



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

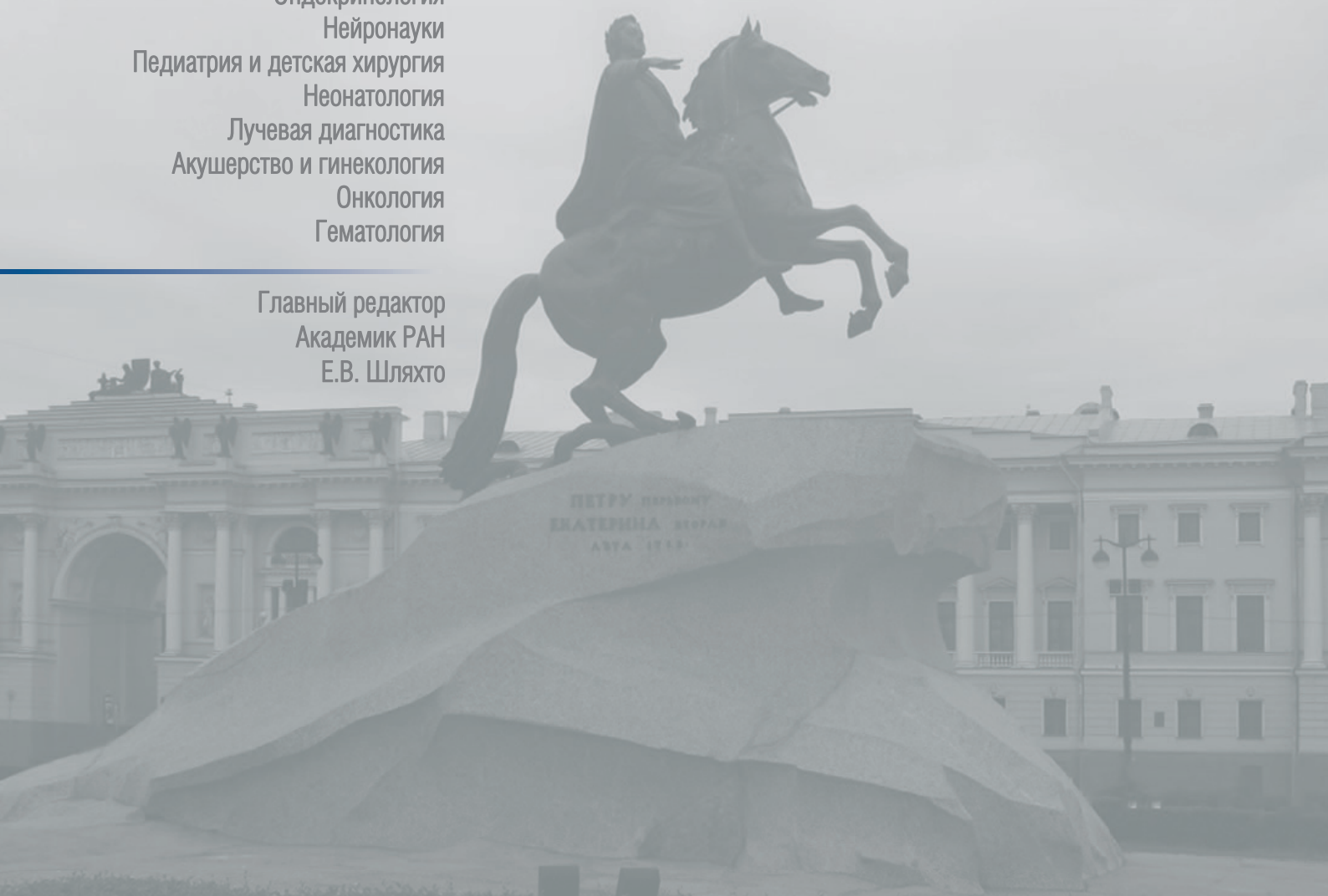
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 9 № 2 / 2022

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





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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 9 № 2 / 2022

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

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ISSN 2311–4495 (печатная версия)
ISSN 2410–5155 (электронная версия)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садыкова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ольшанский Б. (США)
Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Орлов М. (США)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллеальде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (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. Корректура — 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. © 2022.

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

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

TECHNICAL EDITOR

Pavel Docshin

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)	M. Neimark (Barnaul)
A. Chesnikova (Rostov-on-Don)	I. Nikitina (St. Petersburg)
M. Darenskaya (Irkutsk)	K. Protasov (Irkutsk)
A. Efremushkina (Barnaul)	V. Ryabov (Tomsk)
A. Galyavich A. S. (Kazan)	D. Ryzhkova (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)	D. Sadykova (Kazan)
Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)	A. Samorodov (Ufa)
V. Kashtalap (Kemerovo)	A. Savchenko (Krasnoyarsk)
V. Klimontov (Novosibirsk)	K. Shapovalov (Chita)
D. Korolev (St. Petersburg)	O. Sirotkina (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)	V. Troyan (Moscow)
D. Lebedev (St. Petersburg)	V. Usov (Tomsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)	T. Vavilova (St. Petersburg)
S. Makarov (Kemerovo)	N. Volkova (Rostov-on-Don)
A. Malashicheva (St. Petersburg)	V. Weber (Veliky Novgorod)
M. Melikyan (Moscow)	I. Zakharova (Moscow)
O. Moiseeva (St. Petersburg)	S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
G. Hansson (Sweden)
R. Hehlmann (Germany)
D. Kerr (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)
O. Berkovich (St. Petersburg)
M. Chernyavsky (St. Petersburg)
S. Dzemeshevich (Moscow)
V. Fadeev (Moscow)
A. Golovkin (St. Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
A. Gudkova (St. Petersburg)
I. Guryeva (Moscow)
A. Kaluev (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
R. Karpov (Tomsk)
S. Kozyrev (St. Petersburg)
G. Kukharchik (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
L. Maslov (Tomsk)
V. Mazurok (St. Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
E. Mikhailov (St. Petersburg)
M. Mosoyan (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Neumark (St. Petersburg)
I. Poddubny (Moscow)
V. Puzyrev (Tomsk)
G. Salogub (St. Petersburg)
K. Samochernykh (St. Petersburg)
M. Shevtsov (St. Petersburg)
S. Sidorkevich (St. Petersburg)
V. Tkachuk (Moscow)
G. Trufanov (St. Petersburg)
S. Villevalde (St. Petersburg)
E. Zaklyazmenskaya (Moscow)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
N. Zvartau (St. 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. © 2022.

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

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

6 Беркович О. А., Ионова Ж. И., Пчелина С. Н., Ду Ц., Мирошникова В. В., Боткина А. А., Драчева К. В., Беляева О. Д.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ ВИТАМИНОМ D, ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: АССОЦИАЦИЯ С КОМПЛЕКСОМ ГЕНОТИПОВ РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D

15 Алексеева И. В., Васина Л. В., Баранова Е. В., Музалевская М. В., Григорьев С. Г., Уразгильдеева С. А.
ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ ДЕБЮТОМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

27 Олейников В. Э., Аверьянова Е. В., Орешкина А. А., Барменкова Ю. А., Кулюцин А. В.
ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: ЧЕМ ДОЛЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ?

37 Вахрушев Ю. А., Муравьев А. С., Козырева А. А., Жук С. В., Ротарь О. П., Костарева А. А.
СПЕКТР НЕПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ ТАЙТИНА И ГЕНАХ ВНУТРИ- И ВНЕСАРКОМЕРНОГО ЦИТОСКЕЛЕТА (TTN, MYBPC3, FLNC, RBM20) У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КАРДИОМИОПАТИЙ

НЕВРОЛОГИЯ

50 Маханова А. М., Красникова В. В., Фионик О. В., Поспелова М. Л., Алексеева Т. М., Николаева А. Э., Максимов А. Ю., Тонян С. Н., Трофимов Н. С., Донков В. А., Буккиева Т. А.
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

59 Колотухин А. К., Баканов А. Ю., Баутин А. Е., Волков В. В., Мазурок В. А., Мазохина О. В., Шелипанов Д. А., Мосоян М. С.
ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ ПОЛОЖЕНИЯ ТРЕНДЕЛЕНБУРГА И КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ТКАНЕВОЙ ОКСИМЕТРИИ

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

6 Olga A. Berkovich, Zhanna I. Ionova, Olga D. Belyaeva, Sofya N. Pchelina, Jin Du, Valentina V. Miroshnikova, Arina A. Botkina, Kseniya V. Dracheva
PECULIARITIES OF THE ISCHEMIC HEART DISEASE CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH DIFFERENT PROVISION OF VITAMIN D, RESIDENTS OF ST. PETERSBURG: AN ASSOCIATION WITH A COMPLEX OF GENOTYPES OF THE VITAMIN D RECEPTOR

15 Irina V. Alekseeva, Lyubov V. Vasina, Elena V. Baranova, Maria V. Muzalevskaya, Stepan G. Grigoriev, Soreya A. Urazgildeeva
ELEVATED LEVEL OF VON WILLEBRAND FACTOR AS AN ADDITIONAL RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH EARLY CORONARY ATHEROSCLEROSIS

27 Valentin E. Oleynikov, Elena V. Averyanova, Anastasia A. Oreshkina, Yulia A. Barmenkova, Alexey V. Kulyutsin
CAPABILITIES OF LONG-TERM ECG MONITORING IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION: THE LONGER, THE BETTER?

37 Yuriy A. Vakhrushev, Alexey S. Muravyov, Aleksandra A. Kozyreva, Sergey V. Zhuk, Oksana P. Rotar', Anna A. Kostareva
SPECTRUM OF NON-PATHOGENIC VARIANTS IN THE TITIN GENE AND GENES OUTSIDE AND INTRA-CARCOMERIC CYTOSKELETON (TTN, MYBPC3, FLNC, RBM20) IN PATIENTS WITH VARIOUS VARIANTS OF CARDIOMYOPATHY

NEUROLOGY

50 Albina M. Mahanova, Varvara V. Krasnikova, Olga V. Fionik, Maria L. Pospelova, Tatiyana M. Alekseeva, Alexandra E. Nikolaeva, Artur Yu. Maksimov, Samvel N. Tonyan, Nikita S. Trofimov, Vladislav A. Donkov, Tatiyana A. Bukkieva
CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH POST-MASTECTOMY SYNDROME

PAIN, CRITICAL CARE, AND ANESTHESIA

59 Anton K. Kolotukhin, Artem Yu. Bakanov, Andrey E. Bautin, Vitaliy V. Volkov, Vadim A. Mazurok, Oksana V. Mazokhina, Denis A. Shelipanov, Mikhail S. Mosoyan
INFLUENCE OF THE TRENDLENBURG POSITION AND CARBOXYPERITONEUM ON CEREBRAL TISSUE OXIMETRY VALUES

РАДИОЛОГИЯ

RADIOLOGY

70 Маслов Н. Е., Труфанов Г. Е., Ефимцев А. Ю.
**НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАДИОМИКИ И
РАДИОГЕНОМИКИ ГЛИОБЛАСТОМ: ЧТО ЛЕЖИТ
ЗА ПРЕДЕЛАМИ ИЗОБРАЖЕНИЯ?**

70 Nikita E. Maslov, Gennadiy E. Trufanov,
Aleksandr Yu. Efimtsev
**CERTAIN ASPECTS OF RADIOMICS AND
RADIOGENOMICS IN GLIOBLASTOMA: WHAT THE
IMAGES HIDE?**

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

COMPUTER MODELING
AND EPIDEMIOLOGY

81 Филиппов А. А., Успенский В. Е., Карев Е. А.,
Квиндт П. А., Пищугин А. С., Малашичева А. Б.,
Толпыгин Д. С., Моисеева О. М., Гордеев М. Л.
**ВЫСОКОТОЧНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ
СЕГМЕНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И
КОРНЯ АОРТЫ**

81 Alexey A. Filippov, Vladimir E. Uspenskiy,
Egor A. Karev, Pavel A. Kvindt, Alexander S. Pishchugin,
Anna B. Malashicheva, Dmitry S. Tolpygin,
Olga M. Moiseeva, Mikhail L. Gordeev
**HIGH-PRECISION COMPUTER SEGMENTATION OF
THE AORTIC VALVE AND AORTIC ROOT**

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬЮ ВИТАМИНОМ D, ЖИТЕЛЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: АССОЦИАЦИЯ С КОМПЛЕКСОМ ГЕНОТИПОВ РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА D

Беркович О. А., Ионова Ж. И., Пчелина С. Н., Ду Ц.,
Мирошникова В. В., Боткина А. А., Драчева К. В., 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 «ПСПбГМУ им. акад.
И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Льва Толстого, д. 6/8, Санкт-
Петербург, Россия, 197022.
E-mail: zhanna@ncmed.me

Статья поступила в редакцию
08.01.2022 и принята к печати
17.03.2022.

Резюме

Актуальность. Установлено, что витамин D снижает риск развития атеросклероза. Протективные эффекты витамина D в отношении иммунного воспаления в сосудистой стенке реализуются при помощи рецепторов витамина D (VDR). Полиморфные варианты гена *VDR* вовлечены в регуляцию стабильности его мРНК, и носительство некоторых полиморфных вариантов может влиять на процессы развития атеросклероза. **Цель.** Изучить обеспеченность витамином D у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), имеющих различные полиморфизмы в гене *VDR*. **Материалы и методы.** Содержание витамина D в сыворотке крови определялось методом иммуноферментного анализа. Генотипы гена *VDR* были определены у 302 больных ИБС и у 196 обследованных без ИБС методом ПЦР. **Результаты.** Уровень витамина D у больных ИБС был ниже, чем в контроле. Обеспеченность витамином D ассоциировалась со снижением риска ИБС. Носительство изученных полиморфизмов *VDR* не ассоциировалось с увеличением риска ИБС. Содержание витамина D было выше у пациентов с *BB* генотипом по сравнению с его уровнем у носителей *bb* генотипа гена *VDR* (*BsmI* полиморфизм, rs1544410), у носителей *AA* генотипа — по сравнению с его уровнем у носителей *aa* генотипа (*ApaI* полиморфизм, rs7975232), у носителей *TT* генотипа — по сравнению с его уровнем у носителей *tt* генотипа гена *VDR* (*TaqI* полиморфизм, rs731236). **Заключение.** *TaqI*, *FokI*, *ApaI* и *BsmI* полиморфизмы не ассоциируются с риском ИБС. Содержание витамина D сыворотки крови в группе больных ИБС было выше у обследованных пациентов с *BB* генотипом и *AA* генотипом гена *VDR*.

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

Для цитирования: Беркович О.А., Ионова Ж.И., Пчелина С.Н., Ду Ц., Мирошникова В.В., Боткина А.А., Драчева К.В., Беляева О.Д. Особенности клинического течения ишемической болезни сердца у больных с различной обеспеченностью витамином D, жителей Санкт-Петербурга: ассоциация с комплексом генотипов рецептора витамина D. Трансляционная медицина. 2022;9(2):6-14. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-6-14

PECULIARITIES OF THE ISCHEMIC HEART DISEASE CLINICAL COURSE IN PATIENTS WITH DIFFERENT PROVISION OF VITAMIN D, RESIDENTS OF ST. PETERSBURG: AN ASSOCIATION WITH A COMPLEX OF GENOTYPES OF THE VITAMIN D RECEPTOR

Olga A. Berkovich, Zhanna I. Ionova, Sofya N. Pchelina, Jin Du, Valentina V. Miroshnikova, Arina A. Botkina, Kseniya V. Dracheva, 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 08 January 2022; accepted 17 March 2022.

Abstract

Background. Vitamin D has been shown to reduce the risk of atherosclerosis development. Vitamin D receptors (VDRs) mediate the protective effects of vitamin D on immune inflammation in the vascular wall. Polymorphisms of the *VDR* gene are involved in the regulation of the stability of its mRNA. The carriage of some polymorphisms may affect the development of atherosclerosis. **Objective.** To study the availability of vitamin D in patients with coronary artery disease (CAD) with various *VDR* polymorphisms. **Design and methods.** The vitamin D level in blood serum was determined by enzyme immunoassay. The genotypes of the *VDR* gene were determined in 302 patients with CAD and in 196 patients without CAD by PCR. **Results.** The level of vitamin D in patients with CAD was lower than in controls. The presence of the studied *VDR* polymorphisms was not associated with an increased risk of CAD. The content of vitamin D was higher in patients with the BB vs. bb genotype of the *VDR* gene (*BsmI*), in carriers of the AA vs. aa genotype (*ApaI*), in carriers of TT vs. tt genotype of the *VDR* gene (*TaqI*). **Conclusion.** *TaqI*, *FokI*, *ApaI* and *BsmI* polymorphisms are not associated with the risk of CAD. Vitamin D level in the CAD patients with BB and AA genotype of the *VDR* gene was higher compare with bb and aa genotypes.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, immune inflammation, vitamin D deficiency, vitamin D receptor, vitamin D.

For citation: Berkovich OA, Ionova JI, Pchelina SN, Du J., Miroshnikova VV, Botkina AA, Dracheva KV, Belyaeva OD. Peculiarities of the ischemic heart disease clinical course in patients with different provision of vitamin D, residents of St. Petersburg: an association with a complex of genotypes of vitamin D receptor. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(2):6-14. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-6-14

Список сокращений: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коэффициент атерогенности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, ОХ — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, VDR — рецептор витамина D.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является мультифакторной, полигенной патологией и занимает лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности людей работоспособного возраста [1]. В настоящее время все больше внимания уделяется не только традиционным факторам риска ИБС, поскольку использование исключительно

этих критериев имеет ограниченные возможности прогнозирования развития заболевания [1], а комплексной оценке возможного риска. J. P. Seferović и соавторы считают необходимым идентифицировать клинические и лабораторные данные, пригодные для стратификации риска [2]. Более того, E. Tikkanen и соавторы в 2013 году разработали шкалу мультилокусного генетического риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Авторы установили, что дополнительный генетический скрининг позволяет перекалибровать средний риск сердечно-сосудистых заболеваний на высокий у 12 % человек [3].

В последние годы дефицит витамина D рассматривается как один из новых факторов риска ИБС [4]. У пациентов с поражением сердца низкий уровень витамина D ассоциируется с неблагоприятными исходами и развитием целого ряда заболеваний, таких как гипертоническая болезнь, атеросклероз и диабет (СД) [5]. Напротив, хорошая обеспеченность витамином D среди людей среднего и пожилого возраста сопровождалась значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, СД 2 типа и метаболического синдрома [6, 7]. Каронова Т. Л. и соавторы в 2019 году получили данные о том, что дефицит витамина D ассоциирован с отдельными метаболическими нарушениями у женщин репродуктивного возраста. Авторы отметили, что при снижении уровня витамина D ниже 50 нмоль/л в группе женщин отмечается увеличение риска ожирения и атерогенной дислипидемии [8].

E. Serpil и соавторы в 2013 году выявили связь курения, гиперлипидемии и высокого уровня С-реактивного белка (СРБ) с низкой концентрацией витамина D. После проведения многофакторного анализа с поправкой на возраст, пол, индекс массы тела, уровень систолического артериального давления, курение, показатели липидов и СРБ, уровни витамина D оставались независимо связаны с поражением коронарных сосудов (Gensini шкала) [9].

Механизмы этих рассмотренных взаимоотношений остаются не до конца изученными. Содержание витамина D проанализировано у населения юго-запада России, Амурской области, Чувашской республики, а также среди жителей Коми и Уральского региона, преимущественно в группах детей и подростков [10]. Исследования обеспеченности витамином D населения Северо-Западного региона РФ актуальны, так как в данной популяции его уровень изучался только у женщин репродуктивного возраста [8].

Исследования, проведенные на культурах эндотелиальных клеток, показали, что витамин D

стимулирует продукцию оксида азота эндотелиоцитами, а также предохраняет их от оксидативного стресса [4]. В работах последних лет установлено, что витамин D влияет на некоторые механизмы стабилизации атеросклеротической бляшки. A. Li и соавторы обнаружили, что витамин D ингибирует продукцию сосудистого эндотелиального фактора роста, рост эндотелия и ангиогенез [4]. Показано, что витамин D восстанавливает баланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов [11].

Протективные эффекты витамина D в отношении иммунного воспаления в сосудистой стенке реализуются при помощи VDR. *FokI* (rs10735810), *BsmI* (rs1544410), *Apal* (rs7975232) и *TaqI* (rs731236) полиморфные варианты гена *VDR* вовлечены в регуляцию стабильности его мРНК. Вместе с тем, результаты исследований связи полиморфизма гена *VDR* и ИБС противоречивы. Так, например, результаты метаанализа, проведенного S. Alizadeh и соавторами, не показали связи вариантов *FokI*, *BsmI*, *Apal* и *TaqI* гена *VDR* с риском ИБС [12], что может быть связано с их разной встречаемостью в различных этнических и расовых группах. Например, встречаемость *f* аллеля (*FokI*) была реже среди африканцев, чем среди азиатов, тогда как *B* аллель гена *VDR* (*BsmI*) имеет более низкую встречаемость у азиатов, чем у европейцев и африканцев [13]. В ряде исследований установлено, что однонуклеотидные полиморфные варианты гена *VDR* являются потенциальным фактором риска ИБС, связанным с низким уровнем витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [13]. Результаты исследований A. Hossein-Nezhad и соавторов показали, что дефицит витамина D встречается реже у пациентов с *FF* генотипом гена *VDR*, что подразумевает защитную роль *F* аллеля в развитии ИБС [14]. Эти данные подтверждаются результатами метаанализа Lu S. и соавторов, проведенного в 2016 году. Авторы показали, что у носителей *FF* генотипа гена *VDR* отмечалось снижение риска ИБС на 19 % [15]. Каронова Т. Л. и соавторы в 2019 году выявили, что у женщин репродуктивного возраста дефицит витамина D и носительство *A* аллеля гена *VDR* (*Apal*) связано с увеличением уровня общего холестерина (ОХ) и ЛПНП сыворотки крови, носители *BB* генотипа (*BsmI*) гена *VDR* имели более высокий уровень триглицеридов по сравнению с носителями *b* аллеля [8].

Таким образом, исследования связи генетических вариантов гена витамина D (*VDR*), обеспеченности витамином D с особенностями клинического течения ИБС, показателями липидного спектра крови крайне актуальны.

В связи с этим, целью настоящего исследования было изучение обеспеченности витамином D больных ишемической болезнью сердца жителей Санкт-Петербурга, имеющих различные полиморфные варианты гена *VDR* (rs10735810, rs1544410, rs7975232 и rs731236).

Материалы и методы

В исследование было включено 302 больных ИБС (160 мужчин и 142 женщины) в возрасте от 33 до 80 лет ($61,30 \pm 0,56$ лет) с диагнозом, подтвержденным результатами коронарографии. Группу сравнения составили 196 обследованных без клинических признаков ИБС сопоставимого возраста ($60,70 \pm 0,71$ лет), ($p > 0,05$). Для исключения ИБС выполнялись электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования, при необходимости проводились нагрузочные пробы, и у 16 человек была выполнена коронарография.

У большинства больных ИБС в анамнезе имелись сведения о перенесенном ИМ — у 211 (70 %) обследованных, из них 175 (83 %) перенесли 1 ИМ, 36 (17 %) — 2 и более ИМ. Стенокардия напряжения I функционального класса отмечалась у 48 (16 %) обследованных больных ИБС, II функционального класса — у 99 (33 %), III функционального класса — у 140 (46 %), IV функционального класса — 15 (5 %). У обследованных пациентов была произведена оценка традиционных факторов риска ИБС. Гипертоническая болезнь отмечалась у 294 (95 %) больных ИБС. На момент развития ИБС курили 204 человека (66 %). Отягощенная по ИБС наследственность выявлена у 113 больных (38 %), ожирение — у 99 (33 %).

В группе сравнения курили 115 (59 %) человек, наследственность, отягощенная по ИБС, отмечалась у 76 (39 %) обследованных, гипертоническая болезнь — у 121 (62 %) человека, сахарный диабет — у 35 (18 %) обследованных, ожирение — у 57 (29 %) человек.

Молекулярно-генетическое обследование включало:

- 1) выделение дезоксирибонуклеиновой кислоты из лейкоцитов венозной крови;
- 2) идентификацию вариантов *ApaI*, *BsmI*, *FokI* и *TaqI* гена *VDR* методом полимеразной цепной реакции с рестрикционным анализом.

Для определения уровня витамина D забор крови проводился с апреля по октябрь утром натощак. Определение уровня витамина D в сыворотке крови осуществлялось при помощи иммуноферментного метода с использованием анализатора Immuno Chem-2100 (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания). Согласно большинству рекомендаций,

значения витамина D в сыворотке крови, равные или превышающие 75 нмоль/л, принимали за достаточную обеспеченность витамином D. Значения в диапазоне 50–75 нмоль/л расценивали как недостаточную обеспеченность; в то время как значения ниже 50 нмоль/л рассматривали как дефицит витамина D.

У больных ИБС был определен липидный спектр плазмы крови (ОХ, ТГ, ЛПНП, ЛПВП и коэффициент атерогенности (КА)). Измерение данных показателей производилось на аппарате UniCelD*С 800 (США) при помощи стандартного ферментативного метода.

Статистический анализ проводился с использованием пакетов специализированных компьютерных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc.) и SPSS 11.5 for Windows (SPSS Inc.). Анализ различия частот в двух и более независимых группах проводился при помощи метода таблиц сопряженности с использованием точного двухстороннего критерия Фишера. Для определения рисков вычислялось отношение шансов (OR). Для проверки однородности количественных признаков в различных группах использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и тест Шеффе для множественных сравнений.

Результаты

Содержание витамина D было определено у 134 больных ИБС (98 мужчин и 19 женщин), выделенных методом случайной выборки из общей группы больных, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование. Средний возраст обследованных пациентов составил $61,70 \pm 1,20$ года. В группе сравнения уровень витамина D был определен у 108 человек сопоставимого возраста ($60,70 \pm 0,71$ лет), ($p > 0,05$).

Уровень витамина D сыворотки крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения ($38,07 \pm 1,38$ нмоль/л и $53,74 \pm 2,21$ нмоль/л соответственно; $p = 0,001$). Дефицит витамина D выявлялся чаще у больных ИБС, чем в группе сравнения (81 % и 61 % соответственно; $p = 0,01$).

Достаточная обеспеченность витамином D (содержание витамина D в сыворотке крови равное или более 75 нмоль/л) чаще выявлялась у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС (13 (12 %) и 5 (3 %) соответственно; $p = 0,02$), более того, достаточный уровень витамина D ассоциируется со снижением риска ИБС ($OR = 0,31$ ($0,11 \div 0,90$), $p = 0,03$).

В данной работе был проведен сравнительный анализ распределения генотипов и встречаемости аллелей (в долях от единицы) полиморфных вари-

антов гена *VDR* (*FokI*, (rs10735810); *TaqI* (rs731236), *BsmI* (rs1544410), *ApaI* (rs7975232)) у больных ИБС и в группе сравнения без ИБС (табл. 1).

Встречаемость *bb* генотипа (rs1544410; *BsmI* полиморфизм) и *aa* генотипа (rs7975232; *ApaI* полиморфизм) гена *VDR* была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения ($p = 0,02$, $p = 0,04$ соответственно, табл. 1). Встречаемость *F* и *f* аллелей и распределение *FF*, *Ff*, *ff* генотипов (rs10735810; *FokI* полиморфизм) гена *VDR* у больных ИБС и в группе сравнения не различалась (табл. 1). Также не было выявлено различий в распределении *TT*, *Tt* и *tt* генотипов и встречаемости *T* и *t* аллелей (rs731236; *TaqI* полиморфизм) в этих группах обследованных (табл. 1).

Содержание витамина D сыворотки крови у носителей *FF*, *Ff* и *ff* генотипов гена *VDR* (*FokI* полиморфизм, rs10735810) не различалось в группах больных ИБС и без ИБС ($p > 0,05$).

У носителей *TT*, *Tt* и *tt* генотипов (*TaqI* полиморфизм, rs731236) гена *VDR* содержание витамина D плазмы крови не различалось в группе больных ИБС ($p > 0,05$). У обследованных из группы сравнения уровень витамина D сыворотки крови был выше у носителей *TT* генотипа, чем у носителей *tt* генотипа (rs731236) гена *VDR* ($35,56 \pm 3,73$ нмоль/л и $12,83 \pm 5,76$ нмоль/л соответственно, $p = 0,02$).

Содержание витамина D сыворотки крови в группе больных ИБС было выше у обследованных пациентов с *BB* генотипом (*BsmI* полиморфизм, rs1544410) по сравнению с его уровнем у носителей *bb* генотипа гена *VDR* ($45,12 \pm 3,73$ нмоль/л и $34,16 \pm 1,95$ нмоль/л соответственно, $p = 0,008$). Не выявлено значимых различий уровня витамина D у обследованных из группы сравнения — носителей *BB*, *Bb* и *bb* генотипов гена *VDR* ($p > 0,05$).

Уровень витамина D сыворотки крови у больных ИБС, имеющих *AA* генотип (*ApaI* полиморфизм, rs7975232), был выше, чем у носителей *aa* генотипа гена *VDR* ($44,46 \pm 3,71$ нмоль/л и $36,37 \pm 2,20$ нмоль/л соответственно; $p = 0,04$). У носителей *AA*, *Aa*, *aa* генотипов гена *VDR* в группе сравнения уровни витамина D сыворотки крови не различались ($33,70 \pm 7,00$ нмоль/л, $31,36 \pm 4,17$ нмоль/л и $28,56 \pm 5,59$ нмоль/л соответственно; $p > 0,05$).

Больные ИБС были разделены на две подгруппы по характеру дебюта заболевания: в форме стенокардии или ИМ. *FF* генотип гена *VDR* (*FokI* полиморфизм, rs10735810) встречался у 30 (23 %) больных с дебютом ИБС с ИМ и у 56 (34 %) больных с дебютом ИБС со стенокардией. Таким образом, *FF* генотип выявлялся реже у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ ($p = 0,03$). Встречае-

мость аллелей *F* и *f* гена *VDR* в данных подгруппах не различалась ($p = 0,08$).

Распределение *TT*, *Tt* и *tt* генотипов (*TaqI* полиморфизм, rs731236) и *BB*, *Bb* и *bb* генотипов (*BsmI* полиморфизм, rs1544410) гена *VDR* не различалось у больных ИБС с дебютом заболевания с ИМ и со стенокардией напряжения ($p > 0,05$).

AA генотип (*ApaI* полиморфизм, rs7975232) гена *VDR* встречался чаще у больных ИБС с дебютом заболевания в форме стенокардии напряжения, чем при дебюте ИБС с ИМ (13 % и 6 % случаев соответственно; $p = 0,03$). Встречаемость *a* аллеля гена *VDR* у больных ИБС с дебютом заболевания в форме ИМ была выше, чем у больных ИБС с дебютом заболевания в форме стенокардии (0,64 и 0,58 соответственно; $p = 0,02$).

Анализ показателей липидного спектра сыворотки крови у больных ИБС — носителей *FF*, *Ff*, *ff* и *TT*, *Tt*, *tt* генотипов (варианты *FokI* и *TaqI*) гена *VDR* не выявил значимых различий ($p > 0,05$).

Содержание ХС ЛПВП было выше у больных ИБС — носителей *BB* генотипа, чем у носителей *b* аллеля гена *VDR* (*BsmI* полиморфизм, rs1544410) (рис. 1, $p = 0,03$). Вместе с тем уровень ХС ЛПВП у обследованных пациентов с *AA* генотипом гена *VDR* (*ApaI* полиморфизм, rs7975232) был выше, чем у носителей *Aa* и *aa* генотипов данного гена ($p = 0,01$ и $p = 0,02$ соответственно) (рис. 1). Другие показатели липидограммы не различались ($p > 0,05$) у больных ИБС, имеющих различные генотипы гена *VDR*.

Обсуждение

Результаты проведенного исследования показали, что уровень витамина D сыворотки крови у больных ИБС был ниже, чем в группе сравнения. При этом дефицит витамина D выявлялся чаще у больных ИБС, в то время как достаточная обеспеченность витамином D чаще обнаруживалась у обследованных из группы сравнения, чем у больных ИБС со снижением риска ИБС, что подчеркивает связь дефицита витамина D с риском ИБС.

Дефицит витамина D особенно распространен в Северо-Западном регионе Российской Федерации в связи с недостаточной инсоляцией и представляет собой доказанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [6].

Хотя точный механизм того, как сниженный уровень витамина D влияет на ИБС, не был полностью определен, он может играть важную роль в эндотелиальной дисфункции из-за функциональной роли витамина D в клеточной пролиферации [5]. Пониженный уровень витамина D связан с повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью

Таблица 1. Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена *VDR* у больных ишемической болезнью сердца и в группе сравнения; *p* — доверительный уровень вероятности при проверке однородности распределения генотипов и аллелей при сравнении группы больных ИБС и группы сравнения

Table 1. Distribution of genotypes and occurrence of alleles of the *VDR* gene in patients with coronary heart disease and in the comparison group

Группы обследованных	Полиморфный вариант FokI (rs10735810)				
	генотипы			аллели	
	Ff	ff	FF	F	f
Больные ИБС (n = 301)	155 (51 %)	59 (20 %)	87 (29 %)	0,55	0,45
Группа сравнения (n = 196)	86 (44 %)	43 (22 %)	67 (34 %)	0,56	0,44
p			0,13	0,70	
	0,24				
	Полиморфный вариант TaqI (rs731236)				
	генотипы			аллели	
	TT	Tt	tt	T	t
Больные ИБС (n = 299)	113 (38 %)	147 (49 %)	39 (13 %)	0,62	0,38
Группа сравнения (n = 196)	75 (38 %)	105 (54 %)	16 (8 %)	0,65	0,35
p			0,06	0,42	
	0,23				
	Полиморфный вариант BsmI (rs1544410)				
	генотипы			аллели	
	BB	Bb	bb	B	b
Больные ИБС (n = 302)	39 (13 %)	120 (40 %)	143 (47 %)	0,33	0,67
Группа сравнения (n = 94)	25 (13 %)	97 (50 %)	72 (37 %)	0,38	0,62
p			0,02	0,09	
	0,06				
	Полиморфный вариант ApaI (rs7975232)				
	генотипы			аллели	
	AA	Aa	aa	A	a
Больные ИБС (n = 282)	29 (10,5 %)	165 (58,5 %)	88 (31,0 %)	0,4	0,6
Группа сравнения (n = 194)	27 (14,0 %)	115 (59,0 %)	52 (27,0 %)	0,44	0,56
p			0,04	0,12	
	0,35				

и смертностью в общей популяции и чаще встречается у пациентов с ИБС [5]. Таким образом, уровень витамина D плазмы крови является независимым предиктором атеросклеротического поражения коронарных артерий, что подтверждается результатами проведенного исследования [6].

Установлено, что однонуклеотидные полиморфные варианты гена *VDR* являются потенциальным фактором риска ИБС, связанным с низким уровнем витамина D, но точные механизмы, лежащие в основе влияния полиморфных вариантов гена *VDR* на патогенез ИБС, до конца не изучены [13].

По результатам проведенного исследования, встречаемость *bb* и *aa* генотипов гена *VDR* была выше в группе больных ИБС, чем в группе сравнения без ИБС, в то время как носительство *BB* и *AA* генотипов гена *VDR* было связано с повышением уровня антиатерогенных ЛПВП и с более высокими показателями витамина D крови. Полученные результаты могут быть обусловлены тем, что полиморфные варианты *TaqI*, *ApaI* и *BsmI* гена *VDR* локализируются в интроне между восьмым и девятым

экзонами гена *VDR*, в неравновесном сцеплении с регуляторным элементом с вариабельным числом поли(А) tandemных повторов в 3'нетранслируемой области гена, который в свою очередь оказывает влияние на стабильность мРНК и, как следствие, на экспрессию гена *VDR* [14].

Подобные результаты получены и другими исследователями. Так, при стратифицированном анализе полиморфных вариантов *BsmI* гена *VDR* по этническому признаку было выявлено повышение риска ИБС в европейской популяции у носителей *b* аллеля на 23 % по сравнению с носителями *B* аллеля. При этом у носителей *bb* и *Bb* генотипов риск ИБС был на 56 % и 20 % выше, чем у носителей *BB* генотипа [14].

Поскольку *VDR* играет важную роль в передаче сигналов витамина D, можно предположить, что *ApaI* полиморфизм гена *VDR* также может влиять на риск ИБС либо за счет изменения чувствительности рецептора к лигандам, либо за счет ген-генных взаимодействий или влияния окружающей среды на гены [13].

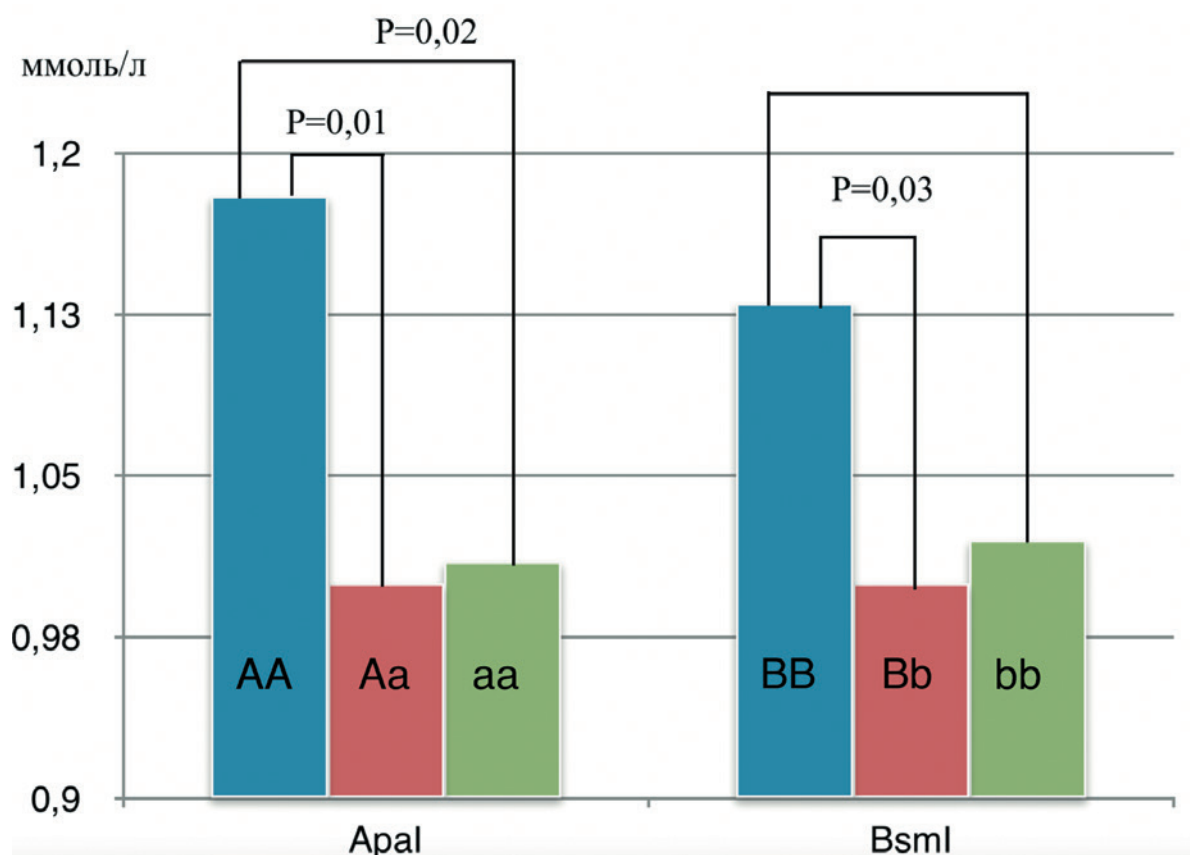


Рис. 1. Содержание ХС ЛПВП у больных ИБС в зависимости от генотипа гена *VDR* (*BsmI*, *ApaI*)

Figure 1. HDL cholesterol content in patients with coronary heart disease depending on the genotype of the *VDR* gene (*BsmI*, *ApaI*)

Выводы

Для больных ишемической болезнью сердца характерно наличие дефицита витамина D. Достаточная обеспеченность витамином D ассоциируется со снижением риска ИБС.

Наличие определенных полиморфных вариантов (*TaqI* (rs731236), *FokI* (rs10735810), *ApaI* (rs7975232), *BsmI* (rs1544410) полиморфизмы) гена *VDR* не ассоциируется с риском ишемической болезни сердца.

Содержание витамина D сыворотки крови в группе больных ИБС было выше у обследованных пациентов с *BB* генотипом (*BsmI* полиморфизм, rs1544410) и *AA* генотипом (*ApaI* полиморфизм, rs7975232) гена *VDR*.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование/ Funding

Госзадание № АААА-А18-118070690073-2 «Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении: молекулярно-генетические предикторы развития, прогрессировали и подходы к лечению». /State task No. ААААА-А18-118070690073-2 “Cardiovascular diseases in obesity: molecular genetic predictors of development, progressed and treatment approaches”.

