервной системы плода. Российский электронный журнал лучевой диагностики. 2011; 1(3): 32–43].

10. Van Klink JMM, Van Steenis A, Steggerda SJ, et al. Single fetal demise in monochorionic pregnancies: incidence and patterns of cerebral injury. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015; 45(3): 294–300.

11. Patten RM, Mack LA, Nyberg DA, et al. Twin embolization syndrome: prenatal sonographic detection and significance. Radiology. 1989; 173(3): 685–689.

12. Child A, Norton M, Barkovich J, et al. 178: Intracranial MRI findings in the surviving fetus after a co-twin demise. Am J Obstet Gynecol. 2007; 197(6): S61.

13. Bonellie SR, Currie D, Chalmers J. Comparison of risk factors for cerebral palsy in twins and singletons. Dev Med Child Neurol. 2005; 47(9): 587–591.

14. Nelson KB, Ellenberg JH. Childhood neurological disorders in twins. Paediatr Perinat Epidemiol. 1995; 9(2): 135–145.

Информация об авторах:

Кузнецов Александр Александрович, врач родильного отделения, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»; аспирант кафедры акушерства, гинекологии и неонатологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Халиков Азиз Джауланович, к.м.н., врач-рентгенолог, главный врач НМИЦ «Томография» клиники «Скан-

динавия»; доцент НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета;

Семенова Мария Дмитриевна, врач-рентгенолог отделения МРТ, ассистент кафедры радиологии, хирургии и онкологии ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России;

Романовский Артем Николаевич, врач родильного отделения, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»; ассистент кафедры репродуктивного здоровья женщин, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Шлыкова Анна Вячеславовна, врач родильного отделения, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»; заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии С. Н. Давыдова, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России;

Каштанова Татьяна Александровна, заведующий отделением пренатальной диагностики, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Савельева Анна Антоновна, врач отделения пренатальной диагностики, СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»;

Трофимова Татьяна Николаевна, д.м.н., профессор, главный врач сети клиник «Скандинавия» и «Скандинавия АВА-ПЕТЕР», руководитель НК и ОЦ «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета;

Овсянников Филипп Андреевич, к.м.н., врач родильного отделения, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Михайлов Антон Валерьевич, д.м.н., профессор, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 17»; заведующий кафедрой репродуктивного здоровья женщин ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России; главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Северо-Западного федерального округа Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Author information:

Kuznetsov Alexander A., MD, Maternity Department Doctor of Maternity Hospital № 17, PhD Student of Obstetrics, Gynecology and Neonatology Department of Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Khalikov Aziz D., MD, PhD, Radiologist, Chief of Medicine of the NMC “Tomography” of the Scandinavia Clinic; Associate Professor of the Department of Radiology and Nuclear Medicine of the Institute of High Medical Technologies of the Saint Petersburg State University;

Semenova Maria D., MD, Assistant Professor, Radiologist of Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies;

Romanovsky Artem N., MD, Maternity Department Doctor of Maternity Hospital № 17, Assistant of Department of Women’s Reproductive Health of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Shlykova Anna V., MD, Maternity Department Doctor of Maternity Hospital № 17, PhD Student of Obstetrics and Gynecology Department of S. N. Davydov of North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Kashtanova Tatiana A., MD, Chief of Department of Prenatal Diagnostics of Maternity Hospital № 17;

Savel'eva Anna A., MD, Doctor of Department of Prenatal Diagnostics of Maternity Hospital № 17;

Trofimova Tatiana N., MD, Dr. Sci., Professor, Head of the Research Center "Radiation Diagnostics and Nuclear Medicine" of the Institute of High Medical Technologies of the Saint Petersburg State University;

Ovsyannikov Philipp A., MD, PhD, Maternity Department Doctor of Almazov National Medical Research Centre;

Mikhailov Anton V., Dr. Sc., Professor, Chief of Maternity Hospital № 17, Chief of Department of Women's Reproductive Health, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Chief Obstetrician-Gynecologist of the Ministry of Health of the Russian Federation in Saint Petersburg and the North-West Federal District.

ВЛИЯНИЕ НОКАУТА ПО ГЕНУ УРОКИНАЗЫ НА УРОВЕНЬ TNF-А И ЕГО РЕЦЕПТОРОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ МЫШЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ, РАЗВИВАЮЩЕЙСЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ НЕЙРОГЕННОЙ БОЛИ

Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Бандовкина В. А.,
Сурикова Е. И., Черярина Н. Д., Нескубина И. В.,
Трепитаки Л. К., Лесовая Н. С.

Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр
онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:

Каплиева Ирина Викторовна,
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава
России,
14-я линия, д. 63, Ростов-на-Дону, Россия,
344037.
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 30.06.2020
и принята к печати 21.07.2020.

Резюме

Актуальность. Несмотря на функциональную множественность и сложность действий TNF- α , его роль в центральной нервной системе при развитии различных патологических состояний в организме до сих пор не понята. **Цель.** Изучить динамику TNF- α и его рецепторов в головном мозге мышей с нокаутом по урокиназе (uPA-) при злокачественном росте на фоне хронической нейрогенной боли (ХНБ). **Материалы и методы.** Работа выполнена на мышах обоего пола двух линий: C57BL/6 (n = 80) и C57BL/6-Plautm1.IBug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (n = 56). В основных группах животных ХНБ моделировали путем двусторонней перевязки седалищных нервов, через 2 недели под кожу спины перевивали меланому B16/F10. Группа сравнения — ложно оперированные животные с перевивной меланомой. Контрольные группы — ложно оперированные животные и животные с ХНБ. На 21 сутки роста меланомы мышей декапировали, в церебральной ткани методом иммуноферментного анализа определяли содержание TNF- α , sTNF- α R1 и sTNF- α R2. **Результаты.** В мозге самцов uPA- регистрировался высокий уровень TNF- α (в 5,6 раза) и низкий — TNF- α R1 (в 2,1 раза), у самок — изменений не было. Под влиянием ХНБ содержание TNF- α в мозге становилось одинаковым у самцов и самок мышей, при этом у мышей uPA- уровень TNF- α был более чем в 2,0 раза больше, чем у мышей с нормальным геномом. Основу стимулирующего действия ХНБ на злокачественный процесс у мышей uPA- составили: у самок — увеличение церебральной концентрации TNF- α R2 (в 1,7 раза; $p < 0,05$), у самцов — редукция TNF- α (в 2,2 раза). **Заключение.** Специфика фибринолитического статуса мышей определяет течение злокачественного процесса подкожно перевитой меланомы на фоне боли, один из механизмов этого явления — изменение функционирования системы TNF- α головного мозга, зависящее от пола животного.

Ключевые слова: TNF- α , головной мозг, меланома, мыши, нокаут по урокиназе, хроническая боль.

Для цитирования: Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Бандовкина В.А. и др. Влияние нокаута по гену урокиназы на уровень TNF- α и его рецепторов в головном мозге мышей при экспериментальной меланоме, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли. Трансляционная медицина. 2020;7(4):74-82. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-74-82

INFLUENCE OF UROKINASE GENE KNOCKOUT ON LEVELS OF TNF- α AND ITS RECEPTORS IN THE BRAIN OF MICE WITH EXPERIMENTAL MELANOMA DEVELOPING IN PRESENCE OF CHRONIC NEUROGENIC PAIN

Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Bandovkina V. A., Surikova E. I., Cheryarina N. D., Neskubina I. V., Trepitaki L. K., Lesovaya N. S.

National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author:

Kaplieva Irina V.,
National Medical Research Centre of
Oncology,
14 line, 63, Rostov-on-Don, Russia, 344037.
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Received 30 June 2020; accepted 21 July 2020.

