



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 8 № 6 / 2021

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

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
1713



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 8 № 6 / 2021

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

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

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

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

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

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.

Свидетельство о рег. ПИ № ФС77–56793 от 29.01.2014 г.

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

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

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

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректурa — А. В. Медведева

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: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2021.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakhto

VICE-EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

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

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

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

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

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

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. V. Medvedeva

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. © 2021.

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

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CARDIOVASCULAR MEDICINE

5 Беркович О. А., Ионова Ж. И., Ду Ц.,
Беляева О. Д.
**РОЛЬ ВИТАМИНА D И ЕГО РЕЦЕПТОРА
В РЕГУЛЯЦИИ МЕХАНИЗМОВ ИММУННОГО
ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА**

5 Olga A. Berkovich, Jhanna I. Ionova, Jing Du,
Olga D. Belyaeva
**ROLE OF VITAMIN D AND ITS RECEPTOR IN
REGULATION OF MECHANISMS OF IMMUNE
INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC
HEART DISEASE**

15 Кудяев Ю. А., Чернявский М. А., Чуев Д. В.,
Чернов А. В., Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т.,
Алугишвили М. З., Кулешова Э. В., Панов А. В.
**КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНDOVАСКУЛЯРНОЙ
ИЗОЛЯЦИИ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ
У ПАЦИЕНТА С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ
АТЕРОСКЛЕРОЗОМ**

15 Yuriy A. Kudaev, Mikhail A. Chernyavskiy,
Denis V. Chuev, Artemiy V. Chernov, Natalya L. Lokhovinina,
Inga T. Abesadze, Marianna Z. Alugishvili,
Elvira V. Kuleshova, Aleksey V. Panov
**CLINICAL CASE OF ENDOVASCULAR REPAIR OF
ABDOMINAL AORTIC ANEURYSM IN PATIENT WITH
MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS**

24 Гурьев В. В., Власенко С. В., Щербак С. Г.,
Лазакovich Д. Н., Хильчук А. А., Агарков М. В.,
Семенов В. В., Воробьевский Д. А., Гладышев Д. В.,
Осадчий А. М.
**ЭНDOVАСКУЛЯРНАЯ ОККЛЮЗИЯ УШКА ЛЕВОГО
ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ
ПРЕДСЕРДИЙ. ОПЫТ ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА**

24 Valentin V. Guryev, Sergey V. Vlasenko,
Sergei G. Shcherbak, Dmitriy N. Lazakovich,
Anton A. Khilchuk, Maxim V. Agarkov,
Vyacheslav V. Semenyuta, Dmitry A. Vorobyevsky,
Dmitry V. Gladyshev, Andrey M. Osadchiy
**ENDOVASCULAR OCCLUSION OF THE LEFT
ATRIAL AURICLE IN PATIENTS WITH ATRIAL
FIBRILLATIONS. EXPERIENCE OF CITY HOSPITAL**

РАДИОЛОГИЯ

RADIOLOGY

33 Буккиева Т. А., Пospelова М. Л.,
Анпилогова К. С., Фионик О. В., Алексеева Т. А.,
Горбунова Е. А., Красникова В. В., Маханова А. М.,
Тонян С. Н., Левчук А. Г., Труфанов Г. Е.
**ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНОГО КОННЕКТОМА
ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК
С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

33 Tatiana A. Bukkieva, Maria L. Pospelova,
Kristina S. Anpilogova, Olga V. Fionik, Tatiana A. Alekseeva,
Elena A. Gorbunova, Varvara V. Krasnikova,
Albina M. Makhanova, Samvel N. Tonyan,
Anatoly G. Levchuk, Gennadiy E. Trufanov
**CHANGES IN THE STRUCTURAL CONNECTOM OF
THE BRAIN IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMY
SYNDROME**

43 Усов В. Ю., Игнатенко Г. А., Берген Т. А.,
Шелковникова Т. А., Бриль К. Р., Ховрин В. В.,
Максимова А. С., Беличенко О. И., Труфанов Г. Е.
**ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА
МЕХАНОЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
И ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТНОГО
УСИЛЕНИЯ СТЕНКИ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ
ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ И НЕКОРОНАРНЫХ
ПОВРЕЖДЕНИЯХ МИОКАРДА, ПО ДАННЫМ
ДИНАМИЧЕСКОЙ ЭКГ-СИНХРОНИЗИРОВАННОЙ
MR-ТОМОГРАФИИ (MR-ЭЛАСТОМЕТРИИ)**

43 Wladimir Yu. Ussov, Grigorii A. Ignatenko,
Tatiana A. Bergen, Tatiana A. Shelkovnikova,
Kristina R. Brill, Valery V. Khovrin, Aleksandra S. Maksimova,
Oleg I. Belichenko, Gennady E. Trufanov
**COMPUTATIONAL EVALUATION OF MECHANO-
ELASTIC PROPERTIES AND OF PARAMAGNETIC
CONTRAST ENHANCEMENT OF THORACIC AORTIC
WALL IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION
AND IN NON-CORONAROGENIC MYOCARDIAL
DAMAGE, FROM THE DATA OF DYNAMIC ECG-
GATED MRI (MR-ELASTOMETRY)**

ПЕДИАТРИЯ

PEDIATRICS

59 Сафиуллин Т. Р., Нурмиева Э. Р., Вахитов Х. М.
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНА STREPTOCOCCUS
PNEUMONIAE В МОЧЕ У ДЕТЕЙ
С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ**

59 Timur R. Safiullin, Endzhe R. Nurmieva,
Khakim M. Vakhitov
**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE
DETERMINATION OF STREPTOCOCCUS
PNEUMONIAE ANTIGEN IN THE URINE OF
CHILDREN WITH COMMUNITY ACQUIRED
PNEUMONIA**

РОЛЬ ВИТАМИНА D И ЕГО РЕЦЕПТОРА В РЕГУЛЯЦИИ МЕХАНИЗМОВ ИММУННОГО ВОСПАЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Беркович О. А., Ионова Ж. И., Ду Ц., Беляева О. Д.

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

Контактная информация:

Ионова Жанна Игоревна,
ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: mailto:zhanna@ncmed.me

Статья поступила в редакцию
16.12.2021 и принята к печати
23.12.2021.

Резюме

Ишемическая болезнь сердца ассоциирована с высокой заболеваемостью и смертностью людей работоспособного возраста. Таким образом, одной из важнейших задач, стоящих сегодня перед клинической кардиологией, является поиск новых молекулярно-генетических предикторов ИБС, связанных с неблагоприятным течением этого заболевания и развитием осложнений. Предметом изучения в настоящем обзоре стало рассмотрение имеющихся данных о механизмах взаимосвязи витамина D с развитием иммунного воспаления у больных ишемической болезнью сердца. Рассмотрена роль витамина D и его рецептора в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и ишемической болезни сердца, в частности.

Последние исследования показывают, что дефицит витамина D — новый фактор риска развития атеросклероза и иммунного воспаления. Иммунное повреждение сосудистой стенки повышает риск острого коронарного синдрома, особенно у пациентов с предрасположенностью к атеротромбозу. Витамин D оказывает многоуровневое влияние на механизмы иммунного воспаления за счет восстановления баланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов. Протективные эффекты витамина D в отношении иммунного воспаления в сосудистой стенке реализуются при помощи рецепторов витамина D. В данном обзоре литературы произведен анализ исследований, описывающих возможные механизмы регуляции иммунного воспаления посредством витамина D и его рецептора и активации иммунного воспаления у больных с дефицитом витамина D. Необходимо проведение дальнейших исследований механизмов влияния рецептора витамина D на подавление иммунного воспаления.

Ключевые слова: атеросклероз; витамин D; дефицит витамина D; иммунное воспаление; ишемическая болезнь сердца; рецептор витамина D.

Для цитирования: Беркович О.А., Ионова Ж.И., Ду Ц., Беляева О.Д. Роль витамина D и его рецептора в регуляции механизмов воспаления у больных ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2021;8(6):5-14. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-5-14.

ROLE OF VITAMIN D AND ITS RECEPTOR IN REGULATION OF MECHANISMS OF IMMUNE INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Olga A. Berkovich, Zhanna I. Ionova, Jing Du, Olga D. Belyaeva

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

Corresponding author:

Zhanna I. Ionova,
Pavlov First Saint Petersburg State Medical University,
L'va Tolstogo str., 6/8, Saint Petersburg,
Russia, 197022.
E-mail: zhanna@ncmed.me

Received 16 December 2021; accepted
23 December 2022.

Abstract

Coronary heart disease still underlies high morbidity and mortality in people of working age. Thus, today one of the most important tasks facing clinical cardiology is the search for new molecular genetic predictors of coronary artery disease associated with the unfavorable course of this disease and the development of complications. In the present review, we analyzed the available data on the mechanisms of vitamin D interrelation with the development of immune inflammation in patients with coronary heart disease. The role of vitamin D and its receptor in cardiovascular diseases and in the development of coronary heart disease, in particular, is considered.

Recent studies showed that vitamin D deficiency is a new risk factor for the development of atherosclerosis and immune inflammation. Immune damage of the vascular wall increases the risk of acute coronary syndrome, especially in patients with a predisposition to atherothrombosis. Vitamin D has a multilevel effect on immune inflammation mechanisms by restoring the balance in the system of pro- and anti-inflammatory cytokines. The protective effects of vitamin D on immune inflammation in the vascular wall are realized through vitamin D receptors. The present work re-viewed the studies describing possible mechanisms of immune inflammation regulation by vitamin D and its receptor and activation of immune inflammation in patients with vitamin D deficiency. Further studies of mechanisms of influence of vitamin D receptor on the suppression of immune inflammation are needed.

Key words: atherosclerosis; coronary heart disease; immune inflammation; vitamin D; vitamin D deficiency; vitamin D receptor.

For citation: Berkovich OA, Ionova JI, Du J., Belyaeva OD. Role of vitamin D and its receptor in regulation of mechanisms of immune inflammation in patients with ischemic heart disease. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(6): 5-14. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-5-14.

Список сокращений

ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИЛ — интерлейкин; ИМ — инфаркт миокарда; ИФН-гамма — интерферон-гамма; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; СД — сахарный диабет; ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания; ФНО-альфа — фактор некроза опухолей-альфа; ИККβ — киназа ингибитора ядерного фактора-κВ; NF-κВ — ядерный фактор каппа-бета; PPAR — ре-

цепторы активаторов пролиферации пероксисом; VDR — рецептор витамина D; VEGF — фактор роста сосудистого эндотелия.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему определяет высокую заболеваемость и смертность людей работоспособного возраста (около трети от всех случаев смерти в развитых странах) [1].

На сегодняшний день одной из важнейших задач, стоящих перед клинической кардиологией, является поиск новых молекулярно-генетических предикторов ИБС, связанных с неблагоприятным течением этого заболевания и развитием осложнений.

Доказано, что генетическая предрасположенность к ИБС может быть вызвана мутациями и полиморфизмами в ряде генов, регулирующих факторы иммунного воспаления, участвующих в свертывании крови, регуляции артериального давления и метаболизме глюкозы, липидов и гомоцистеина [2].

Установлено, что важнейшим регулятором атерогенеза является система ядерных рецепторов. Система ядерных рецепторов — это семейство, состоящее из сорока восьми транскрипционных факторов с различными функциями. Они участвуют в регуляции метаболизма, иммунного воспаления, дифференцировки клеток, функции эндотелия, ангиогенеза и ремоделирования сердца и сосудов [3]. Рецептор витамина D относится к суперсемейству ядерных рецепторов и регулирует транскрипционную активность более 200 целевых генов [4, 5].

Результатами исследований последних лет показано, что витамин D является не только важнейшим регулятором кальциево-фосфорного обмена, но и играет важную роль в механизмах иммунного воспаления в сосудистой стенке и в патогенезе атеросклеротических изменений [6, 7].

Витамин D и сердечно-сосудистые заболевания

В последние годы дефицит витамина D рассматривается как один из новых факторов риска ишемической болезни сердца [4].

Тесная взаимосвязь низкого уровня витамина D в крови с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) была отмечена еще в 1975 году в Фрамингемском исследовании, в которое было включено 1739 пациентов [8]. Установлено, что при уровне витамина D ниже 20 нг/мл существует повышенный риск развития ишемической болезни сердца, гипертонии, сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа), ожирения, повышения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов, и снижения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [9].

При ретроспективном исследовании, проведенном на основании данных третьего Национального исследования здоровья и питания 1988–1994 гг. (США), было установлено, что низкие уровни 25-ОН витамина D в сыворотке крови ассоциируются с повышенной смертностью от ССЗ [10].

Fiscella K. и Franks P. (2010) провели метаанализ 28 исследований, включивший 99 745 участников.

Ими было обнаружено, что самые высокие уровни 25-ОН витамина D в сыворотке были связаны со снижением кардиометаболических нарушений на 43 %, ССЗ — на 33 %. Высокий уровень витамина D среди людей среднего и пожилого возраста связан со значительным снижением ССЗ, СД 2 типа и метаболического синдрома [10]. Доказано, что в зимние месяцы, т.е. в периоды пониженной интенсивности солнечного излучения, смертность от ССЗ и распространенность дефицита витамина D находятся на самом высоком уровне [11].

Неоднократно была подтверждена связь гиповитаминоза D с высоким риском инфаркта миокарда (ИМ) и его прогнозом [12; 13].

Более того, в некоторых исследованиях, была установлена связь между сывороточной концентрацией 25-ОН витамина D и маркерами субклинического атеросклероза и воспаления [14].

Хотя исследования и свидетельствуют о том, что дефицит витамина D связан с повышенным риском развития ССЗ, данные последних рандомизированных клинических исследований по оценке влияния препаратов витамина D на исходы ССЗ противоречивы [7].

Известно, что эндотелиальная дисфункция является ключевым фактором в патогенезе ИБС. Хотя точный механизм того, как сниженный уровень витамина D влияет на патогенез ИБС, не был полностью определен, дефицит витамина D может играть важную роль в эндотелиальной дисфункции из-за функциональной роли витамина D в клеточной пролиферации, включая различные стадии клеточного цикла, что может повлиять на нормальный ангиогенез и дифференцировку эндотелиальных клеток [15].

Доказано, что у людей с дефицитом витамина D снижена эндотелий-зависимая вазодилатация плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией [16].

Установлено, что при достаточной обеспеченности организма витамином D нормализовалось функциональное состояние эндотелия [17, 18].

Рецептор витамина D

Витамин D оказывает плеiotропные эффекты на сердечно-сосудистую систему, связываясь в качестве лиганда с рецептором витамина D (VDR). Известно, что активация рецептора витамина D (VDR) происходит в несколько этапов. Активная форма витамина D проходит через клеточную мембрану, проникает в клетку-мишень и связывается со специфическим рецептором VDR, который присутствует в цитоплазме. Этот комплекс 1,25(OH)₂D-VDR переносится в ядро и гетеро-

димеризуется с рецептором ретиноевой кислоты (RXR). VDR образует гетеродимер с рецептором ретиноида X (RXR), в то время как $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ взаимодействует с ним как лиганд, образуя комплекс $25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{VDR}$. При связывании лиганда в трехмерной структуре VDR возникают конформационные изменения, необходимые для соединения VDR с моторными белками, осуществляющими транслокацию VDR из цитоплазмы к ядру вдоль микротубул [4]. После этого лиганд-связанный комплекс VDR связывается с последовательностью или последовательностями, называемыми элементами ответа VDR (VDRE), в области промотора генов-мишеней и действует как фактор транскрипции, способствующий экспрессии генов [19] (рис. 1). Вместе с тем, точный механизм протективного влияния комплекса лиганд/VDR на сердечно-сосудистые заболевания пока неясен.

Кроме этого, макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки и клетки гладких мышц сосудов обладают способностью локально активировать витамин D аутокринным способом [5].

Вакер и соавторы в 1988 году открыли ген VDR [20]. Ген, кодирующий VDR, расположен в хромосоме 12 (12q12-14) и включает в себя по меньшей мере 5 промотерных регионов, генерирующих несколько тканево-специфичных транскрипций, 8 экзонов, кодирующих белок, и 6 нетранслируе-

мых экзонов с альтернативным сплайсингом [21]. Ген VDR имеет вес около 100 kb.

В настоящее время обнаружено более 470 типов единичного нуклеотидного полиморфизма гена VDR, среди них четыре полиморфизма Fok1 (rs10735810), Bsm1 (rs1544410), Apa1 (rs7975232) и Taq1 (rs731236) (рис. 2) были тщательно изучены на предмет их влияния на различные физиологические и патологические фенотипы, такие как рак, сахарный диабет, инфаркт миокарда и ИБС [21]. Полиморфизм гена VDR может потенциально влиять на экспрессию VDR и стабильность мРНК VDR [22, 23].

В исследованиях последних лет установлено, что единичный нуклеотидный полиморфизм Fok1 (rs10735810), Bsm1 (rs1544410), Apa1 (rs7975232) и Taq1 (rs731236) гена VDR является потенциальным фактором риска ИБС, связанным с низким уровнем витамина D у пациентов с ИБС, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфизма гена VDR на патогенез ИБС, до конца не изучены [24, 25].

Роль витамина D и его рецептора в регуляции иммунного воспаления у больных ИБС

Доказано, что иммунное повреждение сосудистой стенки повышает риск острого коронарного синдрома, особенно у пациентов с предрасполо-

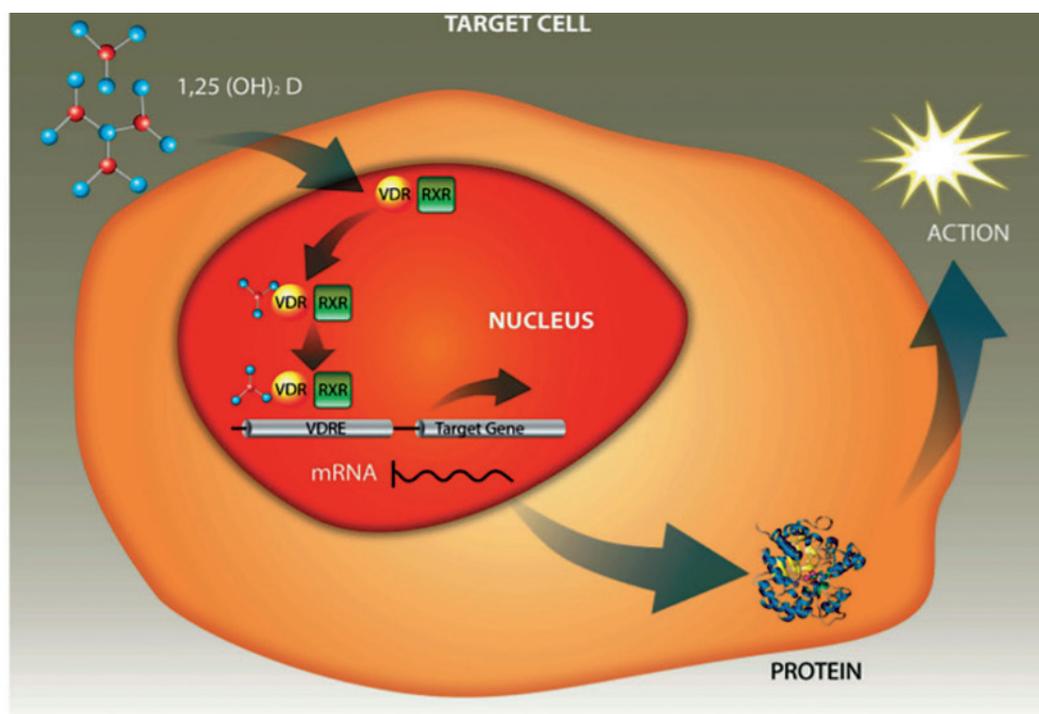


Рис. 1. Механизм действия рецептора витамина D [19]

Figure 1. Mechanism of action of vitamin D receptor [19]

женностью к атеротромбозу [1]. Установлено, что витамин D оказывает многоуровневое влияние на механизмы иммунного воспаления, играющего важную роль в атерогенезе, за счет восстановления баланса в системе про- и противовоспалительных цитокинов (рис. 3) [26].

Известно, что витамин D ускоряет дифференцировку моноцитов, снижает пролиферацию лимфоцитов, продукцию таких провоспалительных цитокинов, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-8 (ИЛ-8), интерлейкин-12 (ИЛ-12), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа), интерферон-гамма (ИФН-гамма), за счет подавления продукции и активности Т-хелперов 1 типа [27]. И, напротив, витамин D повышает активацию Т-хелперов 2 типа, за счет чего, в свою очередь, повышается уровень таких противовоспалительных цитокинов, как интерлейкин-5 (ИЛ-5), интерлейкин-10 (ИЛ-10), интерлейкин-13 (ИЛ-13). Таким образом, благодаря витамину D улучшается баланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов [4].

Установлено, что биологически активная форма витамина D₃, 1 α ,25-дигидроксивитамин D₃ (1,25(OH)2D₃), модулирует врожденный и приобретенный иммунитет (рис. 3) с помощью генов, регулируемых рецептором витамина D (VDR) [28].

Влияние витамина D на активность факторов иммунного воспаления подтверждено ре-

зультатами многочисленных исследований. Так, Krishnan A. V. и соавторы в 2010 году показали, что кальцитриол снижает продукцию провоспалительных цитокинов и экспрессию циклооксигеназы-2 эндотелиальными клетками [29]. В исследованиях на культурах эндотелиоцитов также было показано, что 1,25(OH)2D₃ подавляет продукцию ИЛ-6, -8, E-селектина через систему ядерного фактора каппа-бета (NF- κ B) [30]. Это может быть связано с тем, что кальцитриол блокирует иммунное воспаление аутокринным и паракринным путями.

Talmor Y. и соавторы в своем исследовании получили подобные результаты, показав способность кальцитриола подавлять экспрессию клетками эндотелия ИЛ-6 и адгезивных молекул [31].

Laird E. и соавторы обнаружили связь между дефицитом витамина D и повышением уровня маркеров иммунного воспаления, включая соотношение провоспалительного цитокина ИЛ-6 к противовоспалительному ИЛ-10 [32]. На фоне терапии кальцитриолом показано снижение экспрессии ИЛ-8 и E-селектина в коронарных сосудах [28].

Известно, что синтез провоспалительных цитокинов гладкомышечными клетками и эндотелиоцитами опосредован системой NF- κ B. NF- κ B представляет собой универсальный транскрипционный фактор, который контролирует экспрессию

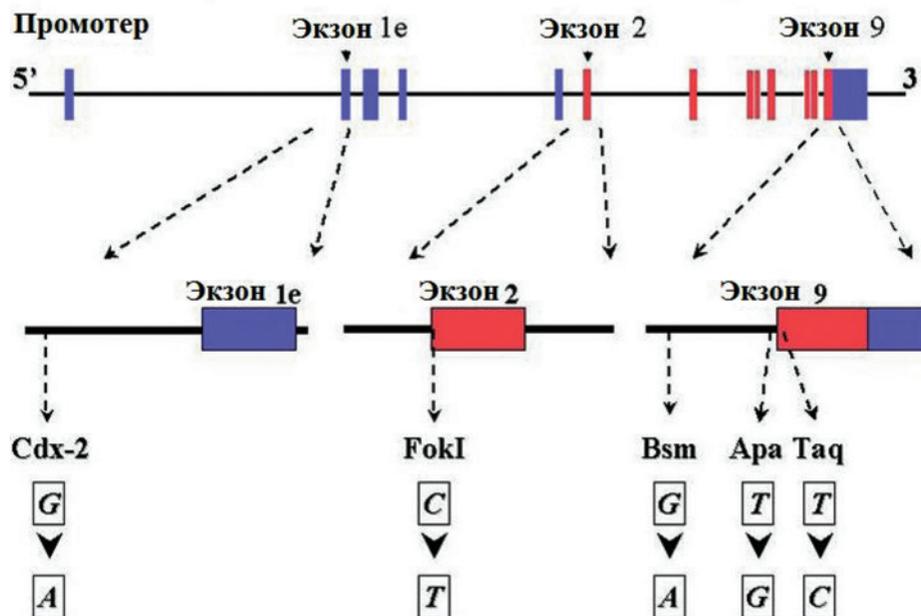


Рис. 2. Одиночный нуклеотидный полиморфизм гена VDR (адаптировано из результатов Rotterdam Study) [23]

Figure 2. Single nucleotide polymorphism of the VDR gene (adapted from the results of the Rotterdam Study) [23]

генов иммунного воспаления, продукции цитокинов, клеточного цикла и апоптоза [33]. NF-κB вовлечен в клеточный ответ при иммунном воспалении, стимуляцию окисленными липопротеинами низкой плотности бактериальных и вирусных антигенов [34].

Исследования, проводимые на культурах преадипоцитов, показали, что добавление 1,25(OH)₂D₃ подавляло синтез моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 (MCP1), ИЛ-1β, -6 и -8 как напрямую, посредством взаимодействия VDR с VD-чувствительными элементами (VDRE), расположенными в регуляторных областях их генов, так и путем ингибирования пути провоспалительного NF-κB [34].

Кроме этого, последующие исследования показали, что витамин D также подавляет экспрессию таких иммуномодулирующих молекул, как ИЛ-12, ингибитор активатора плазминогена-1, ангиотензиноген и микроРНК-155, которая представляет отрицательный регулятор экспрессии супрессора передачи сигналов цитокинов, путем ингибирования того же патогенетического пути NF-κB [35].

Известными активаторами NF-κB являются такие провоспалительные цитокины, как ФНО-альфа, ИЛ-1β, ИЛ-8, а также свободные радикалы, бактериальные липополисахариды, кокаин и ионизирующая радиация [34]. ИЛ-8 посредством сигнального пути NF-κB активирует продукцию микроРНК фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), который, в свою очередь, является проангиогенным фактором и способствует неоваскуляризации атеросклеротической бляшки [36], что является предпосылкой к ее разрыву с последующим тромбозом.

Установлено, что развитие атеросклероза ассоциировано именно с классическим путем активации NF-κB с последующим воздействием патогенетического пути NF-κB на макрофаги. В своем исследовании К. L. Jablonski и соавторы показали, что у пациентов с дефицитом витамина D выше экспрессия NF-κB на поверхности эндотелиоцитов при сравнении с его экспрессией у обследованных с достаточной обеспеченностью 25(OH)D₃ [37].

Доказано, что 1,25(OH)₂D₃ способствует связыванию VDR с киназой ингибитора ядерного

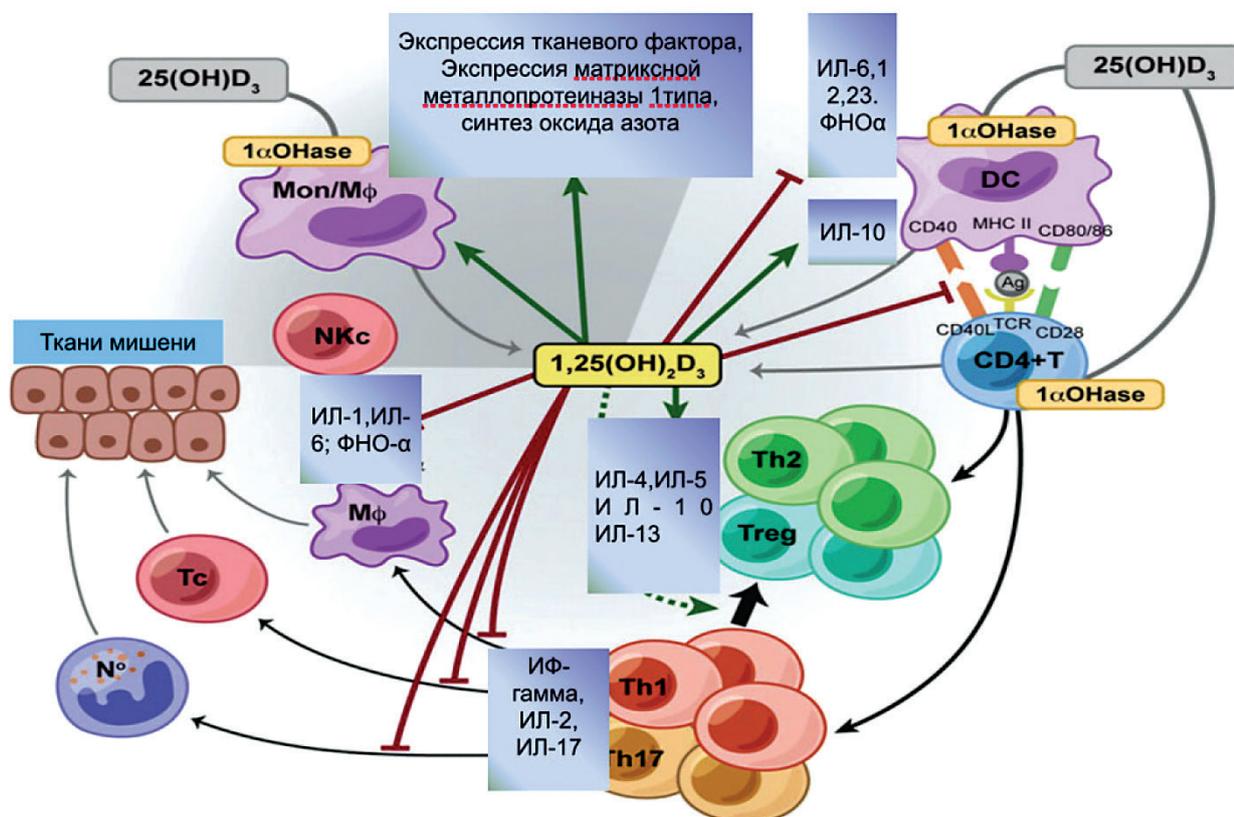


Рис. 3. Участие витамина D в регуляции иммунного воспаления (адаптировано из: Mathieu C. Vitamin D and the immune system: Getting it right. I.neKEy. 2011; 8: 178–186) [26]

Figure 3. Involvement of vitamin D in the regulation of immune inflammation (adapted from: Mathieu C. Vitamin D and the immune system: Getting it right. I.neKEy. 2011; 8: 178–186) [26]

фактора-κВ (ИККβ). При этом лигированный VDR подавляет транскрипцию генов, напрямую взаимодействуя с ключевой сигнальной молекулой киназы ингибитора ядерного фактора-κВ. Было обнаружено, что такое взаимодействие предотвращает фосфорилирование ингибитора κВ (I-κB), которое необходимо для активации транскрипционного фактора NF-κB.