Список литературы / References

1. Ragino YuI, Kuzminykh NA, Shcherbakova LV, et al. Prevalence of coronary heart disease (by epidemiological criteria) and its association with lipid and non-lipid risk factors in the Novosibirsk population of 25–45 years. Russian Journal of Cardiology. 2019;(6):78–84. In Russian [Рагино Ю.И., Кузьминых Н.А., Щербакова Л.В. и др. Распространенность ишемической болезни сердца (по эпидемиологическим критериям) и ее ассоциации с липидными и нелипидными факторами риска в популяции 25–45 лет Новосибирска. Российский кардиологический журнал. 2019;(6):78–84.] DOI: 10.15829/1560-4071-2019-6-78-84.
2. Seferović JP, Milinković I, Tešić M, et al. The role of glycemia in acute heart failure patients. Clin Chem Lab Med. 2014; 52(10):1437–1446. DOI: 10.1515/cclm-2014-0239.
3. Tikkanen E, Havulinna AS, Palotie A, et al. Genetic risk prediction and a 2-stage risk screening strategy for coronary heart disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(9):2261–2266. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.301120.
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. 2017; 42(8):979–985. In Chinese. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2017.08.017.
5. Sergeeva EG, Berkovich OA, Gorbach AV, et al. Vitamin D deficiency, immune inflammation and risk of cardiovascular disease. In: Translational medicine 2nd ed. Saint-Petersburg, Almazov National Medical Research Centre, 2015:416–422. In Russian [Сергеева Е.Г., Беркович О.А., Горбач А.В. и др. Дефицит витамина D, иммунное воспаление и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. В кн.: Трансляционная медицина. 2-е изд. СПб: Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 2015:416–422].
6. Latic N, Erben RG. Vitamin D and Cardiovascular Disease, with Emphasis on Hypertension, Atherosclerosis, and Heart Failure. Int J Mol Sci. 2020; 21(18):6483. DOI: 10.3390/ijms21186483.
7. Mohammad S, Mishra A, Ashraf MZ. Emerging Role of Vitamin D and its Associated Molecules in Pathways Related to Pathogenesis of Thrombosis. Bio-molecules. 2019; 9(11):649. DOI: 10.3390/biom9110649.
8. Karonova TL, Belyaeva OD, Bystrova AA, et al. Lipids profile in vitamin D in-sufficient/deficient subjects with different genotypes of vitamin D receptor gene. Arterial'naya Gipertenziya=Arterial Hypertension. 2019; 25(5):557–567. In Russian [Каронова Т.Л., Беляева О.Д., Быстрова А.А. и др. Полиморфизмы *BsmI*, *ApaI*, *TaqI* и *FokI* гена рецептора витамина D и показатели липидного спектра крови у женщин позднего репродуктивного возраста. Артериальная гипертензия. 2019;25(5):557–567]. DOI: 10.18705/1607-419X-2019-25-5-557-567.
9. Serpil E, Sade E, Özçalık E, et al. Association between Vitamin D Levels and Presence, Severity of Coronary Artery Disease. PP-095JACC. 2013; 62(18):Suppl Abstracts/POSTERS C119. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.08.362.
10. Petrushkina AA, Pigarova EA, Rozhinskaya LYa. The prevalence of vitamin D deficiency in Russian Federation. Osteoporosis and Bone Diseases. 2018; 21(3):15–20. In Russian [Петрушкина А.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации. Остеопороз и остеопатии. 2018; 21(3):15–20]. DOI: 10.14341/osteol0038.
11. Zdrengeha 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.
12. Alizadeh S, Djafarian K, Alizadeh H, et al. Common Variants of Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Susceptibility to Coronary Artery Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Nutrigenet Nutrigenomics. 2017; 10(1-2):9–18. DOI: 10.1159/000455914.
13. 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.
14. Hossein-nezhad A, Holick MF. Vitamin D for health: a global perspective. Mayo Clin Proc. 2013; 88(7):720–755. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.05.011.
15. 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 (Baltimore). 2016; 95(21):e3467. DOI: 10.1097/MD.00000000000003467.

Информация об авторах:

Беркович Ольга Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, заведующий лабораторией ишемической болезни сердца НИИ сер-

дечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Ионова Жанна Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Пчелина Софья Николаевна, д.б.н., заведующий отделом молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ, ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Ду Цзинь, аспирант кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Мирошникова Валентина Вадимовна, к.б.н., заведующий лабораторией медицинской генетики отдела молекулярно-генетических и нанобиологических технологий НИЦ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Боткина Арина Алексеевна, студент ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Драчева Ксения Владимировна, лаборант лаборатории медицинской генетики отдела молекулярно-генетических технологий ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова;

Беляева Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой, заведующий лабораторией артериальной гипертензии НИИ сердечно-сосудистых заболеваний научно-клинического исследовательского центра, ФГБУ ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова.

Author information:

Olga A. Berkovich, PhD, professor of the Faculty Therapy Department with a course of endocrinology and cardiology with a clinic, head of Ischemic Heart Disease Laboratory of Research Institute of Cardiovascular Diseases of Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Zhanna I. Ionova, assistant of the Faculty Therapy Department with a course of endocrinology and cardiology with a clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Sofya N. Pchelina, PhD, head of Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies of Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Jin Du, PhD student at the Department of Faculty Therapy with a course in Endocrinology and Cardiology with a clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Valentina V. Miroshnikova, PhD, head of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies of Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Arina A. Botkina, student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Kseniya V. Dracheva, laboratory assistant of the Laboratory of Medical Genetics of the Department of Molecular Genetic and Nanobiological Technologies of Scientific and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Olga D. Belyaeva, PhD, professor of the Faculty Therapy Department with a course of endocrinology and cardiology with a clinic, head of Arterial Hypertension Laboratory of Research Institute of Cardiovascular Diseases of Scientific

and Clinical Research Center, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University.

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ ФАКТОРА ВИЛЛЕБРАНДА КАК ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ПОВТОРНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С РАННИМ ДЕБЮТОМ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Алексеева И. В.¹, Васина Л. В.², Баранова Е. В.³,
Музалевская М. В.³, Григорьев С. Г.^{4,5}, Уразгильдеева С. А.^{1,3,6}

¹ Центр сердечной медицины «Черная речка», Санкт-Петербург, Россия

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

³ Центр атеросклероза и нарушений липидного обмена, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный научно-клинический центр имени Л. Г. Соколова» Федерального медико-биологического агентства, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

⁶ Научно-клинический и образовательный центр «Кардиология», Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алексеева Ирина Валерьевна,
Центр сердечной медицины «Черная речка»,
Приморское шоссе, д. 648, пос.
Молодежное, Санкт-Петербург, Россия,
197729.
E-mail: slobodyuk@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.2022
и принята к печати 17.03.2022.

Резюме

Актуальность. Поиск маркеров для оценки риска СС (сердечно-сосудистых) событий у пациентов с ИБС — актуальная проблема современной кардиологии, так как позволяет улучшить стратификацию риска и скорректировать меры для профилактики СС осложнений. **Цель.** Оценка уровня фактора фон Виллебранда (ФВ) в плазме крови больных с ранним дебютом ИБС и изучение связи гиперпродукции ФВ с риском развития повторных СС событий. **Материалы и методы.** Обследованы 80 пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда и/или оперативное лечение ИБС в объеме чрескожного коронарного вмешательства или операции аортокоронарного шунтирования в возрасте до 55 лет для мужчин и до 60 лет у женщин. **Результаты.** Выявлены следующие предикторы неблагоприятного течения ИБС у обследованных больных: повышенный уровень ФВ, более высокий ИМТ и гипоальфахолестеринемия

на этапе включения в исследование. Среди пациентов с нормальным ФВ не были зарегистрированы неблагоприятные СС события через 2 года наблюдения, в то время как наличие нарушений углеводного обмена, табакокурение, наследственная отягощенность по ИБС, особенности оперативной тактики при реваскуляризации миокарда и антитромботической терапии достоверного влияния не оказывали. Был выявлен ряд факторов, включенных в прогностическую модель развития повторного СС события: уровень ФВ, возраст, ИМТ, гипергликемия и атеросклероз сонных артерий. Разработана прогностическая модель определения индивидуального риска развития повторных СС событий, включающая уровень ФВ, которая продемонстрировала 92,5 % совпадения результатов прогноза с результатами наблюдения. **Выводы.** Повышенный уровень ФВ в плазме крови может служить дополнительным фактором риска развития повторных СС событий у пациентов с ранними проявлениями ИБС.

Ключевые слова: индекс обструкции коронарных артерий, коронарный атеросклероз, сердечно-сосудистые события, фактор Виллебранда.

Для цитирования: Алексеева И.В., Васина Л.В., Баранова Е.В., Музалевская М.В., Григорьев С.Г., Уразильдеева С.А. Повышенный уровень фактора Виллебранда как дополнительный фактор риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранним дебютом ишемической болезни сердца. Трансляционная медицина. 2022;9(2):15-26. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-15-26

ELEVATED LEVEL OF VON WILLEBRAND FACTOR AS AN ADDITIONAL RISK FACTOR FOR CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH EARLY CORONARY ATHEROSCLEROSIS

Irina V. Alekseeva¹, Lyubov V. Vasina², Elena V. Baranova³,
Maria V. Muzalevskaya³, Stepan G. Grigoriev^{4,5},
Soreya A. Urazilideeva^{1,3,6}

¹ Center for cardiac medicine “Chernaya Rechka”, Saint Petersburg, Russia

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

³ Center of atherosclerosis and lipid disorders, L. G. Sokolov Northwest District Scientific and Clinical Center, Saint Petersburg, Russia

⁴ Federal state budgetary military educational institution of higher education “Military Medical Academy named after S. M. Kirov” of the Ministry of defence of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁵ Children’s Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

⁶ Scientific, Clinical and Educational Center “Cardiology”, Saint-Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Irina V. Alekseeva,
Center for cardiac medicine “Chernaya Rechka”,
Primorskoe highway, 648, pos.
Molodezhnoye, Saint Petersburg, Russia,
197729.
E-mail: slobodyuk@rambler.ru

Received 13 January 2022; accepted
17 March 2022.

Abstract

Background. One of the urgent problem of modern cardiology is the search for markers to assess the risk of CV (cardiovascular) events in patients with CAD. **Objective.** To evaluate the level of von Willebrand factor (vWF) in the blood plasma of patients with early onset of CAD and the study of the relationship between vWF hyperproduction and the risk of recurrent CV events. **Design and methods.** We examined 80 patients who un-

derwent acute myocardial infarction and/or surgical treatment of CAD in the amount of percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass surgery at the age of up to 55 years (men) and up to 60 years (women).

Results. The following predictors of an unfavorable course of coronary artery disease in the examined patients were identified: an increased level of vWF, a higher BMI, and hypoalphacholesterolemia at the inclusion in the study. Among patients with normal vWF, no adverse CV events were recorded after 2 years of observation. A number of factors included in the prognostic model for the development of a recurrent CV event were identified: vWF level, age, BMI, hyperglycemia, and carotid atherosclerosis. Model demonstrated 92.5 % agreement between the forecast and the observation. **Conclusions.** Elevated plasma vWF levels may serve as an additional risk factor for the development of recurrent CV events in patients with early manifestations of CAD.

Key words: cardiovascular events, coronary atherosclerosis, index of coronary obstruction, von Willebrand factor.

For citation: Alekseeva IV, Vasina LV, Baranova EV, Muzalevskaya MV, Grigoriev SG, Urazgildeeva SA. Elevated level of von Willebrand factor as an additional risk factor for cardiovascular events in patients with early coronary atherosclerosis. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(2):15-26. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-15-26

Список сокращений: ААТ — антитромботическая терапия, АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АСК — ацетилсалициловая кислота, БЦА — брахиоцефальные артерии, вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, КА — коронарные артерии, КАГ — коронароангиография, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, ОИ — обструкционный индекс, ОИМ — острый инфаркт, ОКС — острое коронарное событие, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОШ — отношения шансов, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТГ — триглицериды, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ФВ — фактор Виллебранда, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство. PAV — процент объема атеромы.

Введение

Несмотря на значимый прогресс в лабораторных и инструментальных методах диагностики, появление новых классов высокоэффективных лекарственных препаратов, усовершенствование методик хирургического лечения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира, в том числе и России. Продолжается активное изучение причин, особенностей развития и течения ишемической болезни сердца (ИБС), в частности ее острых форм, у различных групп

пациентов, в зависимости от возрастных, гендерных и коморбидных характеристик. Ведется поиск новых и дополнительных маркеров сердечно-сосудистого риска, которые могут модифицировать подходы к вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у отдельных категорий пациентов. В качестве таких маркеров могут выступать нарушения системы свертывания крови.

Фактор Виллебранда (ФВ) — плазменный гликопротеин, играющий ключевую роль в гемостазе. Этот белок, с одной стороны, является носителем антигемофилического фактора VIII, обеспечивая его стабильность в крови и поддерживая необходимую концентрацию в местах формирования тромбов. С другой стороны, ФВ служит посредником в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии на этапах адгезии и агрегации тромбоцитов, а его повышение рассматривается рядом исследователей в качестве одного из маркеров эндотелиальной дисфункции [1, 2, 3]. В связи с тем что гиперпродукция ФВ может приводить к повышенному риску, крайне важной и актуальной представляется оценка его уровня у пациентов с ранним развитием острых форм ИБС в качестве дополнительного фактора риска развития ССО.

Целью проведенного исследования была оценка уровня ФВ в плазме крови больных с ранними проявлениями коронарного атеросклероза и изучение связи гиперпродукции ФВ с риском развития повторных ССО.

Материалы и методы

Материалом для настоящего исследования послужили результаты обследования 80 пациентов с ранним коронарным атеросклерозом, посту-

пивших на лечение в Центр сердечной медицины «Черная речка» с сентября по декабрь 2018 года. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом на заседании от 29.08.2018 г. Все пациенты перенесли острый инфаркт миокарда (ОИМ) на фоне атеросклеротического поражения коронарных артерий и/или оперативное лечение ИБС в объеме чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) в возрасте до 55 лет для мужчин и до 60 лет у женщин. Эти пациенты (71 мужчина и 9 женщин) составили случайную нерандомизированную выборку и обследованы не ранее, чем через 1 месяц после перенесенного острого коронарного события (ОКС), после подписания информированного согласия на участие в исследовании. В рамках проспективного наблюдения через 2 года на основании опроса пациентов и/или их родственников оценивалась частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий: кардиоваскулярная смерть, ОИМ, повторные ОКС, острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу или транзиторные ишемические атаки (ТИА).

Всем пациентам была выполнена селективная коронароангиография (КАГ) по Judkins для определения выраженности атеросклеротического поражения коронарного русла и решения вопроса о возможности и объеме оперативного лечения. При анализе КАГ учитывалось число стенозированных артерий, локализация и степень обструкции, наличие коллатерального кровоснабжения.

В качестве интегрального показателя выраженности стенозирующего поражения коронарных артерий рассчитывался обструкционный индекс (ОИ) по методу G. Fitzgibbon [4]. Этот простой метод позволяет количественно оценить изменения в коронарных артериях по описаниям результатов КАГ, выполненных в различных стационарах. Стеноз до 25 % просвета сосуда оценивался в 1 балл, стеноз до 50 % — 2 балла, стеноз до 75 % — 3 балла, до 99 % или субокклюзия — 4 балла, окклюзия артерии — 5 баллов. Суммарное поражение всех артерий в баллах составляло ОИ. При поражении основного ствола левой коронарной артерии баллы удваивались.

Для определения фактора Виллебранда в плазме использовали тест-систему vWF EIA kit (Uscn Life Science Inc., Cloud-Clone Corp., USA) (SEA833Hu).

Методы описательной статистики включали в себя оценку среднего арифметического и средней ошибки среднего значения, 95 % доверительного интервала (95 % ДИ). Соответствие количественных показателей нормальному закону распределе-

ния оценивалось с помощью теста Шапиро-Уилка. Для оценки достоверности различий количественных показателей, распределение которых соответствовало нормальному или близкому к нему закону, в независимых выборках применялся параметрический t-критерий Стьюдента. При распределении отличном от нормального — непараметрический критерий Манна-Уитни. Для разработки математической модели использовался дискриминантный анализ. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием пакета программ прикладного статистического анализа Statistica, v.10.0.

Результаты

Среди включенных в исследование пациентов преобладали мужчины (89 % против 11 %). Средний возраст обследованных составил $50,43 \pm 8,34$ лет. Женщины в среднем были старше мужчин, однако достоверных различий по возрасту дебюта заболевания у пациентов разного пола не было ($p > 0,05$). Первые клинические проявления ИБС были зарегистрированы у мужчин в возрасте $45,55 \pm 7,40$ лет, у женщин — в $46,67 \pm 4,95$ лет.

В анамнезе у 55 пациентов имелось указание на наличие артериальной гипертензии (АГ), у 17 человек были зарегистрированы нарушения углеводного обмена: 10 из них страдали сахарным диабетом (СД) 2 типа, у 7 — выявлено нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Семейный анамнез ранних случаев ССЗ был отмечен у 25 пациентов (в 31 % случаев). Ожирение I–II степени, то есть индекс массы тела (ИМТ) выше 30 кг/м^2 , но не более $40,0 \text{ кг/м}^2$ [95 % ДИ 32,30; 34,87], диагностировано у 22 пациентов. 56 пациентов курили в прошлом или продолжают курить в настоящее время. Отягощенная наследственность по ИБС была отмечена у 25 обследованных.

При включении в исследование, то есть не ранее, чем через 1 месяц после перенесенного ОКС, все пациенты получали гиполипидемическую терапию статинами. Однако уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у большинства пациентов превышал целевые значения, и лишь у 17 пациентов показатель ХС ЛПНП был ниже $1,8 \text{ ммоль/л}$, что считалось целевым уровнем во время планирования и проведения настоящего исследования. Если же ориентироваться на современные рекомендации Национального общества по изучению атеросклероза, принятые в 2020 году [5] и предписывающие необходимость снижения уровня ХС ЛПНП ниже $1,4 \text{ ммоль/л}$ для категории больных очень высокого сердечно-сосудистого ри-

ска, то такой целевой уровень был достигнут только у 3 пациентов из 80, то есть в 3,75 % случаев. Большинство пациентов принимали неоптимальные дозы статинов. Высокодозовую статинотерапию, то есть розувастатин 20–40 мг/сут или аторвастатин 40–80 мг/сут, принимали менее половины больных: 33 из 80, что составило 41,25 %. Только 6 из 17 пациентов с достигнутым уровнем ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л получали высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию. В то же время трое пациентов с уровнем ХС ЛПНП < 1,4 ммоль/л принимали низкие дозы статинов: розувастатин 5 и 10 мг, аторвастатин 20 мг.

Все пациенты получали антитромботическую терапию (ААТ): 68 — двойную ААТ (49 из них — клопидогрел в сочетании с ацетилсалициловой кислотой (АСК), 19 — тикагрелор в сочетании

с АСК; 12 больных на момент включения в исследование получали монотерапию АСК.

У большинства пациентов было выявлено многососудистое поражение коронарных артерий (КА). Доля пациентов, перенесших реваскуляризацию миокарда в объеме АКШ, составила 25 % (20 пациентов), ЧКВ с имплантацией от 1 до 4 стентов — 71 % (57 пациентов). Трем пациентам хирургическое лечение не проводилось, коллегиальным решением было рекомендовано консервативное лечение ИБС в связи с гемодинамически незначимым стенозированием коронарных артерий.

В соответствии с использованной методикой определения ФВ, нормальным значением этого показателя является уровень 7,35–20,0 нг/мл. Такой уровень был зарегистрирован лишь у 13 пациентов, большинство же имели повышенный уровень

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов с нормальным и повышенным уровнем ФВ. Данные представлены в виде $M \pm m$ [95 % ДИ] или частоты встречаемости признака, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ — достоверность различия, t — критерий Стьюдента

Table 1. Comparative characteristics of patients with normal and elevated levels of EF. Data are presented as $M \pm m$ [95 % CI] or frequency of occurrence of the trait, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ — significant differences, Student's t -test

Показатель	Нормальный уровень ФВ ($n = 13$)	Повышенный уровень ФВ ($n = 67$)
Возраст, лет	$52,92 \pm 5,10$ [95 % ДИ 49,84; 56,01]	$49,94 \pm 8,79$ [95 % ДИ 47,81; 52,10]
Возраст дебюта ИБС, лет	$45,00 \pm 6,79$ [95 % ДИ 40,89; 49,10]	$45,80 \pm 7,26$ [95 % ДИ 44,03; 47,58]
ИМТ *, кг/м ²	$25,83 \pm 2,07$ [95 % ДИ 24,58; 27,08]	$28,91 \pm 4,46$ [95 % ДИ 27,82; 30,00]
АГ	7 (0,78)	47 (0,70)
Курение	8 (0,62)	48 (0,72)
Наследственная отягощенность по ССЗ	3 (0,23)	22 (0,33)
Нарушения углеводного обмена	5 (0,38)	12 (0,18)
Высокие дозы статинов	6 (0,46)	27 (0,40)
Клопидогрел/ тикагрелор в составе ДААТ/АСК	6 (0,46)/4 (0,31)/3 (0,23)	43 (0,64)/15 (0,23)/9 (0,13)
ОХС, ммоль/л	$4,49 \pm 1,94$ [95 % ДИ 3,32; 5,67]	$4,78 \pm 1,63$ [95 % ДИ 4,38; 5,17]
ТГ *, ммоль/л	$1,22 \pm 0,33$ [95 % ДИ 1,02; 1,42]	$1,61 \pm 0,65$ [95 % ДИ 1,45; 1,77]
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,79 \pm 1,82$ [95 % ДИ 1,69; 3,89]	$3,05 \pm 1,50$ [95 % ДИ 2,68; 3,42]
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,11 \pm 0,17$ [95 % ДИ 1,01; 1,21]	$1,02 \pm 0,29$ [95 % ДИ 0,95; 1,10]
ОИ **	$6,92 \pm 5,36$ [95 % ДИ 3,68; 10,16]	$14,43 \pm 10,23$ [95 % ДИ 11,94; 16,93]
Легкая/средняя/ тяжелая степень обструкции	9 (0,70)/2 (0,15)/2 (0,15)	24 (0,36)/14 (0,21)/29 (0,43)

ФВ [95 % ДИ 52,88; 61,99]. Сравнительная характеристика пациентов с нормальным и повышенным уровнем ФВ представлена в таблице 1. Подгруппы достоверно различались по величине ИМТ и содержанию триглицеридов (ТГ), оба показателя были достоверно выше у лиц с высоким уровнем ФВ. Практически у всех пациентов с ожирением, то есть ИМТ выше 30 кг/м^2 , за исключением одного, — регистрировались более высокие значения ФВ [95 % ДИ 51,97; 71,76]. Среди пациентов с ИМТ менее 30 кг/м^2 уровень ФВ в пределах нормальных значений был выявлен у 12 пациентов. При этом больные с нормальной массой тела и ожирением достоверно различались по уровню ФВ, как при расчете отношения шансов (ОШ) с использованием критерия Пирсона (ОШ 5,6; $p = 0,0035$), так и при сравнении выборок с использованием критерия Стьюдента ($p < 0,005$).

Наиболее существенные различия между пациентами с нормальным и повышенным уровнем ФВ наблюдались по показателю ОИ. Этот показатель у больных с высоким уровнем ФВ был в 2 раза выше, чем у лиц с нормальными значениями ФВ: $14,43 \pm 10,23 \text{ нг/мл}$ против $6,92 \pm 5,36 \text{ нг/мл}$ ($p = 0,01$). Степень коронарной обструкции оценивалась как легкая при значении ОИ до 8, средняя — при ОИ от 8 до 12, тяжелая — при ОИ выше 12. Тяжелая степень была диагностирована у 31 пациента, эти лица имели достоверно более высокий уровень ФВ по сравнению с пациентами, имеющими легкую и среднюю степень коронарной обструкции ($58,56 \pm 21,13 \text{ нг/мл}$ и $46,31 \pm 22,13 \text{ нг/мл}$ соответственно, $p < 0,05$).

Через 2 года наблюдения комбинированная конечная точка, включающая кардиоваскулярную смерть, ОНМК/ТИА, развитие ОИМ, тромбоз стента и выполнение повторной реваскуляризации, была зарегистрирована у 13 пациентов. Мы оценили влияние таких факторов, как возраст, пол, наличие ожирения, АГ, курения, нарушений углеводного обмена, наследственной отягощенности по ССЗ, уровень липидов, степень коронарной обструкции, особенности оперативной тактики при реваскуляризации миокарда, антитромботической и липидснижающей терапии, а также уровень ФВ, на развитие повторных ССО. Результаты проведенного анализа представлены в таблице 2.

Среди пациентов с нормальным ФВ не было зарегистрировано ни одного неблагоприятного СС события через 2 года наблюдения, все события регистрировались у пациентов с повышенным показателем ФВ. Кроме того, уровень ФВ у пациентов с неблагоприятным течением заболевания был достоверно выше, чем у пациентов с более благо-

приятным течением, без ССО: $72,24 \pm 12,73 \text{ нг/мл}$ и $27,79 \pm 3,82 \text{ нг/мл}$ соответственно ($p < 0,001$).

Помимо уровня ФВ, выявлены следующие предикторы неблагоприятного течения ИБС: более высокий ИМТ и наличие гипоальфахолестеринемии на этапе включения в исследование. У пациентов с развившимися в течение 2 лет ССО отмечался достоверно более высокий показатель ИМТ и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Все эти пациенты были мужского пола, и уровень ХС ЛПВП $0,90 \pm 0,08 \text{ ммоль/л}$ свидетельствует о наличии у них гипоальфахолестеринемии. Другие характеристики липидного спектра, включая уровень ХС ЛПНП, у лиц с повторными ССО и у пациентов с благоприятным течением заболевания достоверно не различались. В связи с тем что большинство пациентов либо не контролировали биохимический анализ крови на фоне приема лекарств, либо затруднялись назвать результаты амбулаторного обследования, оценка эффективности проводимой липидснижающей терапии в отношении достижения целевого уровня ХС ЛПНП через 2 года наблюдения не проводилась. Необходимо отметить, что 8 пациентам в группе больных с ССО была назначена терапия статинами в высоких дозах: розувастатин 20–40 мг или аторвастатин 40–80 мг, 5 пациентов принимали меньшие дозы статинов. Частота назначения высокодозовой статинотерапии в группе с благоприятным течением заболевания была еще ниже — 25 пациентов из 67, то есть у 37,3 %.

Нарушения углеводного обмена, табакокурение, наследственная отягощенность по ИБС, особенности оперативной тактики при реваскуляризации миокарда и антитромботической терапии достоверного влияния на риск повторных сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет наблюдения у исследуемых пациентов не оказали. Не было выявлено достоверного отличия по степени коронарной обструкции у лиц с различным течением ИБС. Несмотря на то что ОИ у больных в обеих группах был практически одинаковым, неблагоприятных событий у пациентов с тяжелой степенью обструкции (то есть ОИ выше 12) было достоверно больше, чем у лиц с легкой и средней степенью обструкции. Различия между подгруппами оказалось высокодостоверным при расчете отношения шансов с использованием критерия χ^2 Пирсона (ОШ 9,967; $p = 0,002$).

С помощью метода дискриминантного анализа был определен ряд признаков, имевших наибольшую значимость и вошедших в прогностическую модель развития ССО. Признаки, включенные в модель, их коэффициенты и уровень значимости представлены в таблице 3. Такие признаки, как

Таблица 2. Клинико-инструментальные и лабораторные характеристики пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания. Данные представлены в виде $M \pm m$ [95 % ДИ] или частоты встречаемости признака, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.001$; достоверность различия, t — критерий Стьюдента.**

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АСК — ацетилсалициловая кислота, ДААТ — двойная антиагрегантная терапия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ОИ — обструкционный индекс, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ФВ — фактор Виллебранда, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Table 2. Clinical, instrumental and laboratory characteristics of patients with favorable and unfavorable course of the disease. Data are presented as $M \pm m$ [95 % CI] or the frequency of the feature, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.001$; significance of difference, Student's t -test.**

Abbreviations: AH — arterial hypertension, ASA — acetylsalicylic acid, BMI — body mass index, CHD — coronary heart disease, DААТ — dual antiplatelet therapy, HDLC — high density lipoprotein cholesterol, LDLC — low density lipoprotein cholesterol, OI — obstructive index, TC — total cholesterol, TG — triglycerides, vWF — von Willebrand factor

Показатель	Пациенты без ССО (n = 67)	Пациенты с ССО (n = 13)
Возраст, лет	49,85 ± 8,86 [95 % ДИ 47,69; 52,01]	53,46 ± 3,80 [95 % ДИ 51,16; 55,76]
Возраст дебюта ИБС, лет	45,48 ± 8,86 [95 % ДИ 47,69; 52,01]	49,15 ± 6,55 [95 % ДИ 45,19; 53,11]
Мужчины/ женщины	59 (0,83)/8 (0,89)	12(0,17)/1 (0,11)
ИМТ**, кг/м ²	27,79 ± 3,82 [95 % ДИ 26,86; 28,72]	31,62 ± 5,35 [95 % ДИ 28,39; 34,86]
АГ	44 (0,65)	10 (0,77)
Курение	45 (0,67)	11 (0,85)
Наследственная отягощенность по ССЗ	16 (0,31)	9 (0,69)
Нарушения углеводного обмена	17 (0,25)	1 (0,08)
Высокие дозы статинов	25 (0,37)	8 (0,61)
Клопидогрел/ тикагрелор в составе ДААТ/АСК	42 (0,63)/15 (0,22)/10 (0,15)	7 (0,54)/4 (0,31)/2 (0,15)
ОХС, ммоль/л	4,73 ± 1,71 [95 % ДИ 4,31; 5,15]	4,73 ± 1,51 [95 % ДИ 3,81; 5,64]
ТГ, ммоль/л	1,53 ± 0,64 [95 % ДИ 1,37; 1,69]	1,64 ± 0,60 [95 % ДИ 1,27; 1,99]
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 ± 1,58 [95 % ДИ 2,60; 3,39]	3,09 ± 1,40 [95 % ДИ 2,24; 3,93]
ХС ЛПВП*, ммоль/л	1,06 ± 0,30 [95% ДИ 0,99; 1,14]	0,90 ± 0,08 [95 % ДИ 0,85; 0,95]
ФВ ***, нг/мл	46,95 ± 21,63 [95 % ДИ 41,68; 52,23]	72,24 ± 12,73 [95 % ДИ 64,55; 79,93]
ОИ	13,16 ± 9,75 [95 % ДИ 10,79; 15,54]	13,46 ± 11,51 [95 % ДИ 6,50; 20,42]
Легкая/средняя/тяжелая степень обструкции	24 (0,36)/14 (0,21)/29 (0,43)	9 (0,70)/2 (0,15)/2 (0,15)

возраст, индекс массы тела, уровень фактора Виллебранда, ОИ, были включены в количественном виде. Признаки «наличие нарушений углеводного обмена» и «атеросклероз брахиоцефальных арте-

рий (БЦА)» использовались как качественные — наличие или отсутствие признака.

На основе метода многомерного математического моделирования была разработана прогно-

Таблица 3. Признаки, включенные в модель прогноза вероятности повторных сердечно-сосудистых событий и оценка вклада их эффекта в дисперсию показателей

Table 3. Features included in the model for predicting the probability of recurrent cardiovascular events and assessing the contribution of their effect to the variance of indicators

Признак, единицы измерения	Код признака	Коэффициент (В)		Уровень значимости, р
		Благоприятное течение заболевания	Неблагоприятное течение заболевания	
ФВ, нг/мл	X1	0,1774	0,2549	0,000065
ИМТ, кг/м ²	X2	1,7920	2,0383	0,011659
ОИ	X3	0,1956	0,1177	0,062030
Возраст, лет	X4	0,9073	1,0253	0,018812
Атеросклероз БЦА	X5	-8,0674	-10,5684	0,037629
Нарушение углеводного обмена	X6	-3,8153	-4,5914	0,200845
Константа		-51,9550	-70,3092	

стическая модель определения индивидуального риска развития повторных ССО. Для этого необходимо решить два уравнения и сравнить полученные результаты. Подставляя в уравнение значения признаков, выявленных у конкретного больного, можно рассчитать его индивидуальные риски: Y1 — благоприятного течения заболевания, Y2 — неблагоприятного течения, с повторными ССО.

$$Y1 = -51,9 + 0,2 \cdot X1 + 1,8 \cdot X2 + 0,2 \cdot X3 + 0,9 \cdot X4 - 8,1 \cdot X5 - 3,8 \cdot X6;$$

$$Y2 = -70,3 + 0,2 \cdot X1 + 2,0 \cdot X2 + 0,1 \cdot X3 + 1,0 \cdot X4 - 10,6 \cdot X5 - 4,6 \cdot X6,$$

где X1 — уровень ФВ (нг/мл), X2 — ИМТ (кг/м²), X3 — показатель ОИ, X4 — возраст (лет), X5 — наличие доказанного атеросклероза БЦА (0 — нет, 1 — есть), X6 — наличие нарушений углеводного обмена (0 — нет, 1 — НТГ, 2 — СД 2 типа).

Если рассчитанное значение Y1 > Y2, обследуемого следует отнести в группу высокого риска повторных сердечно-сосудистых событий в течение 2 лет после перенесенного ОКС. В случае, если значение Y2 выше, чем Y1 (Y1 < Y2), то следует предполагать, что у данного пациента течение ИБС благоприятное, без риска развития повторных ССО в течение 2 лет после перенесенного ОКС.

Статистическая значимость модели оказалась достоверной (p < 0,001). Классификационная способность модели определялась по данным исследуемой выборки и продемонстрировала высокий

процент совпадения результатов прогноза с результатами наблюдения — 92,5 % (см. табл. 4). Более высокую прогностическую способность модель демонстрировала в отношении группы обследуемых с низкой вероятностью повторных СС событий (98,5 % совпадений), более низкую — у пациентов с неблагоприятным течением ИБС (61,5 % совпадений). При этом самый высокий уровень значимости в прогнозировании риска в данной модели имел уровень ФВ (p < 0,0001). Полученная таким образом модель может быть использована для определения индивидуального риска развития повторных ССО у пациентов с ранним коронарным атеросклерозом с учетом данных о возрасте пациента, результатах лабораторного и инструментального обследования, включая определение уровня ФВ.

Обсуждение

Несмотря на очевидную роль ФВ в сосудисто-тромбоцитарном взаимодействии и развитии эндотелиальной дисфункции, до сих пор нет единого мнения в отношении значимости повышения его уровня как дополнительного фактора сердечно-сосудистого риска и маркера неблагоприятного течения заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Большинство исследователей склоняется к тому, что повышение уровня ФВ у здоровых людей не позволяет прогнозировать риск развития коронарных событий, в отличие от установленных «традиционных» факторов риска. Так, в опубликованном еще в 1997 году исследовании ARIC

Таблица 4. Классификационная таблица по разработанной модели прогноза течения заболевания и оценка точности прогноза**Table 4. Classification table for the developed model for predicting the course of the disease and assessing the accuracy of the forecast**

Результаты наблюдения	Результаты прогноза	
	Благоприятное течение	Неблагоприятное течение
Благоприятное течение	66	1
Неблагоприятное течение	5	8
Всего	71	9

(the Atherosclerosis Risk in Communities), в котором приняли участие 14 477 взрослых без симптомов ИБС в возрасте от 45 до 64 лет, оценивались наличие факторов риска заболевания и несколько показателей плазменного гемостаза [6]. Авторы высказали предположение, что ряд общепринятых факторов риска ИБС: курение, гипертония, диабет и гиподинамия, могут оказывать свое воздействие на развитие заболевания опосредованно, через повышение уровня фибриногена плазмы, фактора VIII, а также ФВ. Самой важной причиной ослабления ассоциации ФВ с риском развития ИБС было наличие СД. Исследователи показали также, что высокие уровни фибриногена плазмы, фактора VIII, ФВ и уровня лейкоцитов были связаны с увеличением общей смертности. В отличие от приведенного исследования, в нашей работе мы изучали связь гиперпродукции ФВ с другими факторами сердечно-сосудистого риска и степенью коронарной обструкции у пациентов с ранним развитием клинически значимого коронарного атеросклероза, в большинстве случаев — после перенесенного ОКС. При этом связи между уровнем ФВ и наличием таких факторов риска, как гипертония, курение, отягощенная по ИБС наследственность, мы не выявили. С другой стороны, весьма существенной представляется обнаруженная нами связь между величиной ФВ и ОИ: этот показатель у пациентов с повышенным уровнем ФВ был существенно выше, чем у лиц с уровнем ФВ, находящимся в пределах нормальных значений. При этом в разработанной нами на основе метода многомерного математического моделирования прогностической модели определения индивидуального риска развития повторных ССО величина ФВ имела самый высокий уровень значимости. Исходя из этого мы предполагаем, что ФВ может играть роль дополнительного риск-фактора раз-

вития повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ранним дебютом ИБС. В то же время, учитывая небольшое количество пациентов, их значительную разнородность, а также минимальное количество конечных точек, необходимо проведение дополнительных, более масштабных исследований для исключения случайного характера выявленных нами взаимосвязей.

В литературе представлены несколько работ, посвященных изучению динамики изменений содержания ФВ у больных ИБС во время ОКС. Так, Xia Wang и соавторы опубликовали в 2017 году крупный метаанализ, включающий результаты 11 исследований, выполненных у 519 больных с ОИМ и 466 пациентов контрольной группы [7]. Авторы показали, что уровень ФВ был значительно выше у пациентов с ОИМ по сравнению со здоровыми добровольцами или пациентами без ОКС. В представленном метаанализе у большинства пациентов уровень ФВ снижался до нормы в течение 7 суток после ОКС. Таким образом, повышение ФВ было однозначно вызвано острой реакцией системы гемостаза на само событие и проводимую терапию и может рассматриваться в качестве дополнительного маркера острого повреждения миокарда. Содержание ФВ в плазме больных в остром периоде ИМ изучали также В. Yan и коллеги (2020), продемонстрировавшие высокодостоверную связь уровня ФВ с выраженностью поражения коронарных артерий. Авторы делают вывод о том, что скрининг ФВ во время ОИМ может иметь прогностическое значение с точки зрения тяжести коронарного стеноза [8]. В нашей работе мы также отметили более высокие показатели ОИ у пациентов с повышенным уровнем ФВ. Однако, в отличие от приведенных исследований, мы оценивали уровень ФВ спустя 30 и более суток после ОКС, что отражает не острые изменения этого показателя, а, скорее, присущее каждому

пациенту индивидуальное значение. Именно такой подход представляется нам более целесообразным для оценки вероятного прогностического значения повышенного уровня ФВ. При этом лишь у 13 из 80 пациентов отмечен нормальный уровень ФВ, а последующее проспективное наблюдение показало, что у пациентов с повторными ишемическими событиями уровень ФВ был достоверно выше, чем у лиц с относительно благоприятным течением коронарного атеросклероза.

Сходные результаты приводят I. Fuchs и коллеги (2006). Авторы публикации наблюдали 208 пациентов с ОКС в среднем в течение 28 месяцев, оценивая функциональную активность тромбоцитов и анализируя факторы, влияющие на них [9]. Оказалось, что концентрация ФВ в плазме крови была значительно выше у пациентов с рецидивирующим ОКС, по сравнению с теми, у кого повторных острых коронарных эпизодов не было. Из общепринятых факторов риска только частота СД у пациентов с повторными событиями была выше, хотя мы не регистрировали зависимости повышенного уровня ФВ от наличия у больных нарушений углеводного обмена. Вероятно, это обусловлено тем, что таких пациентов в нашей выборке было немного: 10 пациентов с СД 2 типа и 7 — с нарушенной толерантностью к углеводам. В то же время, несмотря на небольшой объем выборки, нам удалось проследить связь повышенного уровня ФВ с другими метаболическими нарушениями, то есть более высоким ИМТ и содержанием ТГ. Не исключено, что выявленная ассоциация обусловлена влиянием инсулинорезистентности. Выполненный в период с января 1991 года по июнь 1995 года кросс-секционный анализ Фрамингемского исследования потомства «the Framingham offspring study», в который были включены 1331 мужчина и 1631 женщина в возрасте от 26 до 82 лет без диагностированного диабета или ССЗ, также продемонстрировал повышение уровня ФВ при синдроме инсулинорезистентности, хотя еще более значимая ассоциация наблюдалась между инсулинорезистентностью и другими показателями коагуляции: ингибитором активатора плазминогена-1 и фибриногеном [10].

В обзорной статье U. M. Vischer (2006) подчеркивается тот факт, что уровень ФВ в плазме детерминирован генетически, но может изменяться под влиянием таких факторов, как старение, нарушение выработки оксида азота, воспаление, выработка свободных радикалов и диабет [3]. Выявленная нами взаимосвязь между уровнем ФВ и степенью коронарной обструкции прослеживается также и в других исследованиях, посвященных изучению

данного маркера у пациентов с ИБС с использованием современных методов оценки выраженности атеросклеротических изменений. Так, Y. Kato и соавторы (2018) исследовали связь между уровнем ФВ и состоянием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, оцененных с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, у 91 пациента с ИБС, получавшего статины [11]. Уровень ФВ положительно коррелировал со степенью поражения, выраженной в процентах объема атеромы (PAV), в то время как возраст, мужской пол, ИМТ, наличие АГ, СД, курение, уровни ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, мочевой кислоты, вч-СРБ и скорость клубочковой фильтрации на этот показатель не влияли. С помощью многофакторного пошагового регрессионного анализа было показано, что более высокие уровни ФВ независимо связаны с увеличением PAV. Авторы делают вывод о том, что высокий уровень ФВ может быть маркером остаточного сердечно-сосудистого риска у пациентов с низким уровнем ХС ЛПНП на фоне терапии статинами, при этом положительная связь между уровнями ФВ и степенью атеросклеротического поражения коронарного русла не зависела ни от уровней ХС ЛПНП, ни от наличия традиционных факторов риска.