Abstract

Background. Despite the functional multiplicity and complexity of TNF- α effects, its role in the central nervous system in the development of various pathological conditions of the body is still poorly understood. **Objective.** Analyzing the dynamics of TNF- α and its receptors in the brain of urokinase (uPA-) gene-knockout mice with malignant growth in presence of chronic neurogenic pain (CNP). **Design and methods.** The study included male and female mice of two strains: C57BL/6 (n = 80) and C57BL/6-PlautmI.Bug-ThisPlau6FDhu/GFDhu (n = 56). A CNP model was created in animals of the main groups by the bilateral sciatic nerve ligation; 2 weeks after it, B16/F10 melanoma was transplanted under the skin of the back. The comparison group — sham operated animals with transplanted melanoma. Control groups — sham operated animals and animals with CNP. On day 21 of the melanoma growth, the mice were decapitated, and levels of TNF- α , sTNF- α R1 and sTNF- α R2 were determined in the cerebral tissues by ELISA. **Results.** High levels of TNF- α (by 5.6 times) and low TNF- α R1 (by 2.1 times) were registered in the brain of uPA- males, while no changes were registered in females. Under the influence of CNP, brain levels of TNF- α became similar in male and female mice; TNF- α levels in uPA- mice were twice higher than in animals with the normal genome. The CNP stimulating effect on the malignant process in uPA- mice was based: in females — on an increase in the cerebral concentration of TNF- α R2 (by 1.7 times, $p < 0.05$), in males — on TNF- α reduction (by 2.2 times). **Conclusion.** The specificity of the fibrinolytic status of mice determines the course of subcutaneously transplanted melanoma in presence of pain, and one of the mechanisms of this phenomenon involves a change in the functioning of the brain TNF- α system, depending on the animal gender.

Key words: brain, chronic pain, melanoma, mice, TNF- α , urokinase gene knockout.

For citation: Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Bandovkina VA, et al. Influence of urokinase gene knockout on levels of TNF- α and its receptors in the brain of mice with experimental melanoma developing in presence of chronic neurogenic pain. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2020;7(4):74-82. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-74-82

Список сокращений: ХНБ — хроническая нейрогенная боль, TNF- α — фактор некроза опухоли α ; TNF- α R1 — рецептор 1 фактора некроза опухоли α , TNF- α R2 — рецептор 2 фактора некроза опухоли α , uPA — урокиназа.

Введение

Фактор некроза опухоли α (TNF- α), член суперсемейства TNF, является одним из наиболее важных провоспалительных цитокинов, который играет критическую роль во врожденных и адаптивных

иммунных реакциях организма, а также важен для поддержания гомеостаза на клеточном, тканевом и организменном уровнях [1].

TNF- α продуцируется в двух биоактивных формах: трансмембранной (tmTNF), которая действует путем межклеточного контакта и опосредует множество полезных действий TNF- α , и растворимой (solTNF), которая высвобождается после регулируемого расщепления tmTNF с помощью TNF- α -превращающего фермента (TACE/ADAM17) и обеспечивает системные воспалительные эффекты TNF- α . У мышей, дефицитных по TNF- α , как в solTNF, так и в tmTNF, нет нормальной структуры вторичных лимфоидных органов, и поэтому они не способны обеспечивать защитные реакции организма хозяина на инфекции [2].

TNF- α передает сигналы через два высокоаффинных рецептора на клеточной поверхности: рецептор 1 фактора некроза опухоли α (TNF- α R1) и рецептор 2 фактора некроза опухоли α (TNF- α R2). tmTNF эффективно передает сигналы через оба рецептора, тогда как solTNF избирательно передает сигналы через TNF- α R1, оставляя tmTNF в качестве основного лиганда TNF- α R2 [3]. TNF- α R1 экспрессируется повсеместно и участвует в очень сложных сигнальных путях. TNF- α R1 является членом семейства рецепторов смерти (DR), поскольку имеет внутриклеточную последовательность домена смерти и может индуцировать апоптоз в сенситизированных клетках путем рекрутирования FADD (Fas-ассоциированного белка домена смерти) и каспазы 8 в TRADD посредством гомотипических взаимодействий домена смерти. В отличие от широко экспрессируемого TNF- α R1, экспрессия TNF- α R2 ограничена иммунными клетками, эндотелиальными клетками и несколькими типами клеток центральной нервной системы. В то время как TNF- α R1 преимущественно способствует воспалительным сигнальным путям, TNF- α R2 опосредует иммуномодулирующие функции, содействует гомеостазу и регенерации тканей. Специфическая блокировка передачи сигналов TNF- α R1 либо путем прямого ингибирования TNF- α R1-селективными антагонистами, либо путем нацеливания на растворимый TNF- α , который преимущественно активирует TNF- α R1, может предотвращать неблагоприятные эффекты, связанные с общими ингибиторами TNF- α [4]. Избирательное ингибирование передачи сигналов рецептора TNF- α R1 потенциально может значительно снизить провоспалительную активность TNF- α , тем самым сохраняя полезные иммуномодулирующие сигналы, опосредованные TNF- α R2 [5].

Интенсивное междисциплинарное изучение биологических функций и терапевтического применения TNF- α выявило тонкие детали его функциональной множественности и сложности действий. Однако роль TNF- α в центральной нервной системе, особенно при развитии различных патологических состояний в организме, до сих пор понята не полностью.

Целью данного исследования явилось изучение динамики TNF- α и его рецепторов в головном мозге мышей с нокаутом по урокиназе при злокачественном росте на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы

Работа выполнена на разнополых мышах двух линий. Мыши линии C57BL/6 ($n = 80$) получены из Научного центра биомедицинских технологий «Андреевка» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России; мыши линии C57BL/6-Plautm1.IBug-This Plau6FDhu/GFDhu (C57BL/6-Plau) ($n = 56$), имеющие мутацию, приводящую к синтезу белка, неспособного связываться с урокиназой (uPAR), получены из питомника лабораторных животных «Пушино», филиала Института биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова. Возраст животных — 8 недель, масса — 21–22 г. Мыши содержались при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Все исследования проводились в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава России № 267 от 19.06.03 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животные каждой линии были распределены методом случайной выборки на группы: 1 контрольную группу — ложно оперированные мыши, 2 контрольную группу — мыши с воспроизведением модели хронической нейрогенной боли (ХНБ), группу сравнения — ложно оперированные мыши со стандартной перевивкой меланомы и основную группу — мыши, которым через 2 недели после воспроизведения модели ХНБ перевивали меланому.

В работе использовали клеточную линию мышиной меланомы B16/F10, полученную из ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. Перевивка опухоли представляла собой введение 0,5 мл взвеси клеток меланомы в физиологическом растворе (1:10) под кожу спины. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100 % случаев, растет и метастазирует, основной сайт — легкие. Материал для перевивки мелано-

мы B16/F10 получали от мышей-доноров на 12–16 сутки развития опухоли. ХНБ создавали путем двустороннего лигирования седалищных нервов под ксила-золетилловым наркозом [6].

Животных декапитировали на 21 сутки от момента перевивки опухоли, так как нами установлено, что после этого срока погибает большинство экспериментальных животных с меланомой [7]. Головной мозг выделяли на льду. Из вещества мозга получали 10 % гомогенат, приготовленный на 0,1M калий-фосфатном буфере pH 7,4; с добавлением 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА, в котором с помощью стандартных тест-систем методом иммуноферментного анализа определяли общий TNF- α — Bender Med Systems GmbH (Austria), а также sTNF- α R1 и sTNF- α R2 — R&D System (USA&Canada).

Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 10.0. Все результаты были проверены на соответствие закону о нормальном распределении (критерий Шапиро–Уилка). Для показателей с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента, для показателей, распределение которых не соответствовало нормальному, — критерий Манна–Уитни. Данные представлены в виде среднего арифметического значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$).