При этом активность ИККβ также может модулироваться и такими лигандами, как ИФН-гамма и ФНО-альфа (рис. 4). Этот механизм дает возможность витамину D напрямую регулировать иммунные ответы через систему NF-κB, которая, в свою очередь, регулирует транскрипцию генов провоспалительных цитокинов, например, ИЛ-6 и ИЛ-8 [35].

Известно, что NF-κB способствует апоптозу нейтрофилов при воспалении, но при этом пролонгирует активацию макрофагов, в связи с чем имеет важное значение в поддержании иммунного воспаления [33], в том числе и в атеросклеротических бляшках. Кроме этого, активация NF-κB способствует повышению экспрессии адгезивных молекул эндотелиоцитами [34], тем самым поддерживая развитие и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов.

Установлено, что провоспалительный цитокин ИФН-гамма способствует ускорению апоптоза макрофагов и прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов, принимает непосредственное участие в формировании неоинтимы атеросклеротических бляшек [38]. VDR ингибирует функции ИФН-гамма не только посредством отрицательной регуляции описанного выше NF-κB патогенетического пути (рис. 2), но и непосредственно за счет подавления экспрессии ИФН-гамма в ядре клетки: комплекс VDR/RXR связывается с ингибиторным элементом ответа VDR в промоторе гена ИФН-гамма. При этом опосредованное витамином D подавление экспрессии ИЛ-2 и ИЛ-17 происходит через ингибирование ключевых транскрипционных факторов, активирующих промоторы генов данных цитокинов [35].

Мерке J. и соавторы в своем исследовании показали, что в эндотелиоцитах содержится фермент 1-альфа-гидроксилаза и сами эндотелиальные клетки могут синтезировать 1,25(OH)2D3 [39].

Доказано, что витамин D осуществляет плейотропную регуляцию атерогенеза. При этом дисфункция эндотелия возникает на самых ранних этапах развития атеросклеротических бляшек. Исследования на культурах эндотелиоцитов по-

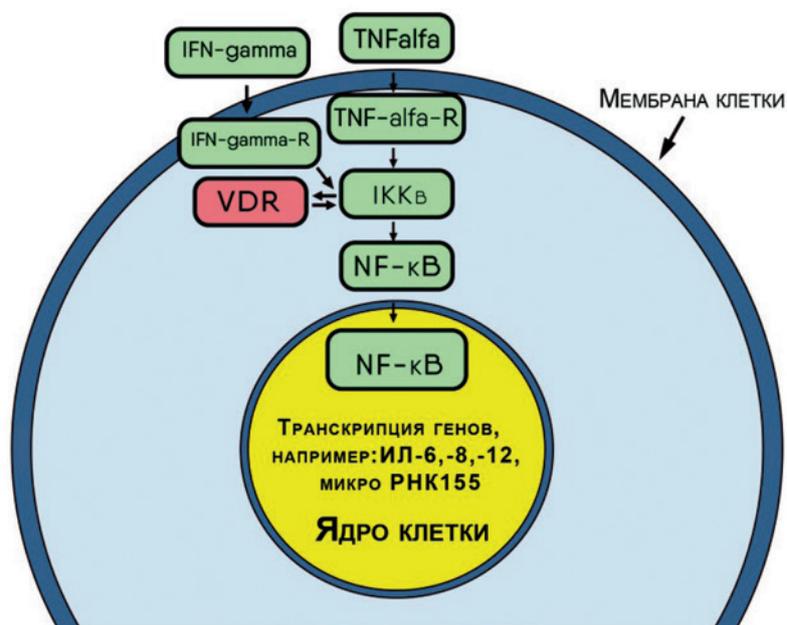


Рис. 4. Механизмы регуляции иммунного воспаления рецептором витамина D через NF-κB патогенетический путь (адаптировано из: Hii C.S., Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*. 2016; 8(3): 135) [34]

Figure 4. Mechanisms of regulation of immune inflammation by the vitamin D receptor through the NF-κB pathogenic pathway (adapted from: Hii C.S., Ferrante A. The non-genomic actions of vitamin D. *Nutrients*. 2016; 8(3): 135) [34]

казали, что витамин D усиливает продукцию NO эндотелиальными клетками [5], благодаря чему защищает эндотелиоциты от оксидативного стресса [4]. За счет подавления продукции матриксной металлопротеиназы 1 витамин D также способствует стабилизации атеросклеротической бляшки [40].

Кроме этого, витамин D снижает уровень ренина — важнейшего гуморального регулятора артериального давления — за счет торможения его транскрипции, и повышает уровень остеопонтинина. Повышение уровня остеопонтинина, в свою очередь, способствует снижению ИЛ-1, ИФН-гамма, увеличению продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10. При исследовании мышей, нокаутированных по гену остеопонтинина, было отмечено существенное уменьшение объема атеросклеротического поражения сосудов и снижение уровня холестерина плазмы крови [41].

В исследовании Szeto F. L. и соавторов на лабораторных мышах, нокаутированных по гену VDR, было отмечено развитие прогрессирующего атеросклероза с повышением содержания холестерина в макрофагах и уровня провоспалительных цитокинов. При этом терапия прямым ингибитором ренина алискиреном уменьшала атеросклеротические изменения, что косвенно подтверждает рениновый механизм антиатеросклеротического влияния VDR [42].

Исследования последних лет показали, что как клетки эндотелия, так и иммунные клетки могут локально синтезировать витамин D и что VDR экспрессируется в обоих типах клеток. Это еще раз подтверждает биологическую роль витамина D в функционировании сердечно-сосудистой системы и ангиогенезе [5].

Установлено, что в промотере гена VDR есть сайты связывания таких регуляторных транскрипционных факторов, как рецепторы активаторов пролиферации пероксисом α и $\gamma 2$ типов (PPAR- α и PPAR- $\gamma 2$), также относящихся к системе ядерных рецепторов. Активация PPAR- α подавляет различные механизмы иммунного воспаления посредством системы NF- κ B. При этом снижается продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, ИФН-гамма), тормозится адгезия и миграция мононуклеаров в субэндотелий, происходит подавление провоспалительной активности эндотелия и продукции острофазовых белков [43]. PPAR- α оказывает многоуровневое влияние на метаболизм липидов: повышает синтез липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), стимулирует обратный транспорт холестерина, снижает уровень триглицеридов. PPAR- α регули-

рует гены систем внутриклеточного окисления жирных кислот [43].

Известно, что статины реализуют свои плеiotропные эффекты не только через PPAR- α , но через VDR, выступая в качестве лигандов для них [44, 45]. Этот факт также подтверждается результатами исследования Yavuz B. и соавторов: терапия розувастатином в течение восьми недель сопровождалась нарастанием уровня витамина D [46], но при этом терапия флувастатином не влияла на уровень витамина D [47].

Доказано, что активация PPAR- $\gamma 2$ сопровождается увеличением синтеза белков глюкозотранспортеров 1-го и 4-го типов и, следовательно, повышением чувствительности тканей к инсулину, снижением уровня свободных жирных кислот за счет активации липопротеинлипазы [43]. PPAR- $\gamma 2$ регулирует следующие пути метаболизма и иммунного воспаления: ангиогенез, продукцию адипонектина и адипсина, активность ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН-гамма, ФНО-альфа, экспрессию матриксных металлопротеиназ, хемокинов и адгезивных молекул к стенке сосудов [43].

Закключение. Таким образом, механизмы иммунного воспаления могут контролироваться рецептором витамина D и активироваться у больных ИБС с дефицитом витамина D, что является крайне актуальной темой проведения клинических исследований. Однако точные молекулярные механизмы влияния рецептора витамина D на подавление иммунного воспаления до конца не изучены. Необходимо проведение дальнейших исследований данных механизмов.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А18-118070690073-2 «Молекулярно-генетические предикторы и морфофункциональные фенотипы сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка при кардиомиопатиях различного генеза». / This study was carried out as part of the State assignment of the Ministry of Health of the Russian Federation on the topic: “Molecular genetic predictors and morphological and functional phenotypes of heart failure with a preserved ejection fraction of the left ventricle in cardiomyopathies of various genesis” State Authorization № АААА-А18-118070690073-2.

Список литературы / References

1. Ragino YuI, Kuzminykh NA, Shcherbakova LV, et al. Prevalence of coronary heart disease and its association with lipid and non-lipid risk factors in a population aged 25–45 years in Novosibirsk. *Russian Journal of Cardiology* 2019; 24 (6):78–84. In Russian [Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В. и др. Распространенность ишемической болезни сердца и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска. *Российский кардиологический журнал*, 2019; 24(6):78–84]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
2. Dogan MV, Grumbach IM, Michaelson JJ, et al. Integrated genetic and epigenetic prediction of coronary heart disease in the Framingham Heart Study. *PLoS One Res* 2018; 13(1):e0190549. DOI: 10.1371/journal.pone.0190549.
3. Grygiel-Gorniak B. Peroxisome proliferator-activated receptors and their ligands: nutritional and clinical implications — a review. *G. Nutr. J.* 2014; 13:17. DOI: 10.1186/1475-2891-13-17.
4. Li A, Zhang W, Zhang H, et al. Vitamin D/vitamin D receptor, autophagy and inflammation relevant diseases. *Zhong nan da xue xue bao. Yi xue ban = Journal of Central South University. Medical sciences* 2017; 42(8):979–985. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.017.
5. Jamali N, Sorenson CM, Sheibani N. Vitamin D and regulation of vascular cell function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2018; 314(4):H753–H765. DOI: 10.1152/ajpheart.00319.2017.
6. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients* 2018; 10(11):1656. DOI: 10.3390/nu10111656.
7. Kosmatova OV, Myagkova MA, Skripnikova IA. The effects of vitamin D and calcium on the cardiovascular system: safety issues. *Preventive medicine.* 2020; 23(3): 140–148. In Russian [Косматова О.В., Мягкова М.А., Скрипникова И.А. Влияние витамина D и кальция на сердечно-сосудистую систему: вопросы безопасности. *Профилактическая медицина.* 2020; 23(3):140–148.] DOI: 10.17116/profmed202023031140.
8. Feinleib M, Kannel WB, Garrison RJ, et al. The Framingham Offspring Study. Design and preliminary data. *Prev Med.* 1975; 4(4):518–525. DOI: 10.1016/0091-7435(75)90037-7.
9. Dudinskaya EN, Tkacheva ON. The role of vitamin D in the development of arterial hypertension. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2012; 11(3):77–81. [Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Роль витамина D в развитии артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2012; 11(3):77–81.] DOI: 10.15829/1728-8800-2012-3-77-81.
10. Fiscella K, Franks P. Vitamin D, race, and cardiovascular mortality. *Ann fam med* 2010; 8(1):11–8. DOI: 10.1370/afm.1035.
11. Zipes DP. Warning: the short days of winter may be hazardous to your health. *Circulation.* 1999; 100(15):1590–1592. DOI: 10.1161/01.cir.100.15.1590.
12. Ginde AA, Scragg R, Schwartz RS, et al. Prospective study of serum 25-hydroxyvitamin D level, cardiovascular disease mortality, and all-cause mortality in older U.S. adults. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57(9):1595–1603. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2009.02359.x.
13. Ng LL, Sandhu JK, Squire IB, et al. Vitamin D and prognosis in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2013; 168(3):2341–2346. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.01.030.
14. Bonakdaran S, Varasteh AR. Correlation between serum 25 hydroxy vitamin D3 and laboratory risk markers of cardiovascular diseases in type 2 diabetic patients. *Saudi Med J.* 2009; 30(4):509–514.
15. Kim DH, Meza CA, Clarke H, et al. Vitamin D and Endothelial Function. *Nutrients.* 2020; 12(2):575. DOI: 10.3390/nu12020575.
16. Syal SK, Kapoor A, Bhatia E, et al. Vitamin D deficiency, coronary artery disease, and Endothelial Dysfunction: Observations from a coronary angiographic study in Indian patients. *J Invasive Cardiol.* 2012; 24(8): 385–389.
17. Lin L, Zhang L, Li C, et al. Vitamin D and Vitamin D Receptor: New Insights in the Treatment of Hypertension. *Curr Protein Pept Sci.* 2019; 20(10):984–995. DOI: 10.2174/1389203720666190807130504.
18. Tay HM, Yeap WH, Dalan R, et al. Increased monocyte-platelet aggregates and monocyte-endothelial adhesion in healthy individuals with vitamin D deficiency. *Faser J.* 2020; 34(8):11133–11142. DOI: 10.1096/fj.202000822R.
19. Mandarino NR, Júnior Fd, Salgado JV, et al. Is Vitamin D Deficiency a New Risk Factor for Cardiovascular Disease? *Open Cardiovasc Med J.* 2015; 9:40–49. DOI: 10.2174/1874192401509010040.
20. Baker AR, McDonnell DP, Hughes M, et al. Cloning and expression of full-length cDNA encoding human vitamin D receptor. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85(10): 3294–3298. DOI: 10.1073/pnas.85.10.3294.
21. Dorsch MP, Nemerovski CW, Ellingrod VL, et al. Vitamin D receptor genetics on extracellular matrix biomarkers and hemodynamics in systolic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2014; 19(5):439–445. DOI: 10.1177/1074248413517747
22. Lu S, Guo S, Hu F, et al. The Associations Between the Polymorphisms of Vitamin D Receptor and Coronary Artery Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine.* 2016; 95(21):e3467. DOI:10.1097/MD.00000000000003467.
23. Fang Y, van Meurs JB, d'Alesio A, et al. Promoter and 3'-untranslated-region haplotypes in the Vitamin D Receptor gene predispose to osteoporotic fracture: the Rotterdam Study. *Am J Hum Genet.* 2005; 77(5):807–823. DOI: 10.1086/497438.
24. He L, Wang M. Association of vitamin d receptor-a gene polymorphisms with coronary heart disease in Han Chinese. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(4):6224–6229.
25. Abu el Maaty MA, Hassanein SI, Sleem HM, et al. Vitamin D receptor gene poly-morphisms (TaqI and ApaI) in relation to 25-hydroxyvitamin D levels and coronary artery disease incidence. *J Recept Signal Transduct Res.* 2015; 35:391–395. DOI: 10.3109/10799893.2014.959593.
26. Mathieu C. Vitamin D and the immune system: Getting it right. *IBMS BoneKEy.* 2011; 8:178–186. DOI: 10.1138/20110505.
27. Zdrenghea MT, Makrinioti H, Bagacean C, et al. Vitamin D modulation of innate immune responses to respiratory viral infections. *Rev Med Virol.* 2017; 27(1). DOI: 10.1002/rmv.1909.
28. Colotta F, Jansson B, Bonelli F. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017; 85:78–97. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.07.007.
29. Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol:

implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. *Endocr Relat Cancer*. 2010; 17(1):R19–R38. DOI: 10.1677/ERC-09-0139.

30. Equils O, Naiki Y, Shapiro AM, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D inhibits lipopoly-saccharide-induced immune activation in human endothelial cells. *Clin Exp Immunol*. 2006; 143(1):58–64. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02961.x.

31. Talmor Y, Bernheim J, Klein O, et al. Calcitriol blunts proatherosclerotic parameters through NFκB and p38 in vitro. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38(8):548–554. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2008.01977.x.

32. Laird E, McNulty H, Ward M, et al. Vitamin D deficiency is associated with inflammation in older Irish adult. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(5):1807–1815. DOI: 10.1210/jc.2013-3507.

33. Lawrence T. The nuclear factor NF-κB pathway in inflammation. *Harb Perspect Biol*. 2009; 1(6):a001651. DOI: 10.1101/cshperspect.a001651.

34. Lorente-Cebrián S, Eriksson A, Dunlop T, et al. Differential effects of 1α,25-dihydroxycholecalciferol on MCP-1 and adiponectin production in human white adipocytes. *Eur. J. Nutr*. 2012; 51:335–342. DOI: 10.1007/s00394-011-0218-z.

35. Hii CS, Ferrante A. The Non-Genomic Actions of Vitamin D. *Nutrients*. 2016; 8(3):135. DOI: 10.3390/nu8030135.

36. Martin D, Galisteo R, Gutkind JS. CXCL8/IL8 stimulates vascular endothelial growth factor (VEGF) expression and the autocrine activation of VEGFR2 in endothelial cells by activating NFκB through the CBM (Carma3/Bcl10/Malt1) complex. *J. of Biol. Chem*. 2009; 284(10):6038–6042. DOI: 10.1074/jbc.C800207200.

37. Jablonski KL, Chonchol M, Pierce GL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with inflammation-linked vascular endothelial dysfunction in middle-aged and older adults. *Hypertension*. 2011; 57(1):63–69. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160929.

38. Liang K, Dong SR, Peng H. Serum levels and clinical significance of IFN-γ and IL-10 in patients with coronary heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20(7):1339-1343.

39. Merke J, Milde P, Lewicka S, et al. Identification and regulation of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor activity and biosynthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Clin Invest*. 1989; 83(6):1903–1915. DOI: 10.1172/JCI114097.

40. Stach K, Kalsch AI, Nguyen XD, et al. 1α,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates platelet activation and the expression of VCAM-1 and MT1-MMP in human endothelial cells. *Cardiology*. 2011; 118(2):107–115. DOI: 10.1159/000327547.

41. McMullan CJ, Borgi L, Curhan GC, et al. The effect of vitamin D on renin-angiotensin system activation and blood pressure: a randomized control trial. *J Hypertens*. 2017; 35(4):822–829. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001220.

42. Szeto FL, Reardon CA, Yoon D, et al. Vitamin D receptor signaling inhibits ather-sclerosis in mice. *Mol Endocrinol*. 2012; 26(7):1091–1101. DOI: 10.1210/me.2011-1329.

43. Ostapenko VA, Grishchikina IA, Viktorova IA. Receptors that activate peroxi-some proliferation and ischemic heart disease. *Omsk Scientific Bulletin*. 2012; 2:

14–17. In Russian [Остапенко В.А., Гришечкина И.А., Викторова И.А. Рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом, и ишемическая болезнь сердца. Омский научный вестник. 2012; 2:14–17].

44. Huang FC, Huang SC. Differential Effects of Statins on Inflammatory Interleukin-8 and Antimicrobial Peptide Human B-Defensin 2 Responses in Salmonella-Infected Intestinal Epithelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1650. DOI: 10.3390/ijms19061650.

45. Sahebkar A, Reiner Z, Simental-Mendia LE, et al. Impact of Statin Therapy on Plasma Vitamin D Levels: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Pharm Des*. 2017; 23(6):861–869. DOI: 10.2174/1381612822666161006150542.

46. Yavuz B, Ertugrul DT, Cil H, et al. Increased levels of 25 hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D after rosuvastatin treatment: a novel pleiotropic effect of statins. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2009; 23(4):295–299. DOI: 10.1007/s10557-009-6181-8.

47. Ertugrul DT, Yavuz B, Ci H, et al. STATIN-D study: comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin. *Cardiovasc Ther*. 2011; 29(2):146–152. DOI: 10.1111/j.1755-5922.2010.00141.x.

Информация об авторах:

Беркович Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, заведующий лабораторией ишемической болезни сердца НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Ионова Жанна Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Ду Цзинь, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Беляева Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии, заведующий лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Author information:

Olga A. Berkovich, PhD, professor of the Faculty Therapy Department, head of Ischemic Heart Disease Laboratory of Research Institute of Cardiovascular Diseases of Scientific and Clinical Research Center, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

Zhanna I. Ionova, assistant of the Faculty Therapy Department, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

Jing Du, PhD student at the Department of Faculty Therapy, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia;

Olga D. Belyaeva, PhD, professor of the Faculty Therapy Department, head of Arterial Hypertension Laboratory of Research Institute of Cardiovascular Diseases of Scientific and Clinical Research Center, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ИЗОЛЯЦИИ АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ У ПАЦИЕНТА С МУЛЬТИФОКАЛЬНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Кудаев Ю. А., Чернявский М. А., Чуев Д. В., Чернов А. В.,
Лоховинина Н. Л., Абесадзе И. Т., Алугишвили М. З.,
Кулешова Э. В., Панов А. В.

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

Контактная информация:

Кудаев Юрий Анатольевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kudaev51@mail.ru

Статья поступила в редакцию 21.12.2021
и принята к печати 28.12.2021.

Резюме

Актуальность. До настоящего времени остается спорным вопрос этапности хирургического лечения пациентов с патологией аорты в сочетании с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий ввиду особенностей каждой клинической ситуации и сопряженных с ней жизнеугрожающих осложнений, присущих каждому заболеванию (разрыв аневризмы аорты, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). **Цель.** Представить описание клинического случая успешного лечения больного с аневризмой брюшной аорты, клинически значимым поражением коронарных и каротидных артерий. **Материалы и методы.** Диагностика осуществлялась с помощью компьютерной томографии аорты с внутривенным контрастированием. Инструментальное обследование включало в себя электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковую доплерографию БЦА. Также проводилась коронароангиография с ангиографией БЦА. **Результаты.** Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Хроническая сердечная недостаточность II ФК. Атеросклероз аорты. Аневризма брюшного отдела аорты (диаметр 96 мм). Стенозирующий атеросклероз БЦА. Стеноз ПВСА 80 %. Оклюзия ЛВСА. Гипертоническая болезнь III стадии, риск ССО 4. Первым этапом выполнено стентирование правой внутренней сонной артерии, вторым — коронарное шунтирование, третьим — эндопротезирование брюшной аорты. Осложнения в периоперационном периоде отсутствовали. **Выводы.** Эндовазкулярная изоляция аневризмы брюшной аорты является эффективным методом лечения коморбидных пациентов, однако, при сочетанном поражении брахиоцефальных и коронарных артерий не исключает развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений, что требует мультидисциплинарного подхода при выборе безопасной стратегии лечения.

Ключевые слова: аневризма брюшной аорты, клинический случай, коронарное шунтирование, стентирование внутренней сонной артерии, эндовазкулярная изоляция аневризмы аорты.

Для цитирования: Кудаев Ю.А., Чернявский М.А., Чуев Д.В., Чернов А.В., Лоховинина Н.Л., Абесадзе И.Т., Алугишвили М.З., Кулешова Э.В., Панов А.В. Клинический случай эндовазкулярной изоляции аневризмы брюшной аорты у пациента с мультифокальным атеросклерозом. Трансляционная медицина. 2021;8(6):15-23. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-15-23.

////////////////////////////////////
**CLINICAL CASE OF ENDOVASCULAR REPAIR OF ABDOMINAL
AORTIC ANEURYSM IN PATIENT WITH MULTIFOCAL
ATHEROSCLEROSIS**

**Yuriy A. Kudaev, Mikhail A. Chernyavsky, Denis V. Chuev,
Artemiy V. Chernov, Natalya L. Lokhovinina, Inga T. Abesadze,
Marianna Z. Alugishvili, Elvira V. Kuleshova, Aleksey V. Panov**

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuri A. Kudaev,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kudaev51@mail.ru

Received 21 December 2021; accepted
28 December 2021.

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

Background. Until now, the issue of surgical treatment staging in patients with aortic pathology coexisting with coronary artery disease and atherosclerosis of the peripheral arteries remains controversial because of features of each clinical situation and association with the risk of periprocedural life-threatening complications (ruptured aortic aneurysm, myocardial infarction, stroke). **Objective.** Present a clinical case of successful treatment of a patient with an abdominal aortic aneurysm, clinically significant lesions of the coronary and carotid arteries. **Design and methods.** Diagnosis was carried out using computed tomography of the aorta with intravenous contrast. Instrumental examination included electrocardiography, echocardiography (EchoCG), ultrasound dopplerography of the BCA. Coronary angiography with BCA angiography was also performed. **Results.** Clinical diagnosis is an ischemic heart disease, angina pectoris III FC, chronic heart failure II FC and atherosclerosis of the aorta. Aneurysm of the abdominal aorta (diameter 96 mm), stenosing atherosclerosis of the BCA, PVCA stenosis 80 % and occlusion of the LVCA were observed. Patient had hypertension stage III and risk of CVE 4. Firstly, the patient was underwent stenting of the right internal carotid artery, than coronary artery bypass grafting and on the last stage he was performed — endovascular aortic repair. There were no complications in the perioperative period. **Conclusions.** Endovascular repair of abdominal aortic aneurysm is an effective method of treating patients with comorbid conditions. However, it is possible the development of fatal cardiovascular complications in patients with combined atherosclerotic lesions of brachiocephalic and coronary arteries that is why they are required a multidisciplinary approach for choosing a safe treatment strategy.

Key words: abdominal aortic aneurysm, carotid artery stenting, clinical case, coronary artery bypass grafting, endovascular aortic repair.

For citation: Kudaev YuA, Chernyavskiy MA, Chuev DV, Chernov AV, Lokhovinina NL, Abesadze IT, Alugishvili MZ, Kuleshova EV, Panov AV. Clinical case of endovascular repair of abdominal aortic aneurysm in patient with multifocal atherosclerosis. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021; 8(6):15-23. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-15-23.

Список сокращений

АБА — аневризма брюшной аорты; БЦА — брахиоцефальные артерии; ВСА — внутренняя сонная артерия; ЕОК — Европейское общество кардиологов; ЕОСХ — Европейское общество сосудистых хирургов; ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; КАГ — коронароангиография; КТ — компьютерная томография; КШ — коронарное шунтирование; МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации; ОА — огибающая артерия; ОБА — общая бедренная артерия; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОПА — общая подвздошная артерия; ОСА — общая сонная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ПМЖА — передняя межжелудочковая артерия; ССС — сердечно-сосудистые события; УЗДГ — ультразвуковая доплерография; ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Мультифокальный атеросклероз, несмотря на достижения современной сосудистой хирургии в лечении сердечно-сосудистой патологии, остается значимой социально-экономической проблемой. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и цереброваскулярные заболевания остаются ведущими причинами смертности в мире [1]. В России сердечно-сосудистые заболевания ежегодно становятся причиной более 1 млн летальных исходов [2]. Следует отметить, что не менее значимым клиническим проявлением атеросклероза является поражение аорты, приводящее к образованию аневризм [3]. По данным популяционных скрининговых исследований, распространенность аневризм брюшной аорты (АБА) варьирует от 0,7 до 2,2 % у женщин и возрастает до 8,9 % у мужчин [4, 5]. Ежегодный риск разрыва при диаметре аневризмы от 50 до 60 мм составляет 10 % и превышает 20 % при диаметре более 60 мм [6].

По данным Европейского общества кардиологов (ЕОК), у больных ИБС частота сопутствующего поражения каротидных артерий и артерий нижних конечностей достигает 9 % и 16 % соответственно. При стенозах внутренней сонной артерии (ВСА) более 70 % вероятность ИБС составляет 39–61%. В то же время у пациентов с поражением артерий нижних конечностей сочетанное поражение каротидных и коронарных артерий составляет 14–19% и 25–70% соответственно [7]. В исследовании, проведенном Алекином Б. Г. с соавторами, показано, что у 79,9 % больных с атеросклерозом аорты и периферических артерий, которым предстоит выполнение сосудистых операций,

выявляется поражение коронарного русла, при этом более 50 % из них нуждаются в реваскуляризации миокарда [8]. По данным систематического обследования 3,6 млн человек на предмет выявления ИБС, АБА и заболеваний артерий нижних конечностей (ЗАНК), с возрастом увеличивается число пациентов с поражением двух и более артериальных бассейнов с 0,04 % в группе от 40 до 50 лет до 3,6 % в группе старше 80 лет [9]. При этом мультифокальный атеросклероз всегда ассоциируется с ухудшением клинических исходов. По данным регистра REACH, частота развития тяжелых атеротромботических осложнений в течение 1 года наблюдения составила 9,87 % у больных с атеросклерозом БЦА, 13,04 % — при поражении коронарных артерий и 17,44 % — при ЗАНК. При этом количество ишемических событий возрастало до 21,14 % у больных с поражением двух сосудистых бассейнов и до 26,27 % — при поражении трех бассейнов [10]. Несмотря на то что пациенты с мультифокальным атеросклерозом ежедневно встречаются в клинической практике, данных о лечении у них ИБС в сочетании с поражением аорты и периферических артерий недостаточно.

Вместе с тем хирургические вмешательства являются триггерами больших сердечно-сосудистых событий (ССС). Ретроспективный анализ более 10 млн госпитализаций по поводу некардиальной хирургии, к которой относятся и сосудистые операции, показал, что общая частота периоперационных фатальных осложнений, инфаркта миокарда (ИМ) и ОНМК достигает 3 % [11]. Сосудистые хирургические вмешательства, согласно рекомендациям ЕОК, относятся к категории среднего и высокого кардиального риска, при которых риск развития ИМ либо смерти от сердечно-сосудистой патологии в течение 30 дней после операции, вне зависимости от наличия сопутствующей патологии, составляет 1–5 % и более 5 % соответственно [12]. Основным периоперационным осложнением, сопровождающимся высокой летальностью — 15–25%, является ИМ [13]. Отмечено, что у пациентов с сопутствующей ИБС после проведения сосудистых операций частота кардиальных событий возрастает с 3 до 8,5 % [14]. При открытых хирургических вмешательствах по поводу АБА у больных ИБС частота ранних периоперационных ССС достигает 9 %, при этом в отдаленном периоде наличие ИБС снижает выживаемость до 34 % и увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений до 61 %, по сравнению с больными без ИБС, у которых эти показатели составляют 59 % и 15 % соответственно [15]. По данным исследования DREAM, комбинированная частота леталь-

ных исходов и тяжелых осложнений в течение 30 дней после открытых реконструкций составила — 18,1 %, а после эндопротезирования — 4,7 % [16].

Таким образом, основными задачами при лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом являются точная диагностика поражений всех сосудистых бассейнов до вмешательства и определение оптимальной стратегии хирургического лечения.