Все пациенты, включенные в наше исследование, получали терапию статинами. Однако целевой уровень ХС ЛПНП на момент включения в исследование у подавляющего большинства пациентов достигнут не был, менее половины больных получали высокоинтенсивную статинотерапию. Это тем более существенно, что в литературе есть указания на то, что низкоинтенсивная терапия статинами не оказывает влияния на уровень ФВ, но значительный эффект наблюдается при применении именно высокоинтенсивной гиполипидемической терапии. Так, A. Sahebkar и соавторы (2016) опубликовали метаанализ 21 рандомизированного контролируемого исследования, целью которого была оценка влияния терапии статинами на содержание ФВ [12]. Было установлено значительное снижение уровня ФВ в плазме на фоне терапии статинами, наибольший эффект наблюдался при продолжительности лечения ≥ 12 недель и использовании высоких доз препаратов. В связи с этим, крайне важным представляется оптимизация гиполипидемической терапии, особенно при раннем развитии клинически значимого атеросклероза, тем более — при выявлении у пациентов высокого уровня ФВ. Вероятно, было бы целесообразно отнести таких пациентов к категории экстремального риска, и в качестве цели липидснижающей терапии ориентироваться на достижение уровня ХС ЛПНП

< 1,0 ммоль/л. Оправданным в этом случае было бы применение не только высоких и максимальных доз статинов, но и комбинированной терапии с использованием эзетимиба и ингибиторов PCSK-9.

В настоящее время разработаны и проходят апробацию ряд лекарственных препаратов, непосредственно влияющих на уровень ФВ. В нескольких доклинических исследованиях установлено, что моноклональные антитела против ФВ и другие инновационные средства оказывали мощное антитромботическое действие [13]. Для оценки же эффективности и безопасности использования этих препаратов у пациентов с коронарным атеросклерозом необходимы рандомизированные клинические исследования. Безусловно, профилактику тромботических осложнений у пациентов, перенесших ОКС, невозможно представить без активной антитромботической терапии. Общепринятой практикой является проведение двойной ААТ в течение 12 месяцев после перенесенного ОКС. В последние годы были опубликованы результаты ряда исследований, подтверждающих целесообразность пролонгирования двойной ААТ и на более длительный срок. Так, авторы исследования PEGASUS продемонстрировали снижение риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 15–16 % у стабильных пациентов, получавших тикагрелор в дозах 90 или 60 мг 2 раза в день до 3 лет после перенесенного ОИМ [14]. Еще более перспективным может быть использование низких доз антикоагулянтов у больных, перенесших ОКС, как было показано в исследовании COMPASS. После среднего периода наблюдения в 23 месяца было отмечено, что ривароксабан в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в комбинации с АСК значительно улучшил комбинированный показатель, включавший сердечно-сосудистую смерть, ОИМ и инсульт, по сравнению с монотерапией АСК у пациентов со стабильной ИБС [15]. В нашем исследовании пациенты не получали антикоагулянты, а применение двойной ААТ ограничивалось 12 месяцами, и мы можем только предполагать, что такая тактика предотвращения развития ССО могла бы быть оправдана у пациентов с повышенным уровнем ФВ.

Ограничения исследования

1. Полученные результаты не могут отражать гендерные различия в уровне ФВ, поскольку процент женщин в случайной выборке был незначительным.

2. Однократное определение уровня ФВ не позволяет судить об изменении этого показателя в динамике развития заболевания.

3. Небольшой объем выборки и ее крайняя неоднородность в отношении проводимой гиполипид-

демической и антитромботической терапии не позволяют сделать обоснованных выводов о влиянии терапии на прогноз. В связи с этим не могут быть даны взвешенные, не носящие спекулятивный характер рекомендации по дифференцированному использованию статинов, антиагрегантов и антикоагулянтов, с учетом уровня ФВ.

Заключение

Результаты нашего исследования продемонстрировали, что повышенный уровень ФВ в плазме крови может выступать одним из дополнительных факторов риска развития повторных ССО у пациентов с ранними проявлениями ИБС. Исследование уровня ФВ у отдельных категорий больных может быть полезным для оптимизации липидснижающей терапии, а также оценки ожидаемой пользы более активного использования антитромботических средств.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood*. 2017; 129(11):1415–1419. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692673.
2. Paulinska P, Spiel A, Jilma B. Role of von Willebrand factor in vascular disease. *Hamostaseologie*. 2009; 29(1):32–38.
3. Vischer UM. von Willebrand factor, endothelial dysfunction, and cardiovascular disease. *J Thromb Haemost*. 2006; 4(6):1186–1193.
4. Fitzgibbon GM, Burggraf GW, Groves TD et al. A double Master's two-step test: clinical, angiographic and hemodynamic correlations. *Ann Intern Med*. 1971; 74(4):509–517. DOI: 10.7326/0003-4819-74-4-509.
5. Diagnostics and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations. 7 review. 2017; 1(38):7–34. In Russian [Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. 7 пересмотр. Атеросклероз и дислипидемии. 2017; 1(38):7–34].
6. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, et al. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997; 96(4):1102–1108. DOI: 10.1161/01.cir.96.4.1102.
7. Wang X, Zhao J, Zhang Y, et al. Kinetics of plasma von Willebrand factor in acute myocardial infarction patients: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8(52):90371–90379. DOI: 10.18632/oncotarget.20091.
8. Yan B, Wang Q, Du W, et al. Elevated Plasma von Willebrand Factor Antigen and Activity Levels Are Associated With the Severity of Coronary Stenosis. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2020; 26:1076029619900552. DOI: 10.1177/1076029619900552.

9. Fuchs I, Frossard M, Spiel A, et al. Platelet function in patients with acute coronary syndrome (ACS) predicts recurrent ACS. *J Thromb Haemost.* 2006; 4(12):2547–2552. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2006.02239.x.

10. Meigs JB, Mittleman MA, Nathan DM, et al. Hyperinsulinemia, hyperglycemia, and impaired hemostasis: the Framingham Offspring Study. *JAMA.* 2000; 283(2):221–228. DOI: 10.1001/jama.283.2.221.

11. Kato Y, Iwata A, Futami M, et al. Impact of von Willebrand factor on coronary plaque burden in coronary artery disease patients treated with statins. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(17):e0589. DOI: 10.1097/MD.00000000000010589.

12. Sahebkar A, Serban C, Ursoniu S, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. The impact of statin therapy on plasma levels of von Willebrand factor antigen. Systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Thromb Haemost.* 2016; 115(3):520–532. DOI: 10.1160/TH15-08-0620.

13. Zhang L, Su J, Shen F, et al. A novel monoclonal antibody against the von Willebrand Factor A2 domain reduces its cleavage by ADAMTS13. *J Hematol Oncol.* 2017; 10(1):42. DOI: 10.1186/s13045-017-0407-1.

14. Dellborg M, Bonaca MP, Storey RF, et al. Efficacy and safety with ticagrelor in patients with prior myocardial infarction in the approved European label: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019; 5(4):200–206. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvz020.

15. Gradoli J, Vidal V, Brady AJ, et al. Anticoagulation in Patients with Ischaemic Heart Disease and Peripheral Arterial Disease: Clinical Implications of COMPASS Study. *Eur Cardiol.* 2018; 13(2):115–118. DOI: 10.15420/ecr.2018.12.2.

Информация об авторах:

Алексеева Ирина Валерьевна, заведующий диагностическим центром Центра сердечной медицины «Черная речка»;

Васина Любовь Васильевна, д.м.н., заведующий кафедрой биологической химии ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России;

Баранова Елена Владимировна, кардиолог центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «Северо-Западный научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА;

Музалевская Мария Вячеславовна, кардиолог-консультант центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА;

Григорьев Степан Григорьевич, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник ВМА им. С. М. Кирова; старший научный сотрудник Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА;

Уразильдеева Сорейя Асафовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела атеросклероза научно-клинического и образовательного центра «Кардиология» медицинского факультета СПбГУ; руководитель центра клинической липидологии Центра сердечной медицины «Черная речка»; кардиолог-консультант центра атеросклероза и нарушений липидного обмена ФГБУ «Северо-Западный окружной научно-клинический центр им. Л. Г. Соколова» ФМБА.

Author information:

Irina V. Alekseeva, Head of the diagnostic center, Heart Medicine Center “Chernaya Rechka”;

Lyubov V. Vasina, MD, Head of the Department of Biological Chemistry of the I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University;

Elena V. Baranova, cardiologist, Center of atherosclerosis and lipid disorders, Northwest District Scientific and Clinical Center named after L. G. Sokolov;

Maria V. Muzalevskaya, cardiologist-consultant of the Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, L. G. Sokolov Northwest District Scientific and Clinical Center;

Stepan G. Grigoriev, MD, professor, Senior Researcher at the Kirov Military Medical Academy, Senior Researcher, Children’s Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency;

Soreya A. Urazilideeva, MD, leading researcher of the Department of Atherosclerosis, Scientific-Clinical and Educational Center “Cardiology”, Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University; head of the Center for Clinical Lipidology, Center of Cardiac Medicine “Chernaya Rechka”; cardiologist consultant, Center for Atherosclerosis and Lipid Metabolism Disorders, L. G. Sokolov Northwest District Scientific and Clinical Center.

ВОЗМОЖНОСТИ ДЛИТЕЛЬНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА: ЧЕМ ДОЛЬШЕ, ТЕМ ЛУЧШЕ?

Олейников В. Э.¹, Аверьянова Е. В.¹, Орешкина А. А.¹,
Барменкова Ю. А.¹, Кулюцин А. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Пензенская областная клиническая больница имени Н. Н. Бурденко», Пенза, Россия

Контактная информация:

Олейников Валентин Эливич,
ФГБОУ ВО «Пензенский
государственный университет»,
ул. Красная, 40, Пенза, Россия, 440026.
E-mail: v.oleynikof@gmail.com

Статья поступила в редакцию 09.03.2022
и принята к печати 19.04.2022.

Резюме

Актуальность. В современной кардиологии 24-часовое мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) имеет высокую диагностическую ценность, однако у данного метода есть ряд недостатков при выявлении эпизодов неустойчивых жизнеопасных нарушений ритма. Увеличение продолжительности мониторирования ЭКГ до 72–120 часов позволяет расширить возможности диагностики жизнеугрожающих аритмий и их предикторов. **Цель.** Изучить возможности длительного мониторирования ЭКГ (48–120 часов) в выявлении жизнеугрожающих аритмических событий и параметров электрической нестабильности миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST). **Материалы и методы.** В исследование включен 71 пациент с ИМпST. Всем пациентам с 4-х суток ИМпST выполняли многосуточное мониторирование ЭКГ по 3-м отведениям с использованием комплекса телеметрической регистрации ЭКГ со средней продолжительностью регистрации $90,4 \pm 30,2$ часов. На основании полученных записей был проведен анализ эпизодов ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости, турбулентности и вариабельности сердечного ритма, поздних потенциалов желудочков и дисперсии интервала QT в течение 5 суток. **Результаты.** Длительное мониторирование ЭКГ по сравнению со стандартным 24-часовым продемонстрировало достоверное преимущество при обнаружении желудочковой экстрасистолы высоких градаций. Анализ эпизодов ишемии миокарда в постинфарктном периоде выявил значимые различия по данным мониторирования ЭКГ в течение 120 часов в сравнении с результатами ЭКГ за 24 часа. При оценке патологической ТСР многосуточное мониторирование ЭКГ позволило в 2 раза чаще выявлять дисфункцию вегетативной регуляции сердечной деятельности у больных. **Заключение.** Комплексная оценка возможностей многосуточного мониторирования ЭКГ является перспективным направлением в прогнозировании тяжелых нарушений ритма у пациентов в постинфарктном периоде.

Ключевые слова: жизнеугрожающие нарушения ритма, инфаркт миокарда, многосуточное мониторирование ЭКГ, параметры электрической нестабильности миокарда.

Для цитирования: Олейников В.Э., Аверьянова Е.В., Орешкина А.А., Барменкова Ю.А., Кулюцин А.В. Возможности длительного мониторирования электрокардиограммы у пациентов с инфарктом миокарда: чем дольше, тем лучше? Трансляционная медицина. 2022;9(2):27–36. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-27-36

CAPABILITIES OF LONG-TERM ECG MONITORING IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION: THE LONGER, THE BETTER?

Valentin E. Oleynikov¹, Elena V. Averyanova¹,
Anastasia A. Oreshkina¹, Yulia A. Barmenkova¹, Alexey V. Kulyutsin²

¹ Penza State University, Medical Institute, Penza, Russia

² Penza Regional Clinical Hospital N. N. Burdenko, Penza, Russia

Corresponding author:

Valentin E. Oleynikov,
Penza State University,
Krasnaya str., 40, Penza, Russia, 440026.
E-mail: v.oleynikov@gmail.com

Received 09 March 2022; accepted 19 April 2022.

Abstract

Background. In modern cardiology, 24-hour electrocardiogram (ECG) monitoring has a high diagnostic value, but this method has a number of disadvantages in detecting episodes of unstable life-threatening arrhythmias. An increase in ECG monitoring duration allows expanding the possibilities of diagnosing life-threatening arrhythmias. **Objective.** To study the possibilities of long-term ECG monitoring (48–120 hours) in the detection of life-threatening arrhythmic events and parameters of myocardial electrical instability in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). **Design and methods.** The study included 71 STEMI patients. All patients from the 4th day of STEMI underwent multi-day ECG monitoring in 3 leads using a telemetric ECG recording complex with an average recording duration of 90.4 ± 30.2 hours. The analysis of episodes of myocardial ischemia, rhythm and conduction disturbances, turbulence and heart rate variability, late ventricular potentials and dispersion of the QT interval within 5 days was carried out. **Results.** Long-term monitoring allowed detecting high-grade ventricular extrasystoles. Analysis of episodes of myocardial ischemia in the postinfarction period revealed significant differences in the data of 120h-ECG monitoring in comparison with 24h-ECG. Multi-day ECG monitoring made it possible to detect dysfunction of the autonomic regulation of cardiac activity in patients 2 times more often. **Conclusion.** A comprehensive assessment of the possibilities of multi-day ECG monitoring is a promising direction in predicting severe arrhythmias in patients in the postinfarction period.

Key words: markers of myocardial electrical instability, multi-day ECG monitoring, myocardial infarction, severe arrhythmias.

For citation: Oleynikov VE, Averyanova EV, Oreshkina AA, Barmenkova YuA, Kulyutsin AV. Capabilities of long-term ECG monitoring in patients with myocardial infarction: the longer, the better? Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(2):27-36. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-27-36

Список сокращений: АВ — атриовентрикулярные блокады, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ЖТ — желудочковая тахикардия, ЖЭС — желудочковая экстрасистолия, ИМпST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ — многосуточное мониторирование ЭКГ продолжительностью от 48 до 120 часов, НЖТ — наджелудочковая тахикардия, НЖЭС — наджелудочковая экстрасистолия, ППЖ — поздние потенциалы желудочков, СА —

синауатриальные блокады, TCP — турбулентность сердечного ритма, ФЖ — фибрилляция желудочков, ХМ ЭКГ₂₄ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, fQRS — длительность фильтрованного интервала QRS, HFLA — длительность низкоамплитудных колебаний в конце комплекса QRS, НfP (мс²) — высокочастотный компонент ВСР (0,15–0,4 Гц), L/H — показатель баланса симпатической и парасимпатической активности, LfP (мс²) — низкочастотный компонент ВСР (0,04–0,15 Гц),

QTa disp — дисперсия длительности интервала QT до пика волны T, QTc disp — дисперсия длительности интервала QT до окончания волны T, RMS — среднеквадратичная амплитуда последних 40 мс комплекса QRS, TotP (мВт) — общая мощность спектра, TO — начало турбулентности (turbulence onset), TS — наклон турбулентности (turbulence slope), ULfP (мГц) — ультранизкочастотный компонент BCP (0,0033 Гц), VlfP (мГц) — очень низкочастотный компонент BCP (0,0033–0,04 Гц).

Введение

Холтеровское мониторирование электрокардиограммы (ХМ ЭКГ₂₄) около 40 лет назад стало прорывом в области диагностики нарушений ритма и эпизодов ишемии миокарда. В современной кардиологии ХМ ЭКГ₂₄ сохраняет свою высокую диагностическую ценность. С совершенствованием аппаратуры, методов обработки ЭКГ-сигнала, удобств передачи данных, возможности длительного мониторирования ЭКГ расширялись. При увеличении продолжительности записи стало возможным исследование вегетативной регуляции сердечной деятельности, электрофизиологических особенностей миокарда у кардиологических больных, которые являются важнейшими параметрами в раскрытии механизмов жизнеугрожающих аритмий, особенно у пациентов высокого риска — перенесших инфаркт миокарда [1].

Увеличение продолжительности холтеровского мониторирования позволяет не только существенно расширить диагностические возможности в выявлении жизнеугрожающих аритмий градации 4А и выше по В. Lown-M. Wolf за более длительный временной промежуток, но и провести оценку предикторов электрической нестабильности миокарда по целому ряду дополнительных параметров. В арсенале современных кардиологов каждые несколько лет появляются новые устройства, которые позволяют существенно расширить возможности длительной диагностики нарушений ритма, особенно при отсутствии характерной клинической картины и жалоб больных. При использовании современных технологий реализуется принцип «запись ЭКГ — эпизод нарушения ритма — оповещение пациента и врача — передача данных на сервер — оценка полученной записи ЭКГ врачом-кардиологом». К таким устройствам относятся: Zio Patch, система Kardia Mobile, Apple Watch (приложение Health app на iPhone), фитнес-браслеты различных производителей, устройства мобильного телемониторирования сердца [2–5]. Эра гаджетов и мобильных приложений позволяет сделать доступными возможно-

сти длительного мониторирования ритма сердца. В литературных источниках к настоящему времени представлены данные об устройствах длительного мониторирования ЭКГ, в основном с целью выявления пароксизмов фибрилляции предсердий и оценки риска тромбоэмболических событий. S. S. Lobodzinski и соавторы (2012, 2013) описывают преимущества длительной регистрации ЭКГ с помощью пластырей — Patch-устройств, которые являются водонепроницаемыми, обеспечивают беспроводную связь с сервером передачи данных и имеют сравнительно небольшие, приемлемые для пациента размеры [6, 7]. Несмотря на то что подобные патчи регистрируют ЭКГ только в одном отведении, была продемонстрирована высокая корреляция данных ($p < 0,001$) с результатами ХМ ЭКГ в нескольких отведениях для выявления пароксизмов фибрилляции предсердий и оценки общей аритмической нагрузки [8]. Эти устройства в ближайшем будущем, вероятно, позволят разработать новые диагностические алгоритмы с целью выявления закономерностей и корреляций аритмических событий с режимами физических упражнений, приемом лекарств, а также наблюдения за пациентами с уже диагностированными нарушениями ритма. Использование современных дистанционных устройств для передачи данных, несомненно, помогает зафиксировать больше нарушений ритма, чем «стандартные» плановые визиты к врачу. Однако все вышеперечисленные устройства предназначены для оценки ритма, и с их помощью невозможно сделать полноценное заключение о состоянии автономной регуляции сердечного ритма и электрофизиологических процессов в миокарде, что особенно важно у больных в постинфарктном периоде.

Цель настоящего исследования состояла в сравнительном изучении диагностических возможностей суточного (24 часа) и многосуточного мониторирования ЭКГ (48 часов и более) в выявлении нарушений ритма, ишемических событий, оценке состояния автономной регуляции сердечного ритма и электрофизиологической гетерогенности миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST).

Материалы и методы

В исследование включен 71 больной ИМпST в возрасте $56,3 \pm 8,6$ лет, находившийся на лечении в Пензенской областной клинической больнице им. Н. Н. Бурденко. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом Пензенского государственного университета.

Многосуточное мониторирование электрокардиограммы (ММ ЭКГ) по 3 отведениям с использованием комплекса телеметрической регистрации ЭКГ «АСТРОКАРД® ТЕЛЕМЕТРИЯ» GLOBAL MONITORING (АО «Медитек», Россия) выполняли с 4-х суток ИМпST. Продолжительность ММ ЭКГ составила от 24 (ЭКГ₂₄) до 120 часов (ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀), в среднем $90,4 \pm 30,2$ часа. На основании полученных записей был проведен анализ эпизодов ишемии миокарда, нарушений ритма и проводимости, турбулентности сердечного ритма (ТСР), поздних потенциалов желудочков (ППЖ), вариабельности сердечного ритма (ВСР) и дисперсии интервала QT за 1, 2, 3, 4 и 5 суток.

Ишемическая динамика сегмента ST фиксировалась при эпизодах смещения сегмента ST ≥ 10 мВ от изолинии на расстоянии 80 мс от точки J, продолжительностью не менее 1 мин — эпизоды элевации и депрессии сегмента ST. При оценке нарушений ритма и проводимости учитывали желудочковую экстрасистолию (ЖЭС) градации 3 и выше по В. Lown-M. Wolf, частую наджелудочковую экстрасистолию (НЖЭС), устойчивую и неустойчивую желудочковую тахикардию (ЖТ), наджелудочковую тахикардию (НЖТ), фибрилляцию желудочков (ФЖ), синоатриальные (СА) и атрио-вентрикулярные (АВ) блокады [9].

ТСР оценивалась при наличии ЖЭС по параметрам: начало турбулентности (ТО — turbulence onset) и наклон турбулентности (TS — turbulence slope). Значения ТО менее 0 % и TS более 2,5 мс/RR принимались за норму [9, 10]. Анализ ППЖ выполнялся в автоматическом режиме с поиском стандартного QRS-комплекса, затем проводилась оценка длительности фильтрованного интервала QRS (fQRS), длительности низкоамплитудных колебаний в конце комплекса (HFLA), среднеквадратичной амплитуды последних 40 мс QRS (RMS). ППЖ регистрировались в случае отклонения хотя бы двух из $QRSf > 114$ мс, $HFLA > 38$ мс, $RMS < 20$ мкВ. [10].

При анализе ВСР оценивались спектральные показатели — TotP, UlfP, VlfP, LfP, HfP, L/H [12]. Автоматический анализ дисперсии интервала QT проводился по показателям: дисперсия длительности интервала QT до окончания волны T и до ее пика (QTe disp, QTa disp) [10].

Для статистической обработки использовали лицензионный пакет программ Statistica 13.0 компании StatSoftInc. В случае нормального распределения значения представлялись в виде среднего (M) и среднего квадратичного отклонения (s). При асимметричном распределении данные приводились в виде медианы (Me) и интерквартильного

интервала (Q 25 %; Q 75 %). Качественные переменные сравнивали с использованием критерия χ^2 . Выборки с нормальным распределением сравнивались с учетом критерия Стьюдента для несвязанных групп. При распределении, отличающемся от нормального, группы сравнивали с помощью критерия Манна-Уитни для несвязанных выборок. Значение $p < 0,05$ принималось в качестве порога статистической значимости [11].

Результаты

В таблице 1 представлена характеристика исследуемой группы пациентов, включая лекарственную терапию на момент выписки больных из стационара. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии со стандартами лечения больных с ИМпST [12]. В процессе динамического наблюдения в течение первого месяца после выписки из стационара дозировка лекарственных препаратов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, диуретики, антиаритмические препараты) корректировалась при склонности пациентов к гипотонии, выраженной брадикардии, при развитии нежелательных явлений или выраженных побочных эффектов.

При анализе жизнеугрожающих аритмий градации 4А и выше по В. Lown-M. Wolf достоверные различия с ЭКГ₂₄ были получены на 4-е и 5-е сутки мониторирования — 26 (36,6 %) ($p^{1-4} = 0,014$) и 27 (38 %) ($p^{1-5} = 0,009$) эпизодов на обозначенных сроках (рис. 1а). По окончании мониторирования частота обнаружения опасных нарушений ритма увеличилась в 2,25 раза.

Анализ ишемического профиля больных ИМпST выявил значимые различия частоты регистрации ишемических эпизодов по данным ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ по сравнению с результатами ЭКГ₂₄ — 26 (36,6 %) vs 10 (14,1 %) больных ($p^{1-5} = 0,004$) (рис. 1б). Из общего числа ишемических девиаций сегмента ST, зарегистрированных в процессе мониторирования, эпизоды элевации сегмента ST (38,5 %) косовосходящего типа чаще регистрировались в утренние часы, в основном сразу после пробуждения, и не сопровождались жалобами. Эпизоды депрессии сегмента ST (61,5 %) фиксировались преимущественно в дневное и вечернее время, на фоне синусовой тахикардии, при этом 5 пациентов отмечали жалобы на дискомфорт и чувство сдавления в области сердца. Таким образом, наибольшей диагностической ценностью при регистрации эпизодов ишемии миокарда обладает ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ с длительностью записи не менее 120 часов, при котором частота обнаружения ишемиче-

Таблица 1. Характеристика исследуемой группы

Показатель, n (%)	Группа «ИМ» (n = 71)
Возраст, лет	56,0 (49,5; 63,5)
Мужчины/женщины, n (%)	62 (87,3 %)/9 (12,7 %)
ИБС в анамнезе, n (%)	15 (21,1%)
АГ, n (%)	57 (80,3 %)
Сахарный диабет, n (%)	5 (7 %)
Отягощенная наследственность, n (%)	16 (22,5 %)
Курение, n (%)	31 (43,7 %)
ИМ передней/задней стенки левого желудочка, n (%)	47 (66,2 %)/24 (33,8 %)
ЧКВ, n (%)	56 (78,9 %)
Время «боль-ЧКВ», мин	353,2 (165; 470)
Статины, n (%)	71 (100 %)
Двойная антитромбоцитарная терапия (клопидогрел+АСК/ тикагрелор+АСК), n (%)	71 (100 %)
иАПФ/БРА, n (%)	71 (100 %)
β -адреноблокаторы, n (%)	64 (30,1 %)
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	5 (7 %)
Диуретики, n (%)	8 (11,3 %)
Антиаритмические препараты III класса, n (%)	3 (4,2 %)

Примечания: n (%) — количество (%) больных от общего числа обследуемых лиц; АГ — артериальная гипертензия; АСК — ацетилсалициловая кислота; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИМ — инфаркт миокарда; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство

ских изменений увеличивается в 2,6 раза в сравнении с ЭКГ₂₄. Необходимо учитывать жалобы больных, на основании которых следует расширять временной интервал мониторингования, а также проводить повторное ММ ЭКГ после назначения или для коррекции антиангинальной терапии.

Значимых отличий по частоте регистрации СА- и АВ-блокад не отмечено при сравнении записей ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ с ЭКГ₂₄ ($p^{1-2} = 0,716$, $p^{1-3} = 0,704$, $p^{1-4} = 0,669$ и $p^{1-5} = 0,223$ за весь период мониторингования соответственно).

По результатам сопоставления значений ТО и ТS с ЭКГ₂₄ достоверных различий на разных временных интервалах ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ не выявлено. Несмотря на отсутствие различий абсолютных значений параметров ТО и ТS, была установлена более частая регистрация нарушенной ТСР на сроках ММ ЭКГ₉₆ и ММ ЭКГ₁₂₀ — 30,9 % (p^{1-4}

= 0,047) и 32,4 % ($p^{1-5} = 0,031$) в сравнении с ЭКГ₂₄ (15,5 %) (рис. 2).

В качестве маркеров, характеризующих электрическую нестабильность миокарда, проводилась оценка параметров ППЖ: fQRS, HFLA, RMS. Значимых различий не получено ни по одному из указанных параметров. Значимых отличий не выявлено также по частоте обнаружения ППЖ на различных сроках мониторингования: у 4 (5,6 %) пациентов при ЭКГ₂₄ и у 6 (8,5 %) ($p^{1-2,3,4,5} = 0,494$) при ММ ЭКГ₂₄₋₁₂₀.

В таблице 2 представлены значения спектральных параметров ВСР у больных ИМпST, полученные при разной продолжительности мониторингования ЭКГ. Существенные различия между показателями TotP, ULfP, VLfP, LfP, HfP и HfP не выявлены.

Исходно и за весь период наблюдения продолжительность интервала QT до пика волны Т и до ее

Table 1. Characteristics of the study group

Parameter, n (%)	Group «IM» (n = 71)
Age	56,0 (49,5; 63,5)
men/women, n (%)	62 (87,3 %)/9 (12,7 %)
CHD, n (%)	15 (21,1%)
AH, n (%)	57 (80,3 %)
Diabetes mellitus, n (%)	5 (7 %)
Burdened heredity, n (%)	16 (22,5 %)
Smoking, n (%)	31 (43,7 %)
MI of the anterior/posterior wall of the left ventricle, n (%)	47 (66,2 %)/24 (33,8 %)
PCI, n (%)	56 (78,9 %)
Pain-PCI time, min	353,2 (165; 470)
Statins, n (%)	71 (100 %)
Dual antiplatelet therapy (clopidogrel+ASA/ticagrelor+ASA), n (%)	71 (100 %)
ACE inhibitor/ARB, n (%)	71 (100 %)
β -adrenergic blockers, n (%)	64 (30,1 %)
Calcium channel blockers, n (%)	5 (7 %)
Diuretics, n (%)	8 (11,3 %)
Class III antiarrhythmic drugs, n (%)	3 (4,2 %)

Comments: n (%) — the number (%) of patients from the total number of examined persons; AH — arterial hypertension; ASA — acetylsalicylic acid; ARBs — angiotensin II receptor blockers; ACE inhibitors — angiotensin-converting enzyme inhibitors; IHD — ischemic heart disease; MI — myocardial infarction; PCI — percutaneous coronary intervention

окончания, а также дисперсия (QTa disp, QTe disp) не претерпели значимых отличий, что, вероятно, связано с более продолжительным временем восстановления электрофизиологических процессов в перинфарктной зоне.

Обсуждение

В настоящее время проблема диагностики предикторов внезапной коронарной смерти остается весьма актуальной [1], в связи с этим целесообразность увеличения продолжительности мониторинга ЭКГ с целью улучшения прогнозирования жизнеугрожающих аритмических событий является очевидной, что уже продемонстрировано в ряде исследований [3, 6–8].

Так, клиническая ценность многосуточной записи ЭКГ при сравнении ее с ЭКГ₂₄ была представлена группой исследователей под руководством М. R. Karaoguz и соавторов (2019) на примере больных, у которых в 29,6 % случаев первый эпи-

зод нарушения ритма был зарегистрирован только после 48 часов непрерывной записи. У 9,6 % пациентов были зафиксированы пароксизмы фибрилляции предсердий, при этом у 4,1 % больных они были выявлены лишь через 24 часа регистрации ЭКГ [13].

В работе J. P. J. Halcox и коллег (2017) представлены результаты рандомизированного контролируемого исследования у амбулаторных пациентов с фибрилляцией предсердий. Для регистрации ЭКГ использовали монитор AliveCor Kardia, подключенный к iPod с поддержкой Wi-Fi. В течение 12 месяцев наблюдения у больных в группе использования AliveCor Kardia чаще, чем в группе стандартной ЭКГ₂₄ — 3,8 % vs 0,9 % (ОР 3,9; 95 % ДИ 1,4–10,4; p = 0,007), — регистрировались эпизоды фибрилляции предсердий [14].

Сравнение ЭКГ₂₄ с 14-дневной записью ЭКГ с помощью монитора с адгезивным пластырем выявило очевидное преимущество последнего —

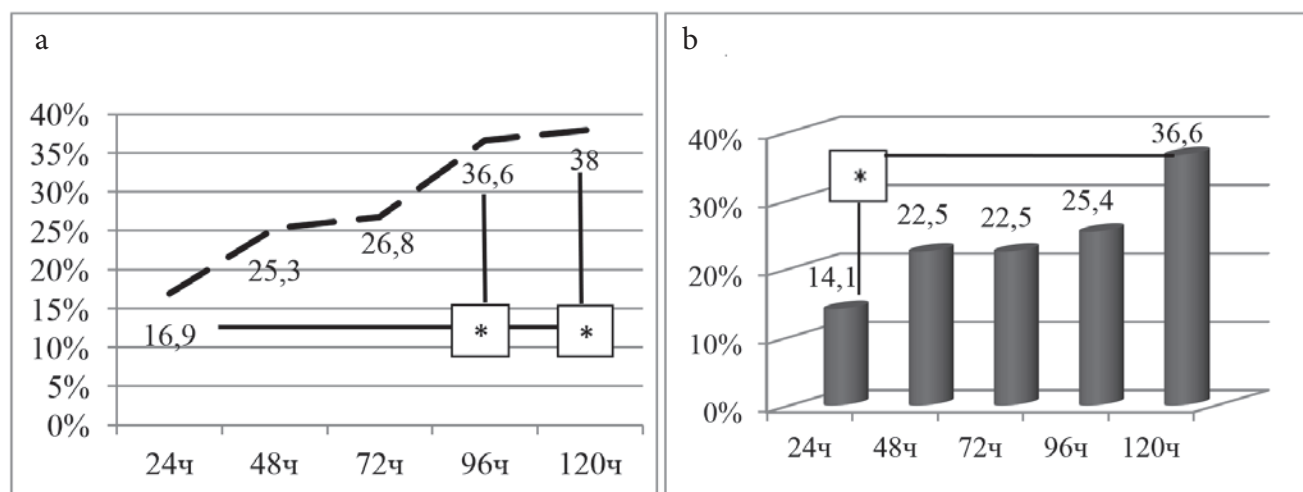


Рис. 1. Жизнеопасные нарушения ритма и ишемические события при различных сроках мониторингирования ЭКГ (ЭКГ₂₄, ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀):
а) Регистрация жизнеугрожающих аритмий градации 4А и более; б) Регистрация эпизодов ишемии миокарда. По оси ординат — % от общего числа больных, включенных в исследование; * — $p < 0,05$, статистические различия между ЭКГ₂₄ и ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀

Figure 1. Life-threatening arrhythmias and ischemic events at various times of ECG monitoring (ECG₂₄, MM ECG₄₈₋₁₂₀): а) Registration of life-threatening arrhythmias of gradation 4A and more; б) Registration of episodes of myocardial ischemia. Y-axis — % of the total number of patients included in the study; * — $p < 0.05$, statistical differences between ECG₂₄ and MM ECG₄₈₋₁₂₀

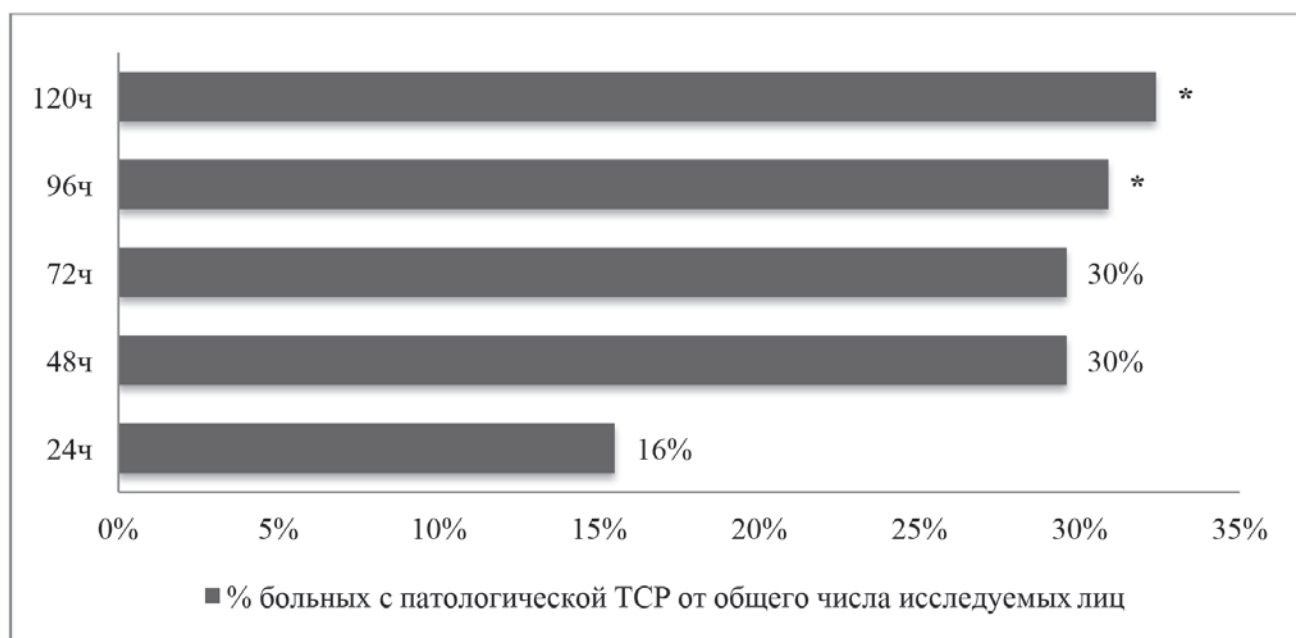


Рис. 2. Регистрация патологической ТСР (%) на различных временных интервалах ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀. * — $p < 0,05$; статистические различия между ЭКГ₂₄ и ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀

Figure 2. Registration of pathological heart rate turbulence (%) at different time intervals of MM ECG₄₈₋₁₂₀. * — $p < 0.05$; statistical differences between ECG₂₄ and MM ECG₄₈₋₁₂₀

Таблица 2. Сравнительная характеристика спектральных параметров ВСР на различных временных интервалах ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀

Параметр ВРС	TotP, мс ²	ULfP, мс ²	VLfP, мс ²	LfP, мс ²	HfP, мс ²	L/H
24ч	13308	10586	1484	798	333	6,7
48ч	13344	10725	1515	789	302	6,7
72ч	13079	10612	1477	776	302	11,1
96ч	13245	10771	1480	777	308	9,9
120ч	13224	10748	1483	776	307	9,3
p	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,73

Table 2. Comparative characteristics of HRV spectral parameters at different time intervals of MM ECG₄₈₋₁₂₀

Parametr HRV	TotP, ms ²	ULfP, ms ²	VLfP, ms ²	LfP, ms ²	HfP, ms ²	L/H
24h	13308	10586	1484	798	333	6,7
48h	13344	10725	1515	789	302	6,7
72h	13079	10612	1477	776	302	11,1
96h	13245	10771	1480	777	308	9,9
120h	13224	10748	1483	776	307	9,3
p	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,73

96 случаев аритмий по сравнению с 61 случаем, выявленным с помощью ЭКГ₂₄ ($p < 0,001$) [15].

Согласно данным Горожанцева Ю. Н. (2016), вероятность обнаружения аритмий в течение 24-х часов составила лишь 51,2 % от общего числа выявленных нарушений, а количество случаев, когда аритмический эпизод обнаруживался исключительно в одни сутки из общего времени наблюдения ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀, составило 39,4 %, что указывает на недостаточную информативность суточного контроля ЭКГ [16]. Существенно повышается роль длительного контроля ЭКГ для регистрации прогностически значимых аритмических событий, поскольку в 73,5 % случаев обнаруживались хотя бы одни сутки, когда регистрируемая ранее аритмия отсутствовала [17]. Нами также было продемонстрировано выявление жизнеугрожающих нарушений ритма с помощью современных методик ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ на сравнительно небольшой группе пациентов после ИМПСТ [18].

В работе Тихоненко В. М. и соавторов (2013) польза применения ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ была продемонстрирована на 84 лицах с эпизодами редко возни-

жающих аритмий и синкопальных состояний в анамнезе. У 69 больных была подтверждена четкая связь между сердцебиением и нарушениями ритма по данным ЭКГ. Из 15 больных с эпизодами синкопе нарушения ритма и/или проводимости были подтверждены у 5 [19]. В нашей работе мы не установили значимых преимуществ ММ ЭКГ в выявлении СА- и АВ-блокад, клинически значимых пауз ритма. Вероятно, это связано с выбором когорты участников исследования — больные ИМПСТ в остром периоде.

В настоящем исследовании ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ продемонстрировало явное преимущество в детекции жизнеопасных аритмий перед ЭКГ₂₄, в частности желудочковой экстрасистолии высоких градаций по В. Lown-M. Wolf. Частота регистрации аритмии при 24-часовом стандартном ХМ ЭКГ составила 16,9 % и была значительно реже, чем при 96-часовом — 36,6 % ($p = 0,014$) и при 120-часовом контроле сердечного ритма — 38 % ($p = 0,009$). Эти данные доказывают значительное диагностическое преимущество ММ ЭКГ по обнаружению достоверно большего количества

жизнеугрожающих нарушений ритма при их бессимптомном течении.

Разумеется, возможности современного подхода к оценке продолжительных записей ЭКГ позволяют не только выявлять аритмические события, но и прогнозировать их в дальнейшем посредством анализа маркеров электрической нестабильности миокарда. Однако в литературных источниках мы не нашли исследований, посвященных мониторингу ЭКГ в этом аспекте.

В устройствах длительной регистрации ЭКГ предусмотрен автоматический анализ методик ТСР, ВСР, ППЖ, который должен проводиться больным с высоким или крайне высоким риском внезапной коронарной смерти, особенно после ИМ. В настоящем исследовании проведено сравнение диагностических возможностей ЭКГ₂₄ и ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ у больных ИМпСТ с целью выявления преимуществ ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ для некоторых методик дополнительного анализа.

Полученные данные указывают на преимущества ММ ЭКГ для обнаружения патологической ТСР у больных ИМпСТ. Так, ММ ЭКГ в течение 96 и 120 часов позволяет в 2 раза чаще выявлять дисфункцию автономной регуляции сердечной деятельности, чем при 24-часовой ЭКГ: 15,5 % ЭКГ₂₄ vs 30,9 % ЭКГ₉₆ ($p = 0,047$) и 32,4 % ЭКГ₁₂₀ ($p = 0,031$). Значимого преимущества перед ЭКГ₂₄ в регистрации ППЖ, ВСР и дисперсии интервала QT ММ ЭКГ не выявлялось. Вероятно, это обусловлено некоторыми ограничениями настоящего исследования — острый период ИМ и вариабельность показателей методик дополнительного анализа.

При выполнении работы был определен временной интервал — 96 часов, который можно считать достаточным для получения наиболее точной диагностической информации о процессах электрической активности миокарда. Важно, что пациенты не отмечали дискомфорта при использовании аппарата ММ ЭКГ₄₈₋₁₂₀ не было случаев воспалительной или аллергической реакции на месте крепления электродов.