Результаты

Прежде всего, представляло интерес изучить количественные особенности TNF- α и его рецепторов в головном мозге мышей с нокаутом по урокиназе. Было установлено, что изменения затрагивали только генетически модифицированных самцов — у них в 5,6 раза увеличивалось церебральное содержание TNF- α и в 2,1 раза уменьшалось количество TNF- α R1 (табл. 1). По большей части сохранялась половая специфика, характерная для мозга мышей линии C57BL/6: у самок содержалось меньше TNF- α и больше TNF- α R2, чем у самцов. Однако если у генетически нормальных самок количество TNF- α было в 1,6 раза ($p < 0,05$) меньше, концентрация TNF- α R2 в 1,8 раза ($p < 0,05$) больше, чем у самцов, а уровень TNF- α R1 в головном мозге был одинаковым и у самцов, и у самок, то у самок линии C57BL/6-Plau церебральное содержание TNF- α было в 7,5 раза меньше, а концентрации TNF- α R1 и TNF- α R2 соответственно в 1,7 раза ($p < 0,05$) и в 1,5 раза ($p < 0,05$) больше, чем у самцов соответствующей линии (табл. 1).

ХНБ не влияла на церебральную концентрацию исследуемых показателей у мышей линии C57BL/6. Сохранялось половое соотношение уров-

ней рецепторов в мозге, присущее ложно оперированным животным: у самцов содержалось в 2,0 раза меньше TNF- α R2, количество TNF- α R1 было одинаковым у мышей обоего пола; при этом у самцов и самок уравнивались концентрации самого лиганда — TNF- α (табл. 1).

У мышей линии C57BL/6-Plau под влиянием ХНБ в 2,9 раза увеличивалось церебральное содержание TNF- α у самок и в 2,5 раза уменьшалось содержание TNF- α у самцов (табл. 1). В результате количество лиганда в мозге мышей, нокаутированных по урокиназе, становилось больше, чем у мышей линии C57BL/6: у самок — в 2,8 раза, у самцов — в 2,2 раза. Кроме того, как и у генетически нормальных мышей, стирались половые отличия по уровню TNF- α в головном мозге. Концентрация рецепторов в ткани мозга у самок несколько уменьшалась — становилась статистически значимо ниже, чем у ложно оперированных животных соответствующего пола с нормальным геномом: TNF- α R1 — в 1,5 раза ($p < 0,05$), TNF- α R2 — в 1,9 раза ($p < 0,05$). У самцов линии C57BL/6-Plau количество TNF- α R1 в мозге оставалось таким же низким, как у ложно оперированных животных этой же линии, а TNF- α R2 — не изменялось, что формировало приблизительно одинаковые церебральные концентрации обоих рецепторов и у самцов, и у самок с нокаутом по урокиназе на фоне ХНБ (табл. 1).

Далее мы проанализировали динамику исследуемых показателей в головном мозге у мышей обоих линий на фоне подкожного роста меланомы в изолированном варианте и на фоне ХНБ.

Было найдено, что у мышей линии C57BL/6 через 3 недели развития злокачественного процесса уровень TNF- α в мозге уменьшался и у самцов — в 2,3 раза, и у самок — в 1,5 раза ($p < 0,05$) относительно соответствующего показателя ложно оперированных мышей (табл. 1). Рост меланомы не изменял церебральную концентрацию TNF- α R1 у мышей обоего пола, но способствовал снижению в 2,4 раза TNF- α R2 у самок и увеличению в 1,8 раза TNF- α R2 у самцов, в результате у самок уровень этого рецептора становился в 2,5 раза меньше, чем у самцов (табл. 1).

У самок линии C57BL/6-Plau развитие злокачественного процесса в самостоятельном варианте не сопровождалось изменением уровня TNF- α в мозге, при этом содержание исследуемого фактора было в 2,2 раза больше, чем в аналогичной группе самок с нормальным геномом (табл. 1). У самцов мышей линии C57BL/6-Plau уровень TNF- α в мозге через 3 недели подкожного роста меланомы уменьшался в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с ложно оперированными самцами соответствующей ли-

Таблица 1. Динамика TNF- α и его рецепторов (пг/г тк) в головном мозге мышей

Группа	TNF- α		TNF- α R1		TNF- α R2	
	Самки	Самцы	Самки	Самцы	Самки	Самцы
Линия C57BL/6						
Ложно оперированные	179,2 $\pm$ 15,6	289,1 ^c $\pm$ 32,0	18,3 $\pm$ 1,5	17,2 $\pm$ 1,9	19,9 $\pm$ 2,2	11,3 ^c $\pm$ 1,1
ХНБ	229,4 $\pm$ 19,6	288,4 $\pm$ 26,5	17,9 $\pm$ 1,5	16,8 $\pm$ 0,9	16,7 $\pm$ 1,7	8,5 ^c $\pm$ 0,6
Меланома B16/F10	116,7* $\pm$ 9,1	128,3* $\pm$ 13,4	16,6 $\pm$ 1,2	15,4 $\pm$ 1,2	8,3* $\pm$ 0,6	20,9*, 1, c $\pm$ 2,3
Меланома B16/10 + ХНБ	125,2*, 1 $\pm$ 11,5	149,3*, 1 $\pm$ 15,2	12,4*, 1, 2 $\pm$ 1,2	11,6*, 1, 2 $\pm$ 1,1	9,5*, 1 $\pm$ 0,7	8,0 ² $\pm$ 0,8
Линия C57BL/6-Plautm.I.Bug-This Plau6FDhu/GFDhu						
Ложно оперированные	217,9 $\pm$ 19,8	1631,7*, c $\pm$ 200,0	13,8 $\pm$ 2,1	8,1*, c $\pm$ 0,6	14,0 $\pm$ 1,5	9,2 ^c $\pm$ 1,0
ХНБ	639,2*, + $\pm$ 59,8	640,9*, + $\pm$ 65,2	12,6* $\pm$ 1,5	9,8* $\pm$ 0,8	10,4* $\pm$ 1,2	8,9 $\pm$ 0,9
Меланома B16/F10	258,8*, 2 $\pm$ 23,2	1007,7*, +, 1, 2, c $\pm$ 99,9	16,0 $\pm$ 1,7	13,7*, + $\pm$ 1,5	13,1*, 2 $\pm$ 1,2	10,5 ² $\pm$ 1,0
Меланома B16/10 + ХНБ	607,0*, +, 4 $\pm$ 62,4	460,7*, +, 1, 3, 4, c $\pm$ 45,2	16,1 $\pm$ 1,3	11,8* $\pm$ 1,0	17,5 ^{1, 3, 4} $\pm$ 1,5	8,3 ^c $\pm$ 0,8

Примечания: сносками в таблице обозначены статистически значимые отличия по сравнению: * — с показателями ложно оперированных животных линии C57BL/6; + — по сравнению с показателями ложно оперированных животных линии C57BL/6-Plau; ¹ — по сравнению с показателями животных с ХНБ соответствующей линии; ² — по сравнению с показателями ложно оперированных животных линии C57BL/6, носителей меланомы B16/F10; ³ — по сравнению с показателями ложно оперированных животных линии C57BL/6-Plau, носителей меланомы B16/F10; ⁴ — по сравнению с показателями животных линии C57BL/6, носителей меланомы B16/F10, с ХНБ; ^c — по сравнению с самками.

нии, но оставался в 7,9 раза выше, чем у самцов из аналогичной группы с нормальным геномом. В результате церебральное содержание TNF- α у самок с нокаутом по урокиназе оставалось меньшим, чем у самцов, разница составила 3,9 раза (табл. 1). Количество рецептора TNF- α R1 изменялось только у нокаутированных по урокиназе самцов — становилось в 1,7 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с ложно оперированными самцами и при этом значимо не отличалось от самок с ростом меланомы без ХНБ. Разницы с мышами линии C57BL/6 из аналогичной группы не было (табл. 1). Концентрация рецептора TNF- α R2 в мозге на фоне роста меланомы значимо

не изменялась ни у самцов, ни у самок, однако, как и в случае с другим рецептором, стиралось половое неравенство по этому показателю. В результате в головном мозге самок линии C57BL/6-Plau, носителей меланомы, содержалось в 1,6 раза больше TNF- α R2, а у самцов линии C57BL/6-Plau, носителей меланомы, в 2,0 раза меньше TNF- α R2, чем у генетически нормальных мышей соответствующего пола с опухолью (табл. 1).