Целью описания клинического случая является демонстрация необходимости применения мультидисциплинарного подхода и возможности этапного оказания высокотехнологичной медицинской помощи одной из наиболее тяжелых категорий больных в условиях современных специализированных сосудистых центров.

Клинический случай

Пациент А., 68 лет, госпитализирован в клинику сосудистой хирургии НМИЦ им. В. А. Алмазова для хирургического лечения АБА. Больной с сердечно-сосудистой коморбидностью — гипертонической болезнью, ИБС, асимптомной окклюзией левой ВСА. Стаж курения — 35 лет, индекс курения — 35. Из анамнеза известно, что пять месяцев назад на фоне физической нагрузки возникла интенсивная жгучая боль в животе и пояснице, слабость, в связи с чем бригадой скорой медицинской помощи доставлен в больницу по месту жительства, где при обследовании верифицирована АБА и принято решение об экстренном аорто-бедренном бифуркационном протезировании. Выполнена лапаротомия, однако, решением консилиума пациент признан неоперабельным по техническим причинам (выраженный воспалительный процесс, высокий риск перфорации двенадцатиперстной кишки и аорты при выделении шейки аневризмы). При выписке рекомендовано хирургическое лечение АБА в условиях специализированного сосудистого центра.

При поступлении жалобы на наличие пульсирующего образования и боли жгучего характера в нижней половине живота с иррадиацией в поясницу, давящие боли за грудиной и одышку при ходьбе на расстояние 200 м, купирующиеся в покое или приемом нитратов. По данным компьютерной томографии (КТ) аорты с внутривенным контрастированием, выполненной при поступлении в клинику, — веретенообразная АБА диаметром 96 мм (рис. 1). В связи с необходимостью повторного доступа, анатомией аневризмы и крайне высоким риском периоперационных осложнений, принято решение об эндопротезировании брюшной аорты.



Рис. 1. КТ-аортография при поступлении, аксиальная проекция

Figure 1. CT aortography on admission, axial view

Перед операцией проведено инструментальное обследование, включающее электрокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) БЦА. По данным УЗДГ БЦА — окклюзия левой ВСА, стеноз проксимальной трети правой ВСА 85 %; ЭхоКГ — фракция выброса левого желудочка 62 % (по Симпсону), зон нарушения локальной сократимости и значимой клапанной патологии не выявлено. Учитывая наличие значимого стеноза правой ВСА с контрлатеральной окклюзией, клиники стенокардии III функционального класса, невозможность выполнить стресс-тест (АБА диаметром 96 мм), мультидисциплинарной командой определены показания к проведению коронароангиографии (КАГ) с ангиографией БЦА. По результатам КАГ выявлены эксцентричный стеноз ствола левой коронарной артерии в дистальной трети 80 %, хроническая окклюзия передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) от устья, стеноз огибающей артерии (ОА) в проксимальной трети 80 %, диффузные изменения правой коронарной артерии (ПКА) с максимальным стенозированием до 75 % (рис. 2, а, б). Данные ангиографии сонных артерий подтвердили наличие хронической окклюзии левой ВСА и 80 % стеноза в проксимальной трети правой ВСА (рис. 3, а, б).

Клинический диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения III ФК. Хроническая сердечная недостаточность II ФК. Атеросклероз аорты. Аневризма брюшного отдела аорты (диаметр 96 мм). Стенозирующий атеросклероз БЦА. Стеноз ПЛВСА 80 %. Окклюзия ЛВСА. Гипертоническая болезнь III стадии, риск ССО 4.

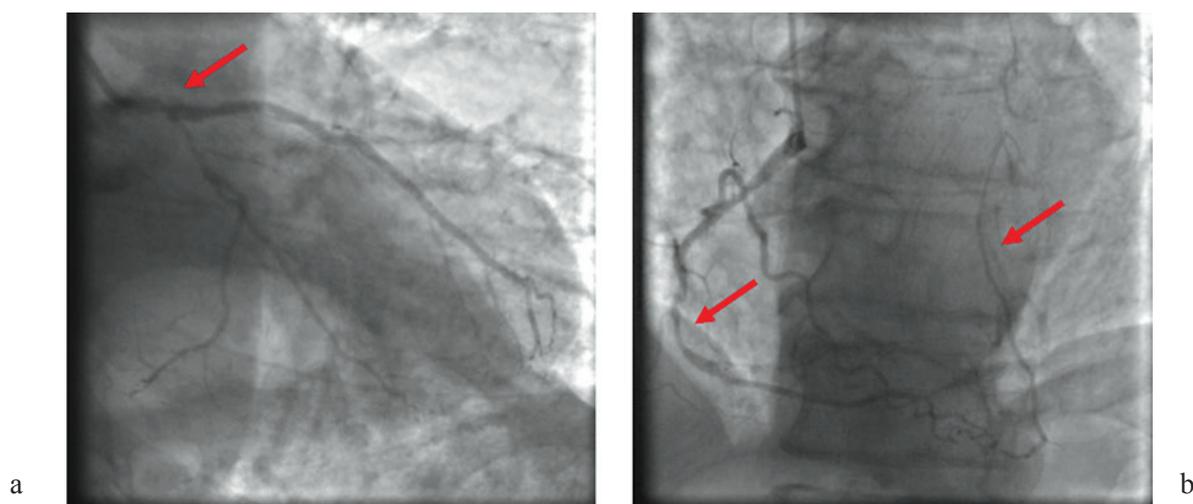


Рис. 2. КАГ. Стеноз ствола левой коронарной артерии, стеноз устья ОА (а), диффузно измененная, стенозированная ПКА, хроническая окклюзия ПМЖА (заполняется из бассейна ПКА) (b) (указаны стрелками)

Figure 2. Coronary angiography. Stenosis of the trunk of the left coronary artery, stenosis of the mouth of the circumflex artery (a), diffusely altered, stenotic right coronary artery, chronic occlusion of the anterior interventricular artery (filled from the right coronary artery pool) (b) (indicated by arrows)

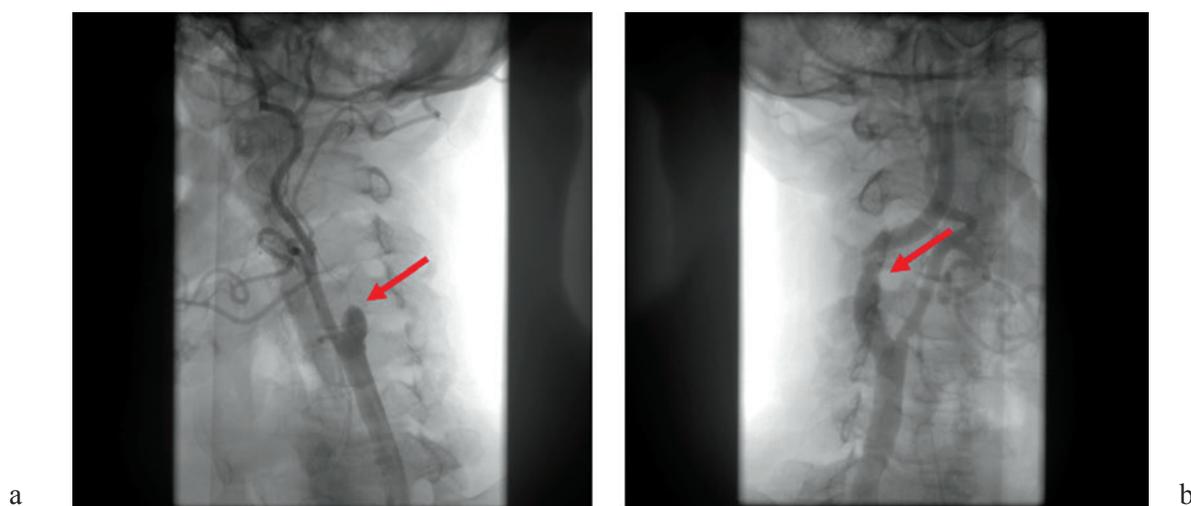


Рис. 3. Ангиография БЦА. Окклюзия левой ВСА (а) и значимый стеноз правой ВСА (b) (указано стрелкой)

Figure 3. Angiography of brachiocephalic arteries. Occlusion of the left internal carotid artery (a) and significant stenosis of the right internal carotid artery (b) (indicated by arrow)

Мультидисциплинарной командой, включающей кардиохирурга, ангиохирурга, кардиолога, невролога и анестезиолога, учитывая крайне высокие риски неврологических и кардиальных осложнений, принято решение об этапной стратегии хирургического лечения. Первый этап — стентирование

правой ВСА, второй этап — коронарное шунтирование (КШ) и третий этап — эндоваскулярная изоляция аневризмы аорты. От пациента было получено информированное согласие на лечение.

На третьи сутки после госпитализации пациенту выполнена баллонная ангиопластика со стентом

тированием правой ВСА. Под местной анестезией в ретроградном направлении пунктирована левая общая бедренная артерия (ОБА), по гидрофильному проводнику установлен интродьюсер 6F (110 см). К устью брахиоцефального ствола подведен диагностический катетер. Селективная катетеризация правой общей сонной артерии (ОСА). Ангиография: стеноз правой ВСА 80 %, дискретная атеросклеротическая бляшка с неровными контурами. По системе «проводник — диагностический катетер» интродьюсер подведен к бифуркации правой ОСА. Субкраниально проведена и раскрыта система защиты от дистальной эмболизации. В измененную область правой ВСА позиционирован и имплантирован саморасширяющийся нитиноловый стент 7x40 мм. Постдилатация баллонным катетером 4x20 мм. Контрольная ангиография: стент раскрыт до номинального диаметра, признаков диссекции и тромбоза нет (рис. 4). Система защиты удалена. Удалены инструменты из сосудистого русла. Периоперационный период без осложнений.



Рис. 4. Контрольная ангиография после стентирования правой ВСА

Figure 4. Control angiography after stenting of the right internal carotid artery

Через четыре дня после стентирования правой ВСА выполнено маммарокоронарное шунтирование ПМЖА, аутовенозное аортокоронарное шунтирование ОА и ПКА в условиях экстракорпорального кровообращения и кровяной гипотермической кардиopleгии. Течение послеоперационного периода без осложнений, заживление ран первичным натяжением.

После завершения двухнедельного периода реабилитации, проведенного в лечебно-реабилита-

ционном комплексе НМИЦ им. В. А. Алмазова, пациент регоспитализирован в клинику сосудистой хирургии для третьего этапа хирургического лечения. В условиях гибридной операционной пункционно, под местной анестезией выполнено эндопротезирование брюшной аорты. Доступом через правую лучевую артерию в брюшном отделе аорты позиционирован диагностический катетер. Пункция правой ОБА, установлен интродьюсер. По стандартной методике, доступом из правой ОБА в восходящий отдел аорты проведен супержесткий проводник. Дистальнее устья левой почечной артерии позиционирован и имплантирован бифуркационный модуль стент-графта. Контралатеральным доступом из левой ОБА выполнен «re-crossing» контралатеральной бранши стент-графта. Проведен сверхжесткий проводник до уровня восходящего отдела аорты, по которому в левую общую подвздошную артерию (ОПА) проведена и имплантирована контралатеральная бранша. Ипсилатеральная бранша стент-графта имплантирована в правую ОПА. Баллонным катетером выполнены постдилатации проксимальной части, а также обеих бранш стент-графта на всем протяжении. Пункционные отверстия закрыты специальными ушивающими устройствами. По результатам интраоперационной КТ-аортографии, проведение которой возможно благодаря современному техническому оснащению гибридной операционной, изолирующая часть короны стент-графта раскрыта от устья правой почечной артерии, кровоток по почечным артериям не скомпрометирован, поступление контрастного вещества за пределы стент-графта отсутствует (рис. 5, а, б). Послеоперационный период без осложнений. По данным контрольной КТ-аортографии перед выпиской из клиники: аневризма изолирована от кровотока, эндоликов не выявлено.

На пятые сутки после операции больной выписан на амбулаторное лечение. По результатам контрольных обследований: стент правой ВСА проходим, кровоток магистрального типа, АБА изолирована. Пациент продолжает амбулаторное наблюдение в поликлинике НМИЦ им. В. А. Алмазова.

Обсуждение

Одной из сложных задач в клинической практике остается лечение ИБС у пациентов с сочетанной патологией аорты и периферических артерий, госпитализированных для выполнения сосудистых операций. Важным моментом является диагностика поражений всех артериальных бассейнов с целью определения оптимальной тактики хирургического лечения. Установлено, что этап-

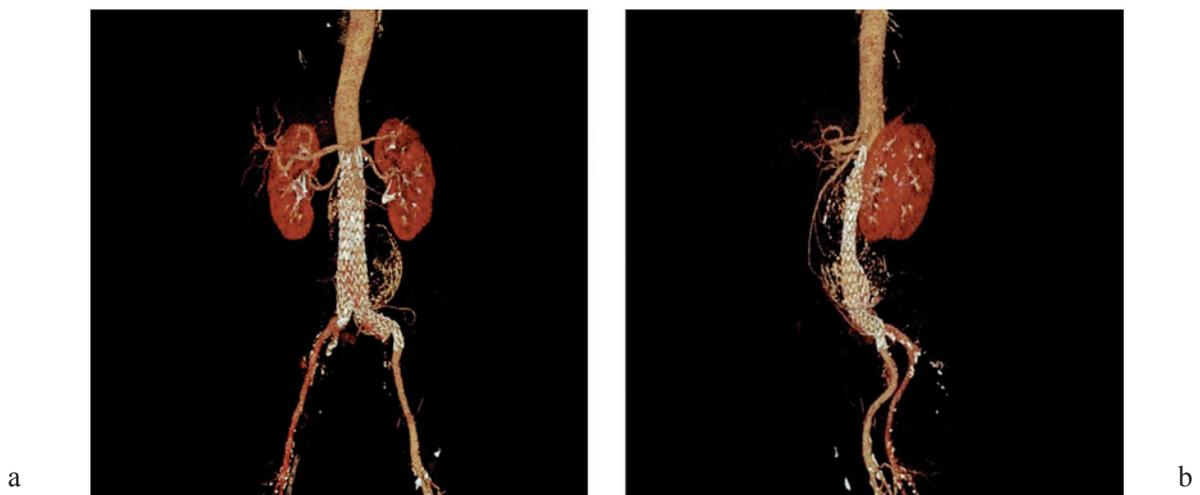


Рис. 5. 3D-реконструкция интраоперационной КТ-аортографии. Вид спереди (а), сбоку (b)

Figure 5. 3D reconstruction of intraoperative CT aortography. Front view (a), side view (b)

ная коррекция поражений сосудистых бассейнов у пациентов с мультифокальным атеросклерозом является более безопасной и эффективной стратегией лечения по сравнению с одномоментными вмешательствами [17]. В данном клиническом случае этапность хирургического лечения основывалась на клинических рекомендациях Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ), ЕОК и Европейского общества сосудистых хирургов (ЕОСХ). Для минимизации рисков неврологических и кардиальных периоперационных осложнений, улучшения клинических исходов операций в центре создана мультидисциплинарная команда с привлечением специалистов различных кардиоваскулярных профилей, способных совместно обоснованно принимать оптимальные решения.

Согласно рекомендациям ЕОК по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий 2017 года, пациентам, запланированным на КШ и не имеющим неврологической симптоматики, показано выполнение реваскуляризации каротидного бассейна при двусторонних стенозах сонных артерий или стенозе сонной артерии в сочетании с контрлатеральной окклюзией. При этом у больных высокого хирургического риска с ИБС и контрлатеральной окклюзией ВСА, по рекомендациям ЕОСХ 2019 года, стентирование каротидной артерии предпочтительнее, чем каротидная эндактерэктомия.

Несомненно, ведущей причиной ранней смертности после хирургического лечения АБА является ИБС. Согласно национальным рекомендациям

МЗ РФ, больным ИБС при выявлении гемодинамически значимого поражения коронарных артерий перед операцией по поводу АБА рекомендуется реваскуляризация миокарда. Выбор метода реваскуляризации коронарного русла основывался на рекомендациях ЕОК 2018 года — пациентам с многососудистым поражением и промежуточно-высоким индексом по шкале SYNTAX рекомендуется КШ.

Основными методами лечения АБА являются открытая операция — резекция аневризмы с ее протезированием и рентгенэндоваскулярный — имплантация стент-графта.

В нашем случае «сердечно-сосудистой командой», учитывая необходимость повторного доступа, анатомию аневризмы и высокий риск разрыва, принято решение об эндопротезировании аорты. Преимущества эндоваскулярного метода заключаются в использовании местной анестезии, минимизации хирургической агрессии, что ведет к уменьшению кровопотери, сокращению времени операции и длительности нахождения в реанимационном отделении, благодаря чему его применение рекомендовано у коморбидных пациентов с тяжелыми сердечно-легочными заболеваниями [18]. Короткий срок пребывания больного в стационаре и раннее возвращение к нормальной деятельности после эндопротезирования значительно улучшают качество их жизни, по сравнению с открытой хирургией.

Таким образом, выбранная в данном случае стратегия эндоваскулярной изоляции брюшной аорты после восстановления кровообращения

в сонных и коронарных артериях позволила безопасно провести операцию, минимизируя риски неврологических и кардиальных осложнений.

Практическая значимость и актуальность представленного клинического случая обусловлены отсутствием международных рандомизированных исследований и неопределенностью клинических рекомендаций по выбору оптимальной тактики лечения больных с сочетанным атеросклеротическим поражением аорты, каротидных и коронарных артерий. Внедрение инновационных технологий в сердечно-сосудистой хирургии дает возможность проведения быстрого и качественного этапного хирургического лечения пациентов с мультифокальным атеросклерозом с минимальными рисками периоперационных осложнений. Полученный нами опыт подчеркивает необходимость формирования в клиниках мультидисциплинарных команд, способных правильно оценить хирургический риск предстоящей операции, провести полноценное предоперационное обследование и обоснованно определить оптимальную стратегию лечения.

Выводы

1. У пациентов с мультифокальным атеросклерозом необходима подробная оценка всех артериальных бассейнов, даже при отсутствии выраженных клинических проявлений.

2. Выбор стратегии лечения больных с сочетанной патологией аорты, коронарных и периферических артерий должен определяться с использованием мультидисциплинарного подхода и основываться на современных клинических рекомендациях.

3. Современные технологии, применяемые в сердечно-сосудистой хирургии при лечении пациентов с мультифокальным атеросклерозом, позволяют безопасно проводить этапные хирургические вмешательства с минимальными рисками неврологических и кардиальных осложнений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № АААА-А20-120092490045-8 «Разработка методов снижения риска коронарных событий у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановом хирургическом вмешатель-

стве на периферических артериях и аорте». / The research was carried out within the state assignment of Ministry of Health of the Russian Federation (theme No. АААА-А20-120092490045-8) “Development of Methods to Reduce the Risk of Coronary Events in Coronary Heart Disease Patients with Elective Peripheral Artery and Aortic Surgery”.

Список литературы / References

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age sex specific all-cause and cause specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015; 385:117–171. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.
2. Oganov RG, Kontsevaya AV, Kalinina AM. Economic burden of cardiovascular disease in the Russian Federation. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2011; 10(4):4–9. In Russian [Оганов Р.Г., Концевая А.В., Калинина А.М. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10(4):4–9]. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-156-166.
3. Nichols M, Townsend N, Luengo-Fernandez R, et al., European Cardiovascular Disease Statistics, European Heart Network. (European Society of Cardiology, Sophia Antipolis). https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Pressmedia/pressreleases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf (2012)
4. Ashton HA, Buxton MJ, Day NE, et al. Multicentre Aneurysm Screening Study G. The Multicentre Aneurysm Screening Study (MASS) into the effect of abdominal aortic aneurysm screening on mortality in men: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360:1531–1539. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)11522-4.
5. Benson RA, Poole R, Murray S, et al. Screening results from a large United Kingdom abdominal aortic aneurysm screening center in the context of optimizing United Kingdom National abdominal aortic aneurysm Screening Programme protocols. *Journal of vascular surgery*. 2016; 63:301–304. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.08.091.
6. Powell JT, Brady AR, Brown LC, et al. The UK Small Aneurysm Trial Participants. Mortality results for randomised controlled trial of early elective surgery or ultrasonographic surveillance for small abdominal aortic aneurysms. *Lancet*. 1998; 352:1649–1655. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)10137-X.
7. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MLE, et al. ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018; 39(9):763–816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
8. Alekyan BG, Pokrovsky AV, Karapetyan NG, et al. A multidisciplinary approach in determining of prevalence of coronary artery disease and treatment strategies in patients with pathology of the aorta and peripheral arteries.

- Russ J Cardiol. 2019; 24(8):8–16. In Russian [Алекян Б.Г., Покровский А.В., Карапетян Н.Г. и др. Мультидисциплинарный подход в определении частоты выявления ишемической болезни сердца и стратегии лечения у пациентов с патологией аорты и периферических артерий. Российский кардиологический журнал. 2019; 24(8):8–16]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-8-8-16.
9. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61:1736–1743. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.054.
10. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2007; 297(11): 1197–1206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197.
11. Smilowitz NR, Gupta N, Ramakrishna H, et al. Perioperative major adverse cardiovascular and cerebrovascular events associated with noncardiac surgery. *JAMA Cardiol*. 2017; 2(2):181–187. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.4792.
12. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014; 35(35):2383–2431. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu282.
13. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet*. 2002; 359:1269–1275. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08265-X.
14. Mangano DT. Adverse outcomes after surgery in the year 2001—a continuing odyssey. *Anesthesiology*. 1998; 88(3):561–564. DOI: 10.1097/00000542-199803000-00001.
15. Roger VL, Ballard DJ, Hallett JW Jr, et al. Influence of coronary artery disease on morbidity and mortality after abdominal aortic aneurysmectomy: a population-based study, 1971–1987. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14:1245–1252. DOI: 10.1016/0735-1097(89)90423-3.
16. Blankensteijn JD, de Jong SE, Prinssen M, et al. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. Two-year outcomes after conventional or endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med*. 2005; 352(23):2398–2405. DOI: 10.1056/NEJMoa051255.
17. Chernyavsky AM, Karaskov AM, Mironenko SP, et al. Surgical correction of multifocal atherosclerosis. The Siberian Scientific Medical Journal. 2006; 2: 126–131. In Russian [Чернявский А.М., Караськов А.М., Мironenko С.П. и др. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза. Бюллетень СО РАМН. 2006; 2: 126–131].
18. Matsumura JS, Brewster DC, Makaroun MS, et al. A multicenter controlled clinical trial of open versus endovascular treatment of abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg*. 2003; 37:262–271. DOI: 10.1067/mva.2003.120.
- Информация об авторах:**
 Кудяев Юрий Анатольевич, врач–кардиолог отделения сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Чуев Денис Валерьевич, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Чернов Артемий Владимирович, заведующий отделением сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Лоховинина Наталья Львовна, старший научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Абесадзе Инга Тенгизовна, научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Алугишвили Марианна Захариевна, научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Кулешова Эльвира Владимировна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
 Панов Алексей Владимирович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, руководитель отдела ишемической болезни сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.
- Author information:**
 Yuriy A. Kudaev, Cardiologist of Vascular Surgery Department, Almazov National Research Centre;
 Mikhail A. Chernyavsky, MD, Dr. Sci., a Head of Vascular and Endovascular Surgery Department, Almazov National Medical Research Centre;
 Denis V. Chuev, Cardiovascular Surgeon of the Cardiovascular Surgery Department, Almazov National Medical Research Centre;
 Artemiy V. Chernov, Head of department of vascular and hybrid surgery, Almazov National Research Centre;
 Natalya L. Likhovinina, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;
 Inga T. Abesadze, MD, PhD, Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;
 Marianna Z. Alugishvili, MD, PhD, Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;
 Elvira V. Kuleshova, MD, PhD, Dr. Sci., Chief Researcher, Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre;
 Aleksey V. Panov, MD, PhD, Dr. Sci., Professor, Chief Researcher, Head of Department of Ischemic Heart Disease, Almazov National Medical Research Centre.

ЭНДОВАСКУЛЯРНАЯ ОККЛЮЗИЯ УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ. ОПЫТ ГОРОДСКОГО СТАЦИОНАРА

Гурьев В. В.¹, Власенко С. В.^{1,2}, Щербак С. Г.^{1,2}, Лазакович Д. Н.¹,
Хильчук А. А.^{1,2}, Агарков М. В.³, Семенюта В. В.⁴,
Воробьевский Д. А.¹, Гладышев Д. В.^{1,2}, Осадчий А. М.¹

Контактная информация:

Лазакович Дмитрий Николаевич,
СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»,
ул. Борисова, д. 9,
Санкт-Петербург, Россия, 197706.
E-mail: dim.lazackovich@yandex.ru

¹ Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40», Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Калининградской области «Гусевская центральная районная больница», Гусев, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

*Статья поступила в редакцию 26.12.2021
и принята к печати 30.12.2021.*

Резюме

Актуальность. Эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия (УЛП) с помощью устройства Watchman может рассматриваться как адекватная альтернатива приему оральных антикоагулянтов (ОАК) у пациентов высокого риска. **Цель.** Описать опыт эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия системой Watchman в условиях городского стационара, с точки зрения осуществимости и безопасности, а также оценить краткосрочную эффективность данной процедуры. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты, которым проводилась имплантация окклюзионного устройства Watchman с января 2016 года по ноябрь 2020 года. Эффективность определялась как способность имплантировать Watchman без сохранения остаточного тока. Безопасность оценивалась по частоте возникновения внутрибольничных и 45-дневных событий, включая инсульт, перикардальный выпот, большие кровотечения и миграцию устройства. **Результаты.** В исследование включено 22 пациента, средний возраст — 64 года; 10 мужчин и 12 женщин; которым выполнена имплантация окклюдерирующего устройства Watchman в УЛП. Показанием к имплантации являлось острое либо рецидивирующее желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе у 15 пациентов, кровоизлияние в мозг у 3 пациентов и низкий комплаенс к терапии у 4 пациентов. Успех процедуры составил 95 % [ДИ]: 77,3–100,0; эффективность составила 91 % [ДИ]: 71,0–98,7. По данным контрольной чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭХО-КГ), через 45 дней УЛП было выключено из кровотока у 21 из 22 пациентов. **Заключение.** Несмотря на более высокую частоту осложнений при окклюзии ушка ЛП, общий результат в отношении смертности от любых причин у пациентов с имплантированным окклюдером был ниже.

Ключевые слова: профилактика ишемического инсульта, ушко левого предсердия, фибрилляция предсердий, Watchman.

Для цитирования: Гурьев В.В., Власенко С.В., Щербак С.Г., Лазакович Д.Н., Хильчук А.А., Агарков М.В., Семенюта В.В., Воробьевский Д.А., Гладышев Д.В., Осадчий А.М. Эндovasкулярная окклюзия ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий. Опыт городского стационара. Трансляционная медицина. 2021;8(6):24-32. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-24-32.

ENDOVASCULAR OCCLUSION OF THE LEFT ATRIAL LAUD IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATIONS. EXPERIENCE OF CITY HOSPITAL

Valentin V. Guryev¹, Sergey V. Vlasenko^{1,2}, Sergei G. Shcherbak^{1,2}, Dmitriy N. Lazakovich¹, Anton A. Khilchuk^{1,2}, Maxim V. Agarkov³, Vyacheslav V. Semenyuta⁴, Dmitry A. Vorobyevsky¹, Dmitry V. Gladyshev^{1,2}, Andrey M. Osadchiy¹

Corresponding author:
Dmitriy N. Lazakovich,
City Hospital № 40,
Borisova str., 9, Saint Petersburg, Russia,
197706.
E-mail: dim.lazakovich@yandex.ru

¹ City Hospital № 40, Saint Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

³ Gusev Central District Hospital, Gusev, Russian Federation

⁴ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

Received 26 December 2021; accepted
30 December 2021.

Abstract

Background. Endovascular occlusion of the left atrial appendage (LAA) using the Watchman device may be considered an adequate alternative to oral anticoagulant (OAC) administration in high-risk patients. **Objective.** To describe our experience with Watchman endovascular occlusion of the left atrial appendage in a city hospital setting in terms of feasibility and safety, as well as assess the short-term efficacy of this procedure. **Design and methods.** The study included patients who underwent implantation of the Watchman occlusion device from January 2016 to November 2020. The effectiveness of the procedure was defined as the ability to implant the Watchman without maintaining residual current, safety was defined as the occurrence of nosocomial and 45-day events including stroke, pericardial effusion, major bleeding, and device migration. **Results.** The study included 22 patients: 10 men and 12 women, who underwent implantation of the Watchman occluding device in the LAA. The indication for implantation was a history of gastrointestinal bleeding in 15 patients, cerebral hemorrhage in 3 patients and low compliance to therapy in 4 patients. The success rate of the procedure was 95.7 %. According to control transesophageal echocardiography, after 45 days LAA was excluded from the bloodstream in 21 of 22 patients. **Conclusion.** Despite the higher complication rate of occlusion of the LAA compared to drug treatment, the overall mortality from any cause in patients with the implanted Watchman was lower.

Key words: atrial fibrillation, ischemic stroke prevention, left atrial appendage, Watchman.

For citation: Guryev VV, Vlasenko SV, Scherbak SG, Lazakovich DN, Khilchuk AA, Agarkov MV, Semenyuta VV, Vorob'evsky DA, Gladyshev DV, Osadchy AM. Endovascular occlusion of the left atrial laud in patients with atrial fibrillations. Experience of city hospital. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(6):24-32. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-24-32.

Список сокращений:

ЖКК — желудочно-кишечные кровотечения, ИИ — ишемический инсульт, МПП — межпредсердная перегородка, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, НОАК — новые оральные антикоагулянты, ОАК — оральные антикоагулянты, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОУ — окклюдизирующее устройство, ТП — трепетание предсердий, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЧП ЭХО-КГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭХО-КГ — эхокардиография.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто встречающийся тип устойчивой аритмии, распространенность которой оценивается в 6 млн человек среди населения европейских стран [1]. Поскольку ФП характерна в основном для пациентов пожилого и старческого возраста, ожидается, что распространенность этой патологии будет расти параллельно с увеличением возраста населения, с прогнозируемым ростом заболеваемости вдвое в следующие 50 лет [1, 2].