Дальнейшее изучение возможностей ММ ЭКГ в оценке аритмий, дополнительных параметров электрической нестабильности и вегетативной дисфункции, расширение исследуемой когорты, динамическое наблюдение за пациентами, перенесшими ИМпСТ, позволит в будущем определить клиническую нишу для этого перспективного метода.

Выводы

Многосуточное мониторирование электрокардиограммы с оценкой дополнительных методик значительно чаще позволяет выявлять жизнеопас-

ные аритмии, ишемические события и нарушения автономной регуляции сердечного ритма у больных ИМпСТ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена при финансовой помощи гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых — кандидатов наук. Название проекта: «Роль электрофизиологического и морфологического состояния миокарда в развитии сердечной недостаточности и аритмических событий в постинфарктном периоде» (МК-1954.2022.3). / The work was carried out with the financial assistance of a grant from the President of the Russian Federation for state support of young Russian scientists — candidates of sciences. Project title: “The role of the electrophysiological and morphological state of the myocardium in the development of heart failure and arrhythmic events in the post-infarction period” (МК-1954.2022.3).

Список литературы / References

1. Averyanov AV, Adrianov AV, Ardashev AV, et al. Sudden cardiac death. ed. by Shlyakhto EV, et al. Moscow: Medpraktika-M, 2015, p. 704. In Russian [Аверьянов А.В., Адрианов А.В., Ардашев А.В. и др. Внезапная сердечная смерть. / Под ред. Шляхто Е. В. и др. М.: Медпрактика-М, 2015. — С. 704].
2. Koltowski L, Balsam P, Glowczynska R, et al. Kardia Mobile applicability in clinical practice: A comparison of Kardia Mobile and standard 12-lead electrocardiogram records in 100 consecutive patients of a tertiary cardiovascular care center. *Cardiol J.* 2021; 28(4):543–548. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0001.
3. Varma N, Cygankiewicz I, Turakhia M, et al. 2021 ISHNE/ HRS/ EHRA/ APHRS collaborative statement on mHealth in Arrhythmia Management: Digital Medical Tools for Heart Rhythm Professionals: From the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology/Heart Rhythm Society/European Heart Rhythm Association/Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2021; 26(2):e12795. DOI: 10.1111/anec.12795.
4. Chan PH, Wong CK, Pun L, et al. Head-to-Head Comparison of the AliveCor Heart Monitor and MicroLife WatchBP Office AFIB for Atrial Fibrillation Screening in a Primary Care Setting. *Circulation.* 2017; 135(1):110–112. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024439.
5. Using Apple Watch for Arrhythmia Detection. https://www.apple.com/uk/healthcare/docs/site/Apple_Watch_Arrhythmia_Detection.pdf. (December 2020)
6. Lobodzinski SS, Laks MM. New devices for very long-term ECG monitoring. *Cardiol J.* 2012; 19(2):210–214. DOI: 10.5603/cj.2012.0039.

7. Lobodzinski SS. ECG patch monitors for assessment of cardiac rhythm abnormalities. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013; 56(2):224C229. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.08.006.

8. Rosenberg MA, Samuel M, Thosani A, et al. Use of a noninvasive continuous monitoring device in the management of atrial fibrillation: a pilot study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2013; 36(3):328–333. DOI: 10.1111/pace.12053.

9. Makarov LM. Holter Monitoring, 4th ed. Moscow, Medpraktika-M., 2017. p. 504. In Russian [Макаров Л.М. Холтеровское мониторирование. — 4-е изд. — М.: Медпрактика-М., 2017. — С. 504].

10. Makarov LM, Komolyatova VN, Kupriyanova OA, et al. National Russian guidelines on application of the methods of Holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology.* 2014;(2):6–71. In Russian [Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Куприянова О.О. и др. Национальные Российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(2):6–71]. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-2-6-71.

11. Lang TA. How to Describe Statistics in Medicine. Guide for Authors, Editors and Reviewers, 2nd ed.; edited by Leonova VP; Moscow, Prakticheskaya Meditsina; 2016, p. 480. In Russian [Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. — М.: Практическая Медицина, 2011. — С. 480].

12. Russian Society of Cardiology. 2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology.* 2020; 25(11):4103. In Russian [Российское кардиологическое общество (РКО). Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020; 25(11):4103.] DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4103.

13. Karaoguz MR, Yurtseven E, Aslan G, et al. The quality of ECG data acquisition, and diagnostic performance of a novel adhesive patch for ambulatory cardiac rhythm monitoring in arrhythmia detection. *J Electrocardiol.* 2019; 54:28–35. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2019.02.012.

14. Halcox JPJ, Wareham K, Cardew A, et al. Assessment of Remote Heart Rhythm Sampling Using the AliveCor Heart Monitor to Screen for Atrial Fibrillation: The REHEARSE-AF Study. *Circulation.* 2017; 136(19):1784–1794. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030583.

15. Barrett PM, Komatireddy R, Haaser S, et al. Comparison of 24-hour Holter monitoring with 14-day novel adhesive patch electrocardiographic monitoring. *Am J Med.* 2014; 127(1):95.e11-7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2013.10.003.

16. Gorozhantsev YuN. Diagnostic advantages of a long-term Holter ECG monitoring compared to a standard 24-hour monitoring. *Bulletin of Russian State Medical University.* 2016; 1:32–37. In Russian [Горожанцев Ю.Н. Диагностические преимущества многосуточного холтеровского мониторирования электрокардиограммы перед стандартным 24-часовым исследованием. *Вестник РГМУ.* 2016; 1: 32–37].

17. Gorozhantsev YuN. Experience in the use of continuous Holter ECG monitoring lasting up to 7 days. *Functional diagnostics.* 2010; (4):18–24. In Russian [Горожанцев Ю.Н. Опыт применения непрерывного хол-

теровского мониторирования ЭКГ длительностью до 7 суток. *Функциональная диагностика.* 2010; (4): 18–24].

18. Barmenkova YuA, Dushina EV, Oreshkina AA, et al. Advantages of diagnostic ECG monitoring in the diagnosis of life-threatening arrhythmias and parameters of electrical instability of the myocardium in patients in the post-infarction period. *Proceedings of higher educational institutions. Volga region. Medical sciences.* 2019; 4(52):30–39. In Russian [Барменкова Ю.А., Душина Е.В., Орешкина А.А. и др. Преимущества многосуточного мониторирования ЭКГ в диагностике жизнеугрожающих аритмий и параметров электрической нестабильности миокарда у больных в постинфарктном периоде. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки.* 2019; 4(52):30–39]. DOI: 10.21685/2072-3032-2019-4-3.

19. Tikhonenko VM, Popov SV, Tsurinova EA, et al. Long-term ECG monitoring with telemetry: a novel technique of diagnosis of rare symptomatic arrhythmias and syncope. *Journal of Arrhythmology.* 2013; (73):58–63. In Russian [Тихоненко В.М., Попов С.В., Цуринова Е.А. и др. Многосуточное мониторирование ЭКГ с телеметрией — новый метод диагностики редко возникающих симптомных аритмий и синкопальных состояний. *Вестник аритмологии.* 2013;(73):58–63].

Информация об авторах:

Олейников Валентин Элиевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой «Терапия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия;

Аверьянова Елена Владимировна, к.м.н., доцент кафедры «Терапия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия;

Орешкина Анастасия Александровна, аспирант кафедры «Терапия» (без ученой степени), ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия;

Барменкова Юлия Андреевна, к.м.н., ассистент кафедры «Терапия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия;

Кулюцин Алексей Валерьевич, к.м.н., зав. отделением кардиологии № 5 с палатой реанимации и интенсивной терапии Пензенской областной клинической больницы им. Н. Н. Бурденко, доцент кафедры «Терапия», ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университет», Пенза, Россия.

Author information:

Valentin E. Oleynikov, DM, Prof., Head of the Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia;

Elena V. Averyanova, Ph.D. of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia;

Anastasia A. Oreshkina, Postgraduate student at the Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia;

Yulia A. Barmenkova, Ph.D. of Medical Sciences, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia;

Aleksey V. Kulyutsin, Ph.D. of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Therapy, Medical Institute, Penza State University, Penza, Russia, Head Department of Cardiology No. 5 with a resuscitation and intensive care, Penza Regional Clinical Hospital. N.N. Burdenko, Penza, Russia.

СПЕКТР НЕПАТОГЕННЫХ ВАРИАНТОВ В ГЕНЕ ТАЙТИНА И ГЕНАХ ВНУТРИ- И ВНЕСАРКОМЕРНОГО ЦИТОСКЕЛЕТА (TTN, MYBPC3, FLNC, RBM20) У ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ КАРДИОМИОПАТИЙ

Вахрушев Ю. А., Муравьев А. С., Козырева А. А., Жук С. В.,
Ротарь О. П., Костарева А. А.

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

Контактная информация:

Вахрушев Юрий Алексеевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: thevakh@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 28.04.2022
и принята к печати 07.06.2022.

Резюме

Актуальность. Гены белков саркомера, такие как MYBPC3, FLNC, TTN, RBM20, ассоциированы с развитием кардиомиопатий (КМП). Большое количество редких генетических вариантов затрудняет интерпретацию генетических исследований и оценку степени патогенности выявленных вариантов. Последнее осложняется отсутствием единой информационной базы с данными по частоте редких вариантов в условно здоровой российской популяции. Полиморфизмы в данных генах зачастую выступают в качестве модификаторов, отягощая клиническое течение КМП, обусловленных мутациями в других генах. **Цель.** Сравнить частоту редких (менее 0,1 %) миссенс- и укорачивающих вариантов в генах TTN, FLNC, MYBPC3, RBM20 в группе пациентов с КМП и в общей популяции. **Материалы и методы.** В группу КМП включен 251 пациент. В контрольную группу включены 192 мужчины (из исследования ЭССЕ-РФ). Было выполнено молекулярно-генетическое обследование при помощи технологии высокопроцессивного секвенирования с последующей верификацией выявленных генетических вариантов секвенированием по Сэнгеру. **Результаты.** Частота укорачивающих вариантов в генах TTN, FLNC, MYBPC3, RBM20 в группе больных КМП составила 7,17 %, а миссенс-вариантов — 56,6 %. 1,5 % из них являлись патогенными, 10 % — вероятно патогенными, 39,5 % — вариантами неопределенной значимости, 31 % — вероятно доброкачественными и 18 % — доброкачественными. Частота укорачивающих вариантов в генах TTN, FLNC, MYBPC3, RBM20 в контрольной группе составила 0,52 %, а миссенс-вариантов — 15,1 %. 38 % из них являлись вариантами неопределенной значимости, 58,6 % — вероятно доброкачественными и 3,4 % — доброкачественными. **Заключение.** Выявлена повышенная частота миссенс- и укорачивающих вариантов с частотой менее 0,1 % в генах TTN, FLNC, MYBPC3, RBM20 в группе пациентов с различными видами КМП.

Ключевые слова: высокопроцессивное секвенирование, кардиомиопатии, миозин-связывающий белок С, RBM20, тайтин, филламин С.

Для цитирования: Вахрушев Ю.А., Муравьев А.С., Козырева А.А., Жук С.В., Ротарь О.П., Костарева А.А. Спектр непатогенных вариантов в гене тайтина и генах внутри- и внесаркомерного цитоскелета (TTN, MYBPC3, FLNC, RBM20) у пациентов с различными вариантами кардиомиопатий. Трансляционная медицина. 2022;9(2):37-49. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-37-49

SPECTRUM OF NON-PATHOGENIC VARIANTS IN THE TITIN GENE AND GENES OUTSIDE AND INTRA-CARCOMERIC CYTOSKELETON (TTN, MYBPC3, FLNC, RBM20) IN PATIENTS WITH VARIOUS VARIANTS OF CARDIOMYOPATHY

Yuriy A. Vakhrushev, Alexey S. Muravyov, Aleksandra A. Kozyreva, Sergey V. Zhuk, Oksana P. Rotar', Anna A. Kostareva

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Yuriy A. Vakhrushev,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: vakhrushev_yua@almazovcentre.ru

Received 28 April 2022; accepted 07 June 2022.

Abstract

Background. Sarcomere protein genes such as *MYBPC3*, *FLNC*, *TTN*, *RBM20* are associated with cardiomyopathies (CMP). A large number of rare genetic variants complicates the interpretation genetic studies and assessing the pathogenicity. Moreover, there is a lack of an information about rare variants frequency in a healthy Russian population. Polymorphisms in these genes often act as modifiers, aggravating the clinical course of CMP caused by mutations in other genes. **Objective.** To compare the frequency of rare (less than 0.1 %) missense and truncating variants in the *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20* genes in the patients with CMP and in the general population. **Design and methods.** The CMP group included 251 patients. The control group included 192 men (from the ESSE-RF study). A molecular genetic examination was performed using high-processive sequencing technology, followed by verification by Sanger sequencing. **Results.** The frequency of truncating variants in the genes *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20* in the group with CMP was 7.17 %, and missense variants — 56.6 %: 11.5 % were pathogenic/likely pathogenic, 39.5 % — variants of uncertain significance, 49 % — probably benign/benign. The frequency of truncating variants in the *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20* genes in the control group was 0.52 %, and the frequency of missense variants was 15.1 %: 38 % were variants of uncertain significance, 62 % — probably benign/benign. **Conclusion.** Frequency of missense and truncating variants with a frequency of less than 0.1 % in the *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20* genes was increased in the group of patients with CMP.

Key words: cardiomyopathy, filamin C, myosin binding protein C, next generation sequencing, RBM20, titin.

For citation: Vakhrushev YuA, Muravyov AS, Kozyreva AA, Zhuk SV, Rotar' OP, Kostareva AA. Spectrum of non-pathogenic variants in the titin gene and genes outside and intra-carcomeric cytoskeleton (TTN, MYBPC3, FLNC, RBM20) in patients with various variants of cardiomyopathy. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(2):37-49. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-37-49

Список сокращений: ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия, ДКМП — дилатационная кардиомиопатия, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, КМП — кардиомиопатия, НМЛЖ — некомпактный миокард левого желудочка, РКМП — рестриктивная кардиомиопатия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АСМГ — Американский колледж медицинской генетики и геномики.

Введение

Кардиомиопатии (КМП) — это гетерогенная группа заболеваний миокарда, ассоциированных с механической и/или электрической дисфункцией, при которых обычно (но не всегда) выявляется неадекватная гипертрофия левого и/или правого желудочка или дилатация вследствие разнообразных причин, часто являющихся генетическими, при этом артериальная гипертензия, ишемическая

болезнь сердца, заболевания перикарда и клапанные пороки должны быть исключены как причина выявленных изменений [1]. Проявления кардиомиопатий могут варьировать от изолированных молекулярных изменений в кардиомиоцитах без выраженной клинической картины до развития фульминантной сердечной недостаточности.

В настоящее время существует два самых распространенных подхода к классификации кардиомиопатий. Первая, классификация Европейской ассоциации кардиологов (2008), разделяет КМП на 5 основных классов: дилатационная (ДКМП), гипертрофическая (ГКМП), рестриктивная (РКМП), аритмогенная (АКМП), и неклассифицируемые, куда входит, в том числе, некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ). Также в рамках данной классификации КМП разделяются на семейные (генетические) и несемейные (негенетические) с установленным или неустановленным генетическим дефектом. За счет выделения морфофункциональных классов этот подход более клинически ориентирован, более удобен для использования в повседневной клинической практике. Вторая, классификация Американской ассоциации сердца (2006), разделяет данную группу заболеваний на первичные (которые, в свою очередь, делятся на наследственные, приобретенные и смешанные), в этом случае патологический процесс ограничивается сердцем, и вторичные, когда поражение миокарда существует как часть системного патологического процесса.

Диагностика КМП является многокомпонентной, имеет особенности для каждого отдельного вида кардиомиопатии и состоит как из стандартного сбора анамнестических, физикальных данных, так и инструментальных данных (электрокардиография (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография (ЭХОКГ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) и молекулярно-генетического тестирования.

Согласно последним исследованиям генетического спектра кардиомиопатий, патогенные варианты в генах тайтина, филамина С и миозин-связывающего белка С являются наиболее частыми причинами развития ДКМП, ГКМП и РКМП [2, 3]. Белок RBM20 является фактором сплайсинга для молекулы тайтина, в связи с чем патологические варианты в нем приводят к изменению соотношения различных изоформ тайтина в кардиомиоците, что в свою очередь обуславливает развитие ранних и тяжелых форм КМП [4].

Тайтин является самым крупным белком в организме человека с молекулярной массой от 2,900 до 3,800 кДа, занимая половину всей длины сарко-

мера и связывая тем самым Z-диск и M-линию. Он осуществляет функцию поддержания пассивной жесткости в структуре саркомера за счет наличия иммуноглобулинподобных доменов, способных изменять свою длину при воздействии внешней силы. Одной из важнейших особенностей тайтина является его альтернативный сплайсинг, позволяющий синтезировать три изоформы данной молекулы: N2A, N2B и N2BA. В сердечной мышце экспрессируются две из них (N2B и N2BA), при этом N2B является более короткой и жесткой по сравнению с N2BA. В сердце взрослого здорового человека экспрессируется 30–40 % N2BA и 60–70 % N2B изоформ тайтина. Кроме того, правые отделы сердца экспрессируют большее количество N2BA, чем левые, а предсердия содержат больше N2BA, чем желудочки [5].

Ключевую роль в сплайсинге тайтина играет РНК-связывающая последовательность белка-20 (RBM20), кодируемая одноименным геном. Нарушение работы данного фактора сплайсинга приводит к сдвигу соотношения изоформ в миокарде в сторону более длинной и менее жесткой N2BA, что в свою очередь может способствовать эксцентрическому ремоделированию миокарда с последующим развитием ДКМП. Долгое время считалось, что мутации в гене *RBM20* приводят только к развитию ДКМП, но в 2017 году была доказана связь данного гена с развитием некомпактного миокарда левого желудочка [6]. При этом патогенные варианты в генах *TTN* и *RBM20* ассоциированы с развитием ДКМП в 31 % и 4,8 % всех случаев [7]. Также укорачивающие варианты в гене тайтина (*TTNtv*) являются наиболее частой причиной развития некомпактного левого желудочка [8]. Что касается других типов КМП, то варианты в гене тайтина ассоциированы со всеми из них, однако в значительно меньшей степени. Так, для ГКМП данный показатель составляет всего 1,3–4 % [3], а в случае с рестриктивной и аритмогенной КМП правого желудочка на сегодня доказана связь единичного миссенс-варианта для каждой патологии: p.Tyr16686Cys и p.Thr2896Ile [9].

Ген филамина С (*FLNC*), наряду с геном тайтина (*TTN*), является еще одним геном, ассоциированным со всеми типами КМП. Впервые мутации в гене филамина С были выявлены в качестве причины развития скелетных миопатий в 2005 году [10], и долгое время считалось, что они вызывают только данный тип патологии. Однако спустя несколько лет были проведены исследования, доказывающие влияние мутаций в данном гене на развитие всех типов КМП и подчеркивающие, что около трети пациентов с миопатиями имеют

патологию миокарда [11]. Более того, было доказано, что варианты в гене *FLNC* приводят к развитию КМП при отсутствии скелетно-мышечной патологии [12], а также могут служить причиной развития пролапса митрального клапана с аритмогенным фенотипом [13]. Как и в случае с геном тайтина, частота патогенных вариантов в контрольной популяции довольно высока и составляет около 4 % [14].

Миозин-связывающий белок С (MyBP-C) входит в состав толстых филаментов саркомера, располагаясь в А-диске так называемой С-зоны области перекрытия толстых и тонких нитей саркомера кардиомиоцита. В организме человека представлены три изоформы данного белка: медленная скелетно-мышечная, быстрая скелетно-мышечная и сердечная (сMyBP-C). Последняя экспрессируется исключительно в сердечной мышце и кодируется геном *MYBPC3*. По сравнению со скелетно-мышечными изоформами сMyBP-C содержит дополнительный иммуноглобулинподобный домен и множественные сайты фосфорилирования, необходимые для осуществления функции сигналинга. Мутации в гене *MYBPC3* представляют наиболее частую причину развития ГКМП (40–50 %), при этом большинство известных на сегодня мутаций в данном гене являются укорачивающими, приводя к обрезанию молекулы со стороны карбоксильной группы, захватывая при этом миозин- и тайтин-связывающие сайты. Помимо ГКМП, генетические варианты в *MYBPC3* также способны вызывать и другие формы кардиомиопатий, такие как ДКМП и некомпактный миокард левого желудочка. В 2014 году был проведен ряд мультицентровых исследований пациентов с ДКМП, в результате которых было показано, что мутации в гене *MYBPC3* встречаются примерно в 13 % случаев [15]. Также стоит отметить, что для данного гена характерен дозозависимый эффект, то есть наличие более одного генетического варианта приводит к более тяжелому течению и раннему началу заболевания [16].

В основе патогенеза различных КМП, вызванных укорачивающими мутациями, лежит гаплонедостаточность, которая приводит к тому, что мутантный аллель вовлекается в NMD (nonsense-mediated mRNA decay), а дефектный белок — в аутофаго-лизосомальный путь и убиквитин-протеасомную систему деградации в кардиомиоците [17]. Напротив, в основе патогенеза миссенс-вариантов лежит эффект неблагоприятного внутриклеточного воздействия стабильного мутантного сMyBP-C, нарушающего структуру и функцию саркомера. Также кардиомиоциты, полученные от носителей

мутаций в гене *MYBPC3*, обладают более высокой чувствительностью к ионам кальция по сравнению с контрольной группой [18, 19], что в свою очередь может объяснять диастолическую дисфункцию, без гипертрофии миокарда, встречающуюся у носителей мутаций в данном гене (20). Помимо этого, работа сMyBP-C также регулируется за счет различных посттрансляционных модификаций, таких как фосфорилирование, ацетилирование, карбонилирование, цитруллинирование, S-глутатионирование и S-нитрозилирование. Все они необходимы для осуществления нормальной сердечной деятельности, что можно отметить на примере фосфорилирования различных белков, которое снижается по мере развития ХСН.

Создание метода полногеномного секвенирования позволило в 2010 году впервые провести поиск генетических вариантов, ассоциированных с развитием ХСН. Было найдено два интронных полиморфизма в генах белка теплового шока *B7 (HSPB7)* и белка 4B, содержащего FERM домен (*FRMD4*), достоверно ассоциированных с ХСН [21]. В дальнейшем было идентифицировано еще 27 полиморфизмов, влияющих на возникновение ХСН в таких генах, как *BAG3*, *PITX2*, *SLC25A46* [22]. Таким образом, было доказано влияние вариантов в генах цитоскелета на развитие и клиническое течение ХСН. Первым из вышеперечисленных генов, ассоциация которого с развитием КМП и ХСН была доказана, был тайтин. В 2014 году было доказано влияние укорачивающих вариантов в данном гене на развитие ДКМП и ХСН [23]. Через два года было проведено аналогичное исследование в отношении гена *RBM20*, которое также подтвердило связь с развитием ДКМП и ХСН [24]. В 2017 году Эслингером с соавторами было проведено полногеномное секвенирование пациентов с ДКМП ($n = 2796$) и их сравнение с контрольной группой ($n = 6877$), в результате чего выявились шесть новых полиморфизмов, в том числе в генах тайтина и филамина С, которые были ассоциированы с развитием данной патологии [25]. Для оценки влияния подобных фоновых вариантов на развитие КМП и ХСН в группе пациентов с наследственными заболеваниями миокарда нами были выбраны гены цитоскелета, наиболее активно вовлеченные в процесс сокращения саркомера и ассоциированные с развитием различных типов КМП, а также ген *RBM20*, являющийся фактором сплайсинга для тайтина и ряда других белков цитоскелета.

Для оценки вклада данных фоновых вариантов на развитие КМП с выявленными причинными генетическими дефектами нами было проведено

высокопроцессивное секвенирование вышеперечисленных генов с использованием целевых панелей в группе больных различными типами КМП. В связи с этим целью работы явилось сравнение частоты редких (менее 0,1 %) миссенс- и укорачивающих вариантов в генах *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20* в группе пациентов с КМП и в общей популяции и определение вклада данных вариантов в развитие различных типов КМП.

Материалы и методы

В исследуемую группу пациентов были включены больные с различными видами КМП ($n = 251$). Диагноз дилатационной КМП ($n = 63$) был подтвержден согласно критериям — дилатация и снижение ФВ ЛЖ $< 50\%$, не объяснимые иными причинами. Рестриктивная КМП ($n = 72$) диагностировалась на основе увеличения объема предсердий при нормальных или уменьшенных размерах полостей желудочков сердца, нарушение диастолической функции левого и/или правого желудочка при ЭХОКГ. Диагноз «гипертрофическая КМП» ($n = 53$) ставился при наличии необъяснимого асимметричного утолщения межжелудочковой перегородки более 15 мм по данным ЭХОКГ. Аритмогенная КМП ($n = 33$) была диагностирована в соответствии с International Task Force Criteria. Некомпактный миокард левого желудочка (НМЛЖ, $n = 30$) диагностирован при помощи критериев Chin, Stollberger при эхокардиографии и критериев Petersen при МРТ.

Все больные были генотипированы методом целевого секвенирования нового поколения с применением панели, содержащей 172 гена, наиболее часто ассоциированных с развитием сердечно-сосудистых патологий. У 193 из них были определены причинные патогенные, вероятно патогенные варианты и варианты неопределенной значимости с высокой вероятностью патогенного эффекта. Поскольку анализ данных по пациентам женского пола крайне затруднен из-за влияния гормонального фона на развитие сердечной недостаточности, то в исследование были включены только мужчины с данной патологией, и, соответственно, контрольная группа была также набрана из мужчин. При этом, согласно международным базам данных, существенные различия в частоте вариантов в данных генах между мужчинами и женщинами отсутствуют.

В контрольную группу включены мужчины Северо-Западного региона ($n = 192$) из исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации), которое является крупнейшим эпидемиологическим исследованием на тер-

ритории России с участием трех федеральных медицинских исследовательских центров, продолжавшимся в течение десяти лет [26]. Все пациенты подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, в том числе генетического анализа. Работа была одобрена Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Выделение ДНК проводилось следующим образом: дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) для генетического исследования была выделена из цельной крови с помощью набора FlexiGene DNA Kit. Для контроля качества выделенной ДНК были использованы электрофорез и спектрофотометрия, а для ее ультразвуковой обработки — система BioRuptor от компании Diagenode. Для приготовления библиотек были получены образцы ДНК размером 150 пар оснований. Оценка качества проводилась при помощи аппарата капиллярного электрофореза высокого разрешения Bioanalyzer 2100. Приготовление библиотек для высокопроцессивного секвенирования осуществлялось с помощью набора Sure Select Target Enrichment System. Было произведено восстановление концов образцов ДНК при помощи T4 и Klenow ДНК-полимеразы и T4 полинуклеотидной киназы и проведена очистка с помощью магнитных частиц AMPure X. На следующем этапе было последовательно осуществлено прикрепление полиА-хвоста и концевых адапторов. По окончании данного этапа оценивалось качество вышеуказанным методом капиллярного электрофореза высокого разрешения. Максимальный уровень пика находился в диапазоне от 225 до 275 пар оснований. Следующий этап состоял из двух параллельных процессов: гибридизации и приготовления магнитных частиц, покрытых стрептавидином. Далее производился захват гибридизованной ДНК магнитными частицами и последующая их отмывка.

Последний этап приготовления библиотек состоял в прикреплении индексов к полученным образцам методом амплификации, их очистке с помощью магнитных частиц и последующей оценке качества и концентрации полученных библиотек. Для создания зондов был использован сервис Agilent Sure Design. Было создано пять групп зондов для генов *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20*. Общее количество зондов составило 7840 штук, общая длина покрытия — 212 742 пар оснований.

Секвенирование выполнялось при помощи прибора Illumina MiSeq. Генетические варианты учитывались при количестве прочтений не менее десяти. Найденные генетические варианты были подтверждены при помощи полуавтоматического

секвенирования по Сэнгеру при помощи прибора Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer.

Результаты

На первом этапе был проведен анализ вариантов в генах *TTN*, *MYBPC3*, *RBM20* и *FLNC* в контрольной группе. При биоинформатическом анализе данных, полученных в результате секвенирования, было выявлено 2069 вариантов в гене *TTN*, 33 варианта в *FLNC*, 6 вариантов в *MYBPC3*, 4 варианта в *RBM20*, в том числе 1114 миссенс-вариантов, 1027 синонимичных вариантов, 64 миссенс-варианта в сайте сплайсинга, 4 синонимичных замены в сайте сплайсинга, 1 вариант со сдвигом рамки считывания, 1 делеция и 1 инсерция без сдвига рамки считывания (табл. 1).

После исключения вариантов с частотой более 0,1 %, для последующего анализа было оставлено 29 миссенс-вариантов, 8 синонимичных вариантов и 1 делеция со сдвигом рамки считывания соответственно. При этом все из вышеуказанных вариантов, за исключением одного синонимичного в гене филамина С, располагались в гене тайтина. Таким образом, частота миссенс-вариантов с частотой менее 0,1 % в контрольной группе составила 15,1 %, а укорачивающих — 0,52 %.

По распределению с точки зрения патогенности 11 из них являлись вариантами неопределенной

значимости, 17 — вероятно доброкачественными и 1 — доброкачественным. Патогенных и вероятно патогенных вариантов в группе контроля выявлено не было.

Найденные миссенс-варианты были также проанализированы на патогенность при помощи различных предиктивных биоинформатических программ, таких как FATHMM, Mutation Taster, SIFT (табл. 2). При этом большинство из них не являлись патогенными или вызывающими повреждение структуры белка.

На втором этапе было проведено секвенирование ДНК пациентов с различными типами КМП, и причинные варианты (патогенные, вероятно патогенные и варианты неопределенной значимости с высокой вероятностью быть ассоциированными с заболеванием) были идентифицированы во множестве различных генов, ассоциированных с КМП. Эти результаты являются предметом отдельных публикаций [27, 28]. В данной работе наше внимание было сфокусировано на фоновых вариантах, найденных в вышеуказанных генах.

При биоинформатическом анализе данных, полученных в результате секвенирования, после исключения вариантов с частотой более 0,1 % был выявлен 271 генетический вариант в гене *TTN*, 4 варианта в *FLNC*, 46 вариантов в *MYBPC3*, 9 ва-

Таблица 1. Распределение вариантов в генах *TTN*, *MYBPC3*, *RBM20* и *FLNC* в контрольной группе

Table 1. Distribution of variants in the *TTN*, *MYBPC3*, *RBM20*, and *FLNC* genes in the control group

Ген	Тип мутации	Общее количество	Количество с частотой менее 0,1 %
FLNC	Миссенс-варианты	2	0
FLNC	Синонимичные варианты	31	1
MYBPC3	Миссенс-варианты	6	0
RBM20	Миссенс-варианты	4	0
TTN	Делеция со сдвигом рамки считывания	1	1
TTN	Делеция без сдвига рамки считывания	1	1
TTN	Инсерция без сдвига рамки считывания	1	0
TTN	Миссенс-варианты	1102	29
TTN	Несинонимичная замена в сплайс-сайте	64	0
TTN	Синонимичная замена в сплайс-сайте	4	0
TTN	Синонимичные варианты	896	7
Итого		2112	39

Таблица 2. Характеристика патогенности миссенс-вариантов в контрольной группе по шкалам FATHMM, Mutation Taster, SIFT

Table 2. Characteristics of the pathogenicity of missense variants in the control group according to the scales FATHMM, Mutation Taster, SIFT

Миссенс-вариант	FATHMM	Mutation Taster	SIFT
2:178713327:T>C	Tolerated (0,6593)	Disease causing, Polymorphism(0,5876)	Tolerated (0,04277)
rs776154251	Tolerated (0,7001)	Disease causing, Polymorphism (0,81)	Tolerated (0,2068)
rs1001215658	No data	No data	No data
rs368321767	Tolerated (0,5435)	Disease causing (0,4195)	Tolerated (0,3325)
rs72650034	Tolerated (0,7025)	Polymorphism (0,08975)	Tolerated (0,3138)
rs202098308	Tolerated (0,6593)	Disease causing (0,4189)	Tolerated (0,2556)
rs55945684	Tolerated (0,6374)	Disease causing (0,4569)	Damaging (0,4819)
rs55945684	Tolerated (0,6374)	Disease causing (0,4569)	Damaging (0,4819)
rs147314430	Tolerated (0,5773)	Disease causing, Polymorphism (0,81)	Damaging (0,4371)
COSV59974869	Tolerated (0,6556)	Disease causing (0,4457)	Tolerated (0,3554)
rs199501185	Tolerated (0,6575)	Disease causing (0,5876)	Damaging (0,5646)
rs879099986	Tolerated (0,4106)	Disease causing, Polymorphism (0,81)	Tolerated (0,08335)
rs183482849	Tolerated (0,731)	Disease causing, Polymorphism (0,81)	Tolerated (0,2031)
rs776534823	Tolerated (0,6409)	Disease causing, Polymorphism (0,3858)	Tolerated (0,2107)
rs72648940	Damaging (0,8164)	Disease causing (0,81)	Damaging (0,6542)
rs72648206	Tolerated (0,5709)	Disease causing (0,4483)	Damaging (0,4504)
rs372304158	Tolerated (0,5435)	Disease causing (0,548)	Tolerated (0,3712)
rs1403788853	Tolerated (0,5594)	Disease causing (0,5293)	Damaging (0,5993)
rs185921345	Tolerated (0,7897)	Disease causing (0,4283)	Damaging (0,7849)
rs201394117	Tolerated (0,6818)	Disease causing, Polymorphism (0,81)	Tolerated (0,1018)
rs367774903	Tolerated (0,6683)	Disease causing (0,5876)	Damaging (0,9125)
2:178613067:G>C	Damaging (0,8615)	Disease causing (0,81)	Damaging (0,9125)
rs370137295	Tolerated (0,7131)	Disease causing (0,5876)	Tolerated, Damaging (0,4278)
rs191549948	Tolerated (0,6073)	Disease causing (0,81)	Damaging (0,9125)
rs1414717534	Tolerated (0,8081)	Disease causing (0,81)	Damaging (0,5013)
rs374394719	Tolerated (0,6409)	Polymorphism (0,08975)	Tolerated(0,1015)
rs371580084	Tolerated (0,7013)	Polymorphism (0,2615)	No data
2:178740121:T>G	Tolerated (0,7489)	Disease causing, Polymorphism (0,81)	Tolerated, Damaging(0,9125)
rs78535378	Tolerated (0,7048)	Polymorphism (0,2305)	Tolerated (0,05061)

Таблица 3. Распределение генетических вариантов в исследуемой группе пациентов с КМП

Table 3. Distribution of genetic variants in the study group of patients with CMP

Ген	Тип мутации	Количество с частотой менее 0,1 %
FLNC	Миссенс-варианты	4
MYBPC3	Миссенс-варианты	40
MYBPC3	Нонсенс-варианты	4
MYBPC3	Делеция со сдвигом рамки считывания	2
RBM20	Миссенс-варианты	9
TTN	Делеция со сдвигом рамки считывания	2
TTN	Нонсенс-варианты	10
TTN	Миссенс-варианты	253
TTN	Несинонимичная замена в сплайс-сайте	3
TTN	Синонимичные варианты	3
Итого		330

риантов в *RBM20*, в том числе 306 миссенс-вариантов, 3 синонимичных варианта, 3 миссенс-варианта в сайте сплайсинга, 14 нонсенс-вариантов, 4 делеции со сдвигом рамки считывания (табл. 3). Таким образом, частота миссенс-вариантов в группе больных КМП составила 56,6 %, а укорачивающих — 7,17 %.

По распределению с точки зрения патогенности 20 из них являлись патогенными, 32 — вероятно патогенными, 124 — вариантами неопределенной значимости, 99 — вероятно доброкачественными и 55 — доброкачественными. Большинство патогенных вариантов составили укорачивающие варианты. Однако даже при сравнении исключительно миссенс-вариантов было выявлено достоверное различие в их патогенности (табл. 4). При сравнении обнаруженных миссенс-вариантов в группе больных КМП с контрольной группой по шкалам FATHMM, Mutation Taster, SIFT достоверных различий выявлено не было (табл. 5, 6, 7). Также было проведено распределение генетических вариантов с учетом типа КМП (табл. 8).

Таким образом, при проведении высокопроцессивного секвенирования нами были определены спектр и частота фоновых вариантов в генах *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20* как в контрольной группе, так и в исследуемой группе пациентов с различными типами КМП, которые наряду с причинными мутациями способствуют фенотипической ре-

ализации ремоделирования миокарда. Также был проведен анализ патогенности полученных вариантов по классификации ACMG, а также по шкалам патогенности, таким как FATHMM, Mutation Taster, SIFT.

Обсуждение

В результате проведения высокопроцессивного секвенирования в двух группах нами было показано, что в общей популяции присутствуют как миссенс- (15,1 %), так и укорачивающие варианты (0,52 %). Эти показатели сопоставимы с данными международных исследований и значительно ниже показателей исследуемой группы больных с различными типами КМП (56,6 % и 7,17 % соответственно). Нами было предположено, что эти фоновые миссенс-варианты могут вносить вклад в развитие и более тяжелое течение как КМП, так и ХСН. На сегодняшний день опубликован ряд исследований, доказывающих влияние фоновых генетических вариантов на развитие КМП. Например, доказано влияние данных непатогенных вариантов на раннее начало и сердечно-сосудистые осложнения при ГКМП [29]. Этот феномен, прежде всего, обусловлен полигенностью и многофакторностью данных заболеваний. В частности, с развитием ДКМП в настоящее время ассоциировано как минимум 120 различных генов [30]. Также на сегодня доказано модифицирующее влияние однонуклеотид-

Таблица 4. Сравнение миссенс-вариантов в исследуемой и контрольной группах по степени патогенности**Table 4. Comparison of missense variants in the study group and control groups according to the degree of pathogenicity**

ACMG Classification	Группа КМП	Контрольная группа	P-value
Benign	55 (18 %)	1 (3,4 %)	< 0,05
Likely benign	95 (31 %)	17 (58,6 %)	
Uncertain significance	121 (39,5 %)	11 (38 %)	
Likely pathogenic	31 (10 %)	0 (0 %)	
Pathogenic	4 (1,5 %)	0 (0 %)	

Таблица 5. Сравнение патогенности миссенс-вариантов пациентов исследуемой группы больных КМП с контрольной группой на основе предиктивного структурного анализа при помощи программного пакета FATHMM**Table 5. Comparison of the pathogenicity of missense variants of patients in the study group of patients with CMP with the control group based on predictive structural analysis using the FATHMM software package**

Pathogenicity Scores	Группа КМП	Контрольная группа	P-value
FATHMM	0,6338	0,6519	> 0,05

Таблица 6. Сравнение патогенности миссенс-вариантов пациентов исследуемой группы больных КМП с контрольной группой на основе предиктивного структурного анализа при помощи программного пакета Mutation Taste**Table 6. Comparison of the pathogenicity of missense variants in patients of the study group of patients with CMP with the control group based on predictive structural analysis using the Mutation Taster software package**

	Группа КМП	Контрольная группа	P-value
Polymorphism	52 (18 %)	4 (14,8 %)	> 0,05
Disease causing, Polymorphism	47 (16,2 %)	7 (25,9 %)	
Disease causing	190 (65,5 %)	16 (59,3 %)	
Disease causing automatic	1 (0,3 %)	0 (0 %)	

ных полиморфизмов на формирование фенотипа множества различных сердечно-сосудистых заболеваний за счет плеiotропного действия генов саркомера, таких как *SCN5A* и *PKP2* [31]. При этом работает и обратный эффект: одновременное наличие нескольких полиморфизмов может

приводить к их сочетанному действию и формированию патологии. Косвенным подтверждением данной теории можно считать результаты полно-экзомных генетических исследований у пациентов с ГКМП и ДКМП, по результатам которых от 40 % до 60 % пациентов с ГКМП и от 15 %

Таблица 7. Сравнение патогенности миссенс-вариантов пациентов исследуемой группы больных КМП с контрольной группой на основе предиктивного структурного анализа при помощи программного пакета SIFT

Table 7. Comparison of the pathogenicity of missense variants of patients in the study group of patients with CMP with the control group based on predictive structural analysis using the SIFT software package

	Группа КМП	Контрольная группа	P-value
Tolerated	106 (37 %)	13 (48,1 %)	> 0,05
Damaging, tolerated	41 (14,3 %)	2 (7,4 %)	
Damaging	140 (48,7 %)	12 (44,5 %)	

Таблица 8. Распределение миссенс-вариантов по степени патогенности с учетом типа КМП

Table 8. Distribution of missense variants according to the degree of pathogenicity, taking into account the type of CMP

	РКМП (n = 80)	НМ (n = 33)	ДКМП (n = 66)	ГКМП (n = 50)	АКМП (n = 23)
Патогенные	0 (0 %)	1 (1,6 %)	2 (3,1 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)
Вероятно патогенные	7 (7,7 %)	5 (7,9 %)	8 (12,3 %)	7 (15,2 %)	4 (9,5 %)
Доброкачественные	13 (14,3 %)	11 (17,5 %)	15 (23,1 %)	10 (21,7 %)	7 (16,7 %)
Вероятно доброкачественные	34 (37,3 %)	16 (25,4 %)	14 (21,5 %)	16 (34,8 %)	15 (35,7 %)
Неопределенной значимости	37 (40,7 %)	30 (47,6 %)	26 (40 %)	13 (28,3 %)	15 (35,7 %)

до 40 % пациентов с ДКМП не имели патогенных вариантов, доказанно ассоциированных с данной патологией [32, 33]. Подобные исследования подтверждают полигенную основу развития КМП, когда нахождения одного патогенного варианта при молекулярно-генетическом обследовании у пациента может быть недостаточно, а проявление фенотипа происходит в результате одновременного сочетанного действия нескольких фоновых генетических факторов. В связи с этим актуальна перспектива более широкого использования генетического обследования не только пациентов с КМП, но и с другими сердечно-сосудистыми патологиями, приводящими к развитию ХСН, для исследования ассоциации генетических вариантов с данными патологиями, а также определения их роли в модуляции тече-

ния заболевания и формировании клинической картины. Так как на формирование КМП и ХСН влияет большое количество генов, необходимо использование широких панелей для генетического исследования либо проведение полноэкзомного секвенирования.