Сочетание онкологического процесса с ХНБ у мышей линии C57BL/6 формировало такой же низкий, как и при изолированном росте меланомы, церебральный уровень TNF- α : содержание этого

фактора у самок было в 1,8 раза ($p < 0,05$), а у самцов — в 1,9 раза ($p < 0,05$) меньше, чем у животных соответствующего пола с ХНБ, и при этом статистически значимо не отличалось от мышей линии C57BL/6 с развитием меланомы без боли (табл.). Рост меланомы на фоне ХНБ у всех мышей линии C57BL/6 сопровождался еще большей редукцией TNF- α R1 — одинаковой и у самцов, и у самок: его количество в мозге становилось в 1,3 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с ростом меланомы без боли и в 1,4 раза ($p < 0,05$) меньше по сравнению с ХНБ, что обеспечивало сохранение полового равенства по этому показателю (табл.). Содержание TNF- α R2 у самцов с ростом меланомы на фоне ХНБ было в 2,6 раза меньше, чем у самцов с изолированным ростом меланомы, и не отличалось от самцов, имеющих только ХНБ. Уровень TNF- α R2 у самок линии C57BL/6 уменьшался в 1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению с мышами, имеющими только ХНБ, до низкого уровня самок с изолированным ростом меланомы. В результате уровни TNF- α R2 в головном мозге у самцов и самок мышей линии C57BL/6 с меланомой, растущей на фоне ХНБ, не отличались друг от друга (табл.).

У самок мышей линии C57BL/6-Plau с меланомой, растущей на фоне ХНБ, количество TNF- α в мозге не отличалось от мышей с изолированной ХНБ и, следовательно, было большим, чем у ложно оперированных самок соответствующей линии — в 2,8 раза, и большим по сравнению с изолированным ростом меланомы у самок линии C57BL/6 — в 4,8 раза и линии C57BL/6-Plau — в 2,3 раза (табл.). Кроме того, в ткани мозга нокаутированных самок увеличивалась концентрация TNF- α R2 — она становилась больше по сравнению с самками соответствующей линии с изолированными патологическими процессами: ХНБ — в 1,7 раза ($p < 0,05$) и ростом меланомы — в 1,3 раза ($p < 0,05$), а также по сравнению с аналогичной группой самок линии C57BL/6 — в 1,8 раза ($p < 0,05$). Количество TNF- α R1 не изменялось (табл.).

У самцов мышей линии C57BL/6-Plau с меланомой, растущей на фоне ХНБ, количество TNF- α в мозге становилось меньше, чем у ложно оперированных самцов соответствующей линии — в 3,5 раза, самцов с ХНБ — в 1,4 раза ($p < 0,05$), самцов-носителей меланомы B16, развивающейся без боли, — в 2,2 раза и самок из аналогичной группы — в 1,5 раза ($p < 0,05$), но по-прежнему оставалось больше, чем у самцов линии C57BL/6 — в 3,1 раза (табл.). Развитие подкожно перевитой меланомы на фоне ХНБ у самцов линии C57BL/6-Plau, в отличие от самок, не сопровождалось изменением церебральных уровней TNF- α R1 и TNF- α

R2, в результате содержание TNF- α R2 в их мозге было в 2,1 раза меньше, чем у самок этой же линии и группы (табл.).

Обсуждение

1. Нокаут по урокиназе. Установлено, что генетический дефект урокиназы, не позволяющий ей связываться со своим рецептором, приводит к значительному нарастанию концентрации TNF- α и уменьшению уровня TNF- α R1 исключительно в головном мозге у самцов мышей и не влияет на уровень лиганда и рецепторов TNF- α у самок. Связь между фибринолитической системой мозга и TNF- α была установлена ранее. Так, использование псилоцибина — серотонинергического психоделика приводило к снижению активности PAI-1 через понижение уровня TNF- α и способствовало раствориванию tPA, увеличению продукции mBDNF и нормализации синаптической пластичности [8]. Накопление TNF- α в мозге у самцов линии C57BL/6-Plau — неблагоприятный признак, поскольку известно, что TNF- α является одним из ключевых игроков в развитии инсульта и может нарушать работу мозга [9]. Такая половая церебральная специфика TNF- α у самцов с нокаутом по урокиназе может быть обусловлена низким уровнем эстрогенов в их организме: доказана связь повышенной экспрессии TNF- α и дефицита эстрогенов [10]. Тогда как у самок линии C57BL/6-Plau эстрогены в условиях измененного функционирования системы урокиназы, по всей видимости, стабилизировали церебральный уровень TNF- α и его рецепторов. Регуляторная роль пути эстрадиол / α -рецептор эстрогенов в отношении состава и активности внеклеточной протеолитической молекулярной сети была выявлена Bouris P. et al. (2015) [11]. Найдено, что подавление рецептора эстрогенов сильно влияет на экспрессию генов и белков различных эффекторов внеклеточного матрикса, включая компоненты системы активации плазминогена: uPA, tPA и PAI-1. Низкий уровень TNF- α R1 у самцов, вероятно, развивался компенсаторно с целью ограничения неблагоприятных эффектов TNF- α . Известно, что у мышей TNF R1-/R2- не происходит увеличения экспрессии провоспалительных факторов в мозге при системном введении TNF- α .

2. ХНБ. Установлено, что TNF- α и фибринолитическая система участвуют в патогенезе хронической нейрогенной боли [10, 12]. Так, на 7–10 сутки после перерезки двух из трех концевых ветвей седалищного нерва (большеберцового и малоберцового нервов) регистрируется перепроизводство TNF- α и активация микроглии в спинном мозге и гипоталамусе через TNF- α R1 [12]. В нашем эксперименте

через 2 недели после двустороннего лигирования седалищных нервов церебральный уровень TNF- α у генетически нормальных мышей не изменялся, тогда как у самок с нокаутом по урокиназе он увеличивался, а у самцов этой же линии — снижался относительно высокого показателя ложно оперированных мышей, но оставался выше, чем у мышей с нормальным геномом. Обращает на себя внимание половое выравнивание церебральных концентраций TNF- α под влиянием ХНБ у мышей обеих линий, при этом в несколько раз больший уровень TNF- α у мышей линии C57BL/6-Plau может свидетельствовать о развитии или предрасположенности к развитию воспалительной реакции в мозге [10].

3. Меланома B16/F10. TNF- α , наряду с интерлейкинами: 1 β , 6, 8 и γ -интерфероном, относится к основным системным и опухолевым воспалительным цитокинам, концентрация которых возрастает в плазме при онкологической патологии [13]. Однако развитие злокачественного процесса у мышей с нормальным геномом и у самцов с нокаутом по урокиназе сопровождалось уменьшением церебрального пула TNF- α , тогда как у самок линии C57BL/6-Plau уровень этого фактора в головном мозге не изменялся. Двукратная редукция TNF- α в мозге у генетически нормальных мышей со злокачественным процессом может являться одним из возможных механизмов формирования «cancer induced depression». Установлено, что TNF- α необходим для поддержания синаптического скейлинга и, таким образом, влияет на обучение и формирование памяти, а также играет роль в модулировании патологических состояний тревоги и депрессии [14]. Кроме того, была выявлена разнонаправленная зависящая от пола динамика TNF- α R2 в мозге мышей линии C57BL/6 на фоне роста подкожно перевитой меланомы: у самок — уменьшение концентрации, у самцов — увеличение. Вероятно, у самцов с нормальным геномом, которые жили меньше, но имели в 2,0 раза больший объем подкожного опухолевого узла, чем самки [7], увеличение экспрессии TNF- α R2 в мозге на фоне более интенсивного злокачественного роста сопряжено с активацией сигналов про-выживания нейронов за счет прямого рекрутирования TRAF2 и последующей активацией путей PKB/Akt и NF- κ B [2].