Ишемический инсульт (ИИ) является наиболее серьезным осложнением течения ФП. Около 20–30 % инсультов ассоциировано с ФП, и еще больше случаев может быть обусловлено ранее не диагностированной, субклинической формой ФП. ИИ ежегодно встречается у 5 % пациентов, не получавших терапию антикоагулянтами, с увеличением частоты с 1–5 % у лиц в возрасте 50–59 лет и до 23,5 % у лиц в возрасте 80–89 лет [3]. Многочисленные рандомизированные исследования показали, что прием новых оральных антикоагулянтов (НОАК) или варфарина является наиболее эффективной терапией, в сравнении с использованием монотерапии аспирином или комбинации аспирин + клопидогрел [4, 5]. Однако, несмотря на эффективность фармакотерапии, сложные лекарственные взаимодействия, плохое соблюдение пациентом режима лечения, риск кровотечения, особенно у пациентов с нарушением функции печени или почек, ограничивают их клиническое использование у отдельных групп пациентов [6].

По данным международных исследований, изучавших материалы аутопсии и данных эхокардиографии, было продемонстрировано, что более чем в 90 % случаев, у пациентов с неклапанной ФП и недавним эмболическим событием, источником тромбоэмболии является ушко левого предсердия (УЛП) [7, 8]. Использование окклюдизирующего устройства (ОУ) сопоставимо по эффективности и профилактике ИИ, в сравнении с терапией ОАК.

Пилотные исследования показали приемлемое соотношение риска и пользы для ОУ в сравнении с терапией ОАК [9–13]. Рандомизированное клиническое исследование PROTECT-AF предоставило первые доказательства того, что стратегия эндоваскулярной окклюзии УЛП с использованием устройства Watchman (Boston Scientific, Natick, MA, USA) не уступает проводимой антикоагуляционной терапии варфарином по комбинированной конечной точке, которая включает в себя ИИ, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и системную эмболию у пациентов с неклапанной ФП [14, 15, 16].

Целью этого исследования было описать наш опыт эндоваскулярной окклюзии УЛП системой Watchman (Boston Scientific, Natick, MA, USA) в условиях городского стационара с точки зрения осуществимости и безопасности, а также оценить краткосрочную эффективность данной процедуры и обсудить перспективы улучшения отбора пациентов и устройств.

Материалы и методы

Отбор пациентов осуществлялся с амбулаторного приема, а также при госпитализации в кардиологические, неврологические (острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК)) редко гастроэнтерологические/хирургические (язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК)) отделения стационара. Учитывая текущие рекомендации, данная методика показана пациентам с ФП при невозможности приема ОАК при высоком риске системных артериальных тромбоэмболий и высоком риске кровотечений. С учетом появления НОАК и жестких критериев отбора поиск пациентов порой был затруднен. Также среди пациентов, отобранных на операцию, у двух в анамнезе ранее был выявлен тромб УЛП, который был полностью успешно лизирован на фоне приема варфарина в течение 1–3 месяцев. Важно отметить, что ежегодно в условиях многопрофильного стационара в среднем с диагнозом ФП, трепетание предсердий (ТП) (МКБ 10, I-48) узкими специалистами (сердечно-сосудистый хирург, врач – рентген-хирург, кардиолог) консультируются около 400 пациентов, при этом на операцию для эндоваскулярной имплантации окклюдера УЛП могут быть отобраны не более 3–5 пациентов (0,75–1,25 %).

Отбор осуществлялся по следующим критериям:

- наличие крупных кровотечений в анамнезе при приеме ОАК;
- наличие противопоказаний к длительной терапии ОАК (хроническая почечная либо печеночная

недостаточность, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки);

- высокий риск развития тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc (2 балла и более);
- высокий риск развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (3 балла и более);
- низкий комплаенс либо нежелание принимать ОАК.

Противопоказаниями к имплантации ОУ являлись: стеноз митрального клапана, наличие

тромботических масс в УЛП, наличие у пациента окклюдера межпредсердной перегородки (МПП), острый воспалительный процесс.

Перед операцией по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧП ЭХО-КГ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) сердца, оценивались анатомические особенности УЛП, расположение, форма, размер устья левого предсердия, на основании которых проводили подбор оптимального устройства и его размер, систему доставки, также исключался/подтверждался тромб УЛП.

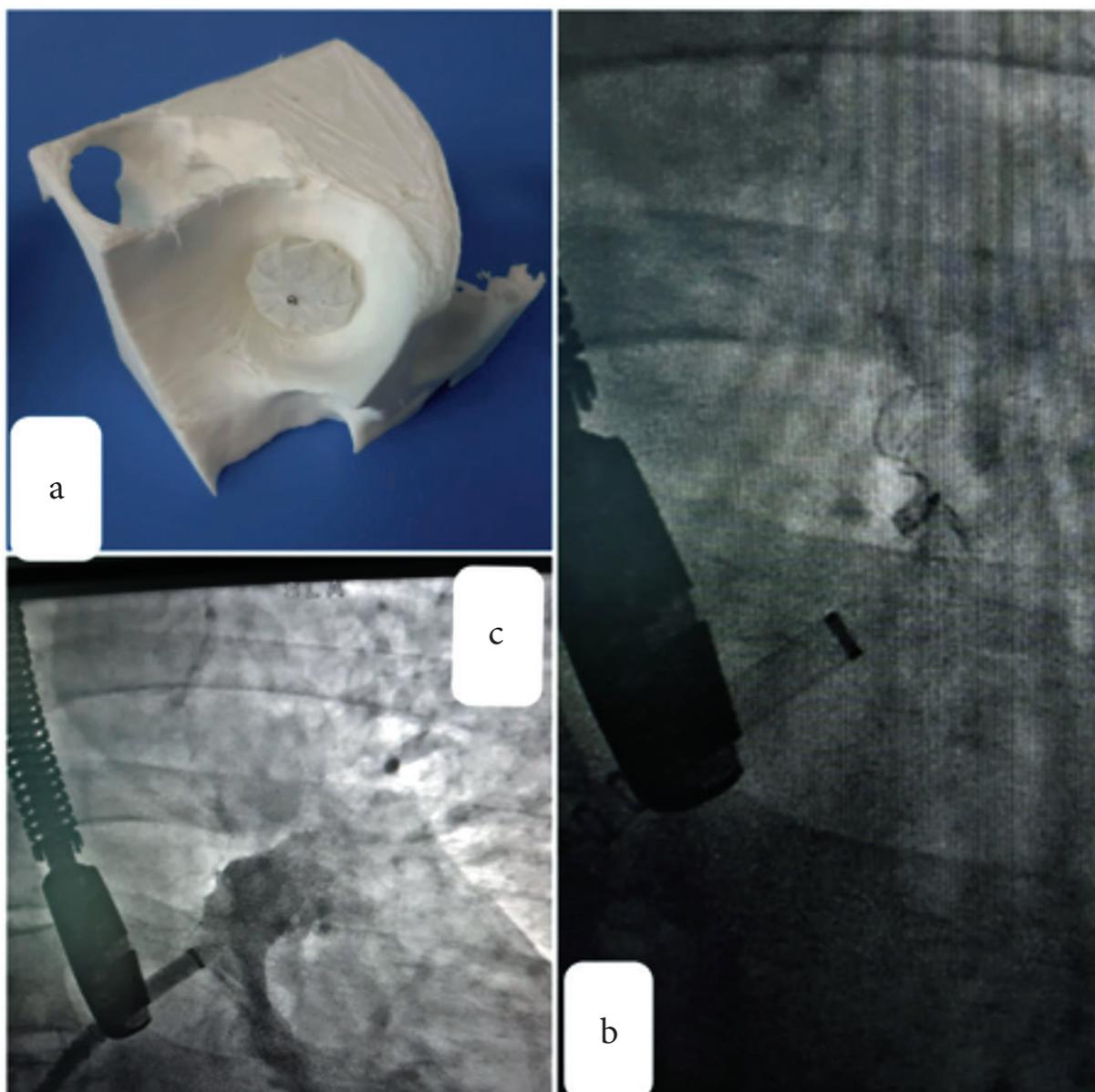


Рис. 1. а) 3D модель устья УЛП; б), с) Этапы имплантации окклюдера в УЛП (б — заведение системы доставки с последующим отсоединением, с — контроль ОУ в УЛП)

Figure 1. a) 3D model of the mouth of the LAA; b), c) Stages of implantation of the occluder in the LAA (b — introduction of the delivery system with subsequent disconnection, c — control of the OS in the LAA)

Успех процедуры оценивался как доля успешных имплантаций ОУ. Эффективность определялась процентом оптимально имплантированных устройств после процедуры, через 45 дней, и отсутствием или сохранением минимального потока вокруг ОУ (остаточный поток ≤ 5 мм), который оценивался по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ).

Безопасность процедуры оценивалась по частоте возникновения внутрибольничных событий: перикардального выпота, эмболизации ОУ, больших кровотечений и инсультов.

Результаты

С 2016 года по 2020 год было выполнено 22 имплантации ОУ Watchman. Среди пациентов преобладали женщины (54 % — 12 человек). Средний возраст — 64 года (диапазон минимум/максимум: 54–76 лет). Показанием к имплантации ОУ у 18 пациентов (81 %) являлся высокий риск развития геморрагических осложнений по шкале HAS-BLED (4 балла и более). У 4 пациентов (18 %) причиной имплантации Watchman являлся низкий комплаенс и нежелание принимать ОАК. Во всех случаях окклюзию УЛП выполняли в рентген-операционной под флюороскопическим и ЧП ЭХО-КГ контролем. Операция выполнялась под комбинированной анестезией. Доступ осуществлялся по стандартной методике путем однократной пункции общей бедренной вены без использования катетера в коронарный синус. Для транссептальной пункции использовалась игла BRK-1 и интродьюсер для транссептальной пункции. Под контролем Rg-скопии и ЧП ЭХО-КГ по стандартной методике интродьюсер с транссептальной иглой продвигался (спускался) из верхней полой вены (два «скачка» или «кивка») вниз до мембранозной части МПП, и далее выполнялась пункция МПП в мембранозной части центрально или спереди сверху (наиболее удобная позиция для проведения инструмента в устье ушка ЛП). Последовательно менялись проводники и интродьюсеры, проводилась ангиография УЛП с последующим заведением системы доставки, имплантацией окклюдера в УЛП, отсоединением системы доставки и контролем ОУ в УЛП (рис. 1 б, с).

Размер устройства подбирался на 20–30 % больше диаметра УЛП, у некоторых пациентов (3 пациента) на предоперационном этапе выполнялась МСКТ сердца с контрастированием, и далее распечатывались 3D модели устья УЛП с целью подбора размера ОУ, нужного инструмента; важно отметить, что диаметр ОУ совпал у всех пациентов (рис. 1 а). Характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Медиана по шкале CHA2DS2-VASc составила 5 баллов, что указывает на высокий риск инсульта. Наиболее часто встречающейся характеристикой шкалы CHA2DS2-VASc являлась гипертоническая болезнь (22 пациента — 100 %).

Показания для прекращения приема НОАК продемонстрированы в таблице 2. Ими явились сильные кровотечения у 15 пациентов (68 %), необходимость тройной антитромботической терапии после успешного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) по поводу ИБС у 7 пациентов (32 %).

Медиана по шкале HAS-BLED составила 5 баллов, что указывает на высокий риск кровотечения. НОАК были отменены на момент процедуры у 16 пациентов (73 %). Дозировка была уменьшена у 3 пациентов (14 %) и была заменена низкими дозами гепарина также у 3 пациентов (14 %).

Размер имплантированного устройства соответствовал заранее определенному размеру у 20 пациентов (91 %) и отклонился от заранее определенного размера у 2 пациентов (9 %). Повторный «захват» устройства при имплантации потребовался у 7 пациентов (32 %). У одного пациента (4,5 %) имплантация ОУ осложнилась дислокацией системы доставки в полость перикарда.

Процедура была успешной у 21 пациента (95 %, 95 % [ДИ]: 77–100) и эффективна у 20 пациентов (91 %, 95 % [ДИ]: 71–99). Средний размер Watchman составлял 27 мм (диапазон минимум/максимум: 21–33 мм). Двум пациентам ($n = 2$ — 9,09 %) был имплантирован ОУ размером 21 мм; 4 пациента (18,1 %) получили размер 24 мм; 10 пациентам (45,4 %) имплантированы ОУ размером 27 мм; пяти (22,7 %) — установлены ОУ диаметром 30 мм; одному пациенту (4,5 %) имплантирован протез диаметром 33 мм.

Компрессия устройства была оценена у всех пациентов; она считалась оптимальной у 10 пациентов (46 %), субоптимальной — у шести (27 %) и чрезмерной — у шести пациентов (27 %). Отношение максимального диаметра к максимальной длине УЛП было оптимальным у 18 пациентов (82 %). Остаточный поток был обнаружен у двух пациентов (9 %) с избыточной компрессией.

Обсуждения

Результаты нашего исследования подтверждают успех (95,4 %), эффективность (95,4 %) и безопасность (91 %) процедуры имплантации ОУ Watchman, однако, для наиболее успешного проведения процедуры необходим более детальный анализ формы и размеров УЛП перед ее выполнением. EWOLUTION — это крупнейший проспективный реестр Watchman, и единственное

Таблица 1. Характеристики пациентов по гендерно-возрастным параметрам, получаемой терапии и сопутствующей патологии

Table 1. Characteristics of patients by gender and age parameters, received therapy, and comorbidities

Средний возраст		64
Мужской пол		10 (46 %)
Картина фибрилляции предсердий	Постоянная форма	13
	Пароксизмальная форма	9
CHA2DS2-VASc score	3	3
	4	6
	5	7
	6	4
	9	2
Застойная сердечная недостаточность		11 (50 %)
Гипертоническая болезнь		22 (100 %)
Сахарный диабет		9 (41 %)
Ишемический инсульт в анамнезе		8 (36,3 %)
Возраст старше 74 лет		10 (46 %)
Терапия оральными антикоагулянтами до имплантации	Без терапии оральными антикоагулянтами	3 (13 %)
	Низкие дозы новых оральные антикоагулянтов	15 (68 %)
	Высокие дозы новых оральные антикоагулянтов	4 (18 %)
	Низкие дозы низкомолекулярного гепарина	0

на сегодня исследование, в котором представлены результаты последующего наблюдения окклюдера в течение года. Согласно данным реестра, успешная имплантация устройства наблюдалась у 98,8 % пациентов, при этом в последующем только у 0,30 % пациентов развился ИИ.

В нашем исследовании медицинские показания для окклюзии УЛП соответствовали рекомендациям европейских экспертов. Европейское общество кардиологов опубликовало обновленные рекомендации по ведению пациентов с ФП [17] и присвоило методу имплантации ОУ класс Ib, с уровнем доказательности B, для пациентов с высоким риском инсульта и противопоказаниями к длительному приему ОАК, однако, исходно часто были пациенты, которым имплантировали ОУ только лишь с высоким риском развития ИИ [18]. Тем не менее, доказательств эффективности и безопасности в на-

стоящее время недостаточно, чтобы рекомендовать этот подход для любых пациентов, кроме тех, которым противопоказана долгосрочная терапия ОАК.

У всех пациентов окклюзия УЛП была выполнена квалифицированным оператором, который владеет техникой транссептальной пункции и перикардиоцентезом. Серьезный перикардальный выпот (определяемый как необходимость чрескожного или хирургического дренажа) наблюдался у 4,8 % пациентов, частота выпотевания снижалась с увеличением опыта оператора. Исследования PREVAIL и PROTECT-AF также продемонстрировали улучшение конечной точки безопасности [19]. Все 7-дневные осложнения, связанные с процедурой (перфорация сердца, перикардальный выпот, тампонада, ИИ, эмболизация устройства и другие сосудистые осложнения), снизились с 8,7 % в исследовании PROTECT-AF и до 4,2 % в исследовании PREVAIL (P = 0,004).

Таблица 2. Причины прекращения приема НОАК у пациентов

Table 2. Reasons for discontinuation of new oral anticoagulants in patients

Острое желудочно-кишечное кровотечение	5 (23 %)	
Рецидивирующее желудочно-кишечное кровотечение	10 (46 %)	
Церебральное кровотечение	3 (14 %)	
HAS-BLED	< 3	2 (9 %)
	4	4 (18 %)
	5	11 (50 %)
	6	3 (14 %)
Нарушение функции почек	6 (27,2 %)	
Нарушение функции печени	0	
Возраст старше 64 лет	14 (63 %)	
Длительная терапия аспирином	20 (91 %)	

ИИ по любой причине или системная эмболия, по данным наших результатов, произошла у одного пациента (4,5 %), что согласуется с показателями исследования PROTÉGÉ-AF (2,3 % в год). Также при 45-дневном наблюдении пациенты без значительной утечки смогли прекратить прием варфарина [14].

Заключение

Исходя из выполненной работы и полученных результатов, важно отметить, что поиск пациентов с фибрилляцией предсердий и показанием к имплантации ОУ порой вызывает определенные сложности (0,75–1,5 % пациентов, которые в этом нуждаются). Постоянная терапия антикоагулянтами не исключает формирование тромба УЛП.

Частота развития осложнений в нашей клинике согласуется с данными мировой литературы и составляет не более 3,2 % на основании 22 выполненных процедур в течение четырех лет. Имплантация ОУ является адекватной альтернативой терапии ОАК в долгосрочной перспективе.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Авторы выражают слова благодарности заведующему отделением КТ Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, врачу-рентгенологу, к.м.н.

Менькову Игорю Анатольевичу за помощь и предоперационную подготовку пациентов.

Список литературы / References

1. Stewart S, Hart CL, Hole DJ, et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*. 2001; 86(5):516–521. DOI: 10.1136/heart.86.5.516.
2. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications for the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006; 114(2):119–125. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140.
- 3.loyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP et al. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004;110(9):1042–1046. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140263.20897.42.
4. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med*. 2007; 146(12):857–867. DOI: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007.
5. Gage BF, Boechler M, Doggette AL, et al. Adverse outcomes and predictors of underuse of antithrombotic therapy in medicare beneficiaries with chronic atrial fibrillation. *Stroke*. 2000; 31(4):822–827. DOI: 10.1161/01.str.31.4.822.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014; 383(9921):955–962. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
7. Aberg H. Atrial fibrillation. I. A study of atrial thrombosis and systemic embolism in a necropsy material. *Acta Med Scand*. 1969; 185(5):373–379.
8. Stoddard MF, Dawkins PR, Prince CR, et al. Left atrial appendage thrombus is not uncommon in patients

with acute atrial fibrillation and a recent embolic event: a transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(2):452–459. DOI: 10.1016/0735-1097(94)00396-8.

9. Fountain RB, Holmes DR, Chandrasekaran K, et al. The PROTECT AF (WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic PROTECTION in Patients with Atrial Fibrillation) trial. *Am Heart J.* 2006; 151(5):956–961. DOI: 10.1016/j.ahj.2006.02.005.

10. Hanna IR, Kolm P, Martin R, et al. Left atrial structure and function after percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO): six-month echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43(10):1868–1872. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.12.050.

11. Ostermayer SH, Reisman M, Kramer PH, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion (PLAATO system) to prevent stroke in high-risk patients with non-rheumatic atrial fibrillation: results from the international multi-center feasibility trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(1):9–14. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.03.042.

12. Sick PB, Schuler G, Hauptmann KE, et al. Initial worldwide experience with the WATCHMAN left atrial appendage system for stroke prevention in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 49(13):1490–5. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.035.

13. Sievert H, Lesh MD, Trepels T, et al. Percutaneous left atrial appendage transcatheter occlusion to prevent stroke in high-risk patients with atrial fibrillation: early clinical experience. *Circulation.* 2002; 105(16):1887–9. DOI: 10.1161/01.cir.0000015698.54752.6d.

14. Holmes DR, Reddy VY, Turi ZG, et al. Percutaneous closure of the left atrial appendage versus warfarin therapy for prevention of stroke in patients with atrial fibrillation: a randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2009; 374(9689):534–542. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61343-X.

15. Reddy VY, Doshi SK, Sievert H, et al. Percutaneous left atrial appendage closure for stroke prophylaxis in patients with atrial fibrillation: 2.3-Year Follow-up of the PROTECT AF (Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation) Trial. *Circulation.* 2013; 127(6):720–729. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114389.

16. Lewalter T, Ibrahim R, Albers B, et al. An update and current expert opinions on percutaneous left atrial appendage occlusion for stroke prevention in atrial fibrillation. *Europace.* 2013; 15(5):652–656. DOI: 10.1093/europace/eut043.

17. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021; 42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

18. Osadchy AM, Agarkov MV, Vlasenko SV, et al. Left atrial appendage occluder implantation for prevention of systemic embolism. First experience in the north-west region. *Translational Medicine.* 2016; 3(3):59–66. In Russian [Осадчий А.М., Агарков М.В., Власенко С.В. и др. Имплантация окклюдера ушка левого предсердия для профилактики системных эмболий. Первый опыт в Северо-Западном регионе. Трансляционная медицина. 2016; 3(3):59–66.] DOI: 10.18705/2311-4495-2016-3-3-59-66.

19. Holmes DR Jr, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64(1):1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.029.

Информация об авторах:

Гурьев Валентин Валерьевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»;

Власенко Сергей Васильевич, к.м.н., заведующий отделением РХМДиЛ СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», доцент кафедры последипломного медицинского образования медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ;

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой последипломного медицинского образования медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»;

Лазакевич Дмитрий Николаевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»;

Хильчук Антон Андреевич, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», ассистент кафедры последипломного медицинского образования медицинского факультета ФГБОУ ВО СПбГУ;

Агарков Максим Васильевич, главный внештатный специалист Калининградской области, заведующий рентгенхирургическим отделением РСЦ ГБУЗ Калининградской области «Гусевская центральная районная больница»;

Семенюта Вячеслав Владимирович, врач – сердечно-сосудистый хирург, ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава России;

Воробьевский Дмитрий Александрович, врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»;

Гладышев Дмитрий Владимирович, д.м.н., заместитель главного врача по хирургии СПб ГБУЗ «Городская больница № 40», главный онколог Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга;

Осадчий Андрей Михайлович, к.м.н., врач-аритмолог СПб ГБУЗ «Городская больница № 40».

Author information:

Valentin V. Guryev, Interventional cardiologist, City Hospital № 40;

Sergey V. Vlasenko, Ph.D., Interventional cardiologist, Chief of Department, City Hospital № 40; Associate Professor of the Department of Postgraduate Medical Education, Faculty of Medicine, Saint-Petersburg State University;

Sergei G. Shcherbak, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Postgraduate Medical Education, Saint-Petersburg State University, Chief physician, City Hospital № 40;

Dmitriy N. Lazakovich, Interventional cardiologist, City Hospital № 40;

Anton A. Khilchuk, Interventional cardiologist, City Hospital № 40, assistant at the Department of Postgraduate Medical Education, Faculty of Medicine, St. Petersburg State University;

Maxim V. Agarkov, Interventional cardiologist, Chief Freelance Specialist of the Kaliningrad Region, Head of the Interventional cardiology Department of the RSC, Gusev Central District Hospital;

Vyacheslav V. Semenyuta, Cardiovascular surgeon, North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov;

Dmitry A. Vorobyevsky, Interventional cardiologist, City Hospital № 40;

Dmitry V. Gladyshev, Doctor of Medical Sciences, Deputy Chief physician for surgery City Hospital № 40, chief oncologist of the Health Committee of St. Petersburg.

Andrey M. Osadchiy, Ph.D., arrhythmologist, City Hospital № 40.

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНОГО КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Буккиева Т. А., Поспелова М. Л., Анпилогова К. С.,
Фионик О. В., Алексеева Т. А., Горбунова Е. А., Красникова В. В.,
Маханова А. М., Тонян С. Н., Левчук А. Г., Труфанов Г. Е.

Контактная информация:
Анпилогова Кристина Сергеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккурагова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kristina-anp@mail.ru

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

Статья поступила в редакцию 18.12.2021
и принята к печати 24.12.2021.

Резюме

Актуальность. После лечения рака молочной железы до 90 % пациенток страдают различными неврологическими и психическими расстройствами, такими как вертебробазилярная недостаточность, хронический болевой синдром, тревожность и депрессия. Эти нарушения могут вызывать структурные изменения проводящих путей белого вещества головного мозга, которые можно обнаружить с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (ДТ-МРТ). **Цель.** Оценить структурные изменения в трактах белого вещества головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом с использованием ДТ-МРТ. **Материалы и методы.** Исследование проводилось на томографе с силой индукции магнитного поля 3,0 Тл. Были обследованы 46 пациенток с неврологическими нарушениями в отдаленном послеоперационном периоде (более 6 месяцев) после радикальной мастэктомии, химиотерапевтического и/или лучевого лечения рака молочной железы. **Результаты.** По результатам межгруппового статистического анализа у всех 46 пациенток с постмастэктомическим синдромом наблюдались различия в количественной фракционной анизотропии в трактах белого вещества головного мозга по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). **Заключение.** Использование ДТ-МРТ у пациенток с постмастэктомическим синдромом позволяет выявить изменения проводящих путей белого вещества головного мозга, коррелирующие с неврологическими нарушениями и снижением качества жизни в этой когорте больных. Полученные результаты указывают на необходимость совершенствования лечебно-реабилитационных подходов у пациенток, получающих лечение по поводу рака молочной железы.

Ключевые слова: диффузионно-тензорная визуализация, коннектом, постмастэктомический синдром, рак молочной железы, тракты белого вещества головного мозга.

Для цитирования: Буккиева Т.А., Поспелова М.Л., Анпилогова К.С., Фионик О.В., Алексеева Т.А., Горбунова Е.А., Красникова В.В., Маханова А.М., Тонян С.Н., Левчук А.Г., Труфанов Г.Е. Изменения структурного коннектома головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом. Трансляционная медицина. 2021;8(6):33-42. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-33-42.

CHANGES IN THE STRUCTURAL CONNECTOM OF THE BRAIN IN PATIENTS WITH POSTMASTECTOMY SYNDROME

Tatiana A. Bukkieva, Maria A. Pospelova, Kristina S. Anpilogova,
Olga V. Fionik, Tatiana M. Alekseeva, Elena A. Gorbunova,
Varvara V. Krasnikova, Albina M. Makanova, Samvel N. Tonyan,
Anatoly G. Levchuk, Gennadiy E. Trufanov

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Kristina S. Anpilogova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kristina-anp@mail.ru

Received 18 December 2021; accepted
24 December 2021.

Abstract

Background. After breast cancer treatment, up to 90 % of patients suffer from various neurological and mental disorders, such as vertebrobasilar insufficiency, chronic pain syndrome, anxiety and depression. These disorders can cause structural changes in the white matter tracts of the brain, which can be detected using diffusion tensor magnetic resonance imaging (DT-MRI). **Objective.** To evaluate structural changes in the white matter tracts of the brain in patients with post-mastectomy syndrome using DT-MRI. **Design and methods.** The study was carried out on a tomograph with a magnetic field induction force of 3.0 T. 46 patients with neurological disorders in the long-term postoperative period (more than 6 months) after radical mastectomy, chemotherapeutic and/or radiation treatment for breast cancer were examined. **Results.** According to the results of an intergroup statistical analysis, all 46 patients with post-mastectomy syndrome had differences in quantitative fractional anisotropy in the white matter tracts of the brain compared with the control group ($p < 0.01$). **Conclusion.** The use of DT-MRI in patients with post-mastectomy syndrome makes it possible to identify changes in the white matter tracts of the brain that correlate with neurological disorders and a decrease in the quality of life in this cohort of patients. The results obtained indicate the need to improve treatment and rehabilitation approaches in patients receiving treatment for breast cancer.

Key words: breast cancer, connectome, diffusion tensor imaging, post-mastectomy syndrome, tracts of the white matter of the brain.

For citation: Bukkieva TA, Pospelova ML, Anpilogova KS, Fionik OV, Alekseeva TA, Gorbunova EA, Krasnikova VV, Makhanova AM, Tonyan SN, Levchuk AG, Trufanov GE. Changes in the structural connectom of the brain in patients with postmastectomy syndrome. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(6):33-42. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-33-42. (In Russ.)

Список сокращений: ДТ-МРТ — диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография; ПМЭС — постмастэктомический синдром; РМЖ — рак молочной железы.

Введение

В настоящее время рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологических заболеваний женщин (19,3 %) и второе место в структуре общей онкологической заболеваемости (11,1 %) [1].

В прошлом все случаи рака молочной железы лечились хирургическим путем с помощью мастэктомии (полного удаления груди). И сегодня, в случае большого размера опухоли, попрежнему может потребоваться мастэктомия. В настоящее время большинство случаев рака молочной железы можно лечить с помощью более щадящей методики, называемой «лампэктомией» или частичной мастэктомией, при которой удаляется только сама опухоль из молочной железы. В этих случаях, как правило, требуется последующая лучевая терапия

молочной железы, чтобы свести к минимуму вероятность рецидива [2, 3, 4].

По последним данным, после радикального лечения РМЖ с частотой от 25 % до 90 % случаев возникает комплекс симптомов, которые объединяют под термином «постмастэктомический синдром» [5, 6]. Современное понятие постмастэктомического синдрома (ПМЭС) определяет его как совокупность нарушений лимфатической, сердечно-сосудистой, опорно-двигательной и нервной систем, возникающих у пациенток после комплексного лечения РМЖ [7, 8].