Результатом масштабного применения этих панелей может стать создание базы данных генетических вариантов по изучаемым генам в российской популяции, а также подготовка шкал стратификации риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

1. Частота миссенс- и укорачивающих вариантов с частотой менее 0,1 % в генах *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20* в контрольной группе соответствует данным международных исследований.

Преимущественное большинство выявленных вариантов не ассоциированы со значимым нарушением структуры и функции белка.

2. Частота генетических фоновых вариантов (с частотой менее 0,1 %) в группе пациентов с КМП выше, чем в контрольной группе и в общей популяции, по данным международных исследований. Среди обнаруженных вариантов присутствовали патогенные и вероятно патогенные по классификации ACMG.

3. Выявленные фоновые варианты в генах *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20*, в особенности укорачивающие варианты, наряду с причинными могут вносить вклад в развитие КМП.

Ограничения исследования

В нашем исследовании существует ряд ограничений. Во-первых, не всем пациентам из контрольной группы выполнялось МРТ, соответственно, нельзя полностью исключить наличие у части из них КМП на ранней стадии, а также потенциальную возможность развития данной патологии в будущем. Во-вторых, несомненно, частые и полиморфные варианты в ряде других генов (*BAG4*, *HSPB7* и др.), доказанно ассоциированные с развитием ХСН и ДКМП, которые не входили в нашу работу, также могут вносить вклад в развитие исследуемых патологий. Кроме того, не было проведено детальное генетическое обследование и фенотипирование родственников пациентов, что не позволяет достоверно судить о вкладе выявленных вариантов в развитие заболевания. Несмотря на это, описанный нами феномен более высокой частоты вариантов в генах *TTN*, *FLNC*, *MYBPC3*, *RBM20* заслуживает внимания и может являться основой для проведения более углубленных дальнейших исследований.

Соблюдение этических норм

при проведении исследования

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (протокол № 7-03.2019 от 15 марта 2019 г.). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда № 20-15-00271. / The work was supported by the grant of the Russian Science Foundation No. 20-15-00271.

Список литературы / References

1. Shlyakhto EV. Cardiology. National guide. Short edition, 2nd ed., Moscow: GEOTAR-Media, p. 816, 2019. In Russian [Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание, 2-е изд. перераб. М.: ГЭОТАР-Медиа. 816 с., 2019].
2. Pugh TJ, Kelly MA, Gowrisankar S, et al. The landscape of genetic variation in dilated cardiomyopathy as surveyed by clinical DNA sequencing. *Genet Med*. 2014; 16(8):601–608. DOI: 10.1038/gim.2013.204.
3. Lopes LR, Zekavati A, Syrris P, et al. Genetic complexity in hypertrophic cardiomyopathy revealed by high-throughput sequencing. *J Med Genet*. 2013; 50(4):228–239. DOI: 10.1136/jmedgenet-2012-101270.
4. Grützner A, Garcia-Manes S, Kötter S, et al. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence. *Biophys J*. 2009; 97(3):825–834. DOI: 10.1016/j.bpj.2009.05.037.
5. Neagoe C, Opitz CA, Makarenko I, et al. Gigantic variety: expression patterns of titin isoforms in striated muscles and consequences for myofibrillar passive stiffness. *J Muscle Res Cell Motil*. 2003; 24(2-3):175–189. DOI: 10.1023/a:1026053530766.
6. Sedaghat-Hamedani F, Haas J, Zhu F, et al. Clinical genetics and outcome of left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2017; 38(46):3449–3460. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx545.
7. Zhang XL, Xie J, Lan RF, et al. Genetic Basis and Genotype-Phenotype Correlations in Han Chinese Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2020; 10(1):2226. DOI: 10.1038/s41598-020-58984-7.
8. Shibayama J, Yuzyuk TN, Cox J, et al. Metabolic remodeling in moderate synchronous versus dyssynchronous pacing-induced heart failure: integrated metabolomics and proteomics study. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0118974. DOI: 10.1371/journal.pone.0118974.
9. Peled Y, Gramlich M, Yoskovitz G, et al. Titin mutation in familial restrictive cardiomyopathy. *Int J Cardiol*. 2014; 171(1):24–30. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.11.037.
10. Vorgerd M, van der Ven PF, Bruchertsefer V, et al. A mutation in the dimerization domain of filamin C causes a novel type of autosomal dominant myofibrillar myopathy. *Am J Hum Genet*. 2005; 77(2):297–304. DOI: 10.1086/431959.
11. Fürst DO, Goldfarb LG, Kley RA, et al. Filamin C-related myopathies: pathology and mechanisms. *Acta Neuropathol*. 2013; 125(1):33–46. DOI: 10.1007/s00401-012-1054-9.
12. Brun F, Gigli M, Graw SL, et al. FLNC truncations cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Med Genet*. 2020; 57(4):254–257. DOI: 10.1136/jmedgenet-2019-106394.
13. Bains S, Tester DJ, Asirvatham SJ, et al. A Novel Truncating Variant in FLNC-Encoded Filamin C May Serve as a Proarrhythmic Genetic Substrate for Arrhythmogenic Bileaflet Mitral Valve Prolapse Syndrome. *Mayo Clin Proc*. 2019; 94(5):906–913. DOI: 10.1016/j.mayocp.2018.11.028.

14. Cui H, Wang J, Zhang C, et al. Mutation profile of FLNC gene and its prognostic relevance in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6(6):1104–1113. DOI: 10.1002/mgg3.488.
15. Haas J, Frese KS, Peil B, et al. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2015; 36(18):1123–35a. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu301.
16. Morita H, Rehm HL, Menesses A, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 2008; 358(18):1899–908. DOI: 10.1056/NEJMoa075463.
17. Schlossarek S, Mearini G, Carrier L. Cardiac myosin-binding protein C in hypertrophic cardiomyopathy: mechanisms and therapeutic opportunities. *J Mol Cell Cardiol*. 2011; 50(4):613–620. DOI: 10.1016/j.jmcc.2011.01.014.
18. van Dijk SJ, Dooijes D, dos Remedios C, et al. Cardiac myosin-binding protein C mutations and hypertrophic cardiomyopathy: haploinsufficiency, deranged phosphorylation, and cardiomyocyte dysfunction. *Circulation*. 2009; 119(11):1473–1483. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.838672.
19. van Dijk SJ, Paalberends ER, Najafi A, et al. Contractile dysfunction irrespective of the mutant protein in human hypertrophic cardiomyopathy with normal systolic function. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(1):36–46. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.963702.
20. Michels M, Soliman OI, Kofflard MJ, et al. Diastolic abnormalities as the first feature of hypertrophic cardiomyopathy in Dutch myosin-binding protein C founder mutations. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009; 2(1):58–64. DOI: 10.1016/j.jcmg.2008.08.003.
21. Cappola TP, Li M, He J, et al. Common variants in HSPB7 and FRMD4B associated with advanced heart failure. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010; 3(2):147–154. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.109.898395.
22. Reza N, Owens AT. Advances in the Genetics and Genomics of Heart Failure. *Curr Cardiol Rep*. 2020; 22(11):132. DOI: 10.1007/s11886-020-01385-z.
23. Haggerty CM, Damrauer SM, Levin MG, et al. Genomics-First Evaluation of Heart Disease Associated With Titin-Truncating Variants. *Circulation*. 2019; 140(1):42–54. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039573.
24. Ma J, Lu L, Guo W, et al. Emerging Role for RBM20 and its Splicing Substrates in Cardiac Function and Heart Failure. *Curr Pharm Des*. 2016; 22(31):4744–4751. DOI: 10.2174/1381612822666160701145322.
25. Esslinger U, Garnier S, Korniat A, et al. Exome-wide association study reveals novel susceptibility genes to sporadic dilated cardiomyopathy. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0172995. DOI: 10.1371/journal.pone.0172995.
26. Scientific and organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (esse-rf). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya Meditsina*. 2013; 16(6):25–34. In Russian [Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина. 2013; 16(6):25–34.]
27. Kostareva A, Kiselev A, Gudkova A, et al. Genetic Spectrum of Idiopathic Restrictive Cardiomyopathy Uncovered by Next-Generation Sequencing. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0163362. DOI: 10.1371/journal.pone.0163362.
28. Vakhrushev YuA, Vershinina TI, Fedotov PA, et al. Left ventricular noncompaction associated with titin-truncating variants in the TTN gene. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25(10):4027. In Russian [Вахрушев Ю.А., Вершинина Т.И., Федотов П.А. и др. Некомпактный миокард левого желудочка, ассоциированный с укорачивающими вариантами в гене тайтина (TTN). Российский кардиологический журнал. 2020; 25(10):4027] DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4027.
29. Burns C, Bagnall RD, Lam L, et al. Multiple Gene Variants in Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Next-Generation Sequencing. *Circ Cardiovasc Genet*. 2017; 10(4):e001666. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.116.001666.
30. McNally EM, Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms. *Circ Res*. 2017; 121(7):731–748. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309396.
31. Cerrone M, Remme CA, Tadros R, et al. Beyond the One Gene-One Disease Paradigm: Complex Genetics and Pleiotropy in Inheritable Cardiac Disorders. *Circulation*. 2019; 140(7):595–610. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035954.
32. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastakis A, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(39):2733–2779. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu284.
33. Weintraub RG, Semsarian C, Macdonald P. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2017; 390(10092):400–414. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31713-5.

Информация об авторах:

Вахрушев Юрий Алексеевич, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Муравьев Алексей Сергеевич, лаборант-исследователь НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», клинический ординатор кафедры детских болезней Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Козырева Александра Анатольевна, к.б.н., старший научный сотрудник Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Жук Сергей Владимирович, младший научный сотрудник НИЛ молекулярного и клеточного моделирования и генной терапии НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ротарь Оксана Петровна, к.м.н., заведующий НИЛ эпидемиологии артериальной гипертензии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Костарева Анна Александровна, д.м.н., директор Института молекулярной биологии и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Yuriy A. Vakhrushev, assistant of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics and Genetics, Almazov National Research Centre;

Aleksey S. Muravyov, laboratory researcher at the Research Laboratory of Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Clinical Resident of the Department of Children's Diseases of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Alexandra A. Kozyreva, Ph.D., Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Sergey V. Zhuk, Junior Researcher, Research Laboratory for Molecular and Cellular Modeling and Gene Therapy, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Oksana P. Rotar', Ph.D., Head of the Research Laboratory for the Epidemiology of Arterial Hypertension, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, Doctor of Medical Sciences, Director of the Institute of Molecular Biology and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОК С ПОСТМАСТЭКТОМИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Маханова А. М., Красникова В. В., Фионик О. В.,
Поспелова М. Л., Алексеева Т. М., Николаева А. Э.,
Максимов А. Ю., Тонян С. Н., Трофимов Н. С., Донков В. А.,
Буккиева Т. А.

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

Контактная информация:

Маханова Альбина Мансуровна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: a.mahanova.a@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.12.2021
и принята к печати 15.04.2022.

Резюме

Введение. Постмастэктомический синдром — симптомокомплекс, возникающий у не менее чем 80 % женщин после радикального лечения рака молочной железы. Анализ нарушений неврологической системы, возникающих у пациенток после противоопухолевого лечения, позволит повысить эффективность реабилитационных мероприятий, а также сформировать персонифицированные протоколы профилактики и лечения постмастэктомического синдрома. **Цель.** Провести клинко-нейропсихологическую оценку состояния пациенток с постмастэктомическим синдромом. **Материалы и методы.** Проведено открытое одноцентровое неконтролируемое исследование оценки клинко-нейропсихологического статуса 45 пациенток с постмастэктомическим синдромом. **Результаты.** Описаны компоненты постмастэктомического синдрома, которые наряду с лимфедемой верхней конечности оказывают негативное влияние на общее соматическое состояние пациенток, приводят к нарушению психосоциального статуса, нарушению адаптации в окружающей среде, снижению полноценного участия в повседневной деятельности и ухудшению качества жизни. В клинической картине широкий спектр неврологических нарушений проявился в виде расстройств двигательных функций со снижением мышечного тонуса, мышечной силы, ограничением движений в плечевом суставе на стороне операции. Также было выявлено нарушение поверхностной чувствительности по медиальной поверхности плеча. **Выводы.** У группы исследуемых пациенток сформировались функциональные нарушения в виде синдрома передней лестничной мышцы (скаленус-синдром), проявляющегося болями, отеком, парестезиями и онемением верхней конечности на стороне операции. Цереброваскулярные расстройства проявились в виде синдрома вертебрально-базилярной недостаточности с клиническими проявлениями в виде головных болей, головокружения, расстройств когнитивно-эмоциональной сферы.

Ключевые слова: клинко-нейропсихологическая оценка, постмастэктомический синдром, психоневрологические нарушения, рак молочной железы.

Для цитирования: Маханова А.М., Красникова В.В., Фионик О.В., Поспелова М.Л., Алексеева Т.М., Николаева А.Э., Максимов А.Ю., Тонян С.Н., Трофимов Н.С., Донков В.А., Буккиева Т.А. Комплексная оценка состояния пациенток с постмастэктомическим синдромом. Трансляционная медицина. 2022;9(2):50-58. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-50-58

CLINICAL AND NEUROPSYCHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE CONDITION OF PATIENTS WITH POST-MASTECTOMY SYNDROME

Albina M. Mahanova, Varvara V. Krasnikova, Olga V. Fionik,
Maria L. Pospelova, Tatiyana M. Alekseeva,
Alexandra E. Nikolaeva, Artur Yu. Maksimov, Samvel N. Tonyan,
Nikita S. Trofimov, Vladislav A. Donkov, Tatiyana A. Bukkieva

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research
Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Albina M. Mahanova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: a.mahanova.a@mail.ru

Received 27 December 2021; accepted
15 April 2022.

Abstract

Background. Post-mastectomy syndrome is a complex of symptoms that occurs in at least 80 % of women after treatment for breast cancer. The analysis of neurological disorders occurring in patients after antitumor treatment will increase the effectiveness of rehabilitation measures. **Objective.** To perform a clinical and neuropsychological assessment of the condition of patients with post-mastectomy syndrome. **Design and methods.** An open single-center uncontrolled study of the assessment of clinical and neuropsychological status in 45 patients with post-mastectomy syndrome was performed. **Results.** The components of the post-mastectomy syndrome are described, which, along with lymphedema of the upper limb, have a negative impact on the general health condition of the patients, lead to a violation of the psychosocial status, impaired adaptation and decreased life quality. In the clinical picture, a disorder of motor functions with a decrease in muscle tone, muscle strength, restriction of movements in the shoulder joint on the side of the operation, a violation of surface sensitivity on the medial surface of the shoulder was revealed. **Conclusion.** Studied patients developed anterior scalenus muscle syndrome (thoracic outlet syndrome), in the clinical picture manifested by pain, swelling, paresthesia and numbness of the upper limb on the side of the operation. Cerebrovascular disorders were manifested by vertebro-basilar insufficiency syndrome, which manifested in the form of headaches, dizziness, cognitive and emotional disorders.

Key words: breast cancer, clinical and neuropsychological assessment, neuropsychiatric disorders, post-mastectomy syndrome.

For citation: Mahanova AM, Krasnikova VV, Fionik OV, Pospelova ML, Alekseeva TM, Nikolaeva AE, Maksimov AY, Tonyan SN, Trofimov NS, Donkov VA, Bukkieva TA. Clinical and neuropsychological assessment of the condition of patients with post-mastectomy syndrome. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(2):50-58. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-50-58

Список сокращений: анкета EORTC QLQ-C30 — опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, ВАШ — визуальная аналоговая шкала, опросник качества жизни, SF-36 — исследование медицинских результатов, краткая форма (36 пунктов обследования здоровья), ПМЭС — постмастэктомический синдром, РМЖ — рак молочной железы,

шкала DASH — опросник исходов и неспособности руки и кисти.

Введение

Ключевыми этиопатогенетическими факторами постмастэктомического синдрома (ПМЭС) являются хирургическое повреждение периферических нервов и мышц в операционной области, лимфо-

диссекция, а также воздействие химио- и лучевой терапии [1, 2].

В клинической картине ПМЭС превалирует лимфедема верхней конечности, однако в литературе также широко обсуждается развитие у пациенток скаленус-синдрома, функциональных суставных блокад в области шейного и грудного отделов позвоночника, регионарного дисбаланса мышц шейно-грудного отдела [3, 4]. При этом в настоящее время все больше внимания уделяется различным формам поражения центральной, периферической и вегетативной нервной систем, а также когнитивно-эмоциональным и психическим нарушениям у пациенток с ПМЭС [5].

Одним из компонентов поражения периферической нервной системы при ПМЭС является персистирующий нейропатический болевой синдром на стороне оперативного лечения [6]. По данным Р. К. Шихкеримова и соавторов (2008), двигательные расстройства проявляются в виде повышенной утомляемости руки, снижения мышечной силы; при этом пациентки могут испытывать затруднения в выполнении тонких профессиональных навыков. Среди чувствительных нарушений наблюдаются парестезии (онемение, ощущение ползания мурашек или покалывания), снижение поверхностной чувствительности (болевой и температурной), преимущественно в области иннервации локтевого нерва [4].

Цереброваскулярные расстройства оказывают значительное влияние на состояние больных с ПМЭС. Одной из основных причин цереброваскулярных нарушений у таких больных является воздействие на первый (V1) сегмент позвоночной артерии, что определяет развитие хронической недостаточности мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне [7]. В клинической картине цереброваскулярные расстройства проявляются в виде головокружения, шаткости при ходьбе, головной боли, нарушений когнитивно-эмоциональной сферы.

Важной проблемой также является формирование психоземotionalной травмы у пациенток, перенесших операцию по удалению молочной железы [8]. Согласно исследованиям, даже при отсутствии функциональных нарушений возникают глубокие расстройства личности в виде тревожно-депрессивного синдрома, нарушения психосоциального статуса, сексуальности, нарушения адаптации в окружающей среде, снижения полноценного участия в повседневной деятельности и ухудшения качества жизни [9].

Таким образом, проблема ПМЭС вышла за рамки одной клинической дисциплины и требует уча-

стия мультидисциплинарной бригады, включающей врача-невролога, лимфолога, врача лечебной физкультуры, физиотерапевта, психолога.

Цель исследования

Провести клинико-нейропсихологическую оценку состояния пациенток с постмастэктомическим синдромом.

Материалы и методы исследования

Проведено открытое одноцентровое неконтролируемое исследование в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, с согласия Комитета по этике Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное добровольное согласие.

В исследование включены 45 пациенток в возрасте 25–50 лет в отдаленном периоде (> 1 года) после радикального лечения рака молочной железы. Средний возраст женщин составил 46 лет ($\pm$ 4,8 года). В исследовании участвовали пациентки после проведенного радикального лечения рака молочной железы (РМЖ) и пройденного комплексного обследования с целью исключения метастазирования и продолженного роста опухоли. Критерии исключения: наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, инфаркта миокарда, черепно-мозговых травм, онкологического заболевания в стадии прогрессирования, декомпенсация хронических заболеваний, психические расстройства.

У женщин, включенных в исследование, были диагностированы следующие стадии онкологического процесса: стадия I (T1N0M0) была выявлена у 10 (22 %) пациенток, стадия II A (T2N0M0) — у 21 (47 %), стадия II B (T2N1M0) — у 5 (11 %), стадия III A (T3N2M0) — у 8 (18 %), стадия III B (T4N2M0) — у 1 (2 %).

Комплексное лечение (хирургическое, лучевое, химиотерапия) РМЖ проведено 26 (57 %) пациенткам, сочетанная терапия в виде оперативного вмешательства и химиотерапии была у 11 (24 %), а сочетание лучевой терапии и оперативного вмешательства — у 8 (18 %) пациенток.

В качестве хирургического лечения большинству пациенток была выполнена радикальная мастэктомия по Маддену — 26 (57 %); 5 (11 %) женщин перенесли секторальную резекцию молочной железы с расширенной лимфодиссекцией, 14 (32 %) пациенток — секторальную резекцию

молочной железы с биопсией сторожевого лимфоузла. Десять (38 %) пациенток, перенесших радикальную мастэктомию по Маддену, выполнили реконструктивно-пластические операции, из них 3 (30 %) — реконструкцию тканевым экспандером, 4 (40 %) — реконструкцию с установкой постоянного протеза, 3 (30 %) — реконструкцию с использованием костно-мышечных лоскутов.

У всех пациенток, включенных в исследование, проводился сбор анамнеза противоопухолевого лечения и жалоб, объективное обследование и оценка нейропсихологического статуса.

Объективное обследование включало в себя измерение окружности верхней конечности с целью выявления отека, осмотр мышечной системы для выявления гипотрофии мышц, измерение амплитуды отведения в плечевом суставе на стороне операции, оценку тонуса мышц пораженной конечности, мануальное измерение мышечной силы верхней конечности, оценку поверхностной чувствительности верхней конечности, координаторные пробы, а также функциональные тесты для выявления синдрома верхней апертуры грудной клетки (скаленус-синдрома).

Измерение окружности верхних конечностей проводилось сантиметровой лентой на 7 уровнях с двух сторон. Наличие отека диагностировалось при увеличении окружности верхней конечности на стороне операции на 20 % по сравнению с контралатеральной рукой в соответствии с критериями Международного общества лимфологов (0 — нет отека, 1 — наличие отека) [10].

Гипотрофия мышц на стороне операции оценивалась путем сравнения с аналогичными мышцами контралатеральной конечности. При визуальном уменьшении объема мышечной группы диагностировалась гипотрофия (0 — нет гипотрофии, 1 — наличие гипотрофии мышц).

Оценка амплитуды движений в плечевом суставе проводилась с помощью гониометра. Пациенток просили максимально отвести руку и измеряли угол между грудной клеткой и внутренней поверхностью плеча на стороне операции и контралатеральной верхней конечности. Исследование проводилось трижды, окончательным результатом считался наибольший угол отведения. Ограничение амплитуды движений в плечевом суставе диагностировалось при уменьшении угла отведения на стороне операции больше чем на 10 градусов по сравнению с контралатеральной рукой (0 — отсутствие ограничения, 1 — снижение амплитуды движений).

Оценка тонуса мышц проводилась мануально путем пальпации и пассивных движений мышечных групп верхнего плечевого пояса на стороне

операции и сравнения с контралатеральной конечностью (0 — нет гипотонии, 1 — гипотония мышц).

Мышечная сила верхних конечностей оценивалась мануально с помощью Шкалы количественной оценки мышечной силы (Medical Research Council Weakness Scale — MRC) с двух сторон.

Поверхностная чувствительность оценивалась в зоне подмышечных впадин и иннервации нижнего пучка плечевого сплетения с двух сторон. Пациенток просили закрыть глаза и наносили одинаковые стимулы на контралатеральном предплечье и грудной клетке, затем в области после мастэктомии и в нижней части плечевого сплетения на той же стороне. При снижении чувствительности на стороне оперативного лечения диагностировалась гипестезия (0 — нет гипестезии, 1 — гипестезия).

Координаторные пробы были представлены пальценосовой пробой и тестом Ромберга. При наличии атаксии при выполнении координаторных проб диагностировался вестибуло-атактический синдром.

С целью выявления скаленус-синдрома (компрессии сосудисто-нервного пучка в области верхней апертуры грудной клетки) при физикальном обследовании пациенткам проводились провоцирующие тесты: пробы Адсона, Ланге, гиперабдукции. При пробе Адсона пациент, находящийся в положении сидя, поворачивает голову, приподнимая при этом подбородок в сторону предполагаемого поражения, и делает глубокий вдох. Снижение или исчезновение пульса на лучевой артерии при выполнении пробы Адсона указывает на компрессию сосудистого компонента нервно-сосудистого пучка (т.е. подключичной артерии) спазмированной или гипертрофированной лестничной мышцей. Корешковые боли или парестезии в верхней конечности указывают на вовлечение невралгического компонента пучка (т.е. плечевого сплетения). Положительная проба Ланге отмечается при наличии снижения артериального давления на 20–30 мм рт. ст. при отведении верхней конечности на 90° с одновременной ее супинацией и поворотом головы в противоположную сторону. Проба гиперабдукции считалась положительной при ослаблении или исчезновении пульса на лучевой артерии при отведенной руке пациента до 180°.

Нейропсихологическое исследование включало в себя:

- оценку интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). При анализе выраженности боли была принята следующая градация ее степеней: слабая боль — 1–4 балла (по цифровой оценочной шкале от 0 до 10 баллов), умеренная — 5–6 баллов, сильная — 7–10 баллов;

- оценку качества жизни с помощью опросника качества жизни SF-36;
- тестирование по шкале тревожности Спилбергера-Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI);
- оценку по шкале депрессии Цунга;
- обследование по опроснику неспособности верхней конечности DASH (Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure);
- тестирование по опроснику для онкологических больных EORTC QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire — Core 30).

Статистическую обработку клинических и лабораторных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0 при помощи методов непараметрического анализа.

Результаты

При первичном обследовании пациентки предъявляли жалобы на: головные боли ($n = 27$, 60 %), головокружение ($n = 15$, 33 %), нарушение сна ($n = 13$, 28 %), снижение когнитивных функций (память, концентрация, внимание) ($n = 23$, 51 %), отек верхней конечности ($n = 30$, 66 %), онемение ($n = 26$, 57 %), боли в руке ($n = 31$, 69 %), в области лопатки ($n = 20$, 44 %) и в области плечевого сустава ($n = 20$, 44 %) на стороне операции, ограничение движений в верхней конечности ($n = 15$, 33 %). Вышеперечисленные жалобы первичного приема представлены на схеме 1.

При оценке объективного статуса было выявлено следующее: гипотрофия гипотенара ($n = 21$, 45 %), верхней порции трапециевидной мышцы ($n = 32$, 71 %), надостной мышцы ($n = 19$, 42 %), дельтовидной мышцы ($n = 14$, 31 %). При измерении длины окружностей отек на стороне операции диагностирован у 24 (53 %) женщин. Отмечалось снижение объема движений верхней конечности в плечевом суставе на стороне операции ($n = 18$, 33 %). Было выявлено нарушение поверхностной чувствительности по медиальной поверхности плеча у 25 (56 %) пациенток. Мышечная гипотония обнаружена у 32 (71 %) женщин. При оценке мышечной силы верхнего плечевого пояса снижение до 3 баллов на стороне операции отмечалось у 6 (13 %) пациенток; до 4 баллов — у 25 (55 %). Неврологическое обследование выявило вестибуло-атактический синдром у 21 пациентки (47 %). При диагностике синдрома верхней апертуры грудной клетки (скаленус-синдрома) проба Адсона была положительной у 31 пациентки (68 %), проба Ланге была положительной у 22 женщин (48 %). Тест на гиперабдукцию был положительным у 31 пациентки (68 %). Данные

первичного неврологического осмотра представлены на схеме 2.

При анализе выраженности боли по шкале ВАШ выявлено, что преобладали жалобы на боли слабой интенсивности (1–4 балла) у 17 (36 %) пациенток, умеренной (5–6 баллов) — у 18 (39 %), сильная боль (7–10 баллов) отмечалась у 10 (22 %) женщин.

Согласно результатам опросника качества жизни SF-36 у 40 пациенток (88 %) наблюдалось снижение общего индекса физического благополучия, а у 36 (80 %) — общего индекса психического благополучия.

Среднее значение показателей анкеты EORTC QLQ C30 составило $48,24 \pm 12,52$, что указывало на выраженное снижение качества жизни пациенток.

При проведении опроса с использованием шкалы депрессии Цунга 18 (40 %) женщин сообщили о признаках депрессии. При оценке шкалы тревожности Спилбергера у 20 пациенток (44 %) выявлена высокая ситуационная тревожность, а у 27 (60 %) — высокая личностная тревожность.

Средние значения при оценке функции верхней конечности по вопроснику DASH составили $62,97 \pm 19,62$.

Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью болевого синдрома по шкале ВАШ и выраженностью депрессии по шкале депрессии Цунга ($r = 0,52$, $p = 0,06$), а также баллом по опроснику EORTC QLQ-C30 ($r = 0,88$, $p < 0,0001$).

Ряд авторов сообщает о взаимосвязи выраженности болевого синдрома у пациенток с постмастэктомическим синдромом и их показателями качества жизни по шкале SF36 [11, 12]. Получена обратная корреляционная связь между выраженностью болевого синдрома и уровнем общего физического благополучия по шкале SF36 ($r = -0,32$, $p = 0,0041$).

Получена обратная корреляционная связь между результатом тестирования по шкале DASH и общим физическим благополучием, и психическим здоровьем по шкале SF-36 ($r = -0,52$, $p = 0,003$ и $r = -0,47$, $p = 0,004$ соответственно).

В нашей работе не выявлено корреляций между интенсивностью болевого синдрома и сроком после операции, а также показателями нейропсихологических шкал и сроком после операции

Обсуждение

В течение последних десятилетий многие исследователи изучали отдаленные последствия лечения рака молочной железы. В ряде научных работ обнаружено снижение качества жизни у пациенток после лечения, сохраняющееся на протяжении продолжительного периода времени [13]. Ранее счи-



Схема 1. Жалобы пациенток с постмастэктомическим синдромом

Figure 1. Complaints of patients with post-mastectomy syndrome



Схема 2. Данные неврологического осмотра пациенток с постмастэктомическим синдромом

Figure 2. Data of neurological examination of patients with post-mastectomy syndrome

талось, что основным компонентом осложнений лечения, существенно влияющим на повседневную активность и работоспособность женщин, является вторичная лимфедема верхней конечности. В Российских клинических рекомендациях по реабилитации пациенток с постмастэктомическим синдромом наиболее подробно отражены методы диагностики и лечения лимфатического отека руки. Изменения со стороны нервной системы авторы связывают преимущественно с местными осложнениями противоопухолевой терапии (лимфодиссекцией и постлучевым фиброзом) [14]. Однако в последние годы отмечается тенденция к уменьшению травматичности операций при лечении РМЖ, что обуславливает снижение частоты развития локальных нарушений в зоне воздействия [15]. В связи с этим в настоящее время активно изучаются не только местные, но и системные последствия лечения: психоэмоциональные нарушения и симптомы поражения центральной нервной системы [16].

В данном исследовании использование методов нейропсихологического тестирования, тщательная оценка жалоб и неврологического статуса позволяют выявлять нарушения функций не только верхней конечности на стороне поражения у пациенток, перенесших радикальное лечение рака молочной железы, но и поражение центральной и периферической нервной системы, снижение качества жизни, тревожные и депрессивные расстройства. Большинство пациенток, включенных в исследование, помимо жалоб в отношении верхнего плечевого пояса на стороне операции, указывали на симптомы поражения центральной нервной системы: головные боли, утомляемость, головокружение, нарушение сна, снижение когнитивных функций. Кроме того, по данным неврологического осмотра вестибуло-атактический синдром был выявлен у половины пациенток, что также может указывать на церебральную дисфункцию. Нарушение функции головного мозга у пациентов после лече-

ния рака, связанное преимущественно с системной противоопухолевой терапией, активно изучается в последние годы, однако патогенез данных нарушений до конца не ясен [17]. Признаки депрессии обнаружены у 40 % пациенток, что в целом соответствует литературным данным [18].

По результатам функционального тестирования у большинства пациенток выявлены признаки скаленус-синдрома, что совпадает с данными литературы. Поражение сосудисто-нервного пучка на стороне оперативного лечения, по мнению многих авторов, может служить одной из ведущих причин развития вертебробазиллярной недостаточности в данной клинической группе [3].

Анализ результатов тестирования по шкале DASH указывает на выраженное нарушение функции пораженной верхней конечности и затруднения при повседневной деятельности из-за ограничения движений в ней.

Выявление прямой корреляции между выраженностью болевого синдрома и уровнем депрессии, а также качеством жизни, возможно, указывает на высокую степень влияния местных осложнений лечения на психоэмоциональное состояние, что совпадает с мнением зарубежных исследователей [19]. Также авторами выявлена корреляция между результатом тестирования по шкале DASH и качеством жизни пациенток. Данный опросник также преимущественно отражает влияние местных последствий лечения на повседневную активность женщин.

Своевременная диагностика и лечение неврологических симптомов у женщин после лечения РМЖ представляется важным аспектом их реабилитации и повышения качества жизни. Использование методов нейропсихологического тестирования, внимательная оценка жалоб, неврологического статуса и данных объективного обследования позволяют выявить нарушения функций не только верхней конечности на стороне поражения в составе постмастэктомического синдрома, но и снижение качества жизни, психологические нарушения, формирование тревожно-депрессивных расстройств.

Таким образом, постмастэктомический синдром — одно из важнейших осложнений радикального лечения рака молочной железы, а его своевременная диагностика и лечение являются первоочередными задачами для клинициста.

Заключение

У группы исследуемых пациенток сформировались функциональные нарушения в виде синдрома передней лестничной мышцы (скаленус-синдром), проявляющегося болями, отеком, парестезиями и онемением верхней конечности на стороне опе-

рации. Цереброваскулярные расстройства проявились в виде синдрома вертебрально-базиллярной недостаточности с клинической картиной в виде головных болей, головокружения, расстройств когнитивно-эмоциональной сферы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Грант Минобрнауки РФ 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. Iarygin ML, Obmanov IV, Iarygin LM, et al. Postmastectomy syndrome after the radical treatment of the breast cancer with the preservation of the intercostal nerve. Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova. 2013; (8):25–27. In Russian [Ярыгин М.Л., Обманов И.В., Ярыгин Л.М. и др. Постмастэктомический синдром после радикальных операций при сохранении ветвей п. Intercostobrachialis// Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова 2013; (8):25–27.]
2. Filonenko EV, Kaprin AD, Polyak MA, et al. Rehabilitation of Cancer Patients after Surgical and Combined Treatment for Breast Cancer. Physical and rehabilitation medicine, medical rehabilitation. 2021; 3(2):178–186. In Russian [Филоненко Е.В., Каприн А.Д., Поляк М.А. и др. Реабилитация онкологических больных после хирургического и комбинированного лечения при раке молочной железы. Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2021;3(2):178–186.] DOI:10.36425/rehab70778.
3. Shikhkerimov RK. Neurological, biochemical and vascular disorders in the formation and manifestations of postmastectomy syndrome. Clinic, diagnosis, treatment. Moscow, 2013, p. 50. In Russian [Шихкеримов Р.К. Неврологические, биохимические и сосудистые расстройства в формировании и проявлениях постмастэктомического синдрома. Клиника, диагностика, лечение. Москва, 2013, с. 50.]
4. Shikhkerimov RK, Savin AA, Stulin ID, et al. Neurological disorders in women after mastectomy. Clinical Gerontology. 2008; 14(8):15–18. In Russian [Шихкеримов Р.К., Савин А.А., Стулин И.Д. и др. Неврологические расстройства у женщин после мастэктомии. Клиническая геронтология. 2008; 14(8):15–18.]
5. Belova VV, Vyalkova SV, Bleklov SV, et al. Rehabilitation of patients with post-mastectomy syndrome: a clinical example. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2017; 2(22): 49–51. In Russian [Белова В.В., Вялкова С.В., Блеклов С.В. и др. Реабилитация пациентов с постмастэктомическим синдромом: клинический пример. Вестник Ивановской медицинской академии. 2017; 2(22): 49–51.]
6. Obmanov IV. Neurological manifestations of postmastectomy syndrome after nerve-sparing operations in

- patients with breast cancer. Moscow, 2016: p.95. In Russian [Обманов И.В. Неврологические проявления постмастэктомического синдрома после нервосберегающих операций у больных раком молочной железы. Москва, 2016, с. 95.]
7. Savin LA. Cerebrovascular disorders in patients with postmastectomy syndrome, Moscow, 2010: p. 113. In Russian [Савин Л.А. Цереброваскулярные нарушения у больных с постмастэктомическим синдромом, Москва, 2010: с. 113.]
 8. Berezantsev AY, Monasypova LI, Strazhev SV. Clinical and psychological aspects of rehabilitation of women with breast cancer. Tumors of female reproductive system. 2012; (1):8–12. In Russian [Березанцев А.Ю., Монасыпова Л.И., Стражев С.В. Клинико-психологические аспекты реабилитации женщин, страдающих раком молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы. 2012; (1):8–12.] DOI: 10.17650/1994-4098-2012-0-1-8-12.
 9. Maslyakov VV, Lyovina VA, Nakaeva EYu. Modern aspects of medical and social rehabilitation of patients with breast cancer. Medical and social expertise and rehabilitation. 2015; 18(1):14–17. In Russian [Масляков В.В., Лёвина В.А., Накаева Е.Ю. Современные аспекты медико-социальной реабилитации больных раком молочной железы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация, 2015; 18(1):14–17].
 10. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. Lymphology. 2013;46(1):1–11.
 11. Grushina TI, Zhavoronkova VV, Tkachenko GA, et al. A guide for doctors on the rehabilitation of breast cancer patients. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (3). In Russian [Грушина Т.И., Жаворонкова В.В., Ткаченко Г.А. и др. Пособие для врачей о реабилитации больных раком молочной железы. Современная Онкология. 2020; 22 (3).] DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200404.
 12. Agranovich NV, Sivolapova MS, Koichuev AA, et al. Dynamics of life quality indicators in the process of rehabilitation treatment of patients with postmastectomy syndrome after combined treatment of breast cancer. Medical News of North Caucasus. 2020; 15(4):523–527. In Russian [Агранович Н.В., Сиволапова М.С., Койчueв А.А. и др. Динамика показателей качества жизни в процессе восстановительного лечения пациенток с постмастэктомическим синдромом после комбинированного лечения рака молочной железы. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020; 15(4):523–527.] DOI: 10.14300/mnnc.2020.15123.
 13. Lopes JV, Bergerot CD, Barbosa LR, et al. Impact of breast cancer and quality of life of women survivors. Rev Bras Enferm. 2018; 71(6):2916–2921. DOI: 10.1590/0034-7167-2018-0081.
 14. Sigov MA, Davydov GA, Pasov VV, et al. Edema of the upper extremities (after mastectomy) according to lymphoscintigraphy with 99mtc-technephyte” Radiation and risk (Bulletin of the National Radiation and Epidemiological Registry). 2019; 28(2): 102–111. In Russian [Сигов М.А., Давыдов Г.А., Пасов В.В. и др. Методика количественной оценки состояния лимфодинамики у больных с вторичными лимфатическими отеками верхних конечностей (возникшими после мастэктомии) по данным лимфосцинтиграфии с 99mtc-технефитом. Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра), 2019; 28(2): 102–111.] DOI: 10.21870/0131-3878-2019-28-2-102-111.
 15. DiSipio T, Rye S, Newman B, et al. Incidence of unilateral arm lymphoedema after breast cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol. 2013; 14(6):500–515. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70076-7.
 16. Carreira H, Williams R, Müller M, et al. Associations Between Breast Cancer Survivorship and Adverse Mental Health Outcomes: A Systematic Review. J Natl Cancer Inst. 2018; 110(12):1311–1327. DOI: 10.1093/jnci/djyl177.
 17. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. Ann Oncol. 2019; 30(12):1925–1940. DOI: 10.1093/annonc/mdz410.
 18. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, et al. Assessment of Depression and Anxiety in Breast Cancer Patients: Prevalence and Associated Factors. Asian Pac J Cancer Prev. 2018; 19(6):1661–1669. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661.
 19. Peuckmann V, Ekholm O, Rasmussen NK, et al. Chronic pain and other sequelae in long-term breast cancer survivors: nationwide survey in Denmark. Eur J Pain. 2009; 13(5):478–485. DOI: 10.1016/j.ejpain.2008.05.015.
- Информация об авторах:**
- Маханова Альбина Мансуровна, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Красникова Варвара Валерьевна, врач по ЛФК отделения восстановительного лечения и медицинской реабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; младший научный сотрудник группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Фионик Ольга Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий учебной частью 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;
- Поспелова Мария Львовна, д.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель группы персонифицированного лечения постмастэктомического синдрома НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии, ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;
- Николаева Александра Эрнстовна, врач-невролог, слушатель курса профессиональной переподготовки по специальности «Рентгенология», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Максимов Артур Юрьевич, ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Тонян Самвел Николаевич, аспирант кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Трофимов Никита Сергеевич, специалист по образовательной и аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Донков Владислав Андреевич, ординатор кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Буккиева Татьяна Александровна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории МРТ, аспирант 3 года кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Albina M. Mahanova, PhD student of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Varvara V. Krasnikova, physiotherapist, Department of Rehabilitation and Medical Rehabilitation, Almazov National Medical Research Centre, junior researcher of the group of personalized treatment of postmastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Fionik, MD, Professor, Head of the Educational Department of the Department of Cardiovascular Surgery of the Almazov National Medical Research Centre, Chief Researcher of the Group of Personalized Treatment of Post-Mastectomy Syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Maria L. Pospelova, MD, Associate Professor, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre; head of the group for personalized treatment of postmastectomy syndrome, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Leading Researcher of the Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research Institute of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana M. Alekseeva, MD, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Leading Researcher, Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology, Research Institute of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandra E. Nikolaeva, neurologist, attendee of the professional retraining course in the specialty "X-ray", Almazov National Medical Research Centre;

Artur Yu. Maksimov, Resident of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Samvel N. Tonyan, PhD student, Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Nikita S. Trofimov, specialist in educational and analytical work, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Vladislav A. Donkov, Resident of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov National Medical Research Centre;

Tatyana A. Bukkieva, junior researcher of the MRI research laboratory, 3-year postgraduate student of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy, Almazov National Medical Research Centre.