У мышей линии C57BL/6-Plau содержание TNF- α в головном мозге на фоне роста меланомы было в несколько раз выше, чем у мышей линии C57BL/6, особенно — у самцов, что связано, на наш взгляд, с особенностями гормональной регуляции при измененном функционировании фибринолитической системы. У самок с генетическим дефектом урокиназы эстрогены не только

стабилизировали исходный церебральный уровень TNF- α , но и предупреждали развитие его дефицита в условиях формирования подкожной меланомы. Большие уровни TNF- α в мозге у мышей линии C57BL/6-Plau через 3 недели развития опухолей сочетались с меньшими объемами подкожных опухолевых узлов меланомы: у самцов — в 2,8 раза, у самок — в 69,0 раз по сравнению с генетически нормальными мышами соответствующего пола [7]. При этом сохранение фоновых церебральных значений TNF- α , TNF- α R1 и TNF- α R2 у самок соответствовало максимальному подавлению опухолевого роста и отсутствию кровоизлияний в легких и сердце, характерных для самцов этой линии [7].

4. ХНБ и меланома B16/F10. Совокупность пониженной церебральной концентрации TNF- α , приущей развитию меланомы в самостоятельном варианте, и низкого уровня TNF- α R1 в мозге мышей линии C57BL/6, носителей меланомы, формирующаяся на фоне ХНБ, свидетельствовала об усугублении нарушенной работы центральной нервной системы при сочетанном действии на организм двух патологических факторов. Такие особенности функционирования системы TNF- α в мозге способствовали увеличению злокачественного потенциала опухоли с ростом числа и сайтов метастазирования и уменьшению продолжительности жизни экспериментальных животных [7]. Известно, что уменьшение физического присутствия TNF- α R1 в клетке лимитирует основной TNF-опосредованный путь ее гибели, подвергая нерегулируемому некрозу (некроптозу) другими рецепторами смерти [2]. Физическое присутствие TNF- α R1 необходимо для нейропротекции и выживания животных.

У мышей линии C57BL/6-Plau под влиянием ХНБ также возрастал злокачественный потенциал меланомы, но иначе, чем у мышей линии C57BL/6: увеличивалась скорость роста опухолевого узла — его объем двукратно превышал размеры опухолей мышей с нормальным геномом из аналогичной группы; и усиливалось метастазирование: у самок — увеличивалось количество метастазов в легких, у самцов — впервые под влиянием боли появлялись метастазы в легких и печени [7].

Своеобразной картине онкогенеза перевитой меланомы у мышей линии C57BL/6-Plau под действием ХНБ соответствовала иная динамика компонентов системы TNF- α в мозге. У самок количество лиганда оставалось таким же большим, как и при изолированной ХНБ, но возрастал церебральный уровень TNF- α R2, у самцов — содержание TNF- α становилось даже меньше, чем при изолированной боли, при этом уровень рецепторов в мозге не изменялся. По всей видимости, умерен-

но высокая концентрация TNF- α в мозге и у самцов, и у самок линии C57BL/6-Plau обеспечивала иное течение злокачественного процесса на фоне хронической боли, при этом рост церебрального уровня TNF- α R2 у самок, на наш взгляд, был связан с усугубляющимся повреждением легких: увеличением количества метастатических очагов и появлением кровоизлияний в них [7].

Заключение

Таким образом, связанные с полом количественные особенности компонентов системы TNF- α в мозге у мышей с нокаутом по урокиназе с большой долей вероятности свидетельствуют о защитной роли эстрогенов в условиях измененного функционирования фибринолитической системы, что приводит к стабилизации церебральной системы TNF- α и тем самым способствует выраженному торможению злокачественного процесса у самок. ХНБ стирает половые отличия содержания TNF- α в мозге мышей, при этом у животных с нокаутом по урокиназе в мозге экспрессируется большее количество этого фактора. Основу стимулирующего действия ХНБ на злокачественный процесс у мышей-носителей меланомы с нокаутом по урокиназе составляют: у самок — увеличение церебральной концентрации TNF- α R2, у самцов — редукция TNF- α .

Следовательно, специфика фибринолитического статуса мышей определяет течение злокачественного процесса подкожно перевитой меланомы на фоне боли, один из механизмов этого явления — изменение функционирования системы TNF- α головного мозга, зависящее от пола животного.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Commins SP, Borish L, Steinke JW. Immunologic messenger molecules: cytokines, interferons, and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2010; 125(2 Suppl 2): S53–72.
2. Probert L. TNF and its receptors in the CNS: the essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience*. 2015; 302: 2–22.
3. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhout S, et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2014; 15(2): 135–147.
4. Fischer R, Kontermann RE, Maier O. Targeting sTNF/TNFR1 signaling as a new therapeutic strategy. *Antibodies*. 2015; 4: 48–70.
5. Steeland S, Puimege L, Vandenbroocke RE, et al. Generation and characterization of small single domain antibodies inhibiting human tumor necrosis factor receptor

1. *J Biol Chem*. 2015; 290(7): 4022–4037.
6. Kit OI, Frantsiyants EM, Kotieva IM, et al. Dynamics of the tissue system of plasminogen regulators in cutaneous melanoma with chronic pain in female mice. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2018; 5(2): 38–46. In Russian [Кит О.И., Франциянц Е.М., Котиева И.М. и др. Динамика тканевой системы регуляторов плазминогена при меланоме кожи на фоне хронической боли у самок мышей. *Трансляционная медицина*. 2018; 5(2): 38–46].
7. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Surikova EI et al. Effect of urokinase gene-knockout on growth of melanoma in experiment. *Sibirskiy Nauchnyy Meditsinskiy Zhurnal=Siberian Scientific Medical Journal*. 2019; 39(4): 62–70. In Russian [Франциянц Е.М., Каплиева И.В., Сурикова Е.И. и др. Влияние нокаута по гену урокиназы на рост меланомы в эксперименте. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019; 39(4): 62–70].
8. Idell RD, Florova G, Komissarov AA, et al. The fibrinolytic system: A new target for treatment of depression with psychedelics. *Med Hypotheses*. 2017; 100: 46–53.
9. Liguz-Lecznar M, Zakrzewska R, Kossut M. Inhibition of Tnf- α R1 signaling can rescue functional cortical plasticity impaired in early post-stroke period. *Neurobiol Aging*. 2015; 36(10): 2877–2884.
10. Chen BL, Li YQ, Xie DH, et al. Blocking TNF- α with infliximab alleviates ovariectomy induced mechanical and thermal hyperalgesia in rats. *Neurol Sci*. 2012; 33(3): 527–533.
11. Bouris P, Skandalis SS, Piperigkou Z, et al. Estrogen receptor alpha mediates epithelial to mesenchymal transition, expression of specific matrix effectors and functional properties of breast cancer cells. *Matrix Biol*. 2015; 43: 42–60.
12. Liu Y, Zhou L-J, Wang J, et al. TNF- α differentially regulates synaptic plasticity in the hippocampus and spinal cord by microglia-dependent mechanisms after peripheral nerve injury. *J Neurosci*. 2017; 37(4): 871–881.
13. Buoncervello M, Maccari S, Ascione B, et al. Inflammatory cytokines associated with cancer growth induce mitochondria and cytoskeleton alterations in cardiomyocytes. *J Cell Physiol*. 2019; 234(11): 20453–20468.
14. Camara ML, Corrigan F, Jaehne EJ, et al. TNF- α and its receptors modulate complex behaviours and neurotrophins in transgenic mice. *Psychoneuroendocrinology*. 2013; 38(12): 3102–3114.