Неврологические нарушения после радикального лечения РМЖ представлены в виде изменений как периферической, так и центральной нервной системы. Поражение периферической нервной системы при ПМЭС обычно представлено нарушениями чувствительности на внутренней поверхности плеча и в области подмышечной ямки, которые сопровождаются хроническим болевым синдромом [9, 10, 11, 12]. Эти изменения в первую очередь вызваны локальными фиброзно-атрофическими послеоперационными и постлучевыми изменениями. Однако в дальнейшем происходит «централизация» хронического болевого синдрома с вовлечением структурных и функциональных элементов «болевого коннектома» головного мозга [13, 14, 15]. По последним данным, психические расстройства вплоть до развития тяжелой депрессии встречаются примерно у 25 % женщин после лечения рака молочной железы [16, 17]. У пациенток с ПМЭС также зачастую наблюдаются симптомы хронического нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базилярном бассейне, обусловленные окклюзией позвоночной артерии спазмированными лестничными мышцами и фиброзно-рубцовыми послеоперационными и постлучевыми изменениями на стороне оперативного лечения [12, 18]. Все вышеперечисленные осложнения могут привести к структурным изменениям в головном мозге, что ухудшает долгосрочный прогноз реабилитации и качество жизни пациентов. Современная методика МРТ, которая используется для оценки микроструктурных изменений в белом веществе головного мозга, — это диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография (ДТ-МРТ). Эта методика визуализации основана на измерении диффузии молекул воды вдоль миелиновой оболочки и таким образом позволяет оценить структурную организацию проводящих путей белого вещества головного мозга, а также получить количественные показатели, отражающие характеристики трактов [19, 20, 21].

ДТ-МРТ широко используется для выявления изменений проводящих путей белого вещества при множественных неврологических расстройствах, включая хронический болевой синдром, депрессию, вертебрально-базилярную недостаточность [22, 23, 24, 25, 26]. Существуют исследования с применением методики ДТ-МРТ у пациенток с РМЖ, которые посвящены влиянию различных методов лечения, в первую очередь адъювантной химиотерапии, на структуру белого вещества мозга у пациенток после лечения РМЖ [27, 28, 29]. Однако в настоящее время нет исследований, оценивающих структурные изменения в трактах белого вещества головного мозга у пациенток с лимфедемой, хроническим болевым синдромом, депрессией, вертебрально-базилярной недостаточностью и другими психоневрологическими проявлениями ПМЭС.

Материалы и методы

Участники

Проведено открытое одноцентровое контролируемое исследование структурной коннективности головного мозга у пациенток с ПМЭС. В исследовании приняли участие 46 пациенток с ПМЭС в возрасте от 35 до 50 лет и 20 здоровых добровольцев женского пола той же возрастной категории. Средний возраст пациенток составил 44,8 года. Все пациентки находились в позднем послеоперационном периоде (более 6 месяцев) после радикальной мастэктомии, модифицированной по Пейти (односторонняя или двусторонняя операция на молочной железе), или после операции с лучевой терапией и/химиотерапией, у которых развились клинические проявления, связанные с ПМЭС, но не с первичным онкологическим заболеванием.

Критерии исключения

Признаки прогрессирования основного онкологического заболевания; наличие отдаленных метастазов рака груди, включая метастазы в головной мозг, опухоли головного мозга, демиелинизирующие заболевания, аномалии развития головного мозга, черепно-мозговые травмы и другие патологии головного мозга; наличие гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов магистральных артерий головы и шеи; острые инфекционные и психические заболевания; беременность; декомпенсированная соматическая патология; противопоказания к МРТ.

Обследование пациенток

Все пациентки, участвовавшие в исследовании, были обследованы неврологом, что включало

ло: сбор анамнеза (дата операции, наличие химиотерапии, лучевой терапии), оценку жалоб на отек верхней конечности на стороне хирургического лечения, нарушения чувствительности верхней конечности, парестезии, мышечную слабость, ограничение движений в плечевом суставе, боли в верхней конечности и плече, головные боли, головокружение, нарушения сна. При обследовании оценивалась подвижность в плечевом суставе, для оценки скаленус-синдрома применялась проба Адсона (заключающаяся в пальпации пульса на правой и левой лучевой артерии при повороте головы вправо и влево с одновременным глубоким дыханием), ручная динамометрия для оценки силы рук с обеих сторон. Для оценки отека было проведено сравнительное измерение окружности рук в 5 точках. Все пациенты были протестированы с использованием шкал и анкет для оценки уровня болевого синдрома (шкала ВАШ, опросник МакГилла), наличия тревожных и депрессивных расстройств (шкала депрессии Цунга, шкала тревожности STAI) и оценки качества жизни (опросник SF-36).

Исследование одобрено этическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра им. В. А. Алмазова и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией (Протокол № 05112019 от 11.11.2019). Все пациентки дали письменное информированное добровольное согласие после полного объяснения процедуры.

МРТ-сканирование

МР-изображения были получены на томографе с силой индукции магнитного поля 3,0 Тл. Пациентам выполнялась МРТ головного мозга, которая включала стандартный протокол (с использованием T1-, T2-, TIRM, MPRAGE, DWI) и ДТ-МРТ. Стандартный протокол МРТ использовался для ис-

ключения органической патологии головного мозга у пациенток с ПМЭС и в контрольной группе.

Обработка данных и статистический анализ

Постобработка данных ДТ-МРТ и сравнение между группами проводилось с использованием программного пакета DSI Studio. Диффузионная коннектометрия использовалась для получения трактографических данных и определения корреляционных связей между контрольной группой и группой ПМЭС [30]. Для анализа использовалась непараметрическая корреляция Спирмена. Для получения корреляционной трактографии был назначен порог T-score = 2,5, который отслеживался с использованием алгоритма детерминированной трактографии [31]. Значения количественной анизотропии были нормализованы. Тракты были отфильтрованы с учетом топологии в 4 итерации [32].

Программа Statistica 10 также использовалась для анализа размерных данных. Проведен комплексный статистический анализ данных исследования. Для статистического описания измеряемых данных проверялось их соответствие нормальному распределению и оценка средних значений и медиан с 95 % доверительными интервалами.

Результаты

У всех пациенток наблюдались клинические проявления ПМЭС: лимфедема верхней конечности на стороне хирургического лечения (n = 23, 50 %), нарушения чувствительности верхней конечности (n = 23, 50 %), парестезии (n = 21, 46 %), мышечная слабость (n = 26, 56 %), ограничение движений в плечевом суставе (n = 19, 41 %), боль в верхней конечности (n = 24, 52 %), головные боли (n = 25, 54 %), головокружение (n = 18, 39 %), нару-

Таблица 1. Количество пациенток в группах, в зависимости от клинических симптомов
Table 1. Number of patients in groups, depending on clinical symptoms

N	Пациентки всего	Болевой синдром		Лимфедема		Вестибуло-атактический синдром		Депрессия		Контроль
		+	-	+	-	+	-	+	-	
	46	24	22	23	23	18	28	19	27	20

шения сна ($n = 16, 34 \%$). При выполнении функциональных проб положительная проба Адсона выявлена у 24 пациентов (52 %). У 26 из 46 пациентов (56 %) отмечалось снижение силы кисти на стороне хирургического вмешательства при выполнении динамометрии кисти.

По шкале тревожности 20 пациентов (44 %) проявили высокую ситуативную тревожность, а 27 (60 %) — высокую личностную тревожность. У 19 из 46 пациентов (41 %) была диагностирована легкая депрессия по шкале Цунга. По результатам опроса качества жизни SF-36 снижение общего индекса физического благополучия отмечено у 40 пациентов (88 %), а индекса общего психического благополучия — у 36 пациентов (80 %).

Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от наличия тех или иных клинических синдромов в патогенезе постмастэктомического синдрома (табл. 1).

В текущем исследовании был проведен межгрупповой статистический анализ трактов белого вещества головного мозга между несколькими группами:

- 1) сравнение всех пациенток с ПМЭС, участвовавших в исследовании, и контрольной группы;
- 2) сравнение пациенток с ПМЭС с лимфедемой и без нее;
- 3) сравнение пациенток с ПМЭС с наличием болевого синдрома в послеоперационной области, верхней конечности и без него;
- 4) сравнение пациенток с ПМЭС с вертебрально-базиллярной недостаточностью и без нее;
- 5) сравнение пациенток с ПМЭС с депрессией и без депрессии.

Результаты ДТ-МРТ

1. Все пациентки с ПМЭС по сравнению с контрольной группой.

По результатам сравнительного анализа ДТ-МРТ между пациентками с ПМЭС (46 женщин) и контрольной группой выявлена отрицательная межгрупповая корреляция, т.е. снижение количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС в ретикулоспинальном и дентаторуброталамическом трактах, переднем радиальном таламическом, переднем кортикоспинальном трактах, в нижнем продольном пучке, а также в мозолистом теле, верхней и средней ножках мозжечка (рис. 1).

2. Лимфедема

ДТ-МРТ продемонстрировала отрицательную межгрупповую корреляцию, т.е. снижение количественной анизотропии трактов белого вещества у пациенток с ПМЭС и лимфедемой по сравнению

с пациентками с ПМЭС без лимфедемы в правом цингуло-лобно-теменном пучке, обонятельном тракте, левом переднем радиальном таламическом, ретикулоспинальных трактах, дугообразным пучке, в средних ножках мозжечка, мозолистом теле (рис. 2).

3. Болевой синдром

При проведении межгруппового коннектометрического анализа достоверных различий количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС и болевым синдромом по сравнению с пациентками с ПМЭС без болевого синдрома выявлено не было.

4. Вертебрально-базиллярная недостаточность

При выполнении ДТ-МРТ выявлена отрицательная межгрупповая корреляция — снижение количественной анизотропии трактов белого вещества у пациенток с ПМЭС с наличием вестибулоцереbellлярной атаксии по сравнению с пациентками без нее в мозолистом теле, левых путях мозжечка, средних мозжечковых ножках (рис. 3).

5. Депрессия

При проведении межгруппового коннектометрического анализа не выявлено достоверных различий в количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС и депрессией по сравнению с пациентками с ПМЭС без депрессии.

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали возможности использования методики ДТ-МРТ для анализа взаимосвязи между изменениями в структуре трактов белого вещества и различными неврологическими состояниями, обусловленными ПМЭС.

По данным литературы, у пациенток в отдаленном периоде после комплексного лечения РМЖ (оперативного лечения, химиотерапии, лучевой терапии) отмечаются значимые изменения структуры белого вещества головного мозга, как в виде общего снижения фракционной анизотропии, так и в виде снижения фракционной анизотропии в отдельных трактах белого вещества головного мозга [26, 27, 28, 32]. Так, в исследовании Мо С. и соавторов, 2017, отмечалось снижение фракционной анизотропии в верхнем лобно-затылочном пучке и своде мозга у пациенток с РМЖ после химиотерапии [32]. Тем не менее, в настоящее время существует малое количество исследований, оценивающих количественную анизотропию трактов белого вещества у пациенток после лечения РМЖ

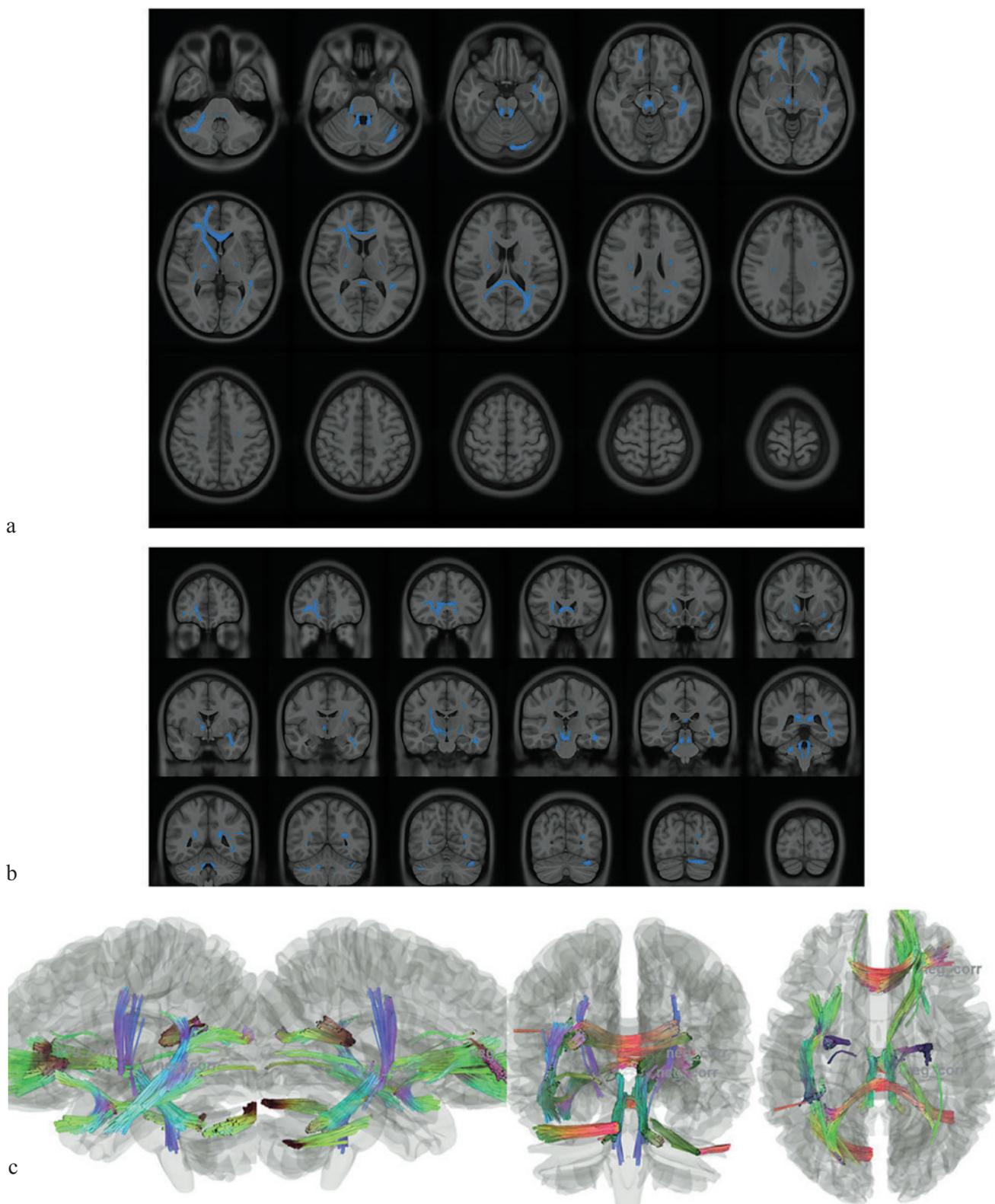


Рис. 1. Снижение количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС по сравнению с контрольной группой при проведении межгруппового статистического анализа, реконструкция проводящих путей (а — аксиальная плоскость, б — корональная плоскость, с — трехмерная реконструкция)

Figure 1. Reduction of quantitative anisotropy in patients with PMES compared with the control group during intergroup statistical analysis, reconstruction of the pathways (a — axial plane, b — coronal plane, c — three-dimensional reconstruction)

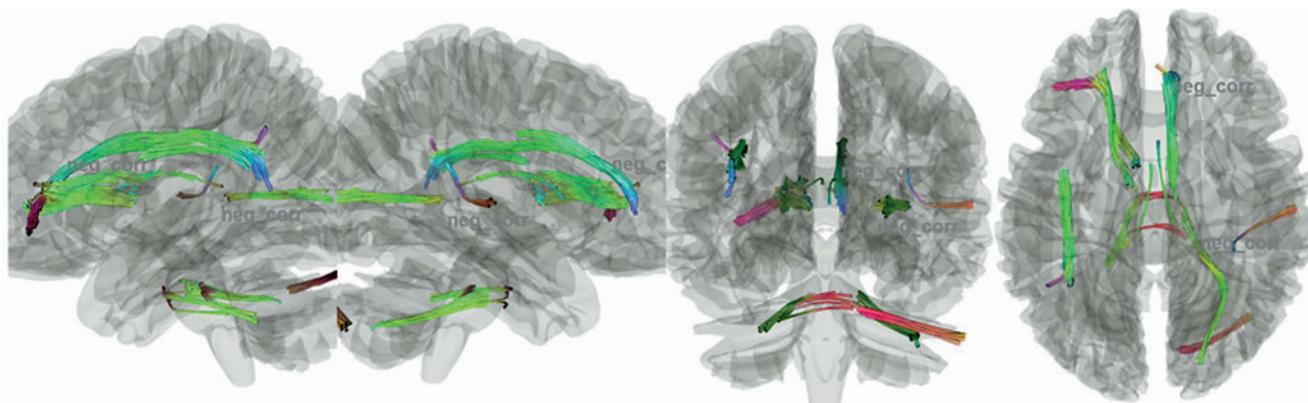


Рис. 2. Трехмерная реконструкция трактов белого вещества головного мозга с признаками снижения количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС и лимфедемой по сравнению с пациентками без нее при проведении межгруппового статистического анализа

Figure 2. Three-dimensional reconstruction of the white matter tracts with signs of reduced quantitative anisotropy in patients with PMES and lymphedema compared with patients without it in an intergroup statistical analysis

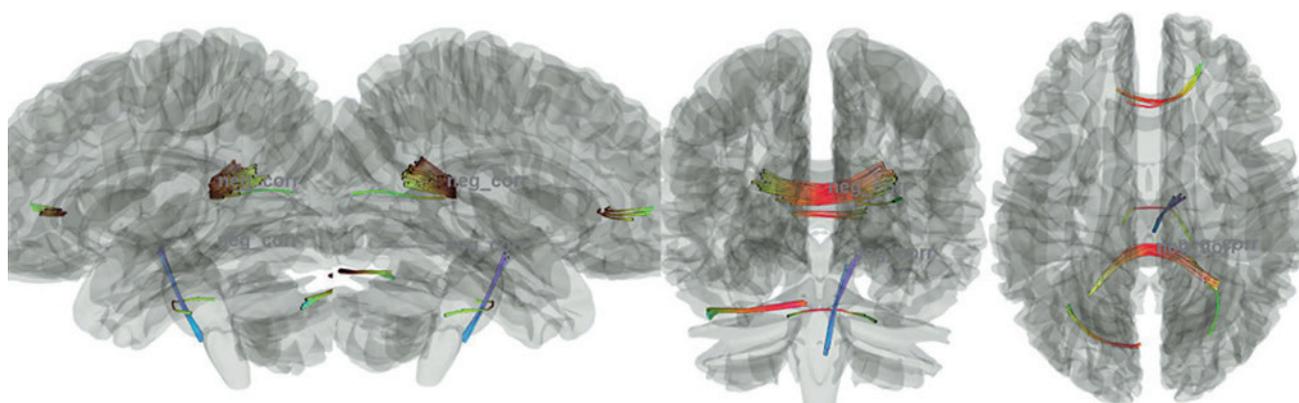


Рис. 3. Трехмерная реконструкция трактов белого вещества с признаками снижения количественной анизотропии у пациенток с ПМЭС и вестибулоцереbellарной атаксией по сравнению с пациентами без нее при проведении межгруппового статистического анализа

Figure 3. Three-dimensional reconstruction of white matter tracts with signs of reduced quantitative anisotropy in patients with PMES and vestibulocerebellar ataxia compared to patients without it in an intergroup statistical analysis

и учитывающих не только влияние химиотерапии, но и другие факторы, такие как наличие лимфедемы, скаленус-синдрома, лучевой терапии, психические нарушения, болевой синдром.

По нашим данным, у пациенток с ПМЭС в сравнении с контрольной группой отмечалось снижение количественной фракционной анизотропии в ретикулоспинальных трактах. Ретикулоспинальные тракты берут начало от нейронов ретикулярной формации в покрывке продолговатого мозга и моста и продолжают в передней части спинного мозга, оказывая большое функци-

ональное влияние на мышечный тонус, главным образом за счет воздействия на гамма-мотонейроны в переднем роге спинного мозга, которые иннервируют сократительные части мышечного веретена [33]. Дентаторуброталамический тракт берет начало в зубчатом ядре мозжечка и через противоположную верхнюю мозжечковую ножку достигает контралатерального красного ядра и контралатерального таламуса [34]. Данный проводящий путь регулирует моторный контроль, соединяя мозжечок с таламусом [35]. Вовлечение мозжечковых трактов и дентаторуброталамиче-

ского тракта, а также трактов стволовых структур может объясняться хронической ишемией в вертебрально-базиллярном бассейне, обусловленной компрессией позвоночной и подключичной артерий на стороне оперативного лечения вследствие фиброзно-рубцовых изменений мягких тканей, скаленус-синдрома. Вовлечение преимущественно инфратенториальных структур у пациенток с ПМЭС наблюдалось и при сравнении количественной анизотропии трактов у пациенток с ПМЭС и симптомами вестибулоцереbellарной атаксии с пациентками без наличия соответствующих симптомов. У пациенток с наличием вестибуло-атактического синдрома отмечалось снижение количественной анизотропии в трактах мозжечка, а также в средней мозжечковой ножке, которая, как известно, содержит проводящие пути, соединяющие мозжечок и мост [36]. Снижение количественной анизотропии в средних ножках мозжечка, ретикулоспинальных трактах отмечалось и у пациенток с наличием лимфедемы верхней конечности. В дальнейшем следует провести клиничко-нейровизуализационное сопоставление между проявлениями хронического нарушения мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне и наличием у пациенток поражения инфратенториальных трактов белого вещества. Нельзя исключать и прямое токсическое воздействие химиотерапевтических агентов на белое вещество, обуславливающее изменения в их фракционной анизотропии.

Следует отметить, что в нашем исследовании при анализе данных ДТ-МРТ болевой синдром и депрессия не показали значимых структурных изменений трактов белого вещества, в отличие от данных исследований пациенток с лимфедемой и вестибуло-атактическим синдромом, что требует дальнейшего наблюдения и анализа с расширением выборки пациентов.

Таким образом, использование ДТ-МРТ расширяет представления о патогенезе неврологических проявлений ПМЭС и позволяет проводить объективный анализ и количественное исследование изменений, происходящих в головном мозге после лечения рака молочной железы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа поддержана грантом Министерства науки и высшего образования Российской Феде-

рации № 075-15-2020-901 на создание и развитие научных центров мирового уровня. / This work was financially supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement № 075-15-2020-901).

Список литературы / References

1. DeSantis CE, Bray F, Ferlay J, et al. International Variation in Female Breast Cancer Incidence and Mortality Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015; 24(10):1495–1506. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0535.
2. Mutebi M, Anderson BO, Duggan C, et al. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation. *Cancer.* 2020; 126 Suppl 10:2365–2378. DOI: 10.1002/cncr.32910.
3. Velazquez Berumen A, Jimenez Moyao G, Rodriguez NM, et al. Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative. *Lancet Oncol.* 2018; 19(12):e709–e719. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30658-2.
4. Fakhari S., Atashkhoei S., Pourfathi H., et al. Postmastectomy Pain Syndrome. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences.* 2017; 5(1):18–23. DOI: 10.15296/ijwhr.2017.04.
5. Tishakova VE, Filonenko EV, Chissov VI, et al. Physical methods of rehabilitation in cancer patients after combined modality treatment for breast cancer. *Biomedical Photonics.* 2017; 6(1):28–37. In Russian [Тишакова В.Э., Филоненко Е.В., Чиссов В.И. и др. Физические методы реабилитации онкологических больных после комбинированного лечения рака молочной железы. *Biomedical Photonics.* 2017; 6(1):28–37]. DOI: 10.24931/2413-9432-2017-6-1-28-37.
6. Stepanova AM, Merzlyakova AM, Khulamhanova MM, et al. The post-mastectomy syndrome: the secondary lymphedema of the upper extremities after the combined treatment of breast cancer (the literature review and own results). *Journal of Modern Oncology.* 2018; 20(2):45–49. In Russian [Степанова А.М., Мерзлякова А.М., Хуламханова М.М. и др. Постмастэктомический синдром: вторичная лимфедема верхних конечностей после комбинированного лечения рака молочной железы (обзор литературы и собственные результаты). *Современная онкология.* 2018; 20(2):45–49]. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.2.45-49.
7. Wisotzky E, Hanrahan N, Lione TP, et al. Deconstructing Postmastectomy Syndrome: Implications for Psychiatric Management. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2017; 28(1):153–169. DOI: 10.1016/j.pmr.2016.09.003.
8. Beyaz SG, Ergonenç JŞ, Ergonenç T, et al. Postmastectomy Pain: A Cross-sectional Study of Prevalence, Pain Characteristics, and Effects on Quality of Life. *Chin Med J (Engl).* 2016; 129(1):66–71. DOI: 10.4103/0366-6999.172589.
9. Capuco A, Urits I, Orhurhu V, et al. Comprehensive Review of the Diagnosis, Treatment, and Management of Postmastectomy Pain Syndrome. *Curr Pain Headache Rep.* 2020; 24(8):41. DOI: 10.1007/s11916-020-00876-6.
10. Obmanov IV, Yarygin ML, Shmyrev VI, et al. Neurological disorders in patients with breast cancer after surgical treatment. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2015; 115(8):42–44. In Russian [Обманов И.В., Ярыгин М.Л., Шмырев, В.И. и др. Неврологические нарушения у больных раком молочной железы

- после хирургического лечения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115(8):42–44. DOI: 10.17116/jnevro20151158142-44.
11. Stubblefield MD, Keole N. Upper Body Pain and Functional Disorders in Patients With Breast Cancer. *PM&R*. 2014; (6):170–183. DOI: 10.1016/j.pmrj.2013.08.605.
 12. Shikhkerimov RK, Savin AA, Welsler LZ, et al. Pathology of the brachial neurovascular bundle in the clinical manifestations of post-mastectomy syndrome. *Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N. I. Pirogov*. 2011; 6(4):86–90. In Russian [Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Вельшер Л.З. и др. Патология плечевого сосудисто-нервного пучка в клинических проявлениях постмастэктомического синдрома. Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н. И. Пирогова. 2011; 6(4):86–90].
 13. Fomberstein K, Qadri S, Ramani R. Functional MRI and pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013; 26(5):588–593. DOI: 10.1097/01.aco.0000433060.59939.fe.
 14. Legrain V, Iannetti GD, Plaghki L, et al. The pain matrix reloaded: a salience detection system for the body. *Prog Neurobiol*. 2011; 93(1):111–124. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2010.10.005.
 15. Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, et al. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One*. 2014; 9(9):e106133. DOI: 10.1371/journal.pone.0106133.
 16. Magomedov MM, Khalitov IA, Mikhailova BI, et al. Physoemotional problems of patients with postmastectomic syndrome. *Modern problems of science and education*. 2009; 9:52–53. In Russian [Магомедов М.М., Халитов И.А., Михайлова Б.И. и др. Психоземциональные проблемы больных постмастэктомическим синдромом. Современные проблемы науки и образования. 2009; 9:52–53.]
 17. Masljakov VV, Ljovina VA, Nakaeva EJu. Quality of life and postoperative rehabilitation of patients with cancer of the mammary gland. *Medical News of the North Caucasus*. 2014; 9.1(33):26–29. In Russian [Масляков В.В., Лёвина В.А., Накаева Е.Ю. Качество жизни и послеоперационная реабилитация больных раком молочной железы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2014; 9.1(33):26–29]. DOI: 10.14300/mnnc.2014.09007.
 18. Savin LA. *Cerebrovascular disorders in patients with post-mastectomy syndrome*. Moscow: ROSZDRAV, State medical stomatological university, 2010. In Russian [Савин Л.А. Цереброваскулярные нарушения у больных с постмастэктомическим синдромом. Москва: Государственный медико-стоматологический университет РосЗДРАВА, 2010].
 19. Chung MK, Hanson JL, Adluru N, et al. Integrative Structural Brain Network Analysis in Diffusion Tensor Imaging. *Brain Connectivity*. 2017; 7(6):331–346. DOI: 10.1089/brain.2016.0481.
 20. Trivedi R, Rathore RKS, Gupta RK. Review: Clinical application of diffusion tensor imaging. *Indian J Radiol Imaging*. 2008; 18(1):45–52. DOI:10.4103/0971-3026.38505.
 21. O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am*. 2011; 22(2):185–196, viii. DOI:10.1016/j.nec.2010.12.004.
 22. Kovanlikaya I, Heier L, Kaplitt M. Treatment of chronic pain: diffusion tensor imaging identification of the ventroposterolateral nucleus confirmed with successful deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2014; 92(6):365–371. DOI: 10.1159/000366002.
 23. Zhang Y, Vakhtin AA, Jennings JS, et al. Diffusion tensor tractography of brainstem fibers and its application in pain. *PLoS One*. 2020; 15(2):e0213952. DOI: 10.1371/journal.pone.0213952.
 24. Liao Y, Huang X, Wu Q, et al. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J Psychiatry Neurosci*. 2013; 38(1):49–56. DOI:10.1503/jpn.110180.
 25. Jao CW, Soong BW, Huang CW, et al. Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging for Differentiating Multiple System Atrophy Cerebellar Type and Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Brain Sci*. 2019; 9(12):354. DOI: 10.3390/brainsci9120354.
 26. Efimtsev AYU, Fokin VA, Trufanov AG, et al. Magnetic resonance imaging: myelin fiber involvement in parkinson disease. *Visualization in medicine*. 2016; 1(1):22–29. In Russian [Ефимцев А.Ю., Фокин В.А., Труфанов А.Г. и др. Поражение миелинизированных волокон при болезни Паркинсона: возможности диффузионной тензорной магнитно-резонансной трактографии. Визуализация в медицине. 2016; 1(1):22–29].
 27. Stouten-Kemperman MM, de Ruyter MB, Koppelmans V, et al. Neurotoxicity in breast cancer survivors ≥ 10 years post-treatment is dependent on treatment type. *Brain Imaging and Behavior*. 2015; 9(2):275–284. DOI: 10.1007/s11682-014-9305-0.
 28. Kesler SR, Watson CL, Blayney DW. Brain network alterations and vulnerability to simulated neurodegeneration in breast cancer. *Neurobiol Aging*. 2015; 36(8):2429–2442. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.04.015.
 29. Li TY, Chen VC, Yeh DC, et al. Investigation of chemotherapy-induced brain structural alterations in breast cancer patients with generalized q-sampling MRI and graph theoretical analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18(1):1211. DOI:10.1186/s12885-018-5113-z.
 30. Yeh FC, Badre D, Verstynen T. Connectometry: A statistical approach harnessing the analytical potential of the local connectome. *Neuroimage*. 2016; 125:162–171. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.053.
 31. Yeh FC, Verstynen TD, Wang Y, et al. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS One*. 2013; 8(11):e80713. DOI: 10.1371/journal.pone.0080713.
 32. Yeh FC, Panesar S, Barrios J, et al. Automatic Removal of False Connections in Diffusion MRI Tractography Using Topology-Informed Pruning (TIP). *Neurotherapeutics*. 2019; 16(1):52–58. DOI: 10.1007/s13311-018-0663-y.
 33. Mo C, Lin H, Fu F, et al. Chemotherapy-induced changes of cerebral activity in resting-state functional magnetic resonance imaging and cerebral white matter in diffusion tensor imaging. *Oncotarget*. 2017; 8(46):81273–81284. DOI: 10.18632/oncotarget.18111.
 34. Brownstone RM, Chopek JW. Reticulospinal Systems for Tuning Motor Commands. *Front Neural Circuits*. 2018; 12:30. DOI:10.3389/fncir.2018.00030.
 35. Kwon HG, Hong JH, Hong CP, et al. Dentatorubrothalamic tract in human brain: diffusion tensor tractography study. *Neuroradiology*. 2011; 53(10):787–791. DOI: 10.1007/s00234-011-0878-7.