ВЛИЯНИЕ СОЧЕТАНИЯ ПОЛОЖЕНИЯ ТРЕНДЕЛЕНБУРГА И КАРБОКСИПЕРИТОНЕУМА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ТКАНЕВОЙ ОКСИМЕТРИИ

Колотухин А. К., Баканов А. Ю., Баутин А. Е., Волков В. В.,
Мазурок В. А., Мазохина О. В., Шелипанов Д. А., Мосоян М. С.

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

Контактная информация:

Колотухин Антон Константинович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kolotukhin.md@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.02.2022
и принята к печати 11.05.2022.

Резюме

Введение. Церебральная тканевая оксиметрия (rSO_2) может быть использована для оценки мозгового кровообращения. Ранее были проведены исследования церебральной тканевой оксиметрии при положении Тренделенбурга с углом наклона 30° , однако отсутствуют данные о rSO_2 для угла наклона 45° . **Цель.** Изучить влияние положения Тренделенбурга с углом наклона 45° в условиях карбоксиперитонеума на rSO_2 и показатели гемодинамики. **Материалы и методы.** Проведено одноцентровое проспективное описательное исследование среди пациентов ($n = 30$), которым была проведена робот-ассистированная лапароскопическая простатэктомия. Мы измеряли rSO_2 слева и справа, центральное венозное давление (ЦВД), среднее артериальное давление (АДср), венозную сатурацию в пробах крови во временных точках: Т1 — после индукции анестезии и начала измерений; Т2 — 5 минут после позиционирования пациента в положение Тренделенбурга с углом наклона 45° ; Т3 — 15 минут; Т4 — 30 минут; Т5 — после возвращения в горизонтальное положение. Оценку перфузии головного мозга проводили с помощью церебрального перфузионного давления (ЦПД). **Результаты.** rSO_2 справа и слева в точках Т2, Т3 и Т5 значимо превышала показатели Т1. После позиционирования пациента в положение Тренделенбурга отмечено значимое увеличение АДср в точках Т2 и Т3, а также значимое увеличение ЦВД в Т2, Т3 и Т4 в сравнении с Т1. ЦПД значимо снизилось по сравнению с Т1 в точках Т3, Т4 и Т5, причем значения ЦПД не выходили за границы нормы. **Выводы.** Положение Тренделенбурга с углом наклона в 45° в совокупности с карбоксиперитонеумом сопровождается увеличением rSO_2 , АД и ЦВД.

Ключевые слова: карбоксиперитонеум, положение Тренделенбурга, церебральная тканевая оксиметрия.

Для цитирования: Колотухин А.К., Баканов А.Ю., Баутин А.Е., Волков В.В., Мазурок В.А., Мазохина О.В., Шелипанов Д.А., Мосоян М.С. Влияние сочетания положения Тренделенбурга и карбоксиперитонеума на показатели церебральной тканевой оксиметрии. Трансляционная медицина. 2022;9(2):59-69. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-59-69

INFLUENCE OF THE TRENDLENBURG POSITION AND CARBOXYPERITONEUM ON CEREBRAL TISSUE OXIMETRY VALUES

Anton K. Kolotukhin, Artem Yu. Bakanov, Andrey E. Bautin, Vitaliy V. Volkov, Vadim A. Mazurok, Oksana V. Mazokhina, Denis A. Shelipanov, Mikhail S. Mosoyan

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Anton K. Kolotukhin,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: kolotukhin.md@gmail.com

Received 22 February 2022; accepted 11 May 2022.

Abstract

Background. Cerebral tissue oximetry (rSO_2) can be used to assess cerebral circulation. Cerebral tissue oximetry studies have been performed in the Trendelenburg position (30°), but data for 45° are not available. **Objective.** To study the effect of the Trendelenburg position (45°) under carboxyperitoneum conditions on rSO_2 and hemodynamic parameters. **Design and methods.** A single-center, prospective, descriptive study was conducted among patients ($n = 30$) who underwent robot-assisted laparoscopic prostatectomy. We measured rSO_2 on the left and right, central venous pressure (CVP), mean arterial pressure (MAP), venous saturation at points: T1 — after induction of anesthesia and start of measurements; T2 — 5 minutes after positioning the patient in the Trendelenburg position of 45° ; T3 — 15 minutes; T4 — 30 minutes; T5 — after returning to a horizontal position. Cerebral perfusion was assessed using cerebral perfusion pressure (CPP). **Results.** rSO_2 on the right and left at points T2, T3 and T5 significantly exceeded T1. There was a significant increase in BP mean at T2 and T3, as well as a significant increase in CVP at T2, T3 and T4 compared to T1. The CPP significantly decreased compared to T1 at points T3, T4 and T5. **Conclusions.** The Trendelenburg position with a tilt angle of 45° in combination with carboxyperitoneum is accompanied by an increase in rSO_2 , blood pressure and CVP.

Key words: carboxyperitoneum, cerebral tissue oximetry, Trendelenburg position.

For citation: Kolotukhin AK, Bakanov AY, Bautin AE, Volkov VV, Mazurok VA, Mazokhina OV, Shelipanov DA, Mosoyan MS. Influence of the Trendelenburg position and carboxyperitoneum on cerebral tissue oximetry values. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2021;9(2):59-69. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-59-69

Список сокращений: АД — артериальное давление, АДср — среднее артериальное давление, ВЧД — внутричерепное давление, ИМТ — индекс массы тела, ПДКВ — положительное давление в конце выдоха, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЦВД — центральное венозное давление, ЦВК — центральный венозный катетер, ЦПД — центральное перфузионное давление, ЭВМ — электронно-вычислительная машина, CO_2 — углекислый газ, FiO_2 — фракция кислорода, М (mean) — среднее значение, PCV-VG (pressure

control ventilation volume guaranteed) — контроль по давлению с гарантированным дыхательным объемом, rSO_2 — церебральная тканевая оксиметрия, SD (standard deviation) — стандартное отклонение, SvO_2 — венозная сатурация.

Введение

В настоящее время рак предстательной железы в группе онкологических заболеваний мужчин находится на 1 месте по выявляемости и на 2 месте по смертности, поэтому связанные с его лечением

исследования не теряют своей актуальности. При робот-ассистированных лапароскопических простатэктомиях необходимы как карбоксиперитонеум, так и положение Тренделенбурга. И при карбоксиперитонеуме, и в положении Тренделенбурга повышается внутричерепное давление (ВЧД) [1]. Помимо прочего, карбоксиперитонеум увеличивает внутрибрюшное давление, что влечет за собой рост внутригрудного давления. Кроме того, положение Тренделенбурга также непосредственно повышает внутригрудное давление. В свою очередь, увеличение внутригрудного давления влечет за собой повышение центрального венозного давления (ЦВД). Таким образом, ВЧД и ЦВД повышаются и в положении Тренделенбурга, и при карбоксиперитонеуме. Церебральное перфузионное давление (ЦПД) — это разница между средним артериальным давлением (АДср) и ВЧД (когда $\text{ВЧД} > \text{ЦВД}$) или между АДср и ЦВД (когда $\text{ЦВД} > \text{ВЧД}$) [3]. Следовательно, если АДср не изменится, то ЦПД при положении Тренделенбурга снизится. Таким образом, церебральный кровоток может быть снижен под влиянием карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга. Тем не менее, церебральный кровоток постоянен, это явление называется церебральной ауторегуляцией [4]. Но также есть данные, говорящие об изменениях церебрального кровотока, даже в пределах ауторегуляции [5]. Таким образом, церебральный кровоток может быть снижен или постоянен при карбоксиперитонеуме и при положении Тренделенбурга.

Церебральная тканевая оксиметрия (rSO_2) может быть использована для оценки мозгового кровообращения [6]. Ряд авторов изучали влияние позиции Тренделенбурга и карбоксиперитонеума на церебральную оксиметрию [7], но в этом исследовании пациенты были приведены в положение Тренделенбурга до карбоксиперитонеума. При робот-ассистированных лапароскопических простатэктомиях карбоксиперитонеум выполняется до перехода в положение Тренделенбурга. В проведенном ранее исследовании изучалась церебральная тканевая оксиметрия при положении Тренделенбурга с углом наклона 30° [11]. В нашей работе угол наклона при положении Тренделенбурга составлял 45° . Это было обусловлено требованиями хирургов для улучшения визуализации.

Цель

Изучить влияние положения Тренделенбурга с углом наклона 45° в условиях карбоксиперитонеума на церебральную оксигенацию и показатели гемодинамики, определяющие перфузию головного мозга.

Гипотеза исследования

Использование положения Тренделенбурга с углом наклона 45° в условиях карбоксиперитонеума снижает церебральную оксигенацию и ухудшает показатели гемодинамики, определяющие перфузию головного мозга.

Материалы и методы

В настоящее одноцентровое проспективное описательное исследование были включены 30 пациентов, которым выполняли робот-ассистированную лапароскопическую простатэктомию. Поскольку исследование носило описательный характер и проводимые диагностические и лечебные воздействия не выходили за рамки принятых в ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России локальных клинических протоколов, одобрения со стороны Этического комитета на выполнение настоящей работы не требовалось. Критериями включения были возраст 18–80 лет; I и II класс функционального статуса по шкале Американской ассоциации анестезиологов (ASA) [8]. Критерии исключения: перенесенные острые нарушения мозгового кровообращения по ишемическому и геморрагическому типу, транзиторные ишемические атаки, субарахноидальные кровоизлияния, а также поражения брахиоцефальных артерий; хроническая обструктивная болезнь легких: бронхиальная астма; хроническая сердечная недостаточность II ФК и выше по классификации NYHA; хроническая почечная недостаточность. Клинико-демографические данные включенных в исследование пациентов представлены в таблице 1.

В операционной, до индукции анестезии пациентам на лоб справа и слева закрепляли два датчика для измерения церебральной тканевой оксиметрии (rSO_2 left и rSO_2 right). Для оценки rSO_2 использовали аппарат Fore-sight Elite Absolute Tissue Oximeter (CAS Medical Systems, США). Стандартный анестезиологический мониторинг включал в себя электрокардиографию (ЭКГ), пульсоксиметрию (SpO_2), неинвазивное измерение артериального давления (АД), анализ газового состава выдыхаемой смеси. Индукция проводилась пропофолом (2–3 мг/кг) и фентанилом (3 мкг/кг). Интубацию трахеи выполняли на фоне полной миоплегии с применением рокурония бромид (0,6 мг/кг). Проводили общую анестезию на основе инфузии пропофола (5–6 мг/кг/ч), анальгетический компонент поддерживался инфузией фентанила (1,5–2 мкг/кг/ч), миоплегия — введением рокурония бромид (0,4–0,5 мг/кг/ч). После индукции анестезии и интубации трахеи, в условиях ультразвукового контроля катетеризировали лучевую артерию (катетер 20G), внутрен-

Таблица 1. Основные характеристики пациентов и выполненных оперативных вмешательств, $M \pm SD$, $n = 30$

Показатель	Значение
Возраст, лет	$63 \pm 6,5$
Вес, кг	$84,93 \pm 12,37$
Рост, м	$1,77 \pm 0,07$
Индекс массы тела, $кг/м^2$	$27,03 \pm 3,62$
Время операции, мин	$149,33 \pm 21,04$
Время анестезии, мин	$182,33 \pm 21,84$
Время карбоксиперитонеума, мин	$85,36 \pm 12,16$
Консольное время, мин	$93,46 \pm 12,61$

Table 1. Main characteristics of patients and performed surgical interventions, $M \pm SD$, $n = 30$

Parameter	Value
Age, years	$63 \pm 6,5$
Weight, kg	$84,93 \pm 12,37$
Height, m	$1,77 \pm 0,07$
Body mass index, kg/m^2	$27,03 \pm 3,62$
Surgery time, min	$149,33 \pm 21,04$
Anesthesia time, min	$182,33 \pm 21,84$
Carboxyperitoneum time, min	$85,36 \pm 12,16$
Console time, min	$93,46 \pm 12,61$

нюю яремную вену (двухпросветный катетер 16G), что позволяло начать инвазивный мониторинг АД и ЦВД. Искусственная вентиляция легких проводилась аппаратом Datex-Ohmeda Aisys (GE, США) в режиме PCV-VG (pressure control ventilation volume guaranteed, контроль по давлению с гарантированным дыхательным объемом) с дыхательным объемом 7–8 мл/кг, без использования положительного давления в конце выдоха (ПДКВ). Пиковое давление в дыхательных путях поддерживалось не выше 40 см вод. ст. Частота дыхания регулировалась в зависимости от содержания углекислого газа (CO_2) в выдыхаемой газовой смеси, целевым значением CO_2 считали 35–45 мм рт. ст. У всех пациентов фракция вдыхаемого кислорода (FiO_2) была равна 0,5. При любых положениях пациента во время операции для позиционирования уровня трансдюсеров инвазивного измерения АД и ЦВД определяли флебостатическую ось [9]. АДср поддерживалось на уровне 70–100 мм рт. ст., при его повышении после приведения пациента в положе-

ние Тренделенбурга использовали болюсное введение изосорбида динитрата по 250 мкг.

Для поддержания необходимого уровня карбоксиперитонеума перманентное давление интраабдоминальной инсуффляции CO_2 устанавливали на значении 13–14 мм рт. ст. Примерно через пять минут после достижения карбоксиперитонеума пациента переводили в положение Тренделенбурга с углом наклона 45° .

С целью оценки церебральной оксигенации и гемодинамических параметров, определяющих перфузию головного мозга, мы измеряли rSO_2 справа и слева, ЦВД, АДср, насыщение гемоглобина крови из центральной вены кислородом (SvO_2). Рассчитывали церебральное перфузионное давление (ЦПД) по формуле:

$$\text{ЦПД (мм рт. ст.)} = \text{АДср} - \text{ЦВД} \quad (1)$$

Для измерения показателей были выбраны следующие временные точки: T1 — после индукции

анестезии, до обеспечения карбоксиперитонеума; T2 — 5 минут после начала нахождения в положении Тренделенбурга; T3 — 15 минут после начала нахождения в положении Тренделенбурга; T4 — 30 минут после начала нахождения в положении Тренделенбурга; T5 — после приведения пациента в горизонтальное положение.

Для статистического анализа мы использовали программу для ЭВМ Past, версия 4.09 (Øyvind Hammer, Natural History Museum, University of Oslo) [12]. Для определения типа распределения данных использовался критерий Шапиро-Уилка. Для сравнения средних значений количественных признаков в трех и более зависимых группах при нормальном распределении использовался однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (Repeated MANOVA); при ненормальном распределении использовался критерий Фридмана. Для уточнения уровня значимости при коррекции сфе-

ричности в Repeated MANOVA использовалась поправка Гринхауса-Гейссера (так как $\epsilon < 0,75$). Для попарного сравнения зависимых выборок — критерий Вилкоксона [23]. Измерения представлены в виде средних значений $\pm$ стандартные отклонения ($M \pm SD$). Достигнутый уровень значимости (p value) был принят менее 0,05.

Результаты

Нами были проанализированы данные 30 пациентов. Показатели гемодинамики, потребления кислорода и тканевой оксиметрии головного мозга на этапах исследования представлены в таблице 2. Мы выявили изменение всех изучаемых показателей после перевода пациентов в положение Тренделенбурга с углом наклона 45° в условиях карбоксиперитонеума, причем для АДср, ЦВД, rSO_2 и SvO_2 значимые различия были обнаружены уже через 5 минут.

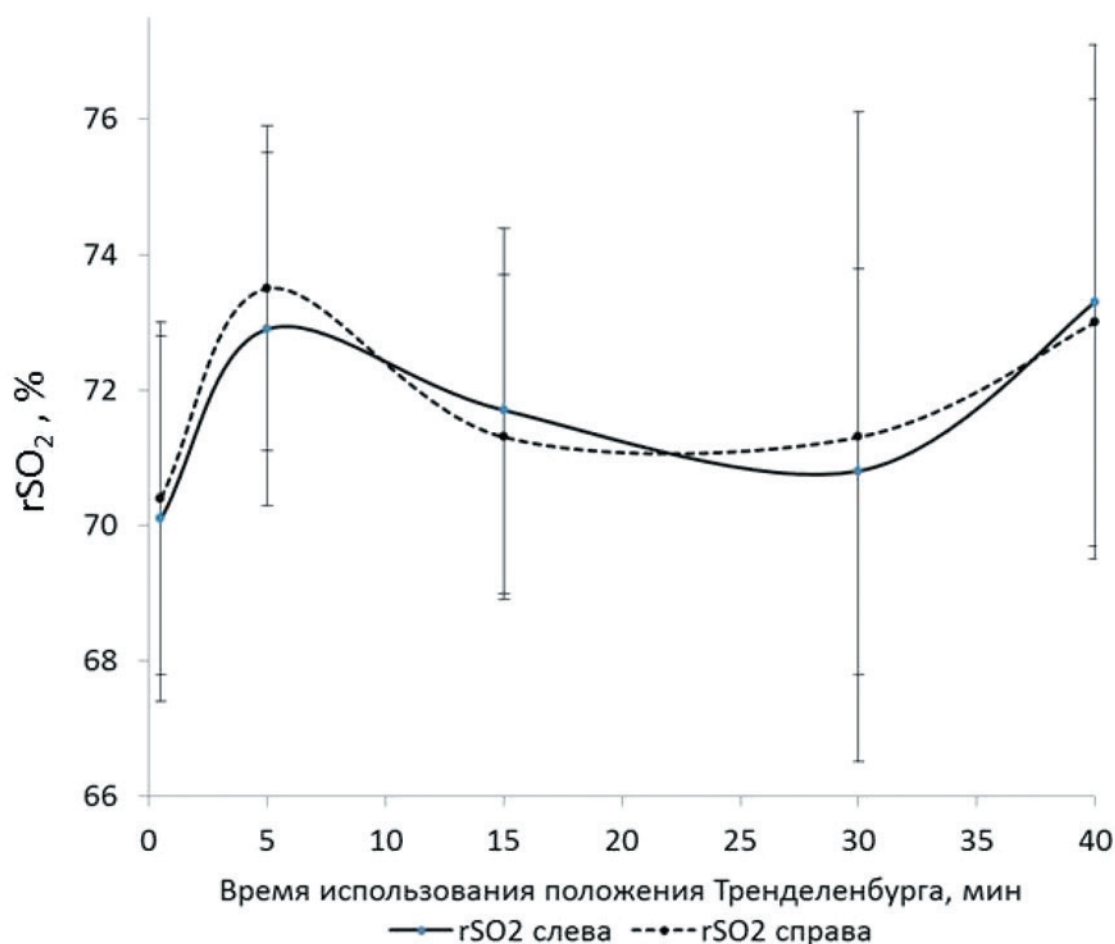


Рис. 1. Динамика показателя церебральной оксиметрии на фоне использования карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга с углом наклона 45° , $M \pm SD$

Figure 1. Dynamics of the cerebral oximetry index against the background of the use of carboxyperitoneum and the Trendelenburg position with an inclination angle of 45° , $M \pm SD$

Церебральная оксигенация возрастала на фоне карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга с углом наклона 45° . Значимое увеличение, в сравнении с исходными показателями, было обнаружено через 5 и 15 минут использования положения Тренделенбурга. Следует отметить, что ни на одном из этапов исследования rSO_2 не была ниже исходных значений как в правом полушарии головного мозга, так и в левом. После возвращения пациентов в горизонтальное положение церебральная оксигенация значимо возрастала и превышала значения, полученные на первом этапе исследования (рис. 1). Таким образом, полученные данные опровергли гипотезу о снижении церебральной перфузии на фоне применения карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга с углом наклона 45° .

Мы обнаружили статистически значимое увеличение АДср через 5 и 15 минут после позиционирования пациента в положение Тренделенбурга

с углом наклона 45° . К 30 минуте различий в сравнении с исходными значениями АДср не было (табл. 2). Аналогично, ЦВД значимо увеличилось уже через 5 минут после позиционирования пациента в положение Тренделенбурга. Значимый рост этого показателя продолжался до 30 минуты применения положения Тренделенбурга. Вследствие однонаправленного изменения АДср и ЦВД (увеличения), показатель, отражающий перфузию головного мозга, — церебральное перфузионное давление (ЦПД, см. формулу 1) — оставался неизменным через 5 минут после позиционирования пациента в положение Тренделенбурга. В дальнейшем значимый рост ЦВД, преобладавший над увеличением АДср, обусловил статистически значимое снижение ЦПД через 15 и 30 минут использования положения Тренделенбурга (рис. 2). Необходимо отметить, что снижение ЦПД было незначительным, а абсолютные значения этого

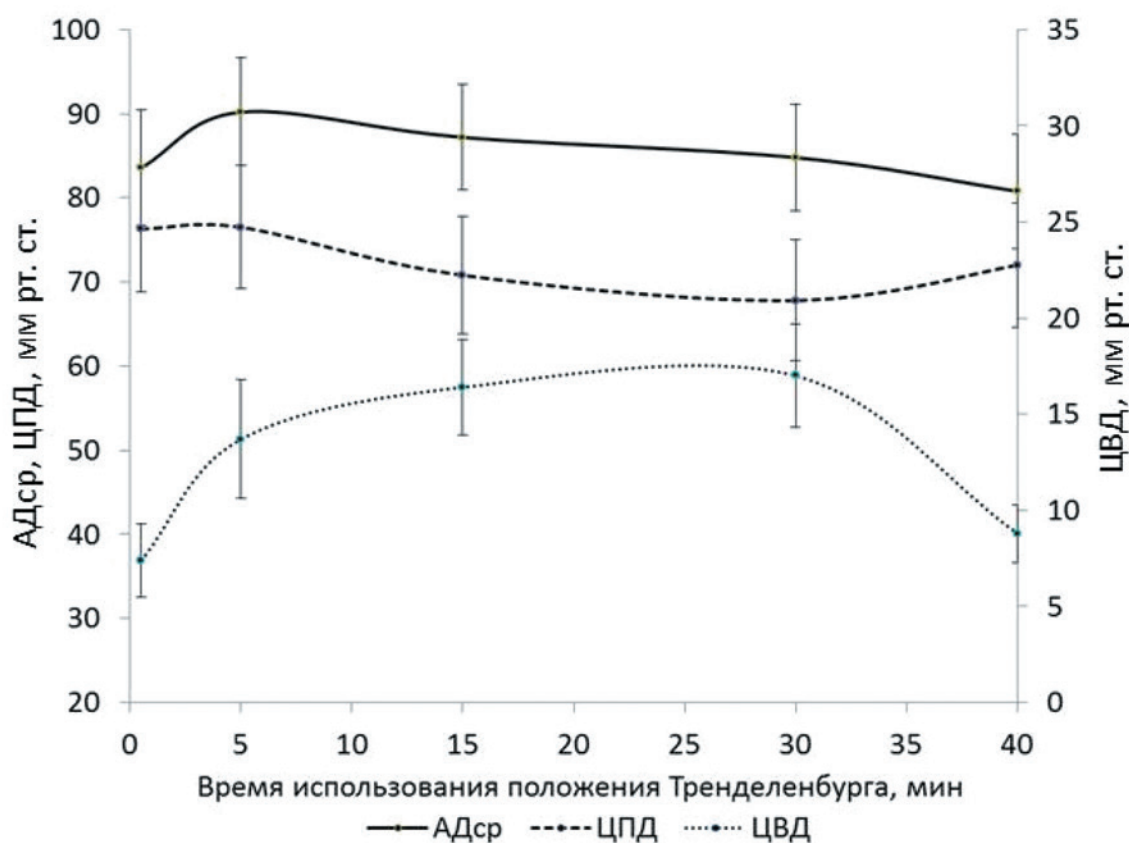


Рис. 2. Изменения гемодинамических показателей, определяющих перфузию головного мозга, на фоне использования карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга с углом наклона 45° , $M \pm SD$

Figure 2. Changes in hemodynamic parameters that determine brain perfusion, against the background of the use of carboxyperitoneum and the Trendelenburg position with an inclination angle of 45° , $M \pm SD$

показателя во время применения положения Тренделенбурга не выходили за пределы нормальных. Вероятно, малая выраженность изменений гемодинамических показателей, определяющих перфузию головного мозга, стала одной из причин отсутствия неблагоприятного влияния положения Тренделенбурга на церебральную оксигенацию.

Выполненный корреляционный анализ не выявил связей между показателями гемодинамики и церебральной оксигенации ни в одной из временных точек.

Обсуждение

Выполненное исследование не подтвердило гипотезу о снижении церебральной оксигенации на фоне применения карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга с углом наклона 45° . Мы обнаружили значимое увеличение rSO_2 через 5 и 15 минут использования положения Тренделенбурга и отсутствие снижения этого показателя в дальнейшем (табл. 2). Полученные данные согласуются с результатами исследования, выполненного А. Ф. Kalma и коллегами [11]. Авторы показали, что rSO_2 увеличивалась после выполнения карбоксиперитонеума и последующего использования положения Тренделенбурга, однако затем наблюдалось снижение этого показателя [11]. Указанные изменения сопровождались однонаправленной динамикой АДср, но корреляционной связи выявлено не было.

Наше исследование выявило статистически значимое увеличение АДср через 5 и 15 минут после позиционирования пациента в положение Тренделенбурга. К 30 минуте различий в сравнении с исходными значениями АДср не было (табл. 2). Полученные данные согласуются с результатами нескольких исследований, выявивших повышение АДср на 10–15 мм рт. ст. при применении карбоксиперитонеума и положения Тренделенбурга [2, 20, 22].

Выполненное нами исследование обнаружило значимое увеличение ЦВД уже через 5 минут после позиционирования пациента в положение Тренделенбурга с $7,4 \pm 1,9$ до $13,7 \pm 3,1$ мм рт. ст. Причем увеличение ЦВД продолжалось на протяжении всего периода применения положения Тренделенбурга с достижением $17 \pm 2,7$ мм рт. ст. к 30 минуте. Этот закономерный гемодинамический эффект обнаружен и другими исследователями. Так, было показано, что ЦВД увеличивалось на 2–5 мм рт. ст. при выполнении карбоксиперитонеума [13, 14]. При сочетании карбоксиперитонеума с положением Тренделенбурга этот показатель увеличивался на 10–16 мм рт. ст. [20, 21, 22].

За гемодинамический показатель, отражающий перфузию головного мозга, мы приняли церебраль-

ное перфузионное давление, равное разнице между АДср и ЦВД (формула 1) [3]. Вследствие обнаруженного в нашем исследовании однонаправленного увеличения АДср и ЦВД, церебральное перфузионное давление не изменялось в первые 5 минут использования положения Тренделенбурга, затем снижалось, но не выходило за рамки нормальных значений (табл. 2). Мы не обнаружили в доступной литературе данных о влиянии карбоксиперитонеума на ЦПД. Однако, учитывая результаты указанных выше исследований, показавших рост ЦВД при использовании пневмоперитонеума [13, 14], и подтвержденное другими авторами отсутствие влияния карбоксиперитонеума на АДср [14], можно предположить снижение ЦПД при выполнении карбоксиперитонеума. Данных о влиянии использования положения Тренделенбурга на гемодинамические показатели, определяющие церебральную перфузию, в частности на ЦПД, в доступной литературе найти не удалось.

Отсутствие выраженных изменений церебральной оксигенации в ответ на применение положения Тренделенбурга можно объяснить и физиологическими механизмами статической ауторегуляции, поддерживающими церебральный кровоток на постоянном уровне [4]. При выраженных изменениях артериального давления церебральный кровоток компенсируется динамической церебральной ауторегуляцией [17, 18]. Известно, что между моментом повышения АД и активацией динамической церебральной ауторегуляции имеется определенная временная задержка [19]. Вследствие этого вполне возможно, что обнаруженный в нашем исследовании рост rSO_2 в первые 5 минут использования положения Тренделенбурга был связан с еще некомпенсированным увеличением церебрального кровотока в ответ на повышение АДср.

Таким образом, принимая во внимание полученные нами данные и результаты исследований других авторов, можно предположить, что отсутствие выраженных изменений в церебральной оксигенации при использовании положения Тренделенбурга связано как с однонаправленными изменениями АДср и ЦВД, определяющими маловыраженное снижение ЦПД, так и с ауторегуляцией церебрального кровотока.

Заключение

Проведенное нами исследование не подтвердило гипотезу о том, что использование положения Тренделенбурга с углом наклона 45° в условиях карбоксиперитонеума снижает церебральную оксигенацию и ухудшает показатели гемодинамики, определяющие перфузию головного мозга.

Таблица 2. Показатели гемодинамики и тканевой оксигенации, определенные на этапах исследования, $M \pm SD$, $n = 30$

АДср — среднее артериальное давление; ЦВД — центральное венозное давление; ЦПД — церебральное перфузионное давление; SvO_2 — сатурация крови из центральной вены; rSO_2 — церебральная тканевая оксиметрия

Показатель	T1	T2	T3	T4	T5	Критерий Вилкоксона
АДср, мм рт. ст.	$83,6 \pm 6,9$	$90,2 \pm 6,4$	$87,2 \pm 6,3$	$84,8 \pm 6,3$	$80,8 \pm 6,8$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,002$ $P_{1-5} = 0,002$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,001$ $P_{3-5} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,001$
ЦВД, мм рт. ст.	$7,4 \pm 1,9$	$13,7 \pm 3,1$	$16,4 \pm 2,5$	$17 \pm 2,7$	$8,8 \pm 1,5$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-5} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,037$ $P_{4-5} < 0,001$
ЦПД, мм рт. ст.	$76,3 \pm 7,5$	$76,5 \pm 7,3$	$70,8 \pm 7$	$67,8 \pm 7,2$	$72 \pm 7,4$	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-5} = 0,005$ $P_{3-4} < 0,001$ $P_{4-5} = 0,003$
SvO_2 , %	$81,1 \pm 3,2$	$82,6 \pm 3,9$	$84,1 \pm 3,1$	$85 \pm 3,6$	$85,8 \pm 3,4$	$P_{1-2} = 0,007$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,034$ $P_{3-5} = 0,01$
rSO_2 слева, %	$70,1 \pm 2,7$	$72,9 \pm 2,6$	$71,7 \pm 2,7$	$70,8 \pm 3$	$73,3 \pm 3,8$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,003$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,015$ $P_{3-5} = 0,027$ $P_{4-5} < 0,001$
rSO_2 справа, %	$70,4 \pm 2,6$	$73,5 \pm 2,4$	$71,3 \pm 2,4$	$71,3 \pm 4,8$	$73 \pm 3,3$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,028$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,04$ $P_{3-5} = 0,008$ $P_{4-5} = 0,003$

Table 2. Indicators of hemodynamics and tissue oxygenation determined at the stages of the study, $M \pm SD$, $n = 30$

MAP — mean arterial pressure; CVP — central venous pressure; CPP — cerebral perfusion pressure; SvO_2 — blood saturation from the central vein; rSO_2 — cerebral tissue oximetry

Parameter	T1	T2	T3	T4	T5	Wilcoxon test
MAP, mm Hg	$83,6 \pm 6,9$	$90,2 \pm 6,4$	$87,2 \pm 6,3$	$84,8 \pm 6,3$	$80,8 \pm 6,8$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,002$ $P_{1-5} = 0,002$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,001$ $P_{3-5} < 0,001$ $P_{4-5} < 0,001$
CVP, mm Hg	$7,4 \pm 1,9$	$13,7 \pm 3,1$	$16,4 \pm 2,5$	$17 \pm 2,7$	$8,8 \pm 1,5$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-5} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,037$ $P_{4-5} < 0,001$
CPP, mm Hg	$76,3 \pm 7,5$	$76,5 \pm 7,3$	$70,8 \pm 7$	$67,8 \pm 7,2$	$72 \pm 7,4$	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-5} = 0,005$ $P_{3-4} < 0,001$ $P_{4-5} = 0,003$
SvO_2 , %	$81,1 \pm 3,2$	$82,6 \pm 3,9$	$84,1 \pm 3,1$	$85 \pm 3,6$	$85,8 \pm 3,4$	$P_{1-2} = 0,007$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{2-5} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,034$ $P_{3-5} = 0,01$
rSO_2 left, %	$70,1 \pm 2,7$	$72,9 \pm 2,6$	$71,7 \pm 2,7$	$70,8 \pm 3$	$73,3 \pm 3,8$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} = 0,003$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,015$ $P_{3-5} = 0,027$ $P_{4-5} < 0,001$
rSO_2 right, %	$70,4 \pm 2,6$	$73,5 \pm 2,4$	$71,3 \pm 2,4$	$71,3 \pm 4,8$	$73 \pm 3,3$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} = 0,028$ $P_{1-5} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$ $P_{3-4} = 0,04$ $P_{3-5} = 0,008$ $P_{4-5} = 0,003$

Выводы

1. Положение Тренделенбурга с углом наклона в 45° в совокупности с карбоксиперитонеумом сопровождается увеличением церебральной оксигенации.

2. Положение Тренделенбурга с углом наклона в 45° в совокупности с карбоксиперитонеумом сопровождается значимым увеличением артериального давления и центрального венозного давления. Результатом данных изменений стало незначительное снижение церебрального перфузионного давления, причем этот показатель оставался в пределах нормальных значений.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Unguryanu TN, Grijbovski AM. Brief recommendations on description, analysis and presentation of data in scientific papers. *Human ecology*. 2011; 18(5):56–60. In Russian [Унгуряну Т.Н., Гржибовский А.М. Краткие рекомендации по описанию, статистическому анализу и представлению данных в научных публикациях. 2011; 18(5):56–60].
2. Ali AM, Green D, Zayed H, et al. Cerebral monitoring in patients undergoing carotid endarterectomy using a triple assessment technique. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2011; 12(3):454–457. DOI: 10.1510/icvts.2010.235598.
3. Andersson L, Wallin CJ, Sollevi A, et al. Pneumoperitoneum in healthy humans does not affect central blood volume or cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1999; 43(8):809–814. DOI: 10.1034/j.1399-6576.1999.430805.x.
4. Ben-Haim M, Mandeli J, Friedman RL, et al. Mechanisms of systemic hypertension during acute elevation of intraabdominal pressure. *J Surg Res*. 2000; 91(2):101–105. DOI: 10.1006/jsre.2000.5903.
5. Chiu CC, Yeh SJ. Assessment of cerebral autoregulation using time-domain cross-correlation analysis. *Comput Biol Med*. 2001; 31(6):471–480. DOI: 10.1016/s0010-4825(01)00015-4.
6. Choi SH, Lee SJ, Rha KH, et al. The effect of pneumoperitoneum and Trendelenburg position on acute cerebral blood flow-carbon dioxide reactivity under sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia*. 2008; 63(12):1314–1318. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05636.x.
7. Doe A, Kumagai M, Tamura Y, et al. A comparative analysis of the effects of sevoflurane and propofol on cerebral oxygenation during steep Trendelenburg position and pneumoperitoneum for robotic-assisted laparoscopic prostatectomy. *J Anesth*. 2016; 30(6):949–955. DOI: 10.1007/s00540-016-2241-y.
8. Halverson A, Buchanan R, Jacobs L, et al. Evaluation of mechanism of increased intracranial pressure with insufflation. *Surg Endosc*. 1998; 12(3):266–269. DOI: 10.1007/s004649900648.

9. Hänel F, Blobner M, Bogdanski R, et al. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum on cerebral hemodynamics in pigs. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2001; 13(3):222–226. DOI: 10.1097/00008506-200107000-00007.
10. Jacq G, Gritti K, Carré C, et al. Modalities of Invasive Arterial Pressure Monitoring in Critically Ill Patients: A Prospective Observational Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(39):e1557. DOI: 10.1097/MD.0000000000001557.
11. Kalmar AF, Dewaele F, Foubert L, et al. Cerebral haemodynamic physiology during steep Trendelenburg position and CO(2) pneumoperitoneum. *Br J Anaesth*. 2012; 108(3):478–484. DOI: 10.1093/bja/aer448.
12. Kurazumi T, Ogawa Y, Yanagida R, et al. Dynamic Cerebral Autoregulation During the Combination of Mild Hypercapnia and Cephalad Fluid Shift. *Aerosp Med Hum Perform*. 2017; 88(9):819–826. DOI: 10.3357/AMHP.4870.2017.
13. Munis JR, Lozada LJ. Giraffes, siphons, and starling resistors. Cerebral perfusion pressure revisited. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2000; 12(3):290–296. DOI: 10.1097/00008506-200007000-00029.
14. Park EY, Koo BN, Min KT, et al. The effect of pneumoperitoneum in the steep Trendelenburg position on cerebral oxygenation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2009; 53(7):895–899. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2009.01991.x.
15. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990; 2(2):161–192.
16. Matsuoka T, Ishiyama T, Shintani N, et al. Changes of cerebral regional oxygen saturation during pneumoperitoneum and Trendelenburg position under propofol anesthesia: a prospective observational study. *BMC Anesthesiol*. 2019; 19(1):72. DOI: 10.1186/s12871-019-0736-4.
17. Tzeng YC, Ainslie PN. Blood pressure regulation IX: cerebral autoregulation under blood pressure challenges. *Eur J Appl Physiol*. 2014; 114(3):545–559. DOI: 10.1007/s00421-013-2667-y.
18. Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, et al. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Am J Physiol*. 1998; 274(1 Pt 2):H233–241. DOI: 10.1152/ajpheart.1998.274.1.h233.
19. Doyle DJ, Goyal A, Bansal P, et al. American Society of Anesthesiologists Classification. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/17453>. (October 2021).
20. PAleontological STatistics. Version 4.09. <https://www.nhm.uio.no/english/research/infrastructure/past/> (January 2022)

Информация об авторах:

Колотухин Антон Константинович, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баканов Артем Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Баутин Андрей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий НИЛ анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Волков Виталий Васильевич, врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Мазохина Оксана Валерьевна, заведующий отделением анестезиологии-реанимации на 10 операционных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Шелипанов Денис Александрович, к.м.н., заведующий отделением урологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мосоян Михаил Семенович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии с курсом роботической хирургии лечебного факультета Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Anton K. Kolotukhin, MD, physician anesthesiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Artem Yu. Bakanov, MD, Ph.D., assistant professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey E. Bautin, MD, Ph.D., professor, head of the Research Laboratory of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Vitaliy V. Volkov, MD, physician anesthesiologist, Almazov National Medical Research Centre;

Vadim A. Mazurok, MD, Ph.D., professor, chief of the Department of Anesthesiology and Intensive Care, Almazov National Medical Research Centre;

Oksana V. Mazokhina, MD, chief of the Department of Anesthesiology and intensive care unit for 10 ORs, Almazov National Medical Research Centre;

Denis A. Shelipanov, MD, Ph.D., chief of the Department of Urology, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail S. Mosoyan, MD, DSc, professor, director of Robotic Surgery Centre, Almazov National Medical Research Centre.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ РАДИОМИКИ И РАДИОГЕНОМИКИ ГЛИОБЛАСТОМ: ЧТО ЛЕЖИТ ЗА ПРЕДЕЛАМИ ИЗОБРАЖЕНИЯ?

Маслов Н. Е., Труфанов Г. Е., Ефимцев А. Ю.

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

Контактная информация:

Маслов Никита Евгеньевич,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: atickinwallsome@gmail.com

Статья поступила в редакцию
15.12.2021 и принята к печати
06.05.2022.

Резюме

Радиогеномика — это относительно новое и перспективное направление, связывающее многообразие возможностей визуализации с различными геномными событиями. Достижения в области геномики, предоставленные проектами «Атлас Ракового Генома» и «Геном человека», позволили интегрировать данную информацию с визуализационными фенотипами злокачественных новообразований головного мозга для более детального понимания их биологии. Радиомика в свою очередь лежит на стыке радиологии, компьютерных наук и математической статистики. В отличие от радиогеномики, она не сосредоточена на конкретной взаимосвязи радиофенотипа и генотипа опухоли, а представляет собой скорее методологию анализа. С ее помощью из медицинских изображений извлекаются недоступные невооруженному глазу количественные признаки, устанавливая связи между генотипом пациента и фенотипом визуализации. Это способствует стратификации пациентов в клинических испытаниях, мониторингу ответа на терапию и, как следствие, улучшению ее результатов. В статье рассматриваются некоторые актуальные аспекты радиомики и радиогеномики глиобластом и их применение в нейроонкологии.

Ранее несколькими группами исследователей была показана взаимосвязь визуализационных особенностей глиобластом и прогноза течения заболевания.

Одной из современных проблем радиомики является поиск визуализационных признаков, которые смогут выполнять функцию ключевых прогностических маркеров для стратификации риска пациентов с глиобластомами с помощью инструментов машинного обучения.

Таким образом, перспективы развития методов радиомики и радиогеномики включают в себя прогнозирование выживаемости пациентов, дифференциальную диагностику глиобластом, определение степеней злокачественности, идентификацию мутаций и амплификаций, выявление опухолевой прогрессии, псевдопрогрессии и др.

Ключевые слова: глиобластома, машинное обучение, МРТ, нейровизуализация, радиогеномика, радиомика.

Для цитирования: Маслов Н.Е., Труфанов Г.Е., Ефимцев А.Ю. Некоторые аспекты радиомики и радиогеномики глиобластом: что лежит за пределами изображения? Трансляционная медицина. 2022;9(2):70-80. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-70-80

CERTAIN ASPECTS OF RADIOMICS AND RADIOGENOMICS IN GLIOBLASTOMA: WHAT THE IMAGES HIDE?

Nikita E. Maslov, Gennadiy E. Trufanov, Aleksandr Yu. Efimtsev

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikita E. Maslov,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: atickinwallsome@gmail.com

Received 15 December 2021; accepted
06 May 2022.