Информация об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Каплиева Ирина Викторовна, д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Бандовкина Валерия Ахтямовна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Сурикова Екатерина Игоревна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Нескубина Ирина Валерьевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Трепитаки Лидия Константиновна, лаборант исследователь лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Лесовая Наталья Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России;

Author information:

Frantsiyants Elena M., Dr. Sci., Professor, Deputy General Director for Science, National Medical Research Centre for Oncology;

Kaplieva Irina V., Dr. Sci., Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology;

Bandovkina Valeria A., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology;

Surikova Ekaterina I., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology;

Cheryarina Natalia D., Laboratory Doctor, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology;

Neskubina Irina V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology;

Trepitaki Lidia K., Laboratory Assistant, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology;

Lesovaya Natalia S., Junior Researcher, Laboratory of Study of Malignant Tumor Pathogenesis, National Medical Research Centre for Oncology.

МЕТОДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННОГО ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ АНГИОГРАФИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕНТГЕНОКОНТРАСТНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Лаврищева Ю. В.¹, Конради А. О.¹, Яковенко А. А.², Захаров М. В.³

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

³Федеральное государственное бюджетное военное образовательное
учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия
имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации,
Санкт-Петербурга, Россия

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию 06.07.2020
и принята к печати 26.08.2020.

Резюме

Процедуры с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ представляют риск для функции почек, особенно у пациентов с уже имеющейся почечной дисфункцией. Контраст-индуцированная нефропатия является третьей по частоте причиной острого повреждения почек, а в группах высокого риска частота контраст-индуцированных нефропатий может приближаться к 20–30 %. Поэтому оценка и снижение риска контраст-индуцированной нефропатии остается очень важной проблемой. В мире не существует лечения контраст-индуцированной нефропатии, поэтому основное внимание уделяется ее профилактике. В данной методической статье подробно описывается определение, методология оценки рисков развития и постановки диагноза контраст-индуцированного острого повреждения почек. Также рассматриваются основные аспекты профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек при ангиографических исследованиях и вмешательствах с использованием рентгеноконтрастных препаратов. Особое внимание уделено гидратации как основному методу гидратации контраст-индуцированного острого повреждения почек с учетом соматического статуса пациента.

Ключевые слова: диагностика, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, контраст-индуцированное острое повреждение почек, острое повреждение почек, профилактика.

Для цитирования: Лаврищева Ю.В., Конради А.О., Яковенко А.А. и др. Методические аспекты профилактики контраст-индуцированного острого повреждения почек при ангиографических исследованиях и вмешательствах с использованием рентгеноконтрастных препаратов. Трансляционная медицина. 2020;7(4):83-90. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-83-90

METHODOLOGICAL ASPECTS OF THE PREVENTION OF CONTRAST-INDUCED ACUTE KIDNEY DAMAGE DURING ANGIOGRAPHIC STUDIES AND INTERVENTIONS USING RADIOCONTRAST AGENTS

Lavrishcheva Yu. V.¹, Konradi A. O.¹, Jakovenko A. A.²,
Zakharov M. V.³

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

²Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
Saint Petersburg, Russia

³Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

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

E-mail: lavrishaeva@gmail.com

Received 06 July 2020; accepted 26 August 2020.

Abstract

Procedures using iodine-containing X-ray contrast agents pose a risk to kidney function, especially in patients with pre-existing renal dysfunction. Contrast-induced nephropathy is the third most common cause of acute kidney injury, and in high-risk groups the incidence of contrast-induced nephropathy may approach 20–30 %. Therefore, assessing and reducing the risk of contrast-induced nephropathy remains a very important issue. There is no treatment for contrast-induced nephropathy in the world, so the main focus is on its prevention. This methodological article describes in detail the definition, methodology for assessing the risks of development and diagnosis of contrast-induced acute kidney injury. The main aspects of prevention of contrast-induced acute kidney injury during angiographic studies and interventions using X-ray contrast agents are also considered. Particular attention is paid to hydration, as the main method of hydration of contrast-induced acute kidney injury, taking into account the somatic status of the patient.

Key words: acute kidney injury, contrast-induced acute kidney injury, diagnosis, iodine-based contrast agents, prevention.

For citation: Lavrishcheva YuV, Konradi AO, Jakovenko AA. et al. Methodological aspects of the prevention of contrast-induced acute kidney damage during angiographic studies and interventions using radiocontrast agents. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020;7(4):83-90. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-83-90

Список сокращений: КИН — контраст-индуцированная нефропатия, КИ-ОПП — контраст индуцированное острое повреждение почек, ОПП — острое повреждение почек, РКВ — йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек.

Введение

В настоящее время в мире наблюдается непрерывный рост числа рентгеноконтрастных процедур. Ежегодно во всем мире проводится более 75 млн процедур с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ (РКВ) [1]. В Рос-

сийской Федерации в 2019 году выполнено 238 000 ангиопластик коронарных артерий и почти полмиллиона коронарографий.

Сами рентгеноконтрастные процедуры становятся все сложнее, что нередко сопровождается увеличением объема вводимых РКВ и осложнениями, в том числе контраст-индуцированным острым повреждением почек (КИ-ОПП). Сложные процедуры, такие как установка стент-графтов, транскатетерная имплантация клапанов, гибридные операции на сонных артериях и сосудах нижних конечностей, требуют больших объемов вводимого РКВ. При этом с каждым годом нарастает тяжесть континген-

Таблица 1. Стадии острого повреждения почек по KDIGO (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012. Рекомендация 2.1.2)

Стадия	Креатинин сыворотки крови	Объем мочи
1	в 1,5–1,9 раза выше исходного или нарастание $\geq 0,3$ мг/дл ($\geq 26,5$ мкмоль/л)	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение 6–12 ч
2	в 2,0–2,9 выше исходного	$< 0,5$ мл/кг/ч в течение ≥ 12 ч
3	в 3,0 раза выше исходного, или нарастание $\geq 4,0$ мг/дл ($\geq 353,6$ мкмоль/л), или начало заместительной почечной терапии, или у пациентов в возрасте < 18 лет снижение СКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	$< 0,3$ мл/кг/ч в течение ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч

та больных, направляемых на рентгеноконтрастные исследования, наблюдается высокая доля коморбидности, в том числе растет число больных с уже имеющейся почечной дисфункцией [2]. Все это определяет растущее число осложнений со стороны почек, актуальность разработки и внедрения протокола подготовки пациентов к рентгеноконтрастным исследованиям, а также разработки методов профилактики и лечения КИ-ОПП.

Острое повреждение почек, связанное с введением йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества, имеет множество синонимов, таких как контраст-индуцированная нефропатия (КИН), контраст-индуцированное острое повреждение почек, нефротоксичность, индуцированная рентгеноконтрастным веществом, или просто контрастная нефропатия. В настоящее время самым современным и актуальным принято считать синоним контраст-индуцированное острое повреждение почек [3, 4].

Контраст-индуцированное острое повреждение почек — это острое повреждение почек (ОПП), которое возникает в течение 48 часов после введения йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества и характеризуется увеличением креатинина сыворотки крови на 25 % по сравнению с исходным значением, или абсолютное увеличение по меньшей мере на 0,5 мг/дл, которое возникает в течение 48 часов после введения йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества и сохраняется в течение 2–5 дней. В соответствии с рекомендациями KDIGO (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) для констатации факта снижения экскреторной способности почек с целью определения стадии КИ-ОПП следует применять унифицированные критерии, использующиеся

для диагностики любого ОПП вне зависимости от его этиологии (табл. 1) [5, 6].

1. Показания и противопоказания для выполнения рентгеноконтрастного исследования и оперативных вмешательств с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных препаратов.

1.1. Показания: исследования и вмешательства с использованием йодсодержащего рентгеноконтрастного вещества, в том числе коронарография, ангиография, эндоваскулярные вмешательства, мультиспиральная компьютерная томография с использованием РКВ.