36. Petersen KJ, Reid JA, Chakravorti S, et al. Structural and functional connectivity of the nondecussating dentato-rubro-thalamic tract. *Neuroimage*. 2018; 176:364–371. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.074.

37. Morales H, Tomsick T. Middle cerebellar peduncles: Magnetic resonance imaging and pathophysiologic correlate. *World J Radiol*. 2015; 7(12):438–447. DOI:10.4329/wjr.v7.i12.438

Информация об авторах:

Буккиева Татьяна Александровна, аспирант кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, младший научный сотрудник НИЛ магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., руководитель группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИЛ неврологии и нейрореабилитации, доцент кафедры неврологии и психиатрии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Анпилогова Кристина Сергеевна, клинический ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Фионик Ольга Владимировна, д.м.н., профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, главный научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горбунова Елена Алексеевна, ординатор кафедры рентгенологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборант-исследователь группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Красникова Варвара Валерьевна, младший научный сотрудник исследовательской группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Маханова Альбина Мансуровна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборант-исследователь группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тонян Самвел Николаевич, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборант-исследователь группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализиро-

ванной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Левчук Анатолий Геннадьевич, младший научный сотрудник НИЛ магнитно-резонансной томографии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Труфанов Геннадий Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Tatiana A. Bukkieva, PhD student of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Almazov National Medical Research Centre; Junior Researcher of the Institute of Magnetic Resonance Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Maria L. Pospelova, MD, DrSci, head of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome, Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre, Leading Researcher of the Research Institute of Neurology and Neurorehabilitation, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Kristina S. Anpilogova, resident of radiology department, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Fionik, MD, DrSci, Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher of the group of Personalized Treatment of Post-Mastectomy Syndrome, Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana M. Alekseeva, MD, DrSci, Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Elena A. Gorbunova, resident of the Department of Radiology, Almazov National Medical Research Centre; laboratory assistant researcher of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome of Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Varvara V. Krasnikova, Junior researcher of the research group for Personalized Treatment of Post-Mastectomy Syndrome, Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Albina M. Makanova, PhD student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre; laboratory assistant researcher of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome, Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Samvel N. Tonyan, PhD student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre; laboratory assistant researcher of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome, Personalized Medicine Centre, Almazov National Medical Research Centre;

Anatoly G. Levchuk, Junior Researcher of the Research Institute of Magnetic Resonance Imaging, Almazov National Medical Research Centre;

Gennadiy E. Trufanov, MD, DrSci, Professor of the Department of Radiation Diagnostics and Medical Imaging, Almazov National Medical Research Centre.

ВЫЧИСЛИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕХАНОЭЛАСТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ПАРАМАГНИТНОГО КОНТРАСТНОГО УСИЛЕНИЯ СТЕНКИ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ И НЕКОРОНАРНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЯХ МИОКАРДА, ПО ДАННЫМ ДИНАМИЧЕСКОЙ ЭКГ-СИНХРОНИЗИРОВАННОЙ МР-ТОМОГРАФИИ (МР-ЭЛАСТОМЕТРИИ)

Усов В. Ю.^{1,2}, Игнатенко Г. А.³, Берген Т. А.⁴,
Шелковникова Т. А.², Бриль К. Р.⁵, Ховрин В. В.⁵,
Максимова А. С.², Беличенко О. И.⁶, Труфанов Г. Е.⁷

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», Томск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск, Россия

³ Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, Донецкая Народная Республика

⁴ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский Центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского», Москва, Россия

⁶ Научно-исследовательский институт спорта и спортивной медицины Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма, Москва, Россия

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

Контактная информация:

Усов Владимир Юрьевич,
ФГБНУ «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук», НИИ
кардиологии,
ул. Киевская, д. 111а, Томск, Россия,
634012.
E-mail: mritomsk@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 22.12.2021
и принята к печати 29.12.2021.*

Резюме

Введение. Состояние аорты — ключевой фактор для прогноза жизни пациента, так как растяжение восходящей аорты в систолу определяет кровоснабжение миокарда в диастолу. МРТ с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ) обеспечивает надежную оценку патологического неангиогенеза, однако на практике исследования аорты проводятся описательно, без расчета показателей механической прочности и растяжимости. **Цель.** Разработать и клинически апробировать на примере пациентов с атеросклеротическими повреждениями и миокардитом методику количественной оценки растяжимости и механической упругости аортальной стенки. **Материалы и методы.** Были обследованы 12 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в качестве контрольной группы 11 пациентов без клинических и инструментальных признаков атеросклероза крупных артерий и аорты. Всем выполнено МРТ грудной клетки и сердца с ПМКУ и ЭКГ-синхронизацией. Рассчитывались показатели растяжимости аорты, растяжимости, нормированной на пульсовое АД, модуль Юнга стенки аорты, систолическое растяжение восходящей аорты (мл), индекс усиления стенки аорты при ПМКУ. **Результаты.** Растяжимость восходящей аорты снижалась для пациентов с миокардитом и острым инфарктом. Модуль Юнга и растяжимость восходящей аорты достоверно коррелировали с величиной индекса усиления стенки аорты при ПМКУ. Повреждение миокарда при остром инфаркте и миокардите отмечалось при снижении систолического расширения восходящей аорты ниже 10 мл за счет ее сниженной эластичности. **Заключение.** Существует взаимосвязь патологической аккумуляции парамагнетика в стенке восходящей аорты, снижения ее эластичности, уменьшения объема систолического расширения аорты и развития гипоперфузионного повреждения миокарда. Магнитно-резонансная эластометрия стенки аорты позволяет оценить нарушения растяжимости аорты и прогнозировать развитие ишемических повреждений в миокарде левого желудочка.

Ключевые слова: vasa vasorum, аортальная стенка, миокардит, модуль Юнга, МРТ-эластометрия, острый инфаркт миокарда, патологический неангиогенез, эластичность аорты.

Для цитирования: Усов В.Ю., Игнатенко Г.А., Берген Т.А., Шелковникова Т.А., Бриль К.Р., Ховрин В.В., Максимова А.С., Беличенко О.И., Труфанов Г.Е. Вычислительная оценка механоэластических свойств и парамагнитного контрастного усиления стенки восходящей аорты при остром инфаркте и некоронарных повреждениях миокарда, по данным динамической ЭКГ-синхронизированной МР-томографии (МР-эластометрии). Трансляционная медицина. 2021;8(6):43-58. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-43-58.

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

COMPUTATIONAL EVALUATION OF MECHANO-ELASTIC PROPERTIES AND OF PARAMAGNETIC CONTRAST ENHANCEMENT OF THORACIC AORTIC WALL IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND IN NON-CORONAROGENIC MYOCARDIAL DAMAGE, FROM THE DATA OF DYNAMIC ECG-GATED MRI (MR-ELASTOMETRY)

Wladimir Yu. Ussov^{1,2}, Grigorii A. Ignatenko³, Tatiana A. Bergen⁴,
Tatiana A. Shelkovnikova³, Kristina R. Brif⁵, Valery V. Khovrin⁵,
Aleksandra S. Maksimova², Oleg I. Belichenko⁶,
Gennady E. Trufanov⁷

Corresponding author:

Wladimir Yu. Ussov,
Tomsk National Research Medical Center of
the Russian Academy of Sciences,
Cardiology Research Institute,
Kievskaya str., 111a, Tomsk, Russia, 634012
E-mail: mritomsk@yandex.ru

¹ Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

² Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Cardiology Research Institute, Tomsk, Russia

³ Donetsk National Medical University of Maxim Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic

⁴ Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

⁵ Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

⁶ Research Institute of Sports Medicine of the Russian State University of Physical Culture, Sport, Youth and Tourism, Moscow, Russia

⁷ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Received 22 December 2021; accepted
29 December 2021.

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

Abstract

Background. The state of the aorta is a key factor in the prognosis of the patient's life, since the distension of the ascending aorta in systole determines the blood supply to the myocardium in diastole. Paramagnetic contrast-enhanced MRI provides a reliable assessment of pathological neoangiogenesis, however, in fact, studies of the aorta are performed descriptively, without calculating mechanical strength and extensibility. **Objective.** To develop and clinically test on the patients with atherosclerotic lesions and myocarditis a method for quantitative assessment of extensibility and mechanical elasticity of the aortic wall. **Design and methods.** Were examined 12 patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation, as a control group 11 patients without clinical and instrumental signs of atherosclerosis of large arteries and aorta. All underwent MRI of the chest and heart with paramagnetic contrast enhancement (PMCE) and ECG synchronization. The indices of aortic distensibility, distensibility normalized to pulse BP, Young's modulus of the aortic wall, systolic distension of the ascending aorta (mL), index of strengthening of the aortic wall in PMCE were calculated. **Results.** Ascending aortic distensibility decreased in patients with myocarditis and acute infarction. Young's modulus and distensibility of the ascending aorta significantly correlated with the value of the aortic wall enhancement index in PMCE. Myocardial damage in acute infarction and myocarditis was noted with a decrease in systolic expansion of the ascending aorta below 10 ml due to its reduced elasticity. **Conclusion.** There is a relationship between pathological accumulation of a paramagnet in the wall of the ascending aorta, a decrease in its elasticity, a decrease in the volume of systolic aortic dilation, and the development of hypoperfusion myocardial damage. Magnetic resonance elastometry of the aortic wall makes it possible to assess violations of aortic distensibility and predict the development of ischemic damage in the myocardium of the left ventricle.

Key words: acute myocardial infarction, aortic elasticity, aortic wall, MRI elastometry, myocarditis, pathological neoangiogenesis, vasa vasorum, Young's modulus.

For citation: Ussov WYu, Ignatenko GA, Bergen TA, Shelkovnikova TA, Bril KR, Khovrin VV, Maksimova AS, Belichenko OI, Trufanov GE. Computational evaluation of mechano-elastic properties and of paramagnetic contrast enhancement of thoracic aortic wall in acute myocardial infarction and in non-coronarogenic myocardial damage, from the data of dynamic ECG-gated MRI (MR-elastometry). Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(6):43-58. (In Russ.) :43-58. DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-43-58.

Список сокращений: МРТ — магнитно-резонансная томография, ПМКУ — парамагнитное контрастное усиление, СРКТ — спиральная рентгеновская компьютерная томография, ЭКГ — электрокардиография.

Введение

Проблема атеросклеротических поражений артериальных сосудов жизненно важных органов, в первую очередь — сердца, головного мозга и почек, общепризнанно сегодня является важнейшей причиной смертности трудоспособного и старшего населения во всех индустриальных странах и, в особенности, в России [1]. При этом все большее внимание уделяется не только изолированной диагностике патологии коронарных и каротидных артерий, но и ранней диагностике атеросклеротических поражений аорты [2], поскольку именно состояние аорты понимается сегодня как ключевой фактор для прогноза жизни пациента и тесно связано с поражением артерий жизненно важных органов, прежде всего, сердца, мозга и почек [3, 4]. Роль биомеханических нарушений стенки в ходе развития атеросклеротического процесса при этом обсуждается пока преимущественно в пределах экспериментальных и биофизических исследований [5]. Между тем еще в 1970–1990-х в ряде работ кардиологов и физиологов было многократно и убедительно доказано, что объемное растяжение восходящей аорты в систолу является основным резервуаром для последующего кровоснабжения сердечной мышцы в диастолу [6], а степень этого растяжения определяет объем коронарного кровотока [7, 8]. Однако широкого распространения этот подход в клинике исследований атеросклероза парадоксальным образом не получил, в частности, не был рутинно адаптирован в МР-томографических исследованиях в кардиологии.

Тогда же было показано, что снижение относительного содержания коллагена в аортальной стенке и ее фибрирование, а затем и кальцификация связаны с механизмами патологического неоангиогенеза vasa vasorum аортальной стенки, одной из важнейших компонент атеросклероза как патоло-

гического процесса [9, 10]. Сегодня МРТ с парамагнитным контрастным усилением обеспечивает надежную оценку патологического неоангиогенеза, в том числе и в стенке аорты и крупных артерий [11, 12], которая как раз может быть применена в ходе комплексного МРТ-исследования состояния аорты.

Однако до сих пор исследования аорты на практике проводятся, как правило, описательно, без расчета показателей механической прочности и растяжимости, в частности, без прогнозирования риска разрыва стенки и формирования расслаивающей аневризмы аорты [13] и без связи с степенью повреждения сердечной мышцы [14]. В качестве показателя эластичности (систолической растяжимости) аорты обычно используют показатель растяжимости (комплаенса), как разницу площадей просвета сосуда в систолу и диастолу, отнесенную к диастолической, как таковой, или отнесенную к величине пульсового давления, которое, собственно, и обеспечивает процесс растяжения аортальной стенки [3,4]. Расчеты такого рода с помощью ультразвуковых методов требуют проведения исследования в чреспищеводном режиме, для пациента достаточно неприятном и зависящем от квалификации врача, проводящего исследование [15].

Однако есть ряд крайне успешных примеров внедрения биофизических подходов в клинику. Так, Труфановым Г. Е. и соавторами [16] был представлен классический пример тщательно разработанной методики и эффективного клинического применения расчетов растяжимости (комплаенса) аорты на разных уровнях при ее атеросклеротическом поражении с помощью ЭКГ-синхронизированной спиральной рентгеновской компьютерной томографии (СРКТ). Относительными недостатками такого подхода являются лишь использование рентгеновского излучения при СРКТ, имманентно присущее этому методу, а также некоторые трудности точного определения толщины стенки аорты (просвет аорты за счет контрастного усиления, напротив, определяется самым точным образом). Средствами МРТ растяжимость аорты изучалась в единичных работах у пациентов с артери-

альной гипертонией [4]. Поэтому целесообразно и по-прежнему необходимо разработать и клинически использовать при атеросклеротических поражениях восходящей аорты надежную методику количественной оценки растяжимости и механической упругости аортальной стенки, используя данные динамической ЭКГ-синхронизированной МР-томографической аортографии. Патофизиологически и клинически важно при этом оценить взаимосвязь изменений механических свойств стенки аорты с интенсивностью в ней такого патологического процесса, как неоангиогенез, поскольку он составляет одну из важнейших основ не только формирования атеросклероза, но и изменений механических свойств аортальной стенки [9, 17, 18].

Поэтому целью настоящего исследования было разработать и клинически апробировать на примере пациентов с атеросклеротическими и воспалительными повреждениями миокарда методику количественной оценки растяжимости и механической упругости аортальной стенки по данным динамической ЭКГ-синхронизированной МР-томографической аортографии, в связи с интенсивностью контрастирования аортальной стенки при парамагнитном контрастном усилении.

Материалы и методы

Пациенты. Были обследованы 12 пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, в сроки 3–10 дней со времени начала острых симптомов, как осложнения стенозирующего коронарного атеросклероза, при сужении более 70 % одной и более коронарных артерий, с повреждением, по данным МРТ сердца с парамагнитным контрастным усилением, 4–17 % (в среднем 12 ± 4 %) массы миокарда левого желудочка. Из них 7 пациентов страдали артериальной гипертонией и постоянно принимали антигипертензивные препараты, у всех при этом был достигнут целевой уровень артериального давления.

Также были обследованы 11 пациентов, госпитализированных экстренно по поводу подозрения на острый инфаркт миокарда, у которых не было выявлено стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и которым в итоге был выставлен диагноз острого миокардита. У 5 из них тем не менее имело место верифицированное при МРТ сердца с ПМКУ повреждение миокарда. Видимое при МРТ сердца с ПМКУ повреждение носило нетрансмуральный характер (субэндокардиальный или интрамуральный) и охватывало до 5 % (в сред-

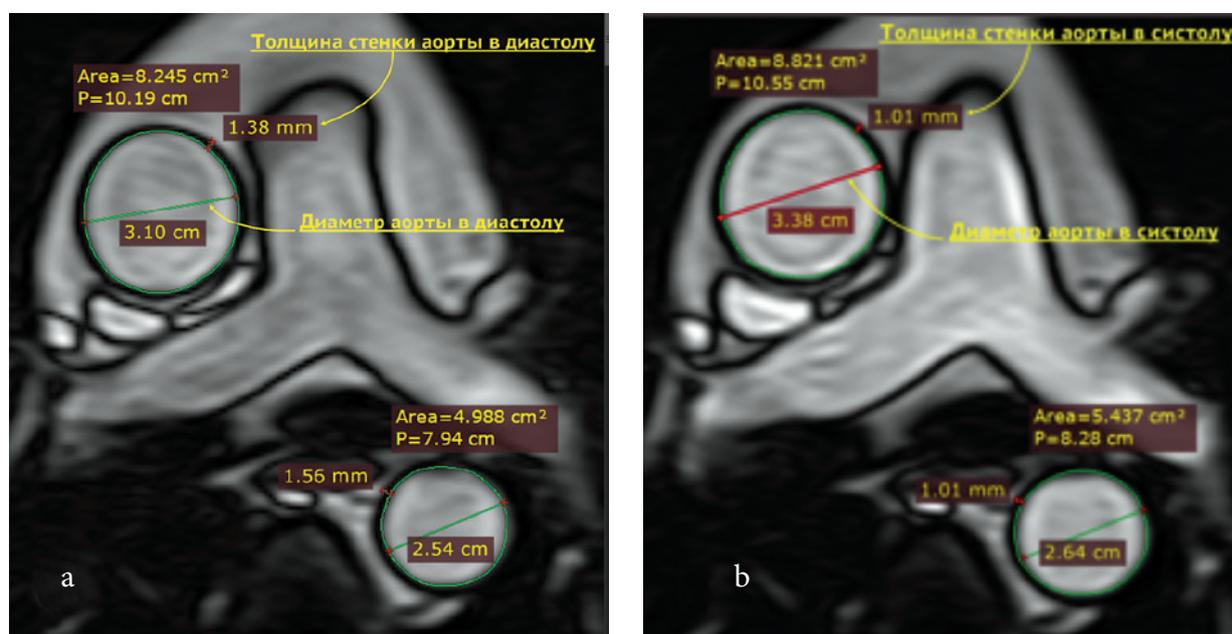


Рис. 1. Конечно-диастолический (а) и конечно-систолический (б) кадры ЭКГ-синхронизированной кино-МРТ грудной аорты на уровне бифуркации легочной артерии. Срез перпендикулярно ходу как восходящего, так и нисходящего колена. Для восходящей и нисходящей аорты определяются параметры, входящие в формулы расчетов (1–3)

Figure 1. End-diastolic (a) and end-systolic (b) ECG-synchronized cine-MRI images of the thoracic aorta at the level of the pulmonary artery bifurcation. The cut is perpendicular to the course of both the ascending and descending knees. For the ascending and descending aorta, the parameters included in the calculation formulas (1–3) are determined

нем $2,4 \pm 1,5$ %) массы миокарда левого желудочка. Все пациенты с повреждением миокарда в этой группе, и один — без выявленного повреждения в сроки 2–14 месяцев перенесли подтвержденную инфекцию COVID-19 с рентгенологически верифицированной пневмонией — вовлечением ткани легких степени КТ1–КТ2.

В качестве контрольной группы послужили 11 пациентов (49–57 лет, 5 женщин и 4 мужчины) без клинических признаков атеросклероза крупных артерий и аорты и с нормальной картиной ультразвукового исследования аорты и крупных магистральных сосудов. Всем им МР-томографическое исследование с парамагнитным контрастным усилением (МРТ с ПМКУ) было проведено в связи с подозрением на наличие объемного образования или острого воспалительного поражения грудного отдела позвоночника или органов грудной клетки, впоследствии отвергнутым

Всем было выполнено МР-томографическое исследование сердца и стенки аорты с ПМКУ и ЭКГ-синхронизацией [19], с охватом грудной аорты вплоть до уровня диафрагмы, с парамагнитным контрастным усилением (гадобутрол, в дозировке 1 мл 1М раствора на 10 кг массы тела пациента). Срезы МРТ сердца, с охватом аорты, были получены в T1– (TR = 500 мс, TE = 12 мс), T2– (TR = 4000 мс, TE = 25 мс), ssfp–взвешенных режимах, а также в режиме кино-МРТ, и в режиме инверсии–восстановления с получением изображения «темного» миокарда (времена инверсии 320–360 мс), толщиной 5–8 мм, в матрицу 256 x 392 или 256 x 256 элементов изображения. У всех пациентов в качестве компонента ЭКГ-синхронизированной МРТ сердца и грудной клетки с ПМКУ выполняли исследование восходящей аорты на уровне ее перекреста с бифуркацией легочной артерии, в аксиальной плоскости,

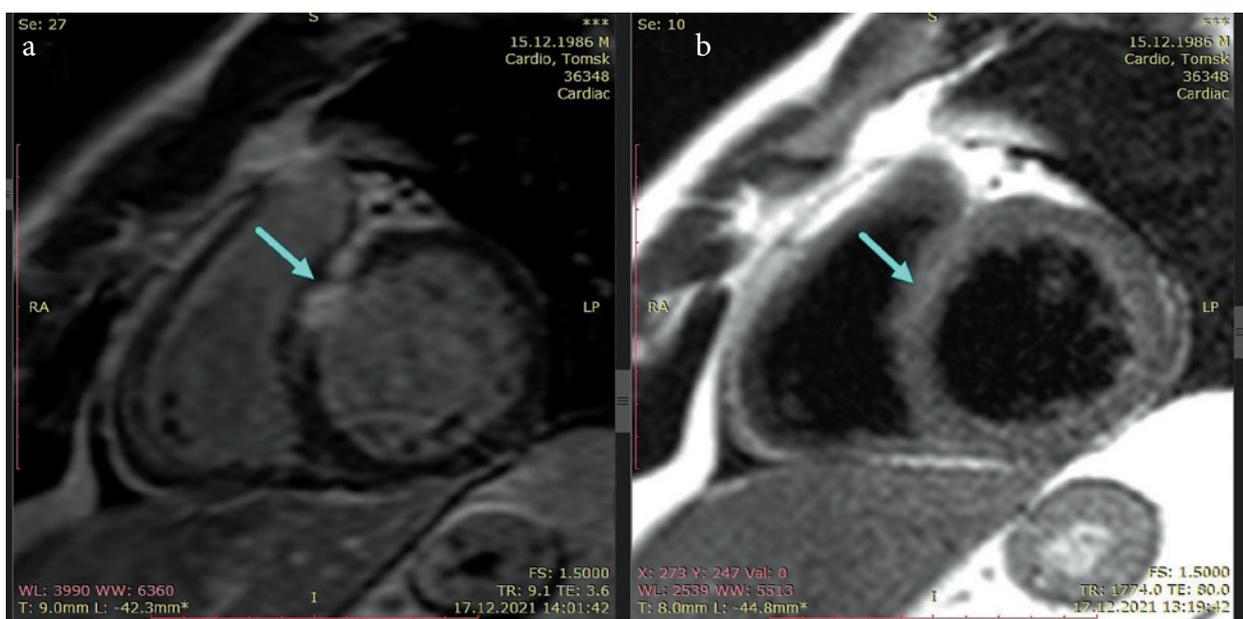


Рис. 2. а — картина контрастного усиления миокарда с использованием парамагнитного контраста гадобутрол 1М, из расчета 1 мл/10 кг массы тела, у пациента группы острого инфаркта миокарда. Томосрез на уровне середины левого желудочка, по короткой оси. Инфарктное накопление контраста-парамагнетика в передней стенке — показано стрелкой. **б** — томосрез на том же уровне, также по короткой оси, в T2-ВИ. Ишемический отек миокарда, характерный для острого ишемического повреждения и идентичный по расположению области накопления контраста-парамагнетика, на рис. 2а отмечен аналогичной стрелкой

Figure 2. a — Contrast enhancement of the myocardium using paramagnetic contrast gadobutrol 1M, at the rate of 1 ml/10 kg of body weight, in a patient of the acute myocardial infarction group. Tomographic slice at the level of the middle of the left ventricle, along the short axis. Infarct accumulation of paramagnetic contrast in the anterior wall is indicated by an arrow. **b** — tomoslice at the same level, also along the short axis, in T2-VI. Ischemic myocardial edema, characteristic of acute ischemic injury, and identical in location to the area of accumulation of contrast-paramagnet in Fig. 2a, is marked with a similar arrow

в кинорежиме, с записью 12–24 кадров на сердечный цикл, с определением изменений в ходе сердечного цикла диаметра и поперечной площади просвета аорты, толщины стенки аорты, как показано на рисунке 1.

Визуально оценивалось наличие или отсутствие включения парамагнетика в миокард левого желудочка, по данным исследования с ПМКУ в режиме инверсия–восстановление, с «темным» миокардом (рис. 2), при одновременной визуализации контрастного накопления в области стенки аорты (рис. 3).

На основе этих измерений и линейной биофизической модели [20, 21] рассчитывалась величина поперечной растяжимости аорты [16], как $Rастяжимость = [(S_{сисст} - S_{диаст}) / S_{диаст}] / АД_{пульс}$, (1)

а также растяжимость с нормировкой на пульсовое артериальное давление, как

$$Rастяжимость_{норм} = [(S_{сисст} - S_{диаст}) / S_{диаст}] / АД_{пульс}, \quad (2)$$

где $S_{сисст}$ и $S_{диаст}$ — площадь поперечного сечения аорты в систолу и диастолу соответственно, а $АД_{пульс}$ — артериальное пульсовое давление, как представлено на рисунках 1, 2.

Поперечный модуль Юнга для стенки восходящей аорты рассчитывался по данным ЭКГ-синхронизированной МРТ-аортографии по методике, детально изученной в биомеханических экспериментах [20, 21], как:

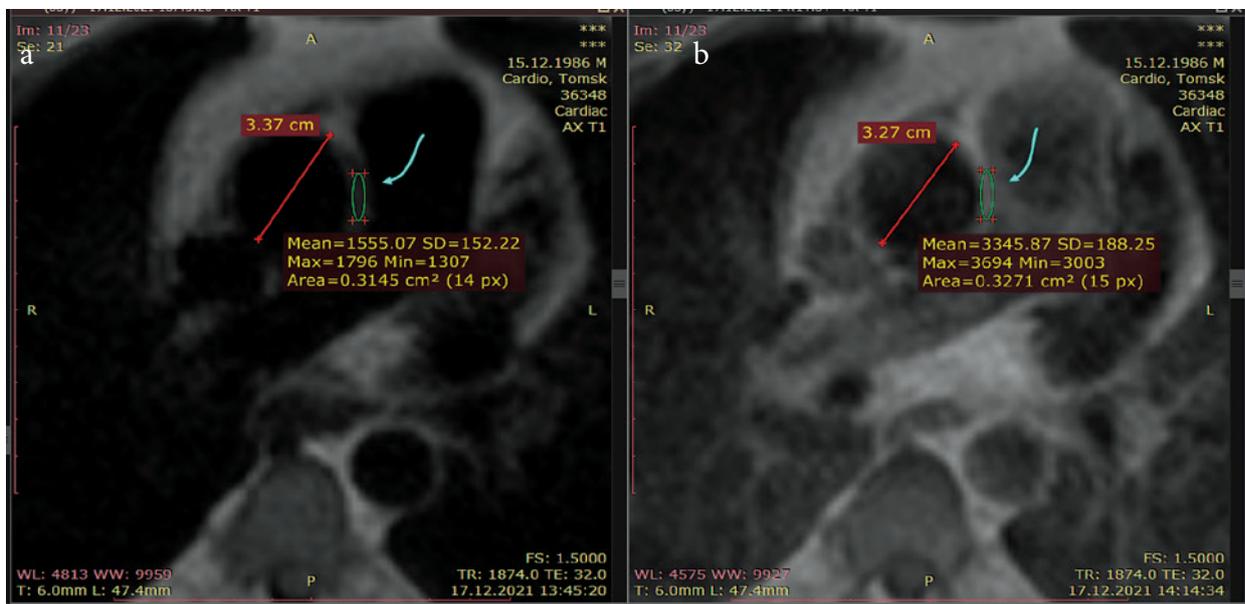


Рис. 3. Оценка индекса усиления стенки восходящей и нисходящей аорты по данным МРТ органов грудной клетки с ПМКУ. а — T1-ВИ аксиального среза грудной клетки на уровне бифуркации легочной артерии, с охватом восходящей и нисходящей аорты, исходно, до ПМКУ. б — T1-ВИ того же аксиального среза после ПМКУ. Стрелкой на обоих изображениях показана выделенная зона стенки восходящей аорты с определением интенсивности сигнала до и после ПМКУ. Индекс усиления — отношение интенсивностей сигнала T1-взвешенного изображения после ПМКУ и исходного. В данном случае для стенки восходящей аорты индекс усиления = $(3345/1555) = 2,151$. Тот же пациент, что и на рис. 2 — с острым инфарктом миокарда передней стенки левого желудочка

Figure 3. Evaluation of the index of strengthening of the wall of the ascending and descending aorta according to MRI of the chest organs with PMCE. а — T1-weighted image (T1-WI) of the axial section of the chest at the level of the bifurcation of the pulmonary artery, covering the ascending and descending aorta, initially, up to PMCE. б — T1-WI of the same axial section after PMCE. The arrow in both images shows the selected zone of the wall of the ascending aorta with the determination of the signal intensity before and after PMCE. The amplification index is the ratio of the signal intensities of the T1-WI after PMCE and the original one. In this case, for the wall of the ascending aorta, the gain index = $(3345/1555) = 2.151$. The same patient as in Fig. 2 — with acute myocardial infarction of the anterior wall of the left ventricle

$$E = \{ \{ d_{\text{диаст}}^2 * (1-0,25) * A D_{\text{пульс}} \} / \{ 2 * h * A d_{\text{пульс}} \} \} * 133,3, \quad (3)$$

где E — модуль Юнга (Па);
 $d_{\text{диаст}}$ — поперечный диаметр аорты в диастолу;
 $\Delta d_{\text{пульс}}$ — прирост диаметра аорты в систолу;
 $0,25$ — квадрат коэффициента Пуассона для стенки аорты, о котором (о коэффициенте) известно, что он равен $0,5$ [21];
 h — толщина стенки аорты в диастолу;
 $A D_{\text{пульс}}$ — пульсовое артериальное давление;
 $133,3$ — коэффициент перевода мм рт. ст. в Па.
 Рассчитывался объем восходящей аорты, по протяженности — от надклапанного уровня до середины дуги аорты (между брахиоцефальным стволом и устьем левой общей сонной артерии), в систолу и диастолу. Аорта в восходящем колене представлялась как деформированный изогнутый—усеченный конус протяженностью l (длина участка аортальный клапан — середина дуги аорты), с радиусом оснований, определяе-

мых по поперечным срезам в кинорежиме: нижнего — R и верхнего — r . Тогда объем конуса — восходящего колена аорты, как хорошо известно, $V = \frac{1}{3}\pi l(R^2 + Rr + r^2)$ [22]. По разнице систолического и диастолического объемов восходящей аорты определялась величина систолического объемного расширения аорты, в мл, которая определяет объем крови, доступный для коронарного кровоснабжения миокарда в диастолическую фазу сердечного цикла, когда как раз и осуществляется основное кровоснабжение миокарда [8].