Abstract

Radiogenomics is a novel and promising field connecting a variety of imaging possibilities with various genomic events. Advances in genomics provided by the Cancer Genome Atlas and Human Genome projects made it possible to integrate this information with imaging phenotypes of malignant brain tumors for a more detailed understanding of their biology. Radiomics, in turn, lies at the intersection of radiology, computer science and mathematical statistics. Unlike radiogenomics, it does not focus on the specific relationship between the radiophenotype and tumor genotype, but rather identifies the analysis methodology. With its help, quantitative features are extracted from medical images, establishing patient's genotype-phenotype correlation. This contributes to the risk stratification and patient management. The article discusses some topical aspects of radiomics and radiogenomics of glioblastomas and their application in neurooncology.

Previously, several groups of researchers showed the relationship between visualization features of glioblastomas and the prognosis of the course of the disease.

One of the modern problems of radiomics is the search for imaging features that can serve as key prognostic markers for risk stratification of patients with glioblastomas using machine learning tools.

Thus, the prospects for the development of radiomics and radiogenomics methods include predicting patient survival, differential diagnosis of glioblastomas, determining the degree of malignancy, identifying mutations and amplifications, detecting tumor progression, pseudoprogression, etc.

Key words: glioblastoma, machine learning, MRI, neuroimaging, radiogenomics, radiomics.

For citation: Maslov NE, Trufanov GE, Efimtsev AY. Certain aspects of radiomics and radiogenomics in glioblastoma: what the images hide? *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2021;9(2):70-80. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-70-80

Список сокращений: ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, МРС — магнитно-резонансная спектроскопия, МРТ — магнитно-резонансная томография, 2HG (2-Hydroxyglutarate) — 2-гидроксиглутарат, EGFR (Epidermal growth factor receptor) — рецептор эпидермального фактора роста, FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) — импульсная последовательность инверсия–восстановление с ослаблением сигнала от жидкости, IDH (Isocitrate dehydrogenase) — изоцитратдегидрогеназа, KPS (Karnofsky performance status) — шкала

Карновского, MGMT (O-6-Methylguanine-DNA-methyltransferase) — O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансфераза, NF (neurofibromin) — нейрофибромин, TP53 (Tumourproteine 53 gene) — ген, кодирующий опухолевый белок p53, VAK (Volume-Age, KPS) — объем опухоли — возраст пациента, шкала Карновского.

Введение

Радиогеномика определяется как связь визуализационных характеристик опухолей (фенотипов или

радиофенотипов) с их генотипом [1]. Она двуправленна: как «от фенотипа к генотипу», так и наоборот — «от генотипа к фенотипу». Такие взаимосвязи могут быть установлены с использованием всех видов медицинской визуализации: рентгенографии, маммографии, компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2]. При опухолях головного мозга МРТ является методом выбора для характеристики патологического образования, обеспечивая наивысшую степень дифференцировки тканей с помощью различных импульсных последовательностей [3]. В дополнение к обычной морфологической визуализации, активно используются последовательности, позволяющие получать информацию о неоваскуляризации (МР-перфузия), изменении метаболизма, наблюдаемом в раковых клетках (магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и т. д. Появилось большое количество работ, демонстрирующих взаимосвязь между конкретными признаками визуализации и особенностями геномики [4, 5].

В настоящее время известно, что при применении многих методов визуализации становится возможным выявление изменений генома опухолей и их микроокружения, а также обеспечение всеобъемлющего неинвазивного «портрета» образований *in vivo*, включая информацию об их метаболических особенностях [6]. Таким образом, устанавливается связь между визуализационными

характеристиками опухолей и конкретными генетическими и эпигенетическими изменениями. Помимо различных методов получения изображений, в настоящий момент используются современные возможности постпроцессинга, предоставляющие дополнительные данные. Радиомика является одним из таких примеров — это метод высокопроизводительного извлечения большого количества многомерных изображений из стандартных данных медицинской визуализации [7]. Эти функции позволяют фиксировать изменения, происходящие на воксельном и пиксельном уровнях, обеспечивая тем самым более глубокое представление об опухоли. Текущие исследования отражают связь геномики с возможностями визуализации, начиная с изучения простых характеристик опухоли, таких как размер, форма и прочие описательные показатели, и заканчивая более сложными — радиомическими, такими как текстура, интенсивность и т. д. В данном обзоре освещаются важные достижения в области радиомики и радиогеномики.

МР-семиотика глиобластом:

что лежит за пределами изображения?

При МРТ глиобластома имеет типичный «грубый» внешний вид: неоднородная опухоль с контрастным усилением по периферии, некротизированным ядром и окружающей областью гиперинтенсивности на T2-FLAIR (Fluid-attenuated

Таблица 1. Трехступенчатая система оценки VAK (Volume-Age, KPS)

Трехступенчатая система оценки VAK (Volume-Age, KPS)
Объем $\geq 30,000$ мм ³ или диаметр ≥ 40 мм
Возраст ≥ 60 лет
KPS < 100
VAK-A (благоприятный прогноз)
VAK-B (неблагоприятный прогноз)

Table 1. Three-stage VAK assessment system (Volume-Age, KPS)

Three-stage VAK assessment system (Volume-Age, KPS)
Volume $\geq 30,000$ mm ³ or diameter ≥ 40 mm
Age ≥ 60 years
KPS < 100
VAK-A (favorable prognosis)
VAK-B (unfavorable prognosis)

inversion recovery — импульсная последовательность инверсия–восстановление с ослаблением сигнала от жидкости) [8]. Каждый из этих 3 компонентов визуализации (они же фенотипы) отражает определенные особенности биологии опухоли, такие как ее активность, нарушение гематоэнцефалического барьера, а также неоваскуляризация (участки контрастного усиления), отек/инвазия (перитуморальная гиперинтенсивность на T2/T2-FLAIR) или гибель клеток (некроз). Компонент новообразования, накапливающий контрастный препарат, гистологически соответствует солидно-му пролиферативному участку опухоли с неоваскуляризацией, в то время как гипоинтенсивное и не накапливающее контрастный препарат ядро отражает области коагуляционного некроза и гибели клеток [5]; окружающая область гиперинтенсивности на T2-FLAIR соответствует сочетанию отека и инфильтрации опухоли.

Качественные различия между каждым из фенотипов визуализации глиобластом могут быть оценены волюметрически. В 2011 году Р. О. Zinn и соавторы опубликовали исследование, в котором когорту пациентов из базы данных «Атлас Ракового Генома» была рандомизирована на группы первого и повторного исследований (постановки и подтверждения диагноза — discovery and validation sets), и, на основании объемных характеристик зон перитуморальной гиперинтенсивности на T2-FLAIR, пациенты из каждой группы были разделены на 2 фенотипа: с большими и малыми объемами зон гиперинтенсивности. Полученные при МРТ характеристики затем были соотнесены с крупномасштабными данными об экспрессии генов и микро-РНК. Наибольшая экспрессия у пациентов с высокой степенью перитуморальной гиперинтенсивности на T2-FLAIR была характерна для POSTN — гена, который, как известно, участвует в клеточной инвазии и миграции. Также было показано, что высокие уровни экспрессии POSTN достоверно связаны с более короткой общей выживаемостью ($p = 0,0008$) и временем до прогрессирования (Time to progression — TTP) ($p = 0,0009$) [9].

В более позднем исследовании ученые также показали взаимосвязь визуализационных особенностей глиобластом и прогноза течения заболевания. В когорте из 78 пациентов базы данных «Атлас Ракового Генома» характеристики опухолей были соотнесены с возрастом пациентов и шкалой Карновского (Karnofsky performance status — KPS) с целью создания простой в использовании трехступенчатой системы оценки VAK (Volume–Age (объем опухоли — возраст пациента), KPS), с по-

мощью которой возможно прогнозировать исходы заболевания (табл. 1).

Затем исследователи продемонстрировали, что с помощью такой оценки можно достоверно ($p = 0,007$) разделить пациентов на 2 группы: с высокой выживаемостью и специфической генетической сигнатурой — VAK-A (благоприятный прогноз, активированный TP53), и VAK-B — неблагоприятный прогноз, TP53 инактивирован. Дополнительно было показано, что такие характеристики опухоли, как участки некроза и накопления контрастного препарата, являлись более значимыми предикторами выживаемости, нежели объем перитуморальных зон гиперинтенсивности на T2/T2-FLAIR [4]. Аналогичная тенденция была продемонстрирована К. М. Naeini и коллегами (2013) [10]. Авторы сопоставили визуализационные характеристики с молекулярными подтипами глиом высокой степени злокачественности, предложенными Н. S. Phillips и др. (2006) [11]. В результате мезенхимальный подтип характеризовался статистически более высокими объемами некроза ($p = 0,0071$) и зон накопления контрастного препарата ($p = 0,0014$), по сравнению с пронеуральным и пролиферативным подтипами. Однако не было статистически значимой корреляции между молекулярным подтипом и объемом перитуморальной гиперинтенсивности на T2/T2-FLAIR ($p = 0,4869$). Точность идентификации мезенхимального подтипа на основании оценки объема участков контрастного усиления составила 78 %, некроза — 73 %; комбинирование этих двух показателей не привело к улучшению прогностической способности. Также в данном исследовании были предложены количественные значения объемов зон контрастного усиления ($> 33 \text{ см}^3$) и некроза ($> 1,5 \text{ см}^3$) для идентификации мезенхимального подтипа опухоли. Чувствительность/специфичность — 83/68 % и 46/91 % соответственно, в комбинации — 80/64 %.

Конкретные геномные и эпигенетические события свидетельствуют о предрасположенности к определенной локализации опухолей в головном мозге [10]. Например, в большом когортном исследовании ($n = 507$) больных с глиобластомами, не прошедших лечение, В. М. Ellingson и соавторы (2013) обнаружили, что у пациентов с метилированным промотором O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы (O-6-Methylguanine-DNA-methyltransferase (MGMT) — ген, кодирующий фермент репарации ДНК) преобладающая локализация опухоли — правая височная доля; лучшая выживаемость регистрировалась у тех пациентов с метилированным промотором MGMT, которые получали алкилирующие агенты, такие

как темозоломид. Глиобластомы с метилированным промотором MGMT, амплификацией EGFR и мутациями EGFRvIII, как правило, возникали в левой височной доле (рис. 1). Объемы участков контрастного усиления и гиперинтенсивности на T2/T2-FLAIR были меньше при глиобlastомах, характеризовавшихся наличием метилированного промотора MGMT, по сравнению с неметилированными опухолями. Большинство IDH1-мутантных и PTEN-интактных опухолей локализовалось в лобной доле; при исследовании глиобlastом с IDH1 дикого типа были выявлены большие объемы зон контрастного усиления, но без существенной разницы в объемах перитуморальной гиперинтенсивности на T2/T2-FLAIR [12, 13].

M. Aghi и коллеги (2005) исследовали связь различных характеристик МР-визуализации опухолей, таких как отношение объема гиперинтенсивной зоны на T2 к объему участка, накапливающего контрастный препарат, на T1 (T2/T1), процент некротического компонента в структуре образования и коэффициент резкости границ (border sharpness coefficient — BSC) опухолей на изображениях, взвешенных по T1 и T2, при прогнозировании амплификации EGFR у пациентов с глиобlastомами. Было обнаружено, что опухоли с $T2/T1 > 7,2$ и $T2 \text{ BSC} < 30,8$ характеризуются наличием амплификации EGFR [14].

W. B. Pore и соавторы (2008) продемонстрировали, что у пациентов с глиобlastомами, полностью и частично накапливающими контрастный

препарат, наблюдалась дифференциальная экспрессия генов. Исследователи обнаружили дифференциальную сверхэкспрессию 8 генов (BCAN, ASSCL1, OLIG2, белок плотного соединения-2, астроактин-2, Patched homolog, ушерин 1C, ID4) у больных с опухолями, частично накапливающими контрастный препарат. У пациентов с глиобlastомами, полностью накапливающими контрастный препарат, была выявлена сверхэкспрессия 71 гена, часть из которых участвует в индукции гипоксии-ангиогенеза-отека, включая такой сигнальный путь, как VEGF [15].

M. Diehn и коллеги (2008) обнаружили, что гены, имеющие отношение к ангиогенезу и гипоксии, были ассоциированы с опухолями, накапливающими контрастный препарат, а гены, участвующие в пролиферации и прогрессии клеточного цикла, — с масс-эффектом. Сверхэкспрессия EGFR наблюдалась при высоком соотношении объемов накапливающего контрастный препарат участка опухоли и некроза [16].

R. R. Colen с соавторами (2014) продемонстрировал, что наличие признаков инвазии, определяемых набором Visually Accessible Rembrandt Images (VASARI — система, предназначенная для последовательного описания gliом с использованием определенных функций визуализации и вокабуляра), ассоциировалось с плохой выживаемостью. В исследование было включено 104 пациента с глиобlastомами, не получавших лечения. Они были разделены на 2 группы по признаку нали-

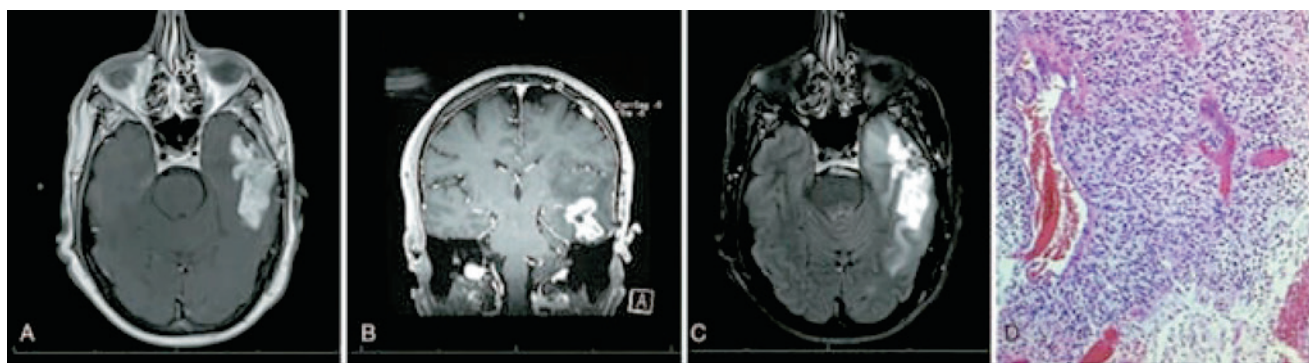


Рис. 1. МРТ пациента 60 лет с поражением левой височной доли.

Аксиальное (а) и корональное (б) постконтрастные T1-взвешенные изображения: глиобlastома накапливает контрастный препарат. T2-FLAIR: новообразование окружено зоной сигнала высокой интенсивности (с). Окраска опухоли гематоксилин-эозином соответствовала глиобlastоме (д). Дальнейшее генетическое исследование показало метилирование промотора MGMT и амплификацию EGFR

Figure 1. MRI of a 60-year-old patient with lesions in the left temporal lobe.

Axial (a) and coronal (b) post-contrast T1-weighted images: glioblastoma accumulates contrast agent. T2-FLAIR: The neoplasm is surrounded by a zone of high signal intensity (c). Tumor staining with hematoxylin-eosin was consistent with glioblastoma (d). Further genetic testing showed MGMT promoter methylation and EGFR amplification

чия инвазивных признаков (класс А) и полного их отсутствия или наличия только одного (класс В). У пациентов класса А с различными признаками инвазии, такими как вовлечение глубокого белого вещества, контрастируемая опухоль, пересекающая срединную линию, и вовлечение эпандимы, регистрировался низкий уровень общей выживаемости, по сравнению с пациентами класса В. Митохондриальная дисфункция (активация онкогена MYC и ингибирование NFKBIA) оказалась наиболее важной генной сигнатурой у пациентов класса А. Предполагается потенциальная эффективность терапии, направленной на устранение митохондриальной дисфункции, у пациентов с глиобластомами, характеризующимися визуализационными признаками инвазии [6].

Недавнее комплексное многоцентровое исследование продемонстрировало возможность прогнозирования общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования с помощью методик нейровизуализации. Была введена концепция пороговых значений, основанная на объемах опухолей и их фенотипах. Пациенты с объемом образования $< 35\,000\text{ мм}^3$ или объемом отека/инвазии $< 85\,000\text{ мм}^3$ демонстрировали лучшую общую выживаемость (14,3 мес. против 8,4 мес. ($p = 0,013$) и 14,2 мес. против 9,7 мес. ($p = 0,019$) соответственно). Пациенты с объемом контрастируемого участка опухоли $\geq 24\,840\text{ мм}^3$ имели худшую выживаемость без прогрессирования; опухоли с областями контрастного усиления $< 24\%$ были ассоциированы с лучшей общей выживаемостью ($p = 0,038$) и выживаемостью без прогрессирования ($p = 0,0385$). Было обнаружено, что отсутствие распространения опухоли за срединную линию, вкупе с наличием сателлитных поражений, связано с низкой выживаемостью без прогрессирования, в то время как низкая общая выживаемость наблюдалась у пациентов с глиобластомами в лобной, теменной и височной долях, а также с мультифокальными/мультицентрическими опухолями. Примечательно, что некроз не являлся прогностическим маркером [17]. Это может быть объяснено результатами другого исследования, в ходе которого не была зарегистрирована достоверная разница в выживаемости между пациентами с большими и малыми объемами некроза в структуре опухолей, выявляемыми при МРТ. Однако, при стратификации пациентов по полу, женщины с малыми объемами некроза опухоли имели статистически значимо более высокую выживаемость по сравнению с женщинами с большими объемами некроза. В свою очередь между мужчинами с высокими и низкими объемами некроза достоверной разницы в выживаемости

не было. Следует отметить, что в целом объемы некротического поражения в структуре опухолей у мужчин были значительно выше, чем у пациентов женского пола. Используя анализ нейронных сетей и факторов транскрипции, исследователи показали, что гибель клеток у мужчин связана с активностью TP53 (апоптотический путь), в то время как MYC наблюдался у пациентов женского пола. Таким образом, предполагалось наличие зависящего от пола молекулярного механизма гибели клеток при глиобластомах, который может объяснять разницу в выживаемости [5].

Важной ролью, которую играет визуализация в целом и МРТ в частности, является мониторинг терапевтического эффекта. Традиционно он основан на оценке степени регресса опухоли, что привело к появлению различных критериев ответа на терапию, основанных на размерах опухоли, измеренных с помощью рутинной МРТ [18]. Однако анализ ответа на лечение представляет собой довольно сложный процесс, так как в некоторых случаях имеет место имитация рецидива опухоли [19]. С помощью ряда современных методик МРТ могут быть получены метаболические, сосудистые и диффузионные визуализационные профили, что может способствовать более эффективному контролю лечения [20]. Этот комплексный функциональный портрет опухолей *in vivo* является еще одним «окном» в биологию злокачественных новообразований головного мозга [21].

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия как метод прогнозирования IDH-статуса

Повторяющиеся IDH-мутации определяют подтип глиобластом, от которого в свою очередь зависит течение заболевания и терапевтический ответ [22, 23]. В нативной форме белки IDH катализируют превращение изоцитрата в альфа-кетоглутарат. Онкогенные мутации инактивируют этот процесс и запускают продуцирование 2-гидроксиглутарата (2-Hydroxyglutarate — 2HG) [24]. Высокие уровни 2HG в свою очередь индуцируют глобальное метилирование генома, приводящее к изменению экспрессии генов и фенотипа опухоли [25]. Ввиду различий в эффективности медицинского вмешательства по отношению к глиобластомам с IDH-мутациями и их аналогам дикого типа, существует большой интерес к визуализационным признакам, благодаря которым возможно их дифференцировать, — в частности, путем прямого выявления 2HG с помощью МРС [26, 27].

Одним из основных преимуществ данной методики является возможность неинвазивного пре-

дооперационного прогнозирования IDH-статуса. Однако имеет место и целый ряд недостатков, к которым прежде всего относятся неизбежное увеличение времени сканирования, необходимость внедрения специальных протоколов, методов интерпретации и большого объема дополнительных технических компетенций, которые зачастую могут быть недоступны, неотъемлемый риск ошибки выборки, а также недостаточная чувствительность и специфичность. Данные литературы неоднозначны, в особенности это касается исследований пациентов с глиомами низкой степени злокачественности. Показаны существенные различия в прогностических значениях как для глиобластом, так и для глиом низкой степени злокачественности. Это, наряду с широкими доверительными интервалами чувствительности и специфичности, ставит под сомнение потенциальную пользу выявления 2HG в рутинной клинической практике. Относительно небольшое число пациентов в исследованиях в сочетании со значительной неоднородностью методологии затрудняет поиск оптимального подхода к определению 2HG.

МР-спектр может быть получен двумя различными спектроскопическими методами, которые отличаются в зависимости от измеряемого объема выборки: вокселя или интересующего объема (Volume of interest — VOI). Спектроскопия с одним вокселем (Single voxel spectroscopy) использует один четко определенный элемент объема кубической формы (воксель), который должен быть отобран при МРС, а мультивоксельная спектроскопия позволяет получить несколько МР-спектров одновременно из нескольких смежных пространственных областей. Различия в методах и импульсных последовательностях могут исказить количественный анализ 2HG и способствовать ошибкам выборки [28]. Например, в одном из исследований сообщалось о локализации вокселей на постконтрастных изображениях, однако известно, что некоторые низкоккачественные глиомы не накапливают контрастный препарат.

Не было никаких серьезных различий между результатами исследований, в которых использовалась одновоксельная МРС, по сравнению с теми, где применялось картирование областей мозга мультивоксельным объемом.

Могут быть актуальны новые импульсные последовательности МРС, например, sLASER, которая, в отличие от PRESS, не подвержена ошибкам локализации при одновоксельной МРС в условиях незначительных метаболических изменений [29].

2HG влияет на репарацию ДНК, клеточный метаболизм и окислительно-восстановительные ре-

акции, что в результате провоцирует канцерогенез [30]. С помощью МРС возможно неинвазивное обнаружение пика 2HG при 2,25 ppm. Исследования, прогнозирующие IDH-статус таким образом, дают многообещающие результаты. Метаанализ, проведенный С. Н. Suh и коллегами в 2018 году, показал, что для глиом в целом показатель специфичности составил 91 %, а чувствительности — 95 % [31]. Проведя стратификацию по степени злокачественности, А. Bhandari и соавторы (2021) в своем метаанализе продемонстрировали высокую гетерогенность у пациентов с глиомами низкой степени злокачественности, что свидетельствует о необходимости дальнейших исследований. Ученые обнаружили, что при выявлении 2HG с помощью МРС у пациентов с глиобластомами показатели специфичности были выше, чем чувствительности, в то время как в случае с низкоккачественными глиомами, наоборот, чувствительность была выше, чем специфичность [32]. Следует принимать это во внимание при использовании МРС для определения 2HG в клинической практике, особенно учитывая большие различия в вероятности наличия IDH-мутаций между глиобластомами и глиомами низкой степени злокачественности [29, 33]. Стоит отметить, что, в соответствии с классификацией ВОЗ первичных опухолей ЦНС 2016 года, одного IDH-статуса для характеристики низкоккачественных глиом недостаточно (если только опухоль не IDH — дикого типа) — также необходимы данные о статусе 1p19q [34]. Таким образом, при использовании методики выявления 2HG с помощью МРС более важным представляется иметь возможность уверенно исключить IDH-мутации в глиомах низкой степени злокачественности, чем спрогнозировать их наличие.

Однако, как уже было сказано, такой подход имеет ряд ограничений. Более того, на настоящий момент многие оптимальные методики (например, 3T- и 7T-спектроскопия, параметризация МР-последовательностей и т. д.) остаются областью активных исследований. В этом контексте были проанализированы МР-характеристики, доступные при рутинной медицинской визуализации.

Альтернативные возможности прогнозирования IDH-статуса

Используя стандартные для визуализации опухолей головного мозга МР-последовательности (T1, T1 с контрастным усилением и T2), Z.-C. Li и соавторы (2018) получили 1614 изображений 225 пациентов с глиобластомой [35]. Среди различных методик лучше всего для распознавания опухолей с IDH-мутациями подошли те, с помощью которых возможно идентифицировать перитуморальный

отек с использованием кривых «точности-отзыва» (PRC — Precision-Recall Curve — суммирует компромисс между истинной положительной скоростью и положительным прогностическим значением для прогнозирующей модели, использующей различные пороги вероятности [36]). Иными словами, размеры матрицы зон серого вещества, которая и создает эти «зоны» на основе количества вокселей, имеющих интенсивность серого вещества, предоставляют множество характеристик, применяемых для успешного прогнозирования IDH-статуса. С их использованием был разработан так называемый алгоритм случайного леса, точность которого достигла 96 % (площадь под кривой ошибок: 0,9). В других исследованиях сообщалось об аналогичной эффективности обнаружения глиом с IDH-мутациями с применением стандартных импульсных последовательностей [37–40].

В ряде случаев использовалась визуализация МР-перфузии, взвешенной по магнитной восприимчивости с динамическим контрастным усилением (МВДКУ-МРТ) (Dynamic susceptibility contrast (DSC) magnetic resonance perfusion imaging). С. Sudre и коллеги (2020) изучили данные 333 пациентов из 6 центров, которым была проведена МВДКУ-МРТ, и извлекли 29 рентгенологических признаков из карт относительного церебрального объема крови (Relative cerebral blood volume — rCBV). Отношение площади поверхности опухоли к ее объему и значения rCBV были значительно снижены в IDH-мутантных опухолях. Используя полученные данные, алгоритм случайного леса спрогнозировал IDH-статус со специфичностью 77 % и чувствительностью 65 % [41]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, где авторы отметили, что глиомы с IDH-мутациями демонстрировали более низкие значения rCBV по сравнению с их аналогами дикого типа. Для показателей относительного объема церебральной крови использовалась гистограмма, в которой каждое увеличение на единицу было связано со снижением вероятности IDH-мутации. Положительные и отрицательные прогностические значения этого метода составили 89 % и 78 % соответственно [42]. Также были исследованы и другие методы оценки перфузии в качестве средства обнаружения IDH-мутаций — они показали сопоставимые результаты по сравнению с МВДКУ-МРТ [43, 44].

Радиомические исследования с использованием диффузионно-взвешенной МРТ предполагают высокую эффективность карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) для обнаружения IDH-мутаций. Так, в исследовании D. Alis и коллег (2020) характеристики глиом высокой степени злокаче-

ственности 142 пациентов извлекались из постконтрастных T1-ВИ, а также T2-ВИ, T2-FLAIR и ИКД-карт. Алгоритм случайного леса, включавший данные, полученные на основе этих изображений, достиг диагностической точности 82,2 % в независимых когортах. В данном анализе оценивались куртозис и асимметрия. (Куртозис, эксцесс или коэффициент островершинности — мера остроты пика распределения значений (в данном случае — значений интенсивности изображений) на гистограмме; другими словами, характеристика высоты графика. Асимметрия в свою очередь отражает меру «скошенности» графика влево или вправо.) Они сыграли значительную роль в определении IDH-статуса [45]. Аналогичные результаты были получены в радиомических исследованиях с использованием других форм диффузионной МРТ, включая диффузионно-куртозисную (Diffusion kurtosis imaging — DKI). Машина опорных векторов (Support vector machine — SVM), обученная текстурным особенностям диффузионно-куртозисной МРТ, достигла точности 81 % при обнаружении IDH-мутаций в глиомах [46–48]. Эти результаты свидетельствуют о том, что одной диффузионной визуализации недостаточно для обнаружения IDH-мутаций в клинических условиях.

В последнее время все чаще появляются сообщения о действенных методах обнаружения IDH-мутаций, однако их фактическая клиническая эффективность варьируется [49]. Таким образом, для глиом II и III степени злокачественности, в которых IDH-мутации представлены в большей мере, производительность разрабатываемых методов их обнаружения может быть достаточной для клинического применения. С другой стороны, при глиомах — наиболее часто встречаемой форме глиом — распространенность IDH-мутаций ниже 10 % [22]. Следовательно, прежде чем рассматривать клиническое применение методик выявления IDH-мутаций в популяции, необходим осязаемый прогресс, подтвержденный с помощью чувствительной к вышеописанному дисбалансу кривой «точности-отзыва» [50].

Глобально эффективность обнаружения IDH-мутаций может быть улучшена с помощью создания многопараметрических моделей, включающих в себя признаки, извлеченные из различных методов визуализации, в том числе — из вышеупомянутых МР-последовательностей и данных позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [51–53]. Однако количество методов, которые могут быть применены во время рутинной диагностики глиом, ограничивается их доступностью и особенностями рабочего процесса на местах [50, 54].

Заключение

Таким образом, в данном обзоре рассматриваются текущие стратегии в области радиомики и радиогеномики глиобластом и их применение в нейроонкологии. На сегодняшний день невозможно окончательно заключить, какие визуализационные признаки наиболее важны для прогнозирования выживаемости, а оптимальный метод их идентификации, вероятно, потребует интеграции множества информативных функций визуализации. Инструменты машинного обучения доступны для определения относительной важности каждого прогностического фактора, что является одним из направлений будущих исследований [50].

Важно отметить, что потенциал радиомики и радиогеномики не ограничивается прогнозированием выживаемости пациентов. Он также включает в себя дифференциальную диагностику глиобластом, определение степеней злокачественности, идентификацию мутаций и амплификаций, выявление опухолевой прогрессии, псевдопрогрессии и т. д. [55–59]. В этом контексте радиомика обладает огромным потенциалом, расширяя наше понимание физиологии опухолей головного мозга *in vivo* — в том виде, в каком они существуют у пациента, — и предлагая новые возможности оптимизации медицинской помощи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Thrall JH. Moreton Lecture: Imaging in the Age of Precision Medicine. *J Am Coll Radiol*. 2015; 12(10):1106–1111. DOI: 10.1016/j.jacr.2015.06.003.
2. Sun X, Gierach GL, Sandhu R, et al. Relationship of mammographic density and gene expression: analysis of normal breast tissue surrounding breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2013; 19(18):4972–4982. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0029.
3. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, et al. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J Neurosurg*. 1987; 66(6):865–874. DOI: 10.3171/jns.1987.66.6.0865.
4. Zinn PO, Sathyan P, Mahajan B, et al. A novel volume-age-KPS (VAK) glioblastoma classification identifies a prognostic cognate microRNA-gene signature. *PLoS One*. 2012; 7(8):e41522. DOI: 10.1371/journal.pone.0041522.
5. Colen RR, Wang J, Singh SK, et al. Glioblastoma: imaging genomic mapping reveals sex-specific oncogenic associations of cell death. *Radiology*. 2015; 275(1):215–227. DOI: 10.1148/radiol.14141800.
6. Colen RR, Vangel M, Wang J, et al. Imaging genomic mapping of an invasive MRI phenotype predicts patient outcome and metabolic dysfunction: a TCGA glioma

phenotype research group project. *BMC Med Genomics*. 2014; 7:30. DOI: 10.1186/1755-8794-7-30.

7. Gillies RJ, Kinahan PE, Hricak H. Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data. *Radiology*. 2016; 278(2):563–77. DOI: 10.1148/radiol.2015151169.

8. Osborn AG, Salzman KL, Jhaveri MD, et al. *Diagnostic Imaging: Brain*. Philadelphia. PA. USA: Elsevier Health Sciences, 2015. p.1300

9. Zinn PO, Mahajan B, Sathyan P, et al. Radiogenomic mapping of edema/cellular invasion MRI-phenotypes in glioblastoma multiforme. *PLoS One*. 2011; 6(10):e25451. DOI: 10.1371/journal.pone.0025451.

10. Naeini KM, Pope WB, Cloughesy TF, et al. Identifying the mesenchymal molecular subtype of glioblastoma using quantitative volumetric analysis of anatomic magnetic resonance images. *Neuro Oncol*. 2013; 15(5):626–634. DOI: 10.1093/neuonc/not008.

11. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006; 9(3):157–573. DOI: 10.1016/j.ccr.2006.02.019.

12. Ellingson BM, Lai A, Harris RJ, et al. Probabilistic radiographic atlas of glioblastoma phenotypes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013; 34(3):533–540. DOI: 10.3174/ajnr.A3253.

13. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10):997–1003. DOI: 10.1056/NEJMoa043331.

14. Aghi M, Gaviani P, Henson JW, et al. Magnetic resonance imaging characteristics predict epidermal growth factor receptor amplification status in glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(24 Pt 1):8600–8605. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0713.

15. Pope WB, Chen JH, Dong J, et al. Relationship between gene expression and enhancement in glioblastoma multiforme: exploratory DNA microarray analysis. *Radiology*. 2008; 249(1):268–277. DOI: 10.1148/radiol.2491072000.

16. Diehn M, Nardini C, Wang DS, et al. Identification of noninvasive imaging surrogates for brain tumor gene-expression modules. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(13):5213–8. DOI: 10.1073/pnas.0801279105.

17. Wangaryattawanich P, Hatami M, Wang J, et al. Multicenter imaging outcomes study of The Cancer Genome Atlas glioblastoma patient cohort: imaging predictors of overall and progression-free survival. *Neuro Oncol*. 2015; 17(11):1525–1537. DOI: 10.1093/neuonc/nov117.

18. Barajas RF Jr, Phillips JJ, Parvataneni R, et al. Regional variation in histopathologic features of tumor specimens from treatment-naïve glioblastoma correlates with anatomic and physiologic MR Imaging. *Neuro Oncol*. 2012; 14(7):942–954. DOI: 10.1093/neuonc/nos128.

19. Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clin Cancer Res*. 2009; 15(23):7116–7118. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376.

20. Andronesi OC, Loebel F, Bogner W, et al. Treatment Response Assessment in IDH-Mutant Glioma Patients by Noninvasive 3D Functional Spectroscopic Mapping of 2-Hydroxyglutarate. *Clin Cancer Res*. 2016; 22(7):1632–1641. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0656.

21. Elshafeey N, Hassan I, Zinn PO, Colen RR. From K-space to Nucleotide: Insights Into the Radiogenomics of

- Brain Tumors. *Top Magn Reson Imaging*. 2017; 26(1):33–41. DOI: 10.1097/RMR.0000000000000114.
22. Yan H, Parsons DW, Jin G, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009; 360(8):765–773. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710.
23. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RG, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015; 372(26):2481–2498. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121.
24. Reitman ZJ, Yan H. Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst*. 2010; 102(13):932–941. DOI: 10.1093/jnci/djq187.
25. Bleda R, Vasudevaraja V, Patel S, et al. Functional and topographic effects on DNA methylation in IDH1/2 mutant cancers. *Sci Rep*. 2019; 9(1):16830. DOI: 10.1038/s41598-019-53262-7.
26. Chaddad A, Kucharczyk MJ, Daniel P, et al. Radiomics in Glioblastoma: Current Status and Challenges Facing Clinical Implementation. *Front Oncol*. 2019; 9:374. DOI: 10.3389/fonc.2019.00374.
27. Tateishi K, Wakimoto H, Cahill DP. IDH1 Mutation and World Health Organization 2016 Diagnostic Criteria for Adult Diffuse Gliomas: Advances in Surgical Strategy. *Neurosurgery*. 2017; 64(CN_suppl_1):134–138. DOI: 10.1093/neuros/nyx247.
28. Tyurina A. 3D proton magnetic resonance spectroscopy in the diagnosis of brain glial tumors. Moscow, 2019. In Russian [Тюрина А.Н. 3D протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике глиальных опухолей головного мозга (диссертация). Москва, 2019].
29. Öz G, Deelchand DK, Wijnen JP, et al. Advanced single voxel ¹H magnetic resonance spectroscopy techniques in humans: Experts' consensus recommendations. *NMR Biomed*. 2020; e4236. DOI: 10.1002/nbm.4236.
30. Andronesi OC. Precision oncology in the era of radiogenomics: the case of D-2HG as an imaging biomarker for mutant IDH gliomas. *Neuro Oncol*. 2018; 20(7):865–867. DOI: 10.1093/neuonc/noy085.
31. Suh CH, Kim HS, Jung SC, et al. 2-Hydroxyglutarate MR spectroscopy for prediction of isocitrate dehydrogenase mutant glioma: a systemic review and meta-analysis using individual patient data. *Neuro Oncol*. 2018; 20(12):1573–1583. DOI: 10.1093/neuonc/noy113.
32. Bhandari A, Sharma C, Ibrahim M, et al. The role of 2-hydroxyglutarate magnetic resonance spectroscopy for the determination of isocitrate dehydrogenase status in lower grade gliomas versus glioblastoma: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Neuroradiology*. 2021; 63(11):1823–1830. DOI: 10.1007/s00234-021-02702-1.
33. Lasocki A, Rosenthal MA, Roberts-Thomson SJ, et al. Neuro-Oncology and Radiogenomics: Time to Integrate? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020; 41(11):1982–1988. DOI: 10.3174/ajnr.A6769.
34. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016; 131(6):803–820. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1.
35. Li ZC, Bai H, Sun Q, et al. Multiregional radiomics profiling from multiparametric MRI: Identifying an imaging predictor of IDH1 mutation status in glioblastoma. *Cancer Med*. 2018; 7(12):5999–6009. DOI: 10.1002/cam4.1863.
36. Brownlee J. How to use ROC curves and precision-recall curves for classification in Python. *Machine learning mastery*. 2018. <https://machinelearningmastery.com/roc-curves-and-precision-recall-curves-for-classification-in-python/> (January 2021).
37. Kesler SR, Harrison RA, Petersen ML, et al. Pre-surgical connectome features predict IDH status in diffuse gliomas. *Oncotarget*. 2019; 10(60):6484–6493. DOI: 10.18632/oncotarget.27301.
38. Han L, Wang S, Miao Y, et al. MRI texture analysis based on 3D tumor measurement reflects the IDH1 mutations in gliomas — A preliminary study. *Eur J Radiol*. 2019; 112:169–179. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.01.025.
39. Lewis MA, Ganeshan B, Barnes A, et al. Filtration-histogram based magnetic resonance texture analysis (MRTA) for glioma IDH and 1p19q genotyping. *Eur J Radiol*. 2019; 113:116–123. DOI: 10.1016/j.ejrad.2019.02.014.
40. Yu J, Shi Z, Lian Y, et al. Noninvasive IDH1 mutation estimation based on a quantitative radiomics approach for grade II glioma. *Eur Radiol*. 2017; 27(8):3509–3522. DOI: 10.1007/s00330-016-4653-3.
41. Sudre CH, Panovska-Griffiths J, Sanverdi E, et al. Machine learning assisted DSC-MRI radiomics as a tool for glioma classification by grade and mutation status. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020; 20(1):149. DOI: 10.1186/s12911-020-01163-5.
42. Kickingeder P, Sahm F, Radbruch A, et al. IDH mutation status is associated with a distinct hypoxia/angiogenesis transcriptome signature which is non-invasively predictable with rCBV imaging in human glioma. *Sci Rep*. 2015; 5:16238. DOI: 10.1038/srep16238.
43. Brendle C, Hempel JM, Schittenhelm J, et al. Glioma Grading and Determination of IDH Mutation Status and ATRX loss by DCE and ASL Perfusion. *Clin Neuroradiol*. 2018; 28(3):421–428. DOI: 10.1007/s00062-017-0590-z.
44. Lu HT, Xing W, Zhang YW, et al. The value of DCE-MRI in predicting IDH gene mutation of high-grade gliomas. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019; 99(39):3105–3109. In Chinese. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.39.013.
45. Alis D, Bagcilar O, Senli YD, et al. Machine learning-based quantitative texture analysis of conventional MRI combined with ADC maps for assessment of IDH1 mutation in high-grade gliomas. *Jpn J Radiol*. 2020; 38(2):135–143. DOI: 10.1007/s11604-019-00902-7.
46. Bisdas S, Shen H, Thust S, et al. Texture analysis and support vector machine-assisted diffusional kurtosis imaging may allow in vivo gliomas grading and IDH-mutation status prediction: a preliminary study. *Sci Rep*. 2018; 8(1):6108. DOI: 10.1038/s41598-018-24438-4.
47. Abdalla G, Mancini L, Sanverdi SE, et al. Diffusion kurtosis imaging identifies the IDH-mutation status of gliomas. *Neuro Oncol*. 2018; 20(Suppl 5):v351. DOI: 10.1093/neuonc/noy129.031.
48. Zhao J, Wang YL, Li XB, et al. Comparative analysis of the diffusion kurtosis imaging and diffusion tensor imaging in grading gliomas, predicting tumour cell proliferation and IDH-1 gene mutation status. *J Neurooncol*. 2019; 141(1):195–203. DOI: 10.1007/s11060-018-03025-7.
49. Zhao J, Huang Y, Song Y, et al. Diagnostic accuracy and potential covariates for machine learning to identify IDH mutations in glioma patients: evidence from a meta-analysis. *Eur Radiol*. 2020; 30(8):4664–4674. DOI: 10.1007/s00330-020-06717-9

50. Taha B, Boley D, Sun J, et al. State of Radiomics in Glioblastoma. *Neurosurgery*. 2021; 89(2):177–184. DOI: 10.1093/neuros/nyab124.
51. Li L, Mu W, Wang Y, et al. A Non-invasive Radiomic Method Using 18F-FDG PET Predicts Isocitrate Dehydrogenase Genotype and Prognosis in Patients With Glioma. *Front Oncol*. 2019; 9:1183. DOI: 10.3389/fonc.2019.01183.
52. Zhao K, Yu P, Xue Z, et al. 11C-Methionine Integrated PET/MRI-Based Texture Analysis Features May Have a Potential Ability to Distinguish Oligodendroglioma (IDH-Mutant and 1p/19q-Codeleted) From Varied Gliomas. *Acad Radiol*. 2020; 27(7):e159–e167. DOI: 10.1016/j.acra.2019.09.013.
53. Lohmann P, Lerche C, Bauer EK, et al. Predicting IDH genotype in gliomas using FET PET radiomics. *Sci Rep*. 2018; 8(1):13328. DOI: 10.1038/s41598-018-31806-7.
54. Bø HK, Solheim O, Kvistad KA, et al. Intraoperative 3D ultrasound-guided resection of diffuse low-grade gliomas: radiological and clinical results. *J Neurosurg*. 2019; 132(2):518–529. DOI: 10.3171/2018.10.JNS181290.
55. Kim Y, Cho HH, Kim ST, et al. Radiomics features to distinguish glioblastoma from primary central nervous system lymphoma on multi-parametric MRI. *Neuroradiology*. 2018; 60(12):1297–1305. DOI: 10.1007/s00234-018-2091-4.
56. Chen C, Ou X, Wang J, et al. Radiomics-Based Machine Learning in Differentiation Between Glioblastoma and Metastatic Brain Tumors. *Front Oncol*. 2019; 9:806. DOI: 10.3389/fonc.2019.00806.
57. Tian Q, Yan LF, Zhang X, et al. Radiomics strategy for glioma grading using texture features from multiparametric MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2018; 48(6):1518–1528. DOI: 10.1002/jmri.26010.
58. Cho HH, Lee SH, Kim J, et al. Classification of the glioma grading using radiomics analysis. *PeerJ*. 2018; 6:e5982. DOI: 10.7717/peerj.5982.
59. Dong F, Zeng Q, Jiang B, et al. Predicting epidermal growth factor receptor gene amplification status in glioblastoma multiforme by quantitative enhancement and necrosis features deriving from conventional magnetic resonance imaging. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(21):e10833. DOI: 10.1097/MD.00000000000010833.