1.2. Относительные противопоказания при наличии альтернативных методов диагностики: аллергическая реакция на йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества; хроническая болезнь почек (ХБП) — скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² до внутриартериального введения РКВ; СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² до внутривенного введения РКВ. При наличии относительных противопоказаний вопрос о возможности использования РКВ решается лечащим врачом совместно с врачом-нефрологом.

2. Оценка риска развития КИ-ОПП (до вмешательства) [5, 6].

2.1. Сбор анамнеза:

- заболевания почек в анамнезе, единственная почка, аномалии развития почек (гипоплазия), наличие ХБП (табл. 2);
- сахарный диабет (прием метформина);
- хроническая сердечная недостаточность;
- возраст старше 70 лет;

Таблица 2. Стратификация стадий хронической болезни почек по уровню скорости клубочковой фильтрации

Стадия ХБП	Описание	СКФ (мл/мин/1,73 м ²)
C1	Нормальная или повышенная СКФ	более или равно 90
C2	Незначительное сниженная СКФ	60–89
C3a	Умеренно сниженная СКФ	45–59
C3б	Существенно сниженная СКФ	30–44
C4	Резко сниженная СКФ	15–29
C5	Терминальная почечная недостаточность	менее 15

Примечание: хроническая болезнь почек (ХБП) — это продолжающиеся в течение более чем 3 месяцев значимые для здоровья нарушения анатомической структуры и/или функции почек.

- прием нефротоксичных препаратов;
 - тщательный аллергологический анамнез.
- 2.2. Лабораторный контроль:
- клинический анализ крови (гемоглобин, гематокрит);
 - биохимический анализ крови: креатинин сыворотки крови с расчетом СКФ по формуле EPI;
 - общий анализ мочи (на предмет изменения осадка мочи).
- 2.3. Стратификация факторов риска.
- 2.3.1. К факторам риска, ассоциированным с состоянием пациента, относятся:
- СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м²;
 - дегидратация;
 - пожилой возраст (старше 70 лет);
 - хроническая сердечная недостаточность (NYHA III–IV ФК);
 - гиперурикемия (подагра);
 - сопутствующее применение нефротоксических препаратов: нестероидные противовоспалительные препараты, метформин, петлевые диуретики, длительный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин, препараты платины, сульфаниламиды, блокаторы рецепторов ангиотензина II;
 - сахарный диабет;
 - системная артериальная гипертензия;
 - нефротический синдром;
 - атопическая аллергия, бронхиальная астма;
 - низкий уровень гематокрита.
- 2.3.2. К факторам риска, связанным с особенностями использования РКВ, относятся:
- высокие дозы РКВ (объем РКВ менее 100 мл считается почти безопасным);
 - высокие осмоляльность и вязкость РКВ;
 - неоднократные введения РКВ в последние дни.
- 2.4. Расчет риска развития КИ-ОПП.
- Наиболее оптимальным методом расчета риска развития КИ-ОПП является методика, предложенная KDIGO (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012) (табл. 3) [5]. Альтернативная схема расчета риска КИ-ОПП представлена на рисунке 1.
- 2.5. Использование РКВ у пациентов, принимающих метформин.
- 2.5.1. Пациенты с СКФ более или равной 60 мл/мин/1,73 м² (ХБП 1 и 2 стадии) могут продолжать принимать метформин.
- 2.5.2. У пациентов с СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3 стадии) следует:
- при внутривенном введении РКВ и СКФ больше, чем 45 мл/мин/1,73 м² можно продолжить обычный прием метформина;
 - при внутриартериальном введении РКВ и при внутривенном введении у пациентов с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² следует прекратить прием метформина за 48 часов до исследования и возобновить его через 48 часов после, если не произошло ухудшение функции почек.
- 2.5.3. У пациентов с СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4–5 стадии) или с сопутствующим заболеванием, вызывающим нарушение функции печени или гипоксию, прием метформина противопоказан, и следует избегать проведения рентгеноконтрастных исследований.

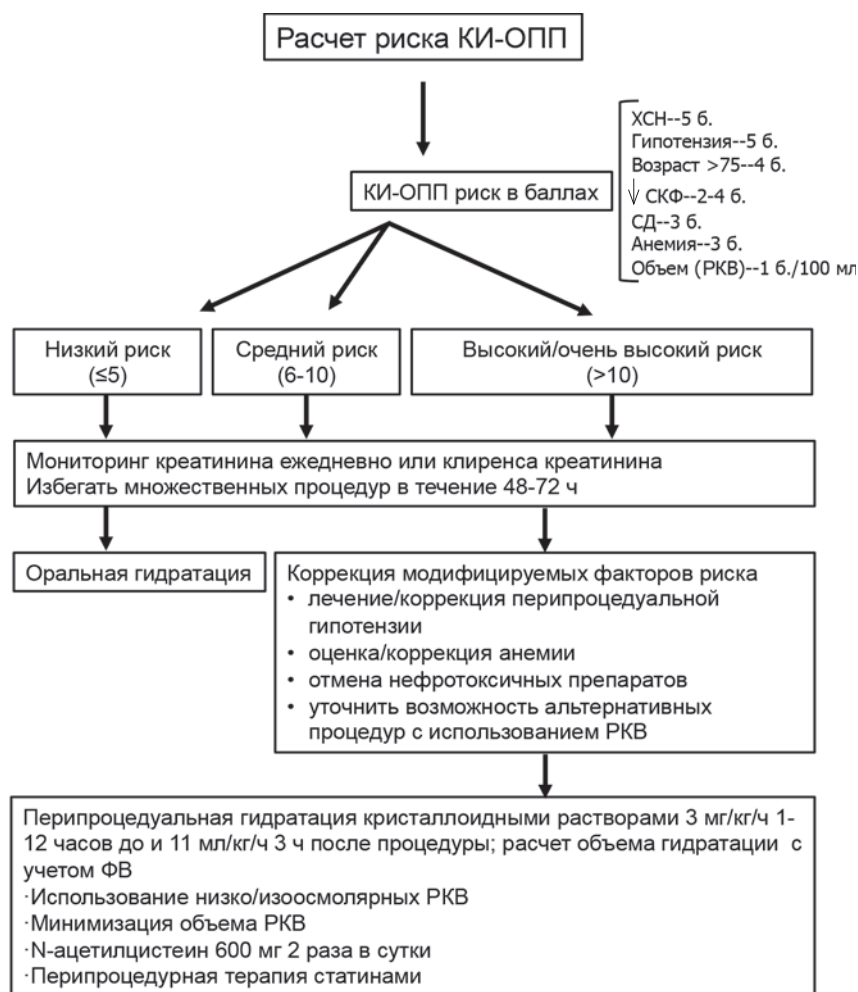


Рис. 1. Схема оценки риска для определения вероятности КИ-ОПП

В неотложных ситуациях прием метформина следует прекратить с момента введения РКВ. После рентгеноконтрастного исследования необходимо мониторинг лабораторных показателей для выявления лактат-ацидоза. Прием метформина можно возобновить через 48 часов после исследования, если значения креатинина в сыворотке крови или СКФ по ЕРІ не изменились по сравнению с исходными значениями.

2.6. Использование РКВ у пациентов, находящихся на гемодиализе.

2.6.1. Нет необходимости координации времени проведения рентгеноконтрастного исследования с введением РКВ с сеансом гемодиализа.

2.6.2. Проведение дополнительного сеанса гемодиализа для удаления РКВ не требуется.

3. Профилактика аллергических реакций при введении РКВ

При отягощенном аллергологическом анамнезе перед введением РКВ ввести:

- в/в преднизолон 30–60 мг (или эквивалентная доза любого другого препарата глюкокортикоидных гормонов);
- хлоропирамин (Супрастин) 20–40 мг per os или 1,0–2,0 мл в/в; или клемастин (Тавегил) 2 мг per os или 2,0 мл в/в.

4. Профилактика КИ-ОПП [7–9].