Для стенки восходящей и нисходящей аорты (см. рис. 3) рассчитывался индекс усиления интенсивности T1-ВИ МРТ, как отношение:

$$ИУ = \frac{\text{Интенсивность T1-ВИ}_{\text{ПМКУ}}}{\text{Интенсивность T1-ВИ}_{\text{исходн}}} \quad (3)$$

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием параметрических (Стьюдента) и непараметрических (Манна–Уитни) критериев для непарных выборок, с использованием пакета прикладных программ Origin 6.11

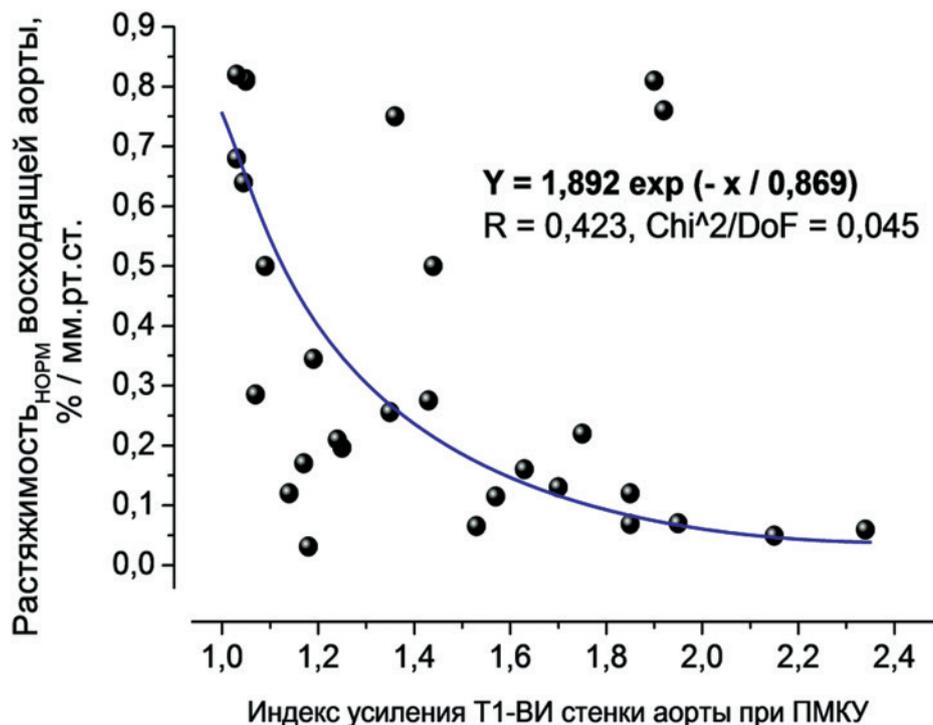


Рис. 4. Взаимосвязь контрастного усиления аортальной стенки и растяжимости восходящей аорты. Контрастное усиление оценивается как индекс усиления — отношение интенсивностей сигнала T1-взвешенного изображения после ПМКУ и исходного. Растяжимость восходящей аорты — нормированная на величину АДпульс — формула (2), см. выше

Figure 4. Relationship between aortic wall contrast enhancement and ascending aortic distensibility. Contrast enhancement is estimated as an enhancement index, i.e., the ratio of the signal intensities of the T1-WI after PMCE and the initial one. Distensibility of the ascending aorta — normalized to the value of Arterial pressure (pulse) — formula (2), see above.

(OriginLab Co., Northampton, Massachusetts). Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее, m — ошибка среднего, и также представлен разброс крайних величин в выборке. Статистические результаты проверки гипотез и корреляционного анализа считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Распределение по обследованным группам пациентов величин, характеризующих накопление контраста в аортальной стенке и ее биомеханические свойства при остром инфаркте миокарда, представлено в таблице 1. Можно видеть, что у пациентов с повреждением миокарда, как ишемического инфарктного характера, так и при воспалительном генезе патологии, показатели эластичности восходящей аорты были достоверно и значительно снижены, равно как и объем систолического расширения аорты, а модуль Юнга — основной показатель жесткости аортальной стенки, резко повышен. Одновременно были достоверно усилены показатели контрастирования аортальной стенки у пациентов обеих групп с повреждением миокарда различного генеза. В связи с этим очевидно важен был вопрос о взаимосвязи этих показателей между собою. Оказалось, что между степенью контрастного усиления аортальной стенки при ПМКУ и систолическим объемным расширением аорты существует достоверная обратная связь (рис. 4). При прямом

сопоставлении контрастного усиления стенки аорты и величины растяжения, нормализованного на $AD_{\text{пульс}}$, можно видеть, что эта зависимость носила обратный экспоненциальный характер (рис. 4).

Такая зависимость как раз соответствует теоретическим представлениям о биомеханике стенки аорты, при повреждении которой выше определенного предела она почти полностью теряет способность к дальнейшему растяжению и эластический характер вообще [20]. Чем выше накопление контраста — парамагнетика, тем, стало быть, выше степень неангиогенеза, выше степень повреждения коллагена стенки аорты и тем ниже растяжимость аорты в систолу [23, 24].

Напротив, модуль Юнга — показатель жесткости аортальной стенки, был достоверно связан с парамагнитным контрастным усилением стенки прямо — то есть усиление неангиогенеза в стенке аорты прямо способствовало нарастанию ее жесткости (рис. 5).

В результате при нарастании жесткости аортальной стенки происходит достоверное снижение объема систолического расширения аорты — как показано на рисунке 6, вследствие чего неизбежно ухудшается коронарное кровоснабжение сердечной мышцы. При сплайн-аппроксимации этой зависимости (рис. 6) видно, что до определенной границы — около величины модуля Юнга аортальной стенки в 0,2–0,25 МПа, систолическое расширение

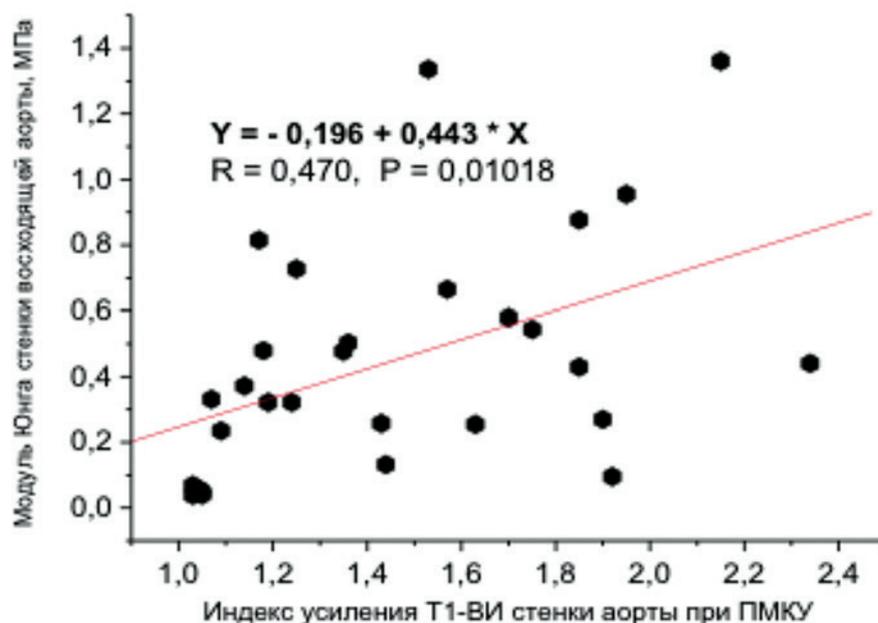


Рис. 5. Зависимость жесткости стенки восходящей аорты — как модуль Юнга — от степени парамагнитного контрастного усиления стенки восходящей аорты при контрастировании

Figure 5. Ascending aortic wall stiffness as Young's modulus versus degree of paramagnetic enhancement of the ascending aortic wall during contrast enhancement

Таблица 1. Показатели механической эластичности и ПМКУ аортальной стенки в контрольной группе, у пациентов с острым инфарктом миокарда и некоронарогенным поражением, как $M \pm m$ (в скобках — разброс крайних значений «от — до»)

Table 1. Indicators of mechanical elasticity and PMCE of the aortic wall in the control group, in patients with acute myocardial infarction and non-coronary lesions, as $M \pm m$ (in brackets — the spread of extreme values «from — to»)

Показатель состояния аортальной стенки	Пациенты контрольной группы (n = 11)	Пациенты с острым инфарктом миокарда (n = 12)	Пациенты с некоронарогенным воспалительным поражением (n = 11)
Растяжимость восходящей аорты, %	33,96 ± 1,67 (29,32; 38,5)	5,62 ± 1,22 (2,05; 14,5) $P_{21} < 0,01$	15,36 ± 2,87 (4,62; 35,0) $P_{31} < 0,02$ $P_{32} < 0,05$
Растяжимость _{норм} восходящей аорты, % / мм рт. ст.	0,75 ± 0,038 (0,64; 0,82)	0,11 ± 0,09 (0,031–0,345) $P_{21} < 0,002$	0,36 ± 0,06 (0,115; 0,81) $P_{31} < 0,02$ $P_{32} < 0,01$
Растяжимость нисходящей аорты, %	39,86 ± 5,32 (29,5 ; 59,51)	9,80 ± 1,92 (3,1; 19) $P_{21} < 0,001$	15,64 ± 2,43 (5,73; 38,23) $P_{31} < 0,02$ $P_{32} < 0,01$
Растяжимость _{норм} нисходящей аорты), % / мм рт. ст.	0,95 ± 0,132 (0,72; 1,45)	0,18 ± 0,12 (0,075; 0,46) $P_{21} < 0,001$	0,37 ± 0,053 (0,131; 0,81) $P_{31} < 0,02$ $P_{32} < 0,01$
Модуль Юнга стенки восходящей аорты, МПа	0,050 ± 0,0052 (0,039 ; 0,069)	0,75 ± 0,12 (0,32; 1,36) $P_{21} < 0,001$	0,37 ± 0,054 (0,095; 0,815) $P_{31} < 0,01$ $P_{32} < 0,02$
Модуль Юнга стенки нисходящей аорты, МПа	0,053 ± 0,0052 (0,042; 0,070)	0,48 ± 0,07 (0,23; 0,92) $P_{21} < 0,001$	0,31 ± 0,035 (0,11; 0,535) $P_{31} < 0,002$ $P_{32} < 0,01$
Индекс контрастного усиления стенки восходящей аорты	1,04 ± 0,0045 (1,030; 1,059)	1,69 ± 0,12 (1,18; 2,34) $P_{21} < 0,01$	1,43 ± 0,077 (1,07; 1,92) $P_{31} < 0,02$ $P_{32} > 0,05$
Индекс контрастного усиления стенки нисходящей аорты	1,06 ± 0,0070 (1,040; 1,081)	1,45 ± 0,12 (1,08; 2,13) $P_{21} < 0,01$	1,39 ± 0,09 (1,12; 2,36) $P_{31} < 0,02$ $P_{32} > 0,05$
Объем систолического расширения восходящей аорты, мл	13,5 ± 0,525 (11,9; 14,9)	6,23 ± 0,85 (2,48; 10,2) $P_{21} < 0,01$	9,42 ± 1,28 (3,5; 17,74) $P_{31} < 0,02$ $P_{32} < 0,01$
Диаметр восходящей аорты, мм	22,6 ± 1,44 (19,5; 27,3)	35,25 ± 1,62 (23; 41) $P_{21} < 0,02$	29,52 ± 1,07 (24,08; 37,5) $P_{31} < 0,001$ $P_{32} < 0,01$
Диаметр нисходящей аорты, мм	17,2 ± 1,07 (14,8; 21,1)	24,33 ± 1,15 (16; 28) $P_{21} < 0,02$	21,24 ± 0,745 (17,53; 37,9) $P_{31} < 0,05$ $P_{32} < 0,05$

аорты велико, более 12 мл, и не зависит от жесткости стенки. Однако затем, при более высокой величине модуля Юнга, большей 0,25 МПа — происходит резкое снижение растяжимости и расширения аорты в систолу (рис. 6).

Поскольку важнейшим и наиболее опасным результатом нарастания жесткости аорты и снижения ее систолического расширения является развитие повреждения сердечной мышцы и, в итоге — инфаркта миокарда, мы, в дополнение к приведенному выше разделению на клинические группы, разделили всех пациентов на тех, у кого повреждение миокарда не было визуализировано при МРТ сердца с ПМКУ (контрольная группа и 5 пациентов с клиническим диагнозом миокардита, у которых при МРТ с ПМКУ признаков повреждения не выявилось), и тех, у кого оно не вызывало сомнений вследствие развившегося инфаркта (все пациенты инфарктной группы) или миокардитического повреждения (5 пациентов с диагнозом миокардита и несомненной МРТ-картиной очаговых интрамиокардиальных и субэпикардиальных повреждений). Оказалось, что величина модуля Юнга различается у пациентов с интактным миокардом и у пациентов с развившимся повреждением, практически не перекрываясь. Так, при модуле Юнга более 0,35 МПа, как можно видеть из рисунка 7, у всех пациентов развивалось повреждение сердечной мышцы.

Аналогичный по сути характер носили и результаты распределения величин систолического расширения восходящей аорты относительно наличия или отсутствия повреждения миокарда (рис. 8). Оказалось, что систолическое расширение восходящей аорты более 11 мл практически исключает наличие повреждения миокарда. И, напротив, пациенты с острым инфарктом миокарда все имели величину систолического расширения аорты менее 10 мл. Этот факт, учитывая техническую возможность оценки объемных показателей систолического расширения аорты методом кино-МРТ практически у любого пациента, может иметь широкое применение в кардио-МРТ.

Таким образом, приведенные здесь результаты прямо, в рамках одного и того же метода — МРТ аорты с эластометрией ее стенки, и у одних и тех же пациентов, достоверно обосновывают существование биомеханической патофизиологической цепи явлений: воспаление сосудистой стенки — неоангиогенез в толще стенки аорты — снижение растяжимости аорты — снижение систолического расширения восходящей аорты — развитие повреждения в коронарных бассейнах. При этом МРТ сердца в кинорежиме, в сочетании с парамагнитным контрастным усилением, позволяет за одно исследование охарактеризовать все звенья этой патологической цепи.

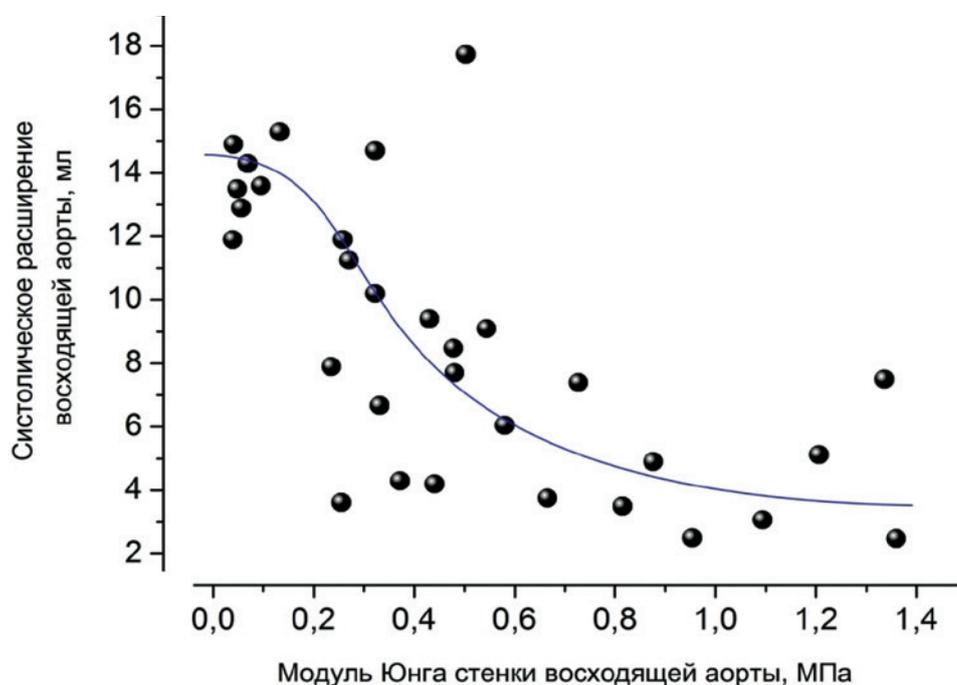


Рис. 6. Зависимость объема систолического расширения аорты от величины модуля Юнга стенки восходящей аорты. Аппроксимирована сплайн-кривой Безье (синяя линия)

Figure 6. Dependence of the volume of systolic expansion of the aorta on the value of the Young's modulus of the wall of the ascending aorta. Approximated by a Bezier spline curve (blue line)

Обсуждение

Необходимость детального исследования биомеханики аорты и, в частности, ее стенок при атеросклерозе и других поражениях сердечно-сосудистой системы издавна хорошо осознавалась как кардиологами, так и физиологами, и функциональными диагностами [7, 8]. Несмотря на практическое отсутствие визуализирующих методов, пригодных для исследований аорты, уже в 1970-е годы Карпману В. Л. удалось средствами баллисто- и фонокардиографии сформулировать и доказать положение о ведущей роли аортальной растяжимости и эластичности (комплаенса) в обеспечении реакции сердца на спортивные физиологические и предельные нагрузки, в исследовании возможностей чемпионских достижений у спортсменов-чемпионов [7]. Однако в клинических условиях исследование биомеханики аорты и до сих пор рутинно не проводится. Ультразвуковые методы исследования аорты при атеросклерозе, в особенности — чреспищеводное лоцирование, хорошо зарекомендовали себя в диагностике состояния атеросклеротических бляшек и липидных «пятен»

по ходу грудной аорты, но исследований биомеханики стенки аорты в повседневной практике в достаточной степени не обеспечили [25].

Удачным и методически полным решением стало использование для исследований биомеханики аорты ЭКГ-синхронизированной СРКТ аорты [16], однако, оно имманентно требует введения иодного рентген-контрастного препарата и сопровождается заметной дозой облучения пациента, что в современных условиях может ограничивать показания к рутинному применению метода. Поэтому мы попытались реализовать предложенные классиками [7, 8, 9, 10] и основанные на принципах общей гидродинамики [6] подходы с использованием возможностей ЭКГ-синхронизированной МРТ для анализа состояния биомеханики аорты в рутинной практике у пациентов с нарушениями кровоснабжения миокарда атеросклеротического коронарного и некоронарного генеза.

Оказалось, что при минимальном, 3,5 мин удлинении продолжительности обычного МР-томографического исследования сердца и грудной клетки с ПМКУ за счет дополнения МР-эластометрией

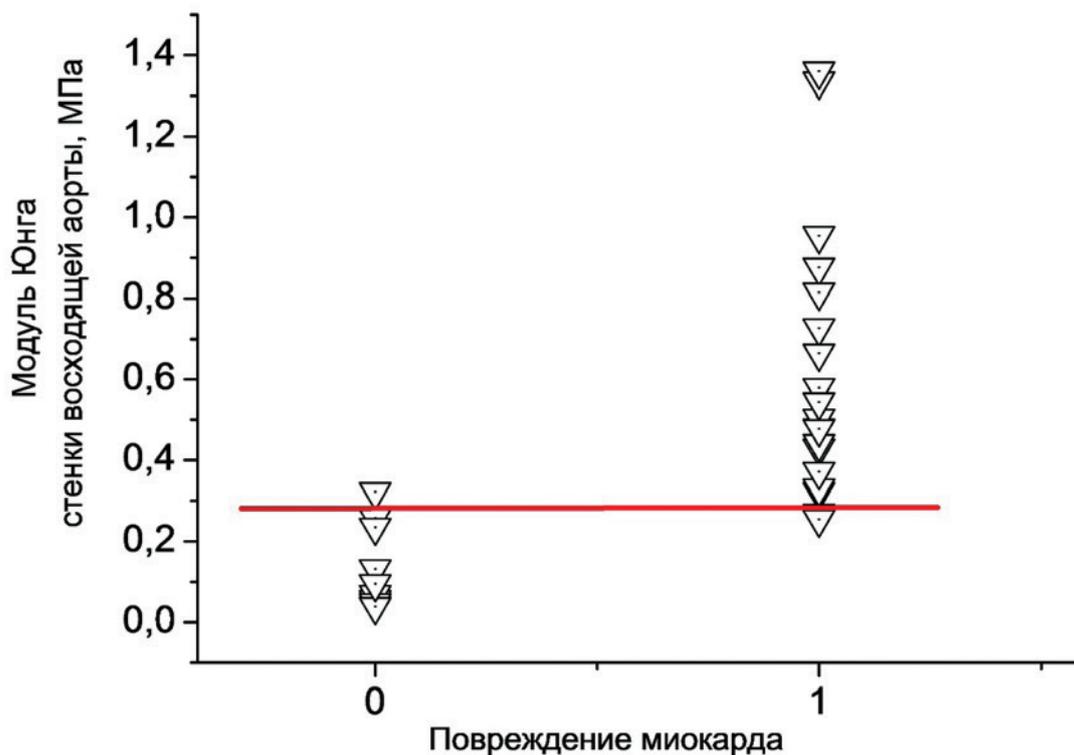


Рис. 7. Распределение величин модуля Юнга для стенки восходящей аорты у наших пациентов, в зависимости от наличия или отсутствия повреждения миокарда, визуализированного при МРТ сердца с ПМКУ. Красная линия — значение ординаты наилучшего разделения групп

Figure 7. Distribution of Young’s modulus values for the wall of the ascending aorta in our patients, depending on the presence or absence of myocardial damage, visualized by MRI of the heart with PMCE. The red line is the ordinate value of the best group separation

аорты, оказывается возможным охарактеризовать состояние микроциркуляции аортальной стенки и ее биомеханические параметры — растяжимость по площади поперечного сечения и механической жесткости стенки — модуль Юнга. Как можно видеть из таблицы 1, острый инфаркт миокарда сопровождается, наряду с очевидным повреждением собственно миокарда, также и выраженной гипертонической реакцией стенки восходящей аорты, повышением ее жесткости и снижением систолического расширения аорты, то есть объема крови, потенциально доступной для кровоснабжения миокарда в диастолу. Аналогичным образом падение объема систолического расширения аорты ниже граничной величины в 10 мл отмечается и у пациентов с некоронарогенным повреждением, и так же в сочетании с воспалительным неоангиогенезом в толще аортальной стенки. Таким образом, есть основания говорить об общности этого механизма для различных по генезу и клинической нозологии повреждений сердечной мышцы.

Патофизиологически концепция роли внутриаортального объема крови и эластичности аортальной стенки для рефлекторной регуляции артериального давления и биомеханической — коронарного кровотока сформулирована давно, еще в 1984 году Алмазовым В. А., Цырлиным Е. В. и Шляхто Е. В. [26], а Карпманом В. Л. — в качестве одного из ведущих механизмов адаптации кровообращения к высоким и сверхвысоким нагрузкам [7]. Она многократно и убежденно отстаивалась Дудко В. А. [8]. Большую роль в исследовании биомеханики аортальной стенки именно в составе континуума сердце — восходящая аорта сыграли лабораторные эластометрические эксперименты Пурина Б. А. и Касьянова В. А. [20]. Затем, уже в нынешнем столетии, был прямо доказан средствами МРТ в клинике факт существенно более высокой жесткости аорты у пациентов с артериальной гипертензией [3, 4]. Однако с интенсивностью неоваскулогенеза стенки аорты этот факт напрямую не ассоциировался. Между тем еще клас-

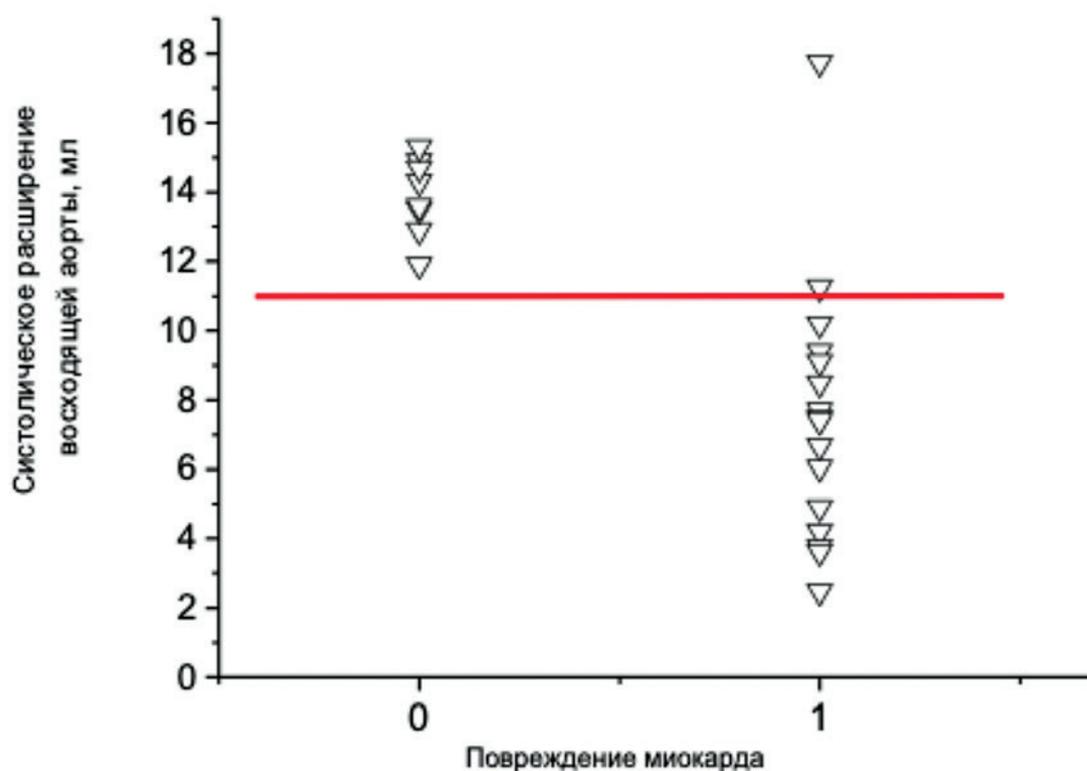


Рис. 8. Распределение величин объема систолического расширения аорты по данным ЭКГ-синхронизированной МР-эластометрии аорты в зависимости от наличия или отсутствия повреждения миокарда, визуализированного при МРТ сердца с ПМКУ. Красная линия — ордината наилучшего разделения групп

Figure 8. Distribution of volume values of systolic aortic dilatation according to ECG-synchronized MR-elastometry of the aorta depending on the presence or absence of myocardial damage, visualized by MRI of the heart with PMCE. The red line is the ordinate of the best group separation

сики отечественной клинической патоморфологии Жданов Д. А. и Непомнящих Л. М. [27] исчерпывающе описали синдром усиления vasa vasorum в стенках аорты и коронарных сосудов при сердечно-сосудистых катастрофах, впоследствии широко подтвержденный [28, 29, 30]. Однако до появления МРТ с ПМКУ эти концепции оставались в рамках патофизиологии и морфологии, не связывались между собой и не могли иметь прямого диагностического использования.

Ранее нам удалось доказать прямую взаимосвязь факта интенсивного накопления контраста в стенке восходящей аорты у пациентов с артериальной гипертонией с развитием у них очаговых повреждений миокарда левого желудочка [12]. Использование в настоящей работе всего комплекса возможностей МРТ — не только парамагнитного контрастирования, но и эластометрических расчетов по данным кино-МРТ, позволило связать воедино все звенья патофизиологической цепи повреждения миокарда левого желудочка, когда атеросклеротический неоангиогенез в стенке аорты вызывает в ней повышение жесткости, падение эластического растяжения и снижение объема систолического расширения аорты, а когда последнее достигает критической в отношении кровоснабжения миокарда величины, это неизбежно приводит к повреждению миокарда (табл. 1, рис. 4–8).

В соответствии с полученными здесь результатами, целесообразно считать снижение объема систолического расширения восходящей аорты менее 10 мл как зону риска, когда вероятность повреждения миокарда достоверно повышена и требует профилактики. Однако мы ясно сознаем, что для точной оценки рисков повреждения миокарда в разных клинических группах еще потребуются намного большие по численности и детализации клинического отбора группы обследуемых.