Информация об авторах:

Маслов Никита Евгеньевич, ординатор кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, Институт медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

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

Ефимцев Александр Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ведущий научный сотрудник НИЛ лучевой визуализации, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nikita E. Maslov, resident of radiology and medical imaging department, Almazov National Medical Research Centre;

Gennadiy E. Trufanov, MD, PhD, professor, chief researcher of the Radiation Diagnostics Research Department, head of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksandr Yu. Efimtsev, PhD, Associate Professor of Radiation Diagnostics and Medical Imaging Department, leading researcher of Radiation Diagnostics Research Laboratory, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
 ISSN 2410-5155 (Online)
 УДК [616.132-007.64
 +616.126.52]:616-073

ВЫСОКОТОЧНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ СЕГМЕНТАЦИЯ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА И КОРНЯ АОРТЫ

Филиппов А. А., Успенский В. Е., Карев Е. А., Квиндт П. А.,
 Пищугин А. С., Малашичева А. Б., Толпыгин Д. С.,
 Моисеева О. М., Гордеев М. Л.

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

Контактная информация:

Успенский Владимир Евгеньевич,
 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
 Минздрава России,
 ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
 Россия, 197341.
 E-mail: uspenskiyv@yahoo.com

Статья поступила в редакцию 07.01.2022
 и принята к печати 19.04.2022.

Резюме

Актуальность. Клапаносберегающее протезирование корня аорты с реимплантацией аортального клапана — активно развивающийся метод лечения аневризмы восходящей аорты. Улучшение результатов этого метода неразрывно связано с пониманием связей исходных функциональных и планиметрических характеристик клапанно-аортального комплекса, технических аспектов процедуры реимплантации и полученных результатов. **Цель.** Поиск и анализ ранее малоизученных факторов — планиметрических характеристик аортального клапана и корня аорты. **Материалы и методы.** Высокоточная оценка планиметрии аортальных створок требует прецизионных методов визуализации и последующих построений виртуальных трехмерных реконструкций. Создание высокоточных реконструкций стало возможно благодаря внедрению в клиническую практику специализированных сред автоматизированного проектирования. В связи с технической сложностью ни один из известных методов ранее не использовался для точного измерения всех структур корня аорты у большой группы пациентов. Нерешенными задачами остаются упрощение, ускорение построения реконструкции, а также масштабирование этой методики. **Результаты.** Основным итогом данной работы стало создание алгоритма сегментации корня аорты и построения высокоточной трехмерной реконструкции аортального клапана, а также практическая реализация алгоритма определения основных его планиметрических параметров с возможностью масштабирования на большую группу пациентов. **Заключение.** Метод позволяет построить высокоточную трехмерную реконструкцию внутренних структур корня аорты в течение нескольких часов и представляет ценность как для определения тактики и технических особенностей оперативного лечения пациента, так и для изучения влияния анатомии корня аорты на развитие рецидива аортальной недостаточности после клапаносберегающей операции.

Ключевые слова: автоматизированное проектирование, алгоритмы, аневризма грудной аорты, аортальный клапан, недостаточность аортального клапана, реимплантация, трехмерная визуализация.

Для цитирования: Филиппов А.А., Успенский В.Е., Карев Е.А., Квиндт П.А., Пищугин А.С., Малашичева А.Б., Толпыгин Д.С., Моисеева О.М., Гордеев М.Л. Высокоточная компьютерная сегментация аортального клапана и корня аорты. Трансляционная медицина. 2022;9(2):81-94. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-81-94

HIGH-PRECISION COMPUTER SEGMENTATION OF THE AORTIC VALVE AND AORTIC ROOT

Alexey A. Filippov, Vladimir E. Uspenskiy, Egor A. Karev,
Pavel A. Kvindt, Alexander S. Pishchugin, Anna B. Malashicheva,
Dmitry S. Tolpygin, Olga M. Moiseeva, Mikhail L. Gordeev

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Vladimir E. Uspenskiy,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: uspenskiyv@yahoo.com

Received 07 January 2022; accepted 19 April 2022.

Abstract

Background. Valve-sparing aortic root replacement with aortic valve reimplantation is a rapidly developing method of treatment of ascending aortic aneurysm. The improvement of the results of this method is inextricably linked with the understanding of the relationships between the initial functional and planimetric characteristics of the valvular-aortic complex, the technical aspects of the reimplantation procedure and the results obtained. **Objective.** To search and analyze previously little-studied factors — the planimetric characteristics of the aortic valve and the aortic root. **Design and methods.** High-precision assessment of the planimetry of the aortic flaps requires precision visualization methods and subsequent creation of virtual three-dimensional models. The creation of high-precision reconstructions became possible due to the introduction of specialized computer-aided design environments into clinical practice. Due to the technical complexity, none of the known methods has previously been used to accurately measure all the structures of the aortic root in a large group of patients. Simplification, acceleration of reconstruction construction, as well as scaling of this technique remain unresolved tasks. **Results.** The main result of this work is the development of an algorithm of segmentation of the aortic root and the construction of a high-precision three-dimensional model of the aortic valve, as well as the practical implementation of an algorithm for determining main planimetric parameters of the aortic root with the possibility of scaling to a large group of patients. **Conclusion.** The method makes it possible to construct a high-precision three-dimensional reconstruction of the internal structures of the aortic root within a few hours and is valuable both for determining the tactics and technical features of surgical treatment of the patient, and for studying the effect of the anatomy of the aortic root on the development of recurrence of aortic insufficiency after valve-sparing surgery.

Key words: algorithms, aortic aneurysm, aortic valve, aortic valve insufficiency, computed-aided design, reimplantation, thoracic, three-dimensional imaging.

For citation: Filippov AA, Uspenskiy VE, Karev EA, Kvindt PA, Pishchugin AS, Malashicheva AB, Tolpygin DS, Moiseeva OM, Gordeev ML. High-precision computer segmentation of the aortic valve and aortic root. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(2):81-94. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-2-81-94

Список сокращений: АВА — аневризма восходящей аорты, АК — аортальный клапан, АН — аортальная недостаточность, ВА — восходящая аорта, ВТЛЖ — выходной тракт левого желудочка, ВТР — виртуальная трехмерная реконструкция, ПО — программное обеспечение, РКТА —

рентгеновская компьютерно-томографическая ангиография, САПР — среды автоматизированного проектирования, СВ — синусы Вальсальвы, СТС — синотубулярное соединение, ФК — фиброзное кольцо, ЭхоКГ — эхокардиография.

Введение

Клапаносохраняющая хирургия аневризмы корня аорты

Аневризма восходящей аорты (АВА) — заболевание, сочетающее в себе малозначимые клинические проявления и высокий риск развития тяжелых, инвалидизирующих и, зачастую, фатальных осложнений — расслоения и разрыва аорты. По данным разных авторов, ежегодно вновь выявляется 60–100 случаев аневризмы грудной аорты на 1 млн населения, причем отмечается прогрессирующий рост заболеваемости [1–3]. Главной задачей хирургического лечения аневризмы аорты является предотвращение ее расслоения и/или разрыва. Показания к хирургической коррекции складываются из значения максимального диаметра восходящей аорты (ВА) и дополнительных факторов: наличия тяжелой аортальной недостаточности (АН), тяжелой митральной недостаточности, признаков дисплазии соединительной ткани, подтвержденных мутаций генов *TGFBR1/R2*, а также других факторов риска неблагоприятных событий, ассоциированных с аортой (неконтролируемая артериальная гипертензия, скорость расширения аорты $> 3,0$ мм/год, семейный анамнез аневризм, расслоений аорты и/или внезапных смертей, личный анамнез расслоений любых артерий, планируемая беременность) [4, 5]. В случае локализации аневризматического расширения ВА в ее проксимальной части (зона синусов Вальсальвы (СВ)) в патологический процесс неизбежно вовлекается аортальный клапан (АК), и вмешательство на последнем становится неизбежным компонентом операции протезирования корня аорты [6]. Исторически «золотым стандартом» хирургии корня аорты является операция Bentall-De Bono, заключающаяся в замещении АК, зоны синусов Вальсальвы и прилежащей тубулярной части ВА комбинированным протезом аорты (кондуитом) с закрепленным на нем протезом АК и реимплантации устьев коронарных артерий [7]. Этот метод относительно несложен, накоплен большой опыт его применения, непосредственные и отдаленные результаты хороши [8, 9]. Отрицательными аспектами клапаноуносящих вмешательств, подразумевающих замещение нативного АК механическим протезом, являются необходимость пожизненного приема антикоагулянтов (и, соответственно, постоянного мониторинга показателей свертывающей системы крови), риски тромбэмболических и геморрагических осложнений, вероятность развития септического эндокардита протезированного клапана, существенные ограничения при планировании беременности. Нельзя забывать о риске пациент-протезного несо-

ответствия и необходимости подбора протеза с эффективной площадью открытия, соответствующей конкретному пациенту [10]. В случае использования кондуита с биологическим протезом АК, а также при имплантации других заместителей корня аорты, не имеющих в своем составе механических протезов (протезирование корня аорты гомографтом, операция Ross, операция Ozaki), постоянный прием антикоагулянтов не требуется, однако срок функционирования биопротезов ограничен, имеется риск повторных вмешательств вследствие дегенерации, нарушения функции или аневризматического расширения заместителя [11–14]. Отсутствие оптимального искусственного заместителя корня аорты побудило направить усилия в сторону разработки методик протезирования зоны синусов Вальсальвы с сохранением аортальных створок. Клапаносберегающее вмешательство возможно при наличии неизмененных (мягких, нефиброзированных и некальцинированных) створок и предпочтительно трехстворчатого АК. Оптимальными кандидатами для подобного метода лечения являются больные с АН первого (расширение корня аорты в сочетании с морфологически нормальными створками) и второго (пролапс створок) типов [15, 16]. Одним из давно изучаемых и часто применяющихся видов клапаносберегающего протезирования корня аорты является операция David [17]. Суть операции David заключается в полном иссечении СВ, выкраивании створок АК на комиссурах и замещении корня аорты сосудистым протезом от уровня выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ); створки при этом фиксируются внутри протеза. Отличительной чертой этого подхода является стабилизация корня аорты на всех уровнях — фиброзного кольца (ФК) АК, синусов Вальсальвы, синотубулярного соединения (СТС). Клапаносохраняющая коррекция АН ассоциирована с весьма позитивными результатами, так, в исследовании Price J. и соавторов (2013) 30-дневная летальность составила 0,8 %, а ежегодные уровни тромбэмболических, геморрагических осложнений и эндокардита 1,1 %, 0,23 % и 0,19 %, соответственно [18]. Операция David лишена недостатков традиционных клапаноуносящих методик, однако она технически существенно сложнее, сопряжена с большей длительностью искусственного кровообращения, аноксии миокарда, а также риском рецидива АН [19–22]. Известно несколько неблагоприятных обстоятельств, повышающих вероятность рецидива АН после клапаносохраняющей коррекции: реимплантация двустворчатого АК, дополнительные вмешательства на створках клапана, расположение точки коаптации створок АК сразу

после коррекции ниже уровня ФК АК, однако даже при исключении насколько возможно большего числа этих факторов, прогнозирование длительности нормального функционирования реимплантированного АК представляет непростую задачу [23, 24]. До настоящего времени одним из важнейших критериев выбора размера протеза, расположения створок на этапе их реимплантации, необходимости и вида дополнительных манипуляций на аортальных створках остается фактор, плохо поддающийся изучению и стандартизации, — опыт конкретного хирурга. Улучшение понимания связей исходных функциональных и планиметрических характеристик клапанно-аортального комплекса, технических аспектов процедуры реимплантации АК и полученных результатов ставит задачу выявления ранее не изученных объективных факторов, после установления которых мы сможем прогнозировать результат клапаносберегающей процедуры, улучшить ее стандартизацию, воспроизводимость комплексной процедуры силами «среднего» хирурга и путем воздействий на эти факторы улучшить результаты операций.

Патогенез аортальной недостаточности при аневризме корня аорты

Корень аорты представляет собой сочетание жестких фиброзных (стержневых) и эластичных

оболочечных структур. Первые включают в себя ФК АК, арочные дуги, комиссуральные стержни, обеспечивающие поддержание формы и механическую прочность. В группу вторых входят СВ, створки АК, которые являются демпферами гемодинамических нагрузок (Almoosawy 2020) [25, 26]. У лиц с нормально сформированным трехстворчатым АК имеются достаточно четкие соотношения между диаметрами корня аорты на разных уровнях (рис. 1). Ряд исходных планиметрических характеристик корня аорты и их соотношений являются факторами, играющими роли «первого плана» в сохранении оптимальной функции АК в отдаленном периоде после клапаносохраняющей реконструкции и, соответственно, оказывают непосредственное влияние на этап выполнения оперативного приема [27, 28]. В операционной хирург в подавляющем большинстве случаев имеет дело с патологией, характеризующейся неравномерным расширением ФК АК, СВ и зоны СТС, значительным растяжением створок АК и удлинением его комиссур [29]. Важнейшими линейными планиметрическими характеристиками АК и корня аорты являются диаметр ФК АК, высота зоны коаптации створок АК (cH — *coaptation height*), геометрическая (gH — *geometric height*) и эффективная высота (eH — *effective height*) створок АК, а также диаметр аорты в области синусов

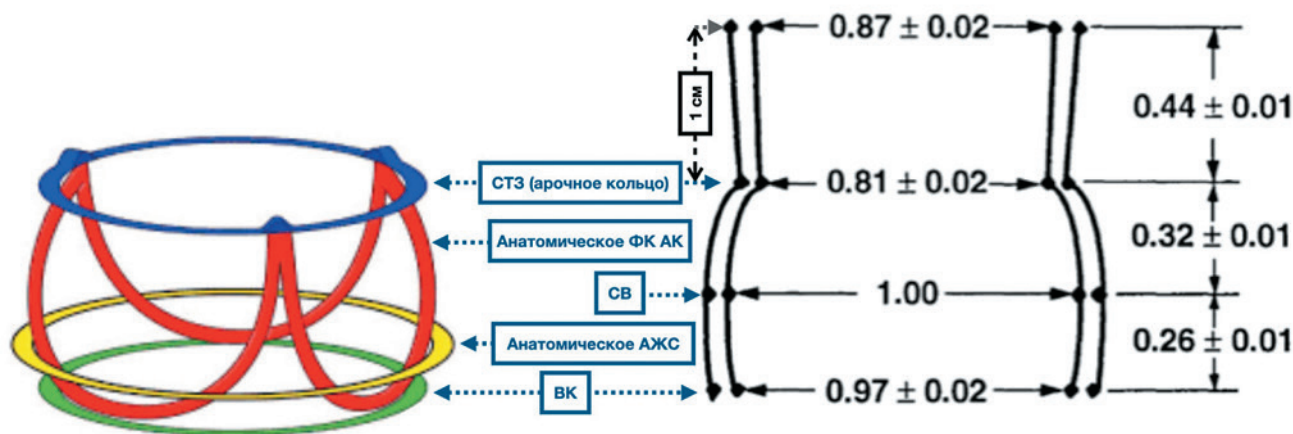


Рис. 1. Жесткие (стержневые) элементы корня аорты и соотношения между его разными отделами (адаптировано из Kunzelman KS, et al. (1994), Anderson RH (2000)) [26, 48].

АЖС — аортожелудочковое соединение, ВК — виртуальное кольцо (уровень нижних краев створок аортального клапана), СВ — синусы Вальсальвы, СТЗ — синотубулярная зона, ФК АК — фиброзное кольцо аортального клапана

Figure 1. Rigid (rod) elements of the aortic root and the relationship between its different sections (adapted from Kunzelman KS, et al. (1994), Anderson RH (2000)) [26, 48]. AVJ — aortoventricular junction, FR AV — fibrous ring of the aortic valve, STZ — sinotubular zone, SV — sinuses of Valsalva, VR — virtual ring (level of the lower edges of the aortic valve cusps)

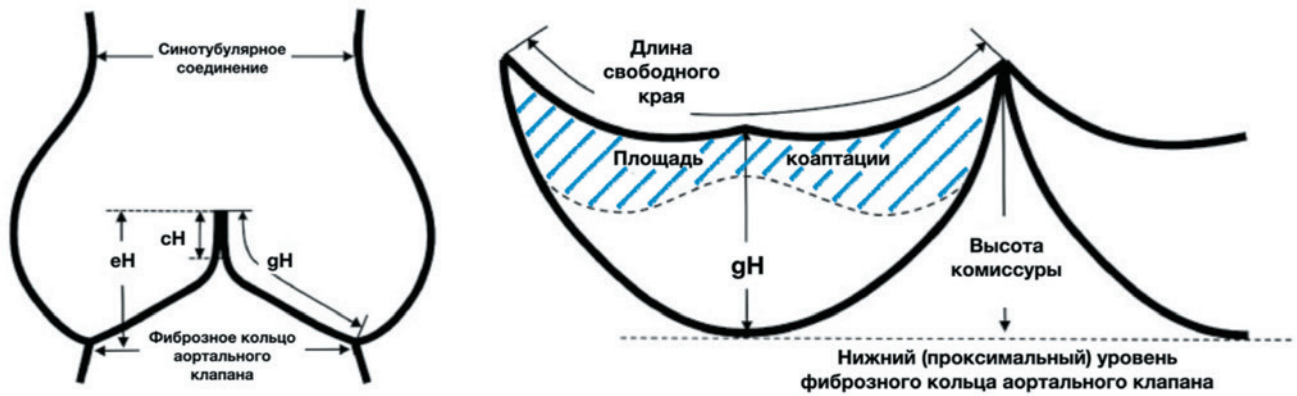


Рис. 2. Планиметрические характеристики аортального клапана (адаптировано из Lansac L, de Kerchove L (2018) [31]). cH — высота коаптации, eH — эффективная высота, gH — геометрическая высота

Figure 2. Planimetric characteristics of the aortic valve (adapted from Lansac L, de Kerchove L (2018) [31]). cH is the coaptation height, eH is the effective height, gH is the geometric height

Вальсальвы и СТС (рис. 2) [30, 31]. Известно, что расширение корня аорты приводит к увеличению диаметра ФК АК, а увеличение размера синотубулярной зоны уменьшает длину и площадь зоны коаптации створок. И то, и другое ведет к смещению створок клапана от центра зоны коаптации в сторону соответствующих синусов и формированию преимущественно центральной регургитации. При этом группа исследователей под руководством Maгом G. и соавторов (2013) отметила особую важность соотношения диаметров СТС и СВ. Было доказано, что увеличение этого соотношения приводит к повышению натяжения створок, уменьшению длины и площади их контакта (зоны коаптации) и, как следствие, к формированию АН [32, 33]. Еще одним значимым планиметрическим параметром является геометрическая высота створок АК. Этот термин был введен в клиническую практику в 2006 году коллективом под руководством Schafers H. J. и коллег (2013) [34]. Геометрическая высота представляет собой максимальную длину дуги (контура) створки АК, проведенной перпендикулярно от максимально удаленной точки свободного края створки в центре зоны коаптации до точки прикрепления створки к ФК. Этот параметр позволяет более точно оценить размеры и избыток/недостаток свободной ткани створки, указывая таким образом на риск возникновения рецидива АН за счет пролапса или рестриктивных изменений створок АК. Также авторы предложили оригинальный инструмент для интраоперационного измерения геометрической высоты АК [35].

Материалы и методы

Визуализация и виртуальные реконструкции корня аорты

У подавляющего большинства пациентов с АВА какая-либо специфическая симптоматика отсутствует. Клинические проявления, как правило, обусловлены параллельно существующими или присоединившимися нарушениями функционирования АК (чаще всего АН). Единственным методом лечения является хирургический, а показания к операции определяются на основании степени расширения аорты и ряда дополнительных критериев, приведенных выше. Следовательно, определяющим моментом в диагностике заболевания аорты и выбора метода лечения является визуализация. Как скрининговые исследования аорты и АК, так и высокоточная оценка планиметрии створок АК, параметров ФК, СВ и СТС требует прецизионных методов визуализации и последующих построений виртуальных трехмерных реконструкций (ВТР). Для решения этой задачи возможностей рутинно используемого в клинической практике программного обеспечения, поставляемого вместе с комплексами для выполнения эхокардиографии (ЭхоКГ) и рентгеновской компьютерно-томографической ангиографии (РКТА) аорты, недостаточно. В зарубежных исследованиях последнего десятилетия для интегральной оценки планиметрических изменений АК и корня аорты до и после оперативного лечения используется построение ВТР, создаваемых на основе данных РКТА [36]. Создание высокоточных реконструкций стало возможно благодаря внедре-

нию в клиническую практику специализированных программ — сред автоматизированного проектирования (САПР). Созданные с помощью САПР реконструкции доступны и наглядно демонстрируют трехмерную конфигурацию всех элементов клапанно-аортального комплекса и позволяют с максимальной высокой точностью определять их планиметрические параметры [37, 38].

В настоящее время в клинической медицине применяются различные типы визуализации, так как каждый конкретный вид или комбинация видов является более подходящей для определенного типа ткани, органа или, в некоторых случаях, определенного варианта заболевания. Физические принципы, лежащие в основе визуализации, определяют способы получения изображений. При рентгеновской компьютерной томографии на основании определения степени ослабления рентгеновских лучей в различных направлениях формируются аксиальные (осевые) изображения, или Пироговские срезы, из которых с использованием математических алгоритмов строятся двумерные и трехмерные реконструкции. Более плотные структуры сильнее ослабляют рентгеновские лучи, что делает их более заметными на результирующем изображении, а метод — более подходящим для визуализации твердых, плотных тканей. При магнитно-резонансной томографии измеряется время спиновой релаксации атомов водорода молекулы воды после воздействия радиочастотных импульсов, а сильное магнитное поле более четко «выделяет» мягкие ткани. При ультразвуковом исследовании измеряется время отражения звука (эхо), создаваемого тканями, на которые фокусируется ультразвуковое излучение. Различные типы тканей по-разному отражают звук и, соответственно, формируют разные изображения. Описанные устройства медицинской визуализации хранят полученные изображения в формате DICOM (Digital Imaging and COmmunication in Medicine — цифровая визуализация и связь в медицине) [39]. DICOM — международный стандартный протокол хранения файлов и передачи по сети медицинских изображений. Этот формат обеспечивает совместимость между медицинским оборудованием и инструментами для визуализации от разных производителей. Благодаря своим характеристикам, совместимости и международной стандартизации, DICOM поддерживается основными САПР, используемыми для построения высокоточных реконструкций, в частности, корня аорты и АК.

Для обработки и анализа результатов визуализирующих исследований в настоящее время более или менее широко применяется несколько

программных пакетов. Slicer 3D — программное обеспечение (ПО) с открытым исходным кодом, доступное под лицензией BSD (Berkeley Source Distribution) и имеющее несколько инструментов для анализа и визуализации изображений. Отрицательной стороной данного ПО является сложный графический интерфейс пользователя, в силу чего оно используется преимущественно в академической среде. ПО OsiriX (лицензия GNU GPL-3.0) широко используется рентгенологами и хирургами во всем мире, имеет удобный интерфейс и открытый исходный код, однако имеет версию только для операционной системы OS X, зависит от оборудования Apple Inc. и в бесплатном варианте (для версии для 64-битной архитектуры) обладает весьма урезанными возможностями для обработки изображений. Бесплатным полнофункциональным аналогом OsiriX является ПО Horos (также только для OS X), базирующееся на библиотеках OsiriX и другого ПО с открытым исходным кодом и распространяемое под лицензией GNU LGPL-3.0. ПО FreeSurfer, предназначенное для сегментации и анализа изображений мозга, работает на платформах Linux и OS X и имеет сложный графический интерфейс, требующий для выполнения некоторых задач использования команд Unix. ПО Volview (Kitware Inc.) представляет собой лицензию BSD с открытым исходным кодом, удобным графическим интерфейсом, работающим на платформах Windows, OS X и Linux. Основное его назначение — визуализация DICOM изображений. Широкими возможностями обладают САПР Analyze (клиника Mayo), Amira 3D (FEI), но они имеют сложный графический пользовательский интерфейс. ScanIP (Simpleware) проще в использовании, но содержит меньшее число инструментов. Широко применяемыми профессиональными рентгенологами являются Vitrea (Vital Images) и Vizua, отличающиеся большими возможностями, но и высокой ценой. Удобными пользовательскими интерфейсами и большим количеством инструментов обладают САПР 3D Doctor (Able Software Corp.), Mimics и 3-Matic (Materialise Corp.), а также InVesalius (Centro de Tecnologia da Informação Renato Archer (CTI)), из которых две последние мы и использовали в нашей работе.

Результаты и обсуждение

Клиническое использование высокоточных реконструкций корня аорты

На основании анализа высокоточных реконструкций клапанно-аортального комплекса были высказаны предположения, что ряд исходных параметров могут являться независимыми предик-

торами успеха клапаносохраняющей процедуры, а также способствовать более точному прогнозированию рецидива АН в отдаленном послеоперационном периоде [36–38]. Одними из первых структур корня аорты, планиметрические параметры которых начали изучаться при помощи построения ВТР, стали створки АК и СВ [38]. Выбор объекта исследования не был случаен, так как при

исходном асимметричном расширении корня аорты интраоперационно нередко обнаруживались существенные различия между размерами и формой этих структур, в норме являющихся симметричными. Кроме того, четко оценить конфигурацию и размеры непрерывно движущихся створок АК при рутинной ЭхоКГ либо РКТА件 невозможно, поэтому компьютерное моделирование открыло новые

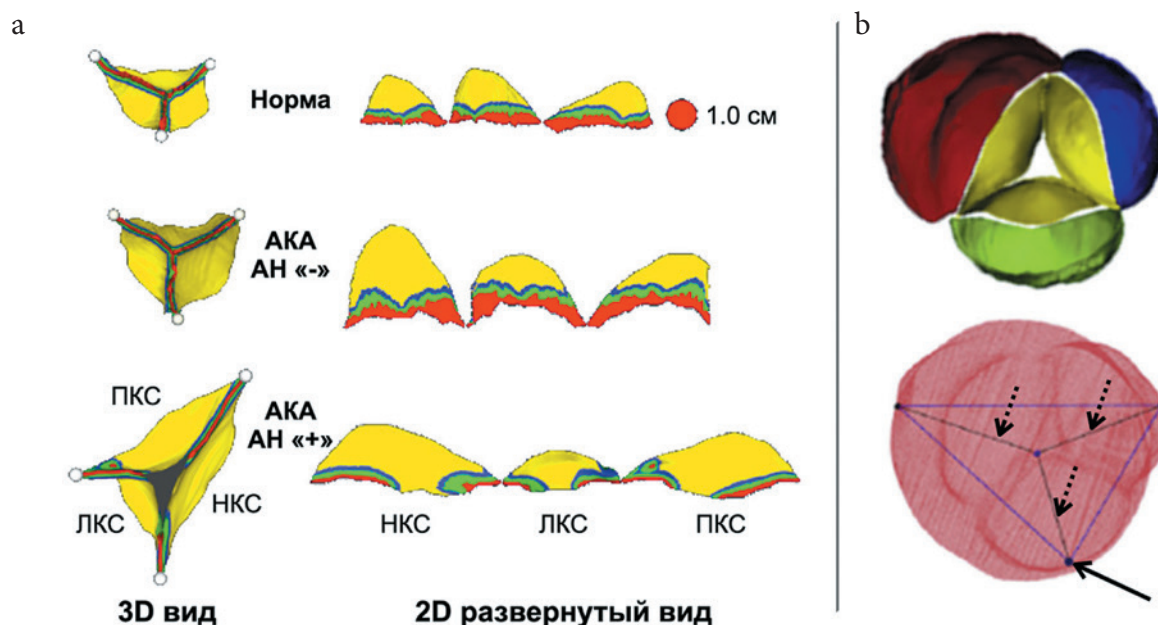


Рис. 3. Конфигурация створок аортального клапана и синусов Вальсальвы в норме и при наличии расширения корня аорты (адаптировано из Kim DH, et al (2014), Yacoub MH, et al (2018) [40, 42]).

а — различия между площадями створок и зонами коаптации створок аортального клапана при отсутствии расширения (Норма) и наличии аневризмы корня аорты (АКА). Растяжение створок характерно для расширения корня аорты и более выражено при наличии аортальной недостаточности (АН), но левая коронарная створка чаще является относительно небольшой. Красный, зеленый, синий и желтый цвета обозначают расстояние от одной до другой прилегающей створки, соответственно, < 1, 2, 3 и > 3 мм (т. е. плотность коаптации от большей к меньшей). ЛКС — левая коронарная створка, НКС — некоронарная створка, ПКС — правая коронарная створка (адаптировано из Kim DH, et al (2014) [40]). б — конфигурация синусов Вальсальвы и створок аортального клапана при асимметричном расширении корня аорты. Сплошной стрелкой обозначено направление максимального расширения, пунктирными стрелками обозначены расстояния от центра зоны коаптации АК до наиболее удаленной от него точки каждого из синусов Вальсальвы (адаптировано из Yacoub MH, et al (2018) [42]).

Figure 3. Aortic valve leaflet and sinus of Valsalva configuration in normal conditions and in the presence of aortic root enlargement (adapted from Kim DH et al (2014), Yacoub MH et al (2018) [40, 42]).

а — differences between the areas of the leaflets and the zones of coaptation of the leaflets of the aortic valve in the absence of expansion (Normal) and the presence of an aortic root aneurysm (ACA). Leaflet distension is characteristic of aortic root dilatation and is more pronounced in the presence of aortic regurgitation (AR), but the left coronary leaflet is often relatively small. Red, green, blue, and yellow indicate the distance from one to the other adjacent leaflet, respectively, < 1, 2, 3, and > 3 mm (i.e., coaptation density from highest to lowest). LCL, left coronary leaflet, LCL, non-coronary leaflet, RCL, right coronary leaflet (adapted from Kim DH, et al (2014) [40]). б — the configuration of the sinuses of Valsalva and the aortic valve leaflets with asymmetric expansion of the aortic root. The solid arrow indicates the direction of maximum expansion, the dotted arrows indicate the distances from the center of the AC coaptation zone to the most distant point of each of the sinuses of Valsalva (adapted from Yacoub MH, et al (2018) [42]).

возможности диагностики аневризм корня аорты. При построении дооперационных ВТР створок АК и измерении длины их коаптации было отмечено, что в некоторых случаях расширение корня аорты сопровождалось резким увеличением площади одной или двух створок клапана вследствие растяжения и повышенных гемодинамических нагрузок. При этом третья створка оказывалась значительно меньше (–40–70 %), чем две соседние. Такое нарушение соотношений площадей створок приводило к значимому уменьшению площади зоны коаптации и, как следствие, к формированию тяжелой АН (рис. 3а) [40]. При изучении планиметрических параметров СВ частой находкой также являлось неравномерное расширение оболочечных элементов корня аорты при формировании аневризмы. Примечательно, что у части пациентов с тяжелой АН не было выявлено значимой асимметрии створок АК, однако площади синусов аорты значительно различались. Метод построения трехмерных реконструкций позволил определить точное расстояние между центром зоны коаптации АК и наиболее удаленной от него точкой каждого из СВ [38, 40, 41]. У пациентов с АН эти параметры также значительно различаются, в отличие от больных с сохранной функцией АК (рис. 3б) [42]. Анализ параметров ФК АК также позволил по-новому взглянуть на его вклад в формирование АН у пациентов с аневризмой корня аорты. Традиционно интерес хирургов был сосредоточен на определении диаметра ФК и высот комиссур АК. При построении объемных реконструкций с использованием САПР было обнаружено, что периметр ФК играет значимую роль в формировании АН. У отдельных пациентов АН была выраженной при отсутствии расширения ФК и значимых изменений СВ и створок АК. Компонентами патогенеза АН в такой ситуации были расширение СТС, уплощение арочных дуг, отдаление вершин комиссур друг от друга и уменьшение эффективной высоты створок АК. С данным типом регургитации прямо коррелировал периметр ФК [43, 44]. До введения в клиническую практику построения ВТР расчет периметра ФК АК практически никогда не выполнялся ввиду его трехмерной конфигурации и технической сложности измерений с помощью стандартного ПО, однако использование ВТР позволило измерять его с высокой точностью во всех необходимых случаях. По мнению большинства исследователей, наиболее значимыми планиметрическими параметрами клапанно-аортального комплекса являются соотношения площадей створок АК, периметр ФК АК, расстояние от наиболее удаленных точек синусов Вальсальвы до центра зоны коаптации створ-

рок АК, объем и площадь синусов аорты, а также межкомиссуральные расстояния [36–38, 40, 41, 43, 44]. Рутинные ЭхоКГ и РКТА аорты не могут предоставить достаточно данных для точной оценки этих параметров и характеризуются меньшей точностью измерений в сравнении с трехмерными моделями, созданными с использованием специализированного ПО. Методики построения трехмерных реконструкций с использованием САПР Mimics и InVesalius подробно описаны в отечественных и зарубежных исследованиях [45–47]. Несмотря на общий прогресс в данном направлении, в связи с технической сложностью получения исходных изображений высокого разрешения и последующего построения ВТР ни один из известных методов ранее не использовался для точного измерения всех структур корня аорты у большой группы пациентов, а приведенные работы выполнены на основании анализа структур корня аорты и АК у 1–5 больных. Нерешенными задачами остаются упрощение и ускорение построения ВТР, а также масштабирование этой методики на группу из более чем 5–10 пациентов.

Алгоритм высокоточной сегментации клапанно-аортального комплекса

Цель нашей работы — разработка алгоритма построения ВТР корня аорты и АК, позволяющего с высокой точностью определять его основные планиметрические параметры: высоты комиссур АК, максимальную длину свободных краев створок АК, максимальную и минимальную площади створок АК, максимальные расстояния от центров дуг каждого из СВ до геометрического центра аорты, а также параметры арочного кольца, анатомического и виртуального ФК АК (максимальный и минимальный диаметры, периметр, площадь поперечного сечения, абсолютная и относительная разница между минимальными и максимальными диаметрами, характеризующая асимметрию). В продольное обсервационное одноцентровое ретро-проспективное исследование было включено 50 пациентов с аневризмой корня аорты и АН 2 и более степени, последовательно оперированных в нашей клинике в период с сентября 2017 года по февраль 2020 года. Исследование было одобрено Локальным этическим комитетом (протокол № 150419 от 08.04.2019 г.). Для создания ВТР использовались результаты РКТА восходящей аорты и АК 50 пациентов с аневризмой корня аорты и АН 2 и более степени, представленные в формате DICOM. Дооперационная РКТА грудной аорты (томограф Somatom Definition AS 128, Siemens) обязательно подразумевала синхронизацию с ЭКГ и по-

лучение первичных аксиальных срезов толщиной $0,82 \pm 0,01$ мм. Размеры полученных первичных срезов составляли 512×512 пикселей при среднем размере пикселя $0,8 \pm 0,01$ мм. В качестве первого этапа построения ВТР использовалось удаление всех визуальных данных, не подлежащих анализу, и первичная сегментация АК. Данные РКТА импортировались в программную среду InVesalius 3.1, где строилась первичная реконструкция ВА с удалением всех прилежащих структур: камер сердца, трахеи, бронхов, пищевода, легких, костей скелета и т. д. Этот эффект достигался подбором соответствующих значений рентгеновской плотности для тканей корня аорты (единицы Хаунсфилда — HU). Рентгеновская плотность тканей аорты и створок АК отличается от плотности окружающих их тканей, и необходимо вручную подобрать диапазон единиц Хаунсфилда, оптимальный для визуализации корня аорты. Контроль подбора рентгеновской плотности осуществляется с помощью цветового заполнения изображений структур корня аорты на плоскостных срезах МСКТ. Как правило, тканям аорты соответствуют показатели рентгеновской плотности -50 — $+150$ HU, створкам АК: $+150$ — $+350$ HU. Необходимо максимально точно подобрать такую плотность, при которой будут одновременно и в полном объеме отображаться и стенки аорты, и створки АК (рис. 4а). После подбора плотности нажатием кнопки «Создать по-

верхность» выполняется автоматическое построение первичного трехмерного изображения корня аорты. На полученной реконструкции должны обязательно отображаться все стенки аорты и створки АК без дефектов. На данном этапе обработки изображения в просвете аорты может наблюдаться значительное количество мелких зернистых артефактов, вероятно, вследствие отражения рентгеновских лучей от контрастного вещества и клеток крови. При неполном отображении структур корня аорты или наличии дефектов визуализации створок необходимо повторно осуществить подбор их рентгеновской плотности до получения изображения соответствующего качества. Далее вручную выполняется удаление с плоскостных срезов РКТА всех структур грудной клетки вокруг корня и восходящего отдела аорты (инструмент «Brush»). Искажения в просвете аорты также, по возможности, подлежат ручному удалению, однако при этом не должны быть удалены структуры корня аорты. При наличии на структурах корня аорты образований, значительно отличающихся по рентгеновской плотности от тканей аорты (кальцинаты, вегетации, полости абсцессов), возможно их отдельное выделение путем подбора соответствующего значения рентгеновской плотности с последующим созданием их реконструкции. Далее работа осуществляется в САПР 3-Matic (Materialise, Leuven, Belgium). В программу 3-Matic v. 13.0 (номер ли-

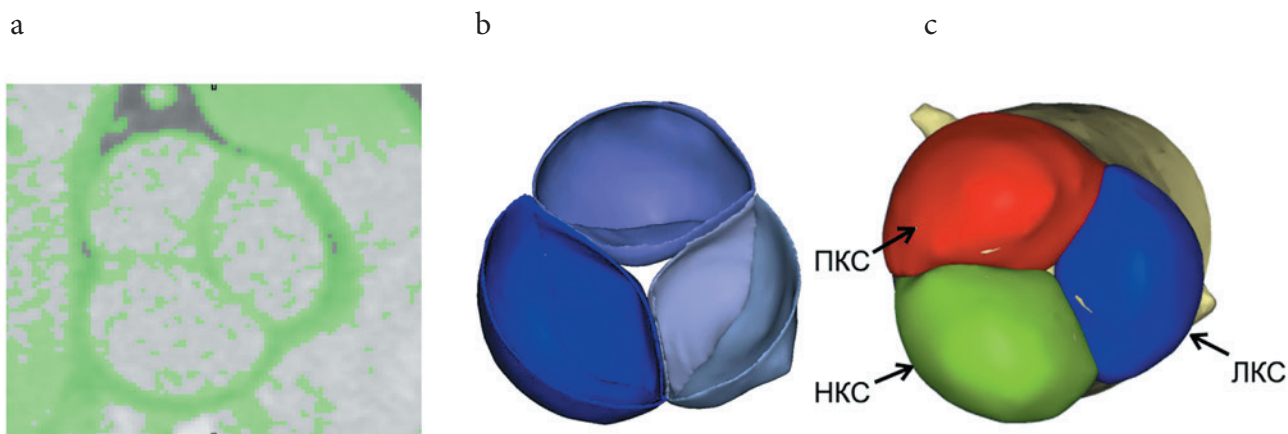


Рис. 4. Этапы построения высокоточной реконструкции корня аорты. Предварительное формирование 3D маски корня аорты в среде автоматизированного проектирования (САПР) InVesalius (а); трехмерная реконструкция корня аорты с аортальной (b) и желудочковой (c) стороны после обработки в САПР 3-Matic

Figure 4. Stages of building a high-precision reconstruction of the aortic root. Preliminary formation of a 3D mask of the aortic root in the computer-aided design (CAD) environment InVesalius (a); three-dimensional reconstruction of the aortic root from the aortic (b) and ventricular (c) sides after processing in CAD 3-Matic

цензии программы: 6D12-F6AA-68A1-BF4D) загружается первичная трехмерная реконструкция корня аорты (файл в формате STL). Далее выполняется удаление всех оставшихся искажений и артефактов в просвете аорты и со стороны желудочковой поверхности створок АК с использованием инструмента «Mark triangle». При наличии искажений на внутренней поверхности стенок аорты и на структурах АК выполняется «сглаживание» их вручную (инструмент «Smooth»). Категорически запрещается обрабатывать таким образом структуры с максимальным размером более 0,3 мм. Далее осуществляется выделение из целостной модели аорты створок АК (инструменты «Mark triangle» и «Paint»