4.1. Проведение рентгеноконтрастной процедуры только по строгим показаниям, оценка риска/пользы предполагаемого вмешательства, требующего введения РКВ. Если существует альтернатива процедурам с применением РКВ, рассмотрите возможность ее использования.

4.2. Определение пациента с риском развития КИ-ОПП и расчет общего балла риска.

4.3. Оценка функции почек путем расчета СКФ по ЕРІ или клиренса креатинина перед введением РКВ, особенно у пациентов с риском развития КИ-ОПП.

4.4. Адекватный выбор вида РКВ (низкоосмолярное контрастное вещество/либо изотоническое контрастное вещество).

Таблица 3. Риск развития контраст-индуцированного острого повреждения почек по KDIGO (KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury, 2012)

Фактор риска		Число баллов	
Снижение уровня систолического АД < 80 мм рт. ст. длительностью более 1 часа, инотропная поддержка или внутриаортальная контрпульсация в течение 24 часов после процедуры		5	
Применение внутриаортальной контрпульсации		5	
Сердечная недостаточность III–IV ФК (по NYHA), отек легких в анамнезе или их сочетание		5	
Возраст более 75 лет		4	
Гематокрит менее 39 % (мужчины) или менее 36 % (женщины)		3	
Сахарный диабет		3	
Объем РКВ		1 для каждые 100 мл	
СКФ (по EPI)		4	
40–60 мл/мин/1,73 м ²		2	
20–39 мл/мин/1,73 м ²		4	
<20 мл/мин/1,73 м ²		6	
Категория риска	Сумма баллов риска	Риск увеличения уровней Scr > 25 % или > 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л), %	Риск диализа, %
Низкий	5	7,5	0,04
Умеренный	6–10	14	0,12
Высокий	11–15	26,1	1,09
Очень высокий	16	57,3	12,6

4.5. Адекватный выбор объема РКВ (используйте самую низкую дозу РКВ).

4.6. По возможности отказ от повторных и множественных рентгеноконтрастных исследований.

4.7. Отмена нефротоксичных препаратов перед рентгеноконтрастным исследованием (нестероидные противовоспалительные препараты, метформин, петлевые диуретики, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин, препараты платины, сульфаниламиды, блокаторы рецепторов ангиотензина II).

5. Практические рекомендации по гидратации и применению N-ацетилцистеина с целью профилактики КИ-ОПП (рис. 2) [10–15].

5.1. Пациенты с низким или умеренным риском КИ-ОПП.

Гидратация изотоническим раствором хлорида натрия:

- гидратацию следует начинать как минимум за 1 час и продолжать в течение 3–6 часов после применения РКВ;
- оптимально 3 мл/кг изотонического раствора хлорида натрия за 1 час до рентгеноконтрастной процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 часов после применения РКВ.

Гидратация изотоническим раствором бикарбоната натрия:

- применение раствора бикарбоната натрия в течение 1 часа до рентгеноконтрастной процедуры (3,0 мл/кг массы тела в час) и 3 часов после применения РКВ (1,0 мл/кг массы тела в час).

5.2. Пациенты с высоким и очень высоким риском развития КИ-ОПП:

Гидратация изотоническим раствором хлорида натрия:

- гидратацию следует начинать как минимум за 1 час и продолжать в течение 3–6 часов после применения РКВ;

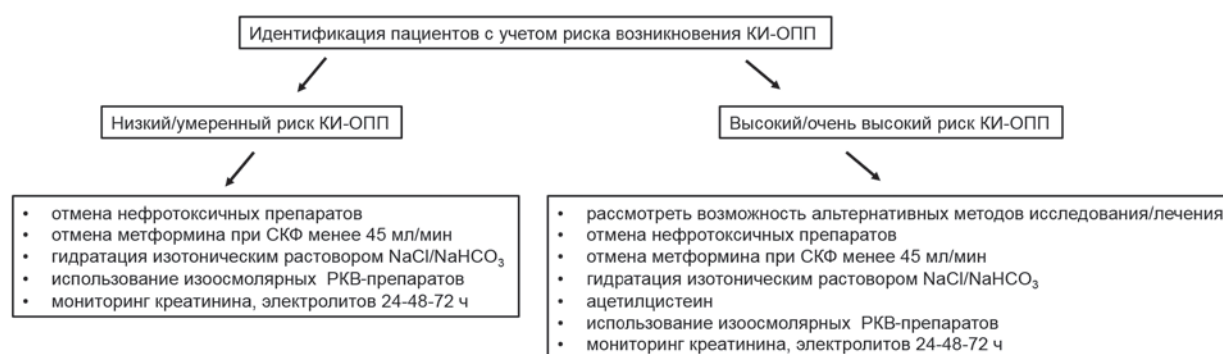


Рис. 2. Идентификация пациентов с учетом риска возникновения КИ-ОПП

- оптимально 3 мл/кг изотонического раствора хлорида натрия за час до рентгеноконтрастной процедуры и 1 мл/кг в час в течение 6 часов после применения РКВ.

Гидратация изотоническим раствором бикарбоната натрия:

- применение раствора бикарбоната натрия в течение 1 часа до рентгеноконтрастной процедуры (3,0 мл/кг массы тела в час) и 3 часов после применения РКВ (1,0 мл/кг массы тела в час).

N-ацетилцистеин:

- пероральное использование N-ацетилцистеина в дозе 600 мг дважды в сутки за день до рентгеноконтрастной процедуры и на следующий день после применения РКВ.

5.3. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью (NYHA III–IV ФК) рекомендует-ся индивидуальный расчет объема растворов для гидратации.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Koç MM, Aslan N, Kao AP, et al. Evaluation of X-ray tomography contrast agents: a review of production, protocols, and biological applications. *Microsc Res Tech*. 2019; 82(6): 812–848.
2. Zuo T, Jiang L, Mao S, et al. Hyperuricemia and contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2016; 224: 286–294.
3. Ozrazgat-Baslanti T, Thottakkara P, Huber M, et al. Acute and chronic kidney disease and cardiovascular mortality after major surgery. *Ann Surg*. 2016; 264 (6): 987–996.
4. Chalikias G, Drosos I, Tziakas DN. Contrast-induced acute kidney injury: an update. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2016; 30 (2): 215–228.
5. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney International Supplements*. 2012; 2 (1): 1–126.
6. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury – Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018; 28 (7): 2845–2855.
7. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 291 (19): 2328–2334.
8. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4 (10): 1584–1592.
9. Sun Z, Fu Q, Cao L, et al. Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e55124.
10. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. *Am Heart J*. 2006; 151(1): 140–145.
11. Prince MR, Zhang H, Morris M, et al. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology*. 2008; 248 (3): 807–816.
12. Subramaniam RM, Suarez-Cuervo C, Wilson RF, et al. Effectiveness of prevention strategies for contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016; 164 (6): 406–416.
13. Barbieri L, Verdoia M, Suryapranata H, et al. Impact of vascular access on the development of contrast induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography and/or percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2019; 275: 48–52.
14. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients: Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018; 28(7): 2856–2869.
15. Krestan C. Contrast media — Guidelines for practical use. *Radiologe*. 2019; 59(5): 444–453.

Информация об авторах:

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

Конради Александра Олеговна, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, заместитель генерального директора по научной работе, заведующий НИО артериальной гипертензии Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Яковенко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нефрологии и диализа ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России;

Захаров Михаил Владимирович, к.м.н., доцент, полковник медицинской службы, заместитель начальника кафедры нефрологии и эфферентной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Author information:

Lavrishcheva Iuliia V., Nephrologist, Almazov National Medical Research Centre;

Konradi Alexandra O., MD, PhD, Professor, the Deputy Director on Science, Head of the Research Institute of Arterial Hypertension of Almazov National Medical Research Centre;

Yakovenko Aleksandr A., MD, PhD, Associate Professor, Department of Nephrology and Dialysis, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Zakharov Michail V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Nephrology and Efferent Therapy, Kirov Military Medical Academy.