Другим временным недостатком нашей работы является необходимость выполнения намного более детального топического расчета распределения величин эластичности и жесткости по ходу стенки аорты, с созданием для каждого пациента антропоморфной вычислительной модели по данным ЭКГ-синхронизированной кино-МРТ, полностью охватывающей аорту. Методически это требует принципиально более высокого уровня моделирования на основе сочетания методов тензорного анализа упругих сред и совмещения анатомических МРТ-изображений с модельными. В настоящее время такая работа ведется, подтверждает в начальных результатах представленные здесь выводы и уже не вызывает сомнений в практической реализации. Также представляет очевидный

интерес связь биомеханических факторов, представленных здесь, и уровня биохимических маркеров воспаления и повреждения сосудистой стенки [13, 14] в разных группах пациентов. Метод также может быть использован для оценки эффективности такого, впрямую воздействующего на коронарное кровообращение и аорту подхода, как наружная контрпульсация [31], и у кардиохирургических пациентов.

Заключение

Уже сегодня можно считать подтвержденным на уровне результатов визуализирующего МРТ-исследования (МРТ-эластометрии аорты), что существует взаимосвязь патологической аккумуляции парамагнетика в стенке восходящей аорты, снижения ее эластичности, уменьшения объема систолического расширения аорты и развития гипоперфузионного повреждения миокарда.

Магнитно-резонансная томография и, в частности, магнитно-резонансная эластометрия стенки аорты позволяют адекватно оценить нарушения растяжимости аорты и прогнозировать развитие ишемических повреждений в миокарде левого желудочка.

Целесообразно расширенное использование методов МР-эластометрии аорты при различных кардиологических и кардиохирургических заболеваниях, для детализации критериев, ранней диагностики и прогнозирования риска ишемии миокарда при широком спектре кардиологических и воспалительных заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(7):3983. In Russian [Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? Российский кардиологический журнал. 2020; 25(7):3983]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3983.
2. Mushkambarov IN, Beresten NF, Tkachenko SB. Clinical-instrumental correlations of local elastic properties of the thoracic aorta in patients with coronary atherosclerosis. Regional blood circulation and microcirculation. 2020; 19(4):12–19. In Russian [Мушкамбаров И.Н., Берестень Н.Ф., Ткаченко С.Б. Клинико-инструментальные корреляции локальных упругоэластических свойств грудной аорты у пациентов с коронарным атеросклерозом. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2020; 19(4):12–19]. DOI: 10.24884/1682-6655-2020-19-4-12-19.

3. Martynov AI, Sinitsyn VE, Mamaev VI, et al. Distensibility of the aorta in arterial hypertension. *Cardiologia*. 2001; (2): 59–65. In Russian [Мартынов А.И., Синицын В.Е., Мамаев В.И. и др. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии. *Кардиология*. 2001; (2): 59–65].
4. Martynov AI, Ostroumova OD, Pustovitova TS, et al. The level of systolic blood pressure as one of the factors that reduce the extensibility of the aorta in elderly patients with arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2001; 6(5): 26–27. In Russian [Мартынов А.И., Остроумова О.Д., Пустовитова Т.С. и др. Уровень систолического артериального давления как один из факторов, снижающих растяжимость аорты у пожилых больных с артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2001; 6(5): 26–27].
5. Bokeria LA, Skopin II, Sazonenkov MA, et al. Calculation of the maximum extensibility of the aortic ring on the spatial model of the aortic root. *Clinical physiology of circulation*. 2008; (3):60–64. In Russian [Бокерия Л.А., Скопин И.И., Сазоненков М.А. и др. Расчет максимальной растяжимости аортального кольца на пространственной модели корня аорты. *Клиническая физиология кровообращения*. 2008; (3):60–64].
6. Regirer SA, Levtov VA. The main hydrodynamic patterns of blood flow through the vessels. In: *Physiology of circulation: Physiology of the vascular system*. Ed. by VI Tkachenko. Leningrad. Science Publ. 1984. 55–91. In Russian [Регирер С.А., Левтов В.А. Основные гидродинамические закономерности движения крови по сосудам. В кн: *Физиология кровообращения: Физиология сосудистой системы*. Под ред. Б. И. Ткаченко. Л.: Наука, 1984. 55–91].
7. Karpman VL, Orel VR. Arterial system impedance and cardiac activity. *Fiziologija cheloveka*. 1985; (4): 628–633. In Russian [Карпман В.Л., Орел В.Р. Импеданс артериальной системы и сердечная деятельность. *Физиология человека*. 1985; (4): 628–633].
8. Dudko VA, Karpov RS. Atherosclerosis of the vessels of the brain and heart. Tomsk. STT Publ. 2002. P. 416. In Russian [Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. — Томск. STT, 2002. С. 416].
9. Klimov AN. Autoimmune theory of atherogenesis and the concept of modified lipoproteins. *Vestnik Akademii medicinskih nauk SSSR*. 1990; (11):30–37. In Russian [Климов А.Н. Аутоиммунная теория атерогенеза и концепция модифицированных липопротеидов. *Вестник Академии медицинских наук СССР*. 1990; (11):30–37].
10. Gratsianov DA, Ivanova DD, Karpov RS. Rheumatism in the elderly. Tomsk, TSU Publ. House. 1985. P. 231. In Russian [Грацианов Д.А., Иванова Д.Д., Карпов Р.С. Ревматизм у пожилых. Томск, Изд-во ТГУ. 1985. С. 231].
11. Ussov WYu, Bobrikova EE, Maksimova AS, et al. Noninvasive quantification of microvascular density in carotid atherosclerotic plaques using MRI with paramagnetic contrast enhancement. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016; 31(3): 39–43. In Russian [Усов В.Ю., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С. и др. Неинвазивная оценка микроваскуляризации каротидных бляшек по данным МРТ сонных артерий с парамагнитным контрастным усилением. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31(3): 39–43.] DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-3-39-43.
12. Ussov WYu, Plotnikov MP, Del' OA, et al. Contrast-enhanced MRI of the aortic wall in the efficiency evaluation of ethylmethylhydroxypyridine succinate (Mexidol) long-term use to prevent aortic atherosclerosis progression. *Bulletin of new medical technologies*. 2018; 25(1):125–132. In Russian [Усов В.Ю., Плотников М.П., Дель О.А. и др. МР-томография аортальной стенки с парамагнитным контрастным усилением в оценке эффективности длительного применения мексидола при атеросклерозе аорты. *Вестник новых медицинских технологий*. 2018; 25(1): 125–132]. DOI: 10.24411/1609-2163-2018-15973.
13. Forsythe RO, Newby DE, Robson JM. Monitoring the biological activity of abdominal aortic aneurysms Beyond Ultrasound. *Heart*. 2016; 102(11): 817–824. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-308779.
14. Whitlock MC, Hundley WG. Noninvasive Imaging of Flow and Vascular Function in Disease of the Aorta. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015; 8(9):1094–1106. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.08.001.
15. Mikheyev NN. Complications due to stress-echocardiography. *General Reanimatology*. 2007; 3(4): 88–92. In Russian [Михеев Н.Н. Осложнения стресс-эхокардиографии. *Общая реаниматология*. 2007; 3 (4): 88–92]. DOI: 10.15360/1813-9779-2007-4-88-92.
16. Skripnik AYu, Fokin VA, Mironchuk RR, et al. Assessment of the elastic properties of the ascending aorta using electrocardiographic synchronized computed tomography angiography with advanced data processing. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(12):48–54. In Russian [Скрипник А.Ю., Фокин В. А., Мирончук Р.Р. и др. Оценка эластических характеристик стенки восходящего отдела аорты при помощи компьютерно-томографической ангиографии в режиме электрокардиографической синхронизации с расширенной постпроцессорной обработкой данных. *Российский кардиологический журнал*. 2019; 24(12):48–54]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-12-48-54.
17. Stingl J, Musil V, Pirk J, et al. Vasa vasorum of the failed aorto-coronary venous grafts. *Surg Radiol Anat*. 2018; 40(7):769–778. DOI: 10.1007/s00276-018-2036-y.
18. Moroni F, Ammirati E, Norata GD, et al. The Role of Monocytes and Macrophages in Human Atherosclerosis, Plaque Neoangiogenesis, and Atherothrombosis. *Mediators Inflamm*. 2019; 2019:7434376. DOI: 10.1155/2019/7434376.
19. Ternovoy SK, Belkind MB, Veselova TN, et al. Tomography of the heart. Scientific publication. Moscow. GEOTAR Publ. 2018. P. 296. In Russian [Терновой С.К., Белькинд М.Б., Веселова Т.Н. и др. Томография сердца. Научное издание. М. ГЭОТАР. 2018. С. 296.]
20. Purinya BA, Kasyanov VA. Biomechanics of large blood vessels of the human. Riga. Zinatne. 1980. P. 260. In Russian [Пуриня Б.А., Касьянов В.А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека. Рига: Зинатне, 1980. С. 260].
21. Karo K, Pedley T, Shroeter R, et al. Mechanics of circulation. Moscow. Mir Publ. 1981. P. 624. In Russian [Каро К., Педли Т., Шротер Р. и др. Механика кровообращения. М: Мир. 1981. С. 624].
22. Zeldovich YaB. Higher mathematics for beginners. M: Nauka. P. 412. In Russian [Зельдович Я.Б. Высшая математика для начинающих. М: Наука. 1963. С. 412].
23. Gödde R, Kurz H. Structural and biophysical simulation of angiogenesis and vascular remodeling. *Dev Dyn*. 2001 Apr;220(4):387–401. DOI: 10.1002/dvdy.1118.

24. Ritman EL, Lerman A. The dynamic vasa vasorum. *Cardiovasc Res.* 2007 Sep 1;75(4):649–58. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.06.020.

25. Vrublevsky AV, Boshchenko AA, Bogdanov YuI. Possibilities and limitations of three-dimensional transesophageal echocardiography in the diagnosis of thoracic aorta atherosclerosis. *Kardiologiya.* 2019;59(10S):22–30. In Russian [Врублевский А.В., Бощенко А.А., Богданов Ю.И. Возможности и ограничения трехмерной чреспищеводной эхокардиографии в диагностике атеросклероза грудного отдела аорты. *Кардиология.* 2019; 59(10S):22–30]. DOI: 10.18087/cardio.n692.

26. Almazov VA, Zyrlin EV, Shlyakhto EV. Peculiarities of regulation of central haemodynamics in borderline arterial hypertension. *Kardiologia.* 1984; 24(5): 105–111. In Russian [Алмазов В.А., Цырлин Е.В., Шляхто Е.В. Особенности регуляции центральной гемодинамики при пограничной артериальной гипертензии. *Кардиология.* 1984; 24(5): 105–111].

27. Nepomnyashchikh LM. Morphogenesis of the most important general pathological processes in the heart. *Novosibirsk. Science Publ.* 1991. P. 352. In Russian [Непомнящих Л.М. Морфогенез важнейших общепатологических процессов в сердце. *Новосибирск. Наука.* 1991. С. 352].

28. Gödde R, Kurz H. Structural and biophysical simulation of angiogenesis and vascular remodeling. *Dev Dyn.* 2001; 220(4):387–401. DOI: 10.1002/dvdy.1118.

29. Ritman EL, Lerman A. The dynamic vasa vasorum. *Cardiovasc Res.* 2007; 75(4): 649–658. DOI: 10.1016/j.cardiores.2007.06.020.

30. Paulus WJ, Tschöpe C. A Novel Paradigm for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Comorbidities Drive Myocardial Dysfunction and Remodeling Through Coronary Microvascular Endothelial Inflammation. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2013; 62: 263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

31. Karaganov KS, Lishuta AS, Belenkov YN. The Use of Enhanced External Counterpulsation in the Treatment of Patients with Coronary Artery Disease. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020; 16(4): 579–584. In Russian [Караганов К.С., Лишута А.С., Беленков Ю.Н. Использование метода усиленной наружной контрпульсации в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2020;16(4):579–584]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-08-07.

Информация об авторах:

Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий отделением рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН;

Игнатенко Григорий Анатольевич, д.м.н., член-корреспондент Национальной академии медицинских наук Украины, профессор, заведующий кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, ректор Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького;

Берген Татьяна Андреевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Шелковникова Татьяна Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН;

Ховрин Валерий Владиславович, д.м.н., главный научный сотрудник ГНУ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского»;

Бриль Кристина Руслановна, аспирант ГНУ ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского»;

Максимова Александра Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН;

Беличенко Олег Игоревич, д.м.н., профессор, заместитель директора НИИ спорта и спортивной медицины Российского государственного университета физической культуры, спорта, молодежи и туризма;

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

Author information:

Wladimir Yu. Ussov, Dr. Sci., Professor, Head of X-ray and Tomographic Methods of Diagnosis, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National medical Research Center;

Grigori A. Ignatenko, Dr. Sci., Professor, Corresponding Member of the National Academy of medical sciences of Ukraine, Head of the Department of internal medicine, Rector of the M. Gorky Donetsk National Medical University;

Tatiana A. Bergen, Ph.D., leading researcher, Head of the Diagnostic Radiology Department of the Meshalkin National Medical Research Center of Ministry of Health of Russian Federation;

Tatiana A. Shelkovnikova, Ph.D., senior researcher, X-ray and Tomographic Methods of Diagnosis, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National medical Research Center;

Valery V. Khovrin, Dr. Sci., Chief Researcher, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery.

Kristina R. Bril, postgraduate student, Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery;

Aleksandra S. Maksimova, Ph.D., research fellow of the department of roentgen and tomographic methods of diagnostics, Research Institute of Cardiology of the Tomsk National medical Research Center;

Oleg I. Belichenko, Dr. Sci., Professor, Deputy Director, Research Institute of Sports Medicine of the Russian State University of Physical Culture, Sport, Youth and Tourism;

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

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГЕНА STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE В МОЧЕ У ДЕТЕЙ С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Сафиуллин Т. Р., Нурмиева Э. Р., Вахитов Х. М.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казань, Россия

Контактная информация:

Сафиуллин Тимур Равилевич,
ФГБОУ ВО «Казанский государственный
медицинский университет» Минздрава
России, ул. Бултерова, д. 49, Казань,
Россия, 420012.
E-mail: muran0711@mail.ru

Статья поступила в редакцию 08.12.2021
и принята к печати 16.12.2021.

Резюме

Внебольничные пневмонии остаются актуальной проблемой современной педиатрии. С учетом разнообразия возбудителей внебольничной пневмонии важной задачей становится своевременное выявление этиологии данного заболевания, позволяющее повысить эффективность лечения, исключить нерациональное назначение антибактериальных препаратов и развитие резистентной микрофлоры. Традиционные методики этиотропной диагностики не всегда отвечают таким критериям, как своевременность, малоинвазивность и простота воспроизведения, что особенно важно в амбулаторных условиях в связи с трудностью венозного доступа, забора спонтанной или индуцированной мокроты и негативной реакцией ребенка на проведение инвазивных манипуляций. В последнее время предпринимаются активные усилия по поиску ранних маркеров, подтверждающих этиологию легочного воспаления, при этом критерию своевременности и неинвазивности отвечают методы определения антигенов возбудителей в таких доступных средах, как слюна и моча.

С учетом того что ведущим возбудителем внебольничной пневмонии в настоящее время остается *Streptococcus pneumoniae*, его верификация имеет важное прикладное значение. В представленной статье приведены обзор современных методов этиотропной диагностики внебольничной пневмонии и результаты собственных исследований по изучению эффективности выявления антигенов пневмококка в моче с помощью экспресс-тестов. Акцентируется внимание на использовании в практической пульмонологии инновационных малоинвазивных способов выявления возбудителя. Эффективность экспресс-тестирования оценивалась в сравнении с результатами бактериального посева мокроты на пневмококк. Анализ полученных результатов показал высокую чувствительность и специфичность теста Alere Binax Now в верификации этиологии внебольничной пневмонии у детей.

Ключевые слова: детские инфекции, диагностика пневмонии, пневмококк, пневмония, пульмонология, экспресс-тест.

Для цитирования: Сафиуллин Т.Р., Вахитов Х.М., Нурмиева Э.Р. Диагностическая значимость определения антигена *streptococcus pneumoniae* в моче у детей с внебольничной пневмонией. Трансляционная медицина. 2021;8(6):59-63 .DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-59-63.

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE ANTIGEN IN THE URINE OF CHILDREN WITH COMMUNITY ACQUIRED PNEUMONIA

Timur R. Safiullin, Endzhe R. Nurmieva, Khakim M. Vakhitov

Federal State-Funded Educational Institution of Higher Professional Education "Kazan State Medical University", Kazan, Russia

Corresponding author:

Timur R. Safiullin,
Kazan State Medical University,
Butlerova str. 49, Kazan, Russia, 420012.
E-mail: muran0711@mail.ru

Received 08 December 2021; accepted
16 December 2021.

Abstract

Community-acquired pneumonia remains an urgent problem in modern pediatrics. Taking into account the variety of pathogens of community-acquired pneumonia, an important task is to identify the etiology of this disease rapidly. Early diagnostics is able to increase the effectiveness of treatment and exclude the irrational prescription of antibacterial drugs or the formation of resistable microflora. Traditional methods of etiologic diagnostics do not always meet such criteria as timeliness, minimal invasiveness, and simplicity of reproduction. Meeting these requirements is especially important in pediatric practice due to the difficulty of venous access, collection of spontaneous or induced sputum and negative childhood denial reaction to invasive manipulation. Recently, active efforts have been made to identify the early markers confirming the etiology of pulmonary inflammation, while the criteria for timeliness and non-invasiveness are met by methods for determining pathogen antigens in accessible media such as saliva and urine.

Considering the fact that *Streptococcus pneumoniae* remains one of the main causative agents of pneumonia, its testing is of great practical importance. This article presents an overview of modern methods of etiologic diagnosis of community-acquired pneumonia and the results of our own study of the effectiveness of detecting pneumococcal antigens in urine using express tests. Attention is focused on the use of minimally invasive methods for identifying the pathogen in practical pulmonology. Evaluation of the effectiveness of rapid testing was carried out in comparison with the results of bacterial sputum culture for pneumococcus. The analysis of the obtained results showed the high sensitivity and specificity of the Alere Binax Now test when checking the etiology of community-acquired pneumonia in children.

Key words: childhood infection, diagnostics of pneumonia, rapid test, pneumococcus, pneumonia, pulmonology.

For citation: Safiullin TR, Vakhitov KM, Nurmieva ER. Diagnostic significance of the determination of streptococcus pneumoniae antigen in the urine of children with community acquired pneumonia. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(6):59-63. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2021-6-59-63.

Список сокращений:

ВП — внебольничная пневмония, СОЭ — скорость оседания эритроцитов.

Введение

Внебольничные пневмонии (ВП) остаются актуальной проблемой современной педиатрии. В Российской Федерации заболеваемость ВП составляет

от 2,3 до 24,3 случаев на 1000 детей [1]. Возбудителями пневмонии могут быть различные бактериальные и вирусные агенты. Одним из самых распространенных пневмотропных возбудителей, по современным литературным данным, является пневмококк, что делает его актуальным объектом текущих научных исследований [2]. Важно отметить, что трудности диагностики ВП приводят

в ряде случаев к нерациональному эмпирическому назначению антибактериальных препаратов, формированию устойчивой флоры, развитию осложнений и удлинению сроков лечения [3].

Не вызывает сомнения целесообразность использования традиционных эффективных диагностических методик бактериальных посевов мокроты, определения антигенов возбудителей в крови парными сыворотками и др., однако, они не всегда отвечают таким критериям, как своевременность, малоинвазивность и простота воспроизведения. Их применение особенно важно у детей раннего возраста в связи с трудностью венозного доступа, забора спонтанной или индуцированной мокроты и негативной реакцией ребенка на проведение инвазивных манипуляций. Ограничением для использования традиционных методов диагностики, кроме вышеперечисленного, являются трудность получения качественного образца, высокая продолжительность проведения самого исследования, которое в среднем составляет от 48 часов до 7 дней, а также малочисленность квалифицированного персонала с наработанным навыком забора крови из вены, что особенно важно для детей младшей возрастной группы [4]. Это делает традиционные подходы по верификации возбудителя недостаточно эффективными и своевременными. В последние годы предпринимаются активные усилия по поиску ранних маркеров, подтверждающих этиологию легочного воспаления, что позволит обоснованно, без промедления и в адекватных дозах назначать этиотропную терапию.

В соответствии с современными представлениями критерию своевременности и неинвазивности отвечают методы определения антигенов возбудителей в таких средах, как слюна и моча, а также способ определения этиологии ВП в спонтанной и индуцированной мокроте [4]. Однако забор такого материала, как мокрота, является крайне трудоемким, а у детей раннего возраста практически невозможным. К тому же для данных методик не ясны критерии чувствительности и специфичности, а также характерна малая доказательная база. В связи с этим представляет интерес углубление знаний о преимуществах и недостатках современных экспресс-методов диагностики этиологии внебольничной пневмонии у детей. На наш взгляд, наиболее перспективным в этом направлении в качестве диагностического субстрата представляется использование мочи ввиду своей доступности, простоты условий транспортировки и хранения. Еще больший научный и практический интерес представляет воспроизведение на основе данного субстрата экспресс-методик.

В основе существующих в наше время тестов лежит, в частности, выявление специфического растворимого антигена возбудителя в моче больных. Важно отметить, что возможность его идентификации присутствует начиная с момента инфицирования и появления первых симптомов заболевания. В настоящее время описаны способы определения в моче антигенов таких возбудителей пневмонии, как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* и *Legionella pneumophila*. По отношению к пневмококку имеются сведения о высокой чувствительности и специфичности данного метода, что позволяет более эффективно назначать этиотропную терапию и менять ее в процессе лечения. Так, проспективное исследование среди 464 взрослых пациентов, госпитализированных с диагнозом «внебольничная пневмония», у которых верификация возбудителя проводилась путем определения антигенов в моче, показало высокую специфичность данного теста (96 %). Экспресс-диагностика пневмококковой инфекции привела к значимому уменьшению количества антибактериальных препаратов, используемых в процессе лечения данной патологии и улучшению исходов заболевания. Отмечены и некоторые ограничения в использовании этого метода и, в частности, невозможность определения продолжительности времени положительного тестирования после излечения [4].

В других литературных источниках появились сведения по анализу чувствительности различных экспресс-тестов. В работе Hisashi Shoji, Arnau Domenech, Antonella Francesca Simonetti и соавторов приводятся данные по верификации пневмококковой этиологии пневмонии у взрослых в моче путем выявления антигена возбудителя, который является тейхоевой кислотой его клеточной стенки, с помощью теста Alere BinaxNow *Streptococcus Pneumoniae* (США). Визуализация теста проводится иммунохроматографическим методом в виде одной (отрицательный результат) или двух (положительный результат) полосок на диагностической тест-карте [5].

Метод привлекает к себе внимание благодаря простоте и удобству выполнения. Для анализа необходим небольшой объем мочи, в которой смачивается тампон. Далее тампон вставляется в нижнее отверстие тест-карты, а затем туда же добавляются 3 капли реагента А, после чего тест-карта герметично закрывается. Результаты считываются в окошке тест-карты через 15 минут после закрытия.

Материалы и методы

Учитывая вышеизложенные сведения, представляло интерес изучение чувствительности дан-

ной методики путем сопоставления результатов экспресс-тестирования и данных традиционного бактериологического посева мокроты. Исследование проводилось на базе пульмонологического отделения Детской республиканской клинической больницы Министерства здравоохранения Республики Татарстан и пульмонологического отделения детского стационара городской больницы №18 г. Казани. В исследование были включены 44 ребенка (27 мальчиков и 17 девочек) в возрасте от 7 до 16 лет с рентгенологически верифицированной пневмонией. Средний возраст в исследуемой группе составил $12 \pm 1,9$ года. Диагностика проводилась на 1–2 сутки от момента госпитализации. Забор материала для бактериального посева мокроты осуществлялся одновременно с забором мочи для тестирования.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Excel 2010, пакета программ STATISTICA for Windows, версия 6.0 и SPSS 9.0. Сравнение данных проводилось на основе t-критерия Стьюдента, результаты статистического анализа считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Исследуемая выборка включала детей с различными морфологическими формами пневмонии: 21 ребенок — очаговые и очагово-сливные варианты пневмонии, 10 детей с сегментарными и полисегментарными поражениями, у 13 исследуемых — долевая форма пневмонии. Клинически у подавляющего большинства пациентов отмечались выраженные симптомы интоксикации и респираторные проявления: кашель, одышка смешанного характера, повышение температуры, снижение аппетита. Аускультативные и перкуторные симптомы локального поражения легочной паренхимы выявлены у 37 пациентов. У 2/3 больных верифи-

цировались характерные для бактериального процесса изменения общего анализа крови: ускоренное СОЭ, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево. При этом в 1/3 случаев гематологические изменения были скудными, что при отсутствии выраженной клинической симптоматики крайне затрудняет диагностику. У 15 детей (преимущественно с долевой формой пневмонии) отмечалось снижение сатурации кислорода до 92–93%.

В таблице 1 представлены результаты бактериального посева мокроты на пневмококк и заключение экспресс-тестирования. Оказалось, что у 12 пациентов из 44 в моче был обнаружен пневмококковый антиген, в 32 случаях результаты экспресс-тестирования были отрицательными. Приведенные показатели в целом совпадают с данными современных отечественных литературных источников о распространенности пневмококка в детской популяции. Так, по результатам исследования Плоскиревой А. А. и соавторов, частота выявления пневмококка составила 24,2 % среди всех бактериальных возбудителей ВП [2]. В нашем случае результаты бактериального посева мокроты оказались положительными у 11 детей (частота выделения 25 %). В оставшихся 33 посевах пневмококк не обнаружился. В дальнейшем нами было проведено сопоставление данных экспресс-тестирования и результатов бактериального посева. Оказалось, что среди 12 детей, чьи показатели экспресс-тестирования на пневмококк были положительными, рост возбудителя на среде был у 11 больных, что составило 91,6 %. То есть лишь в одном случае у пациента с полисегментарным поражением положительный показатель экспресс-тестирования не подтвердился результатом бактериологического посева мокроты. Таким образом, можно утверждать, что метод экспресс-тестирования пневмококка в моче обладает высокой чувствительностью, что примерно соотносится

Таблица 1. Анализ сопоставления показателей бактериального посева мокроты и выявления антигенов пневмококка в моче в исследуемых группах

Table 1. Analysis of comparison of indicators of bacterial culture of sputum and detection of pneumococcal antigens in urine in the studied groups

Результаты	Оба результата положительные	Мокрота + / Моча -	Мокрота - / моча +	Мокрота - / моча -
Бактериальный посев мокроты + Определение антигенов в моче	11	0	1	32

с данными производителя (86 %) экспресс-теста. С учетом совпадения результатов экспресс-тестирования с данными бактериального посева и верифицированным диагнозом, можно говорить также о высокой специфичности вышеуказанной методики. Лишь в одном случае у ребенка с верифицированной пневмонией положительный экспресс-тест не был подтвержден высевом пневмококка на бактериальной среде. Этот факт не исключает возможности либо ложноположительного результата экспресс-тестирования, либо ошибки при заборе материала. Возможно также, что положительный экспресс-тест был результатом носительства пневмококка, в то время как инфильтративный процесс в легких вызван другим возбудителем.

Заключение

Резюмируя все вышесказанное, можно говорить о высокой чувствительности и специфичности теста Alere Binax Now в верификации этиологии внебольничной пневмонии у детей. Для педиатров особенно важным является неинвазивность данной методики, что исключает негативную реакцию со стороны ребенка. Быстрота и простота тестирования позволяют освоить его любому практикующему врачу как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Malanicheva TG, Mozhgina SS The incidence and age structure of community-acquired pneumonia in children. Abstracts of the XVI Russian Congress "Innovative Technologies in Pediatrics and Pediatric Surgery" with international participation. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2017;62(4):127. In Russian [Маланичева Т.Г., Можгина С.С. Заболеваемость и возрастная структура внебольничной пневмонии у детей. Тезисы XVI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(4):127].
2. Ploskireva AA, Hlypovka YuN, Yatsyshina SB., et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children. RMJ. Medical Review. 2018. № 8(II): 50–54. In Russian [Плоскирева А.А., Хлыповка Ю.Н., Яцышина С.Б. и др. Этиология внебольничных пневмоний у детей. РМЖ Медицинское обозрение. 2018;8(II):50–54].
3. Mayanskii NA, Alyab'eva NM, Lazareva AV, et al. Serotype diversity and antimicrobial resistance of streptococcus pneumoniae. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2014; 69(7–8):38-45. In Russian [Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В. и др. Серо-

типное разнообразие и резистентность пневмококков. Вестник Российской академии медицинских наук. 2014; 69(7–8):38–45]. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1108.

4. Safullin TR, Vakhitov HM, Ereemeeva ON, et al. Etiology of respiratory diseases in children: modern diagnostic capabilities. Medical newsletter of Vyatka. 2018;2(58):57–61. In Russian [Сафиуллин Т.Р., Вахитов Х.М., Еремеева О.Н. и др. Этиология заболеваний органов дыхания: современные возможности диагностики. Вятский медицинский вестник. 2018;2(58):57–61.]
5. Shoji H, Domenech A, Simonetti AF, et. al. The Alere BinaxNOW Pneumococcal Urinary Antigen Test: Diagnostic Sensitivity for Adult Pneumococcal Pneumonia and Relationship to Specific Serotypes. J Clin Microbiol. 2018 Jan 24; 56(2):e00787-17. DOI: 10.1128/JCM.00787-17.

Информация об авторах:

Сафиуллин Тимур Равилович, ассистент кафедры нормальной анатомии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России;

Нурмиева Эндже Радиковна, студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России;

Вахитов Хаким Муратович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «Казанский ГМУ» Минздрава России.

Author information:

Timur R. Safullin, assistant at the Department of Normal Anatomy, Kazan State Medical University;

Endzhe R. Nurmieva, student of the medical faculty, Kazan State Medical University;

Khakim M. Vakhitov, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Kazan State Medical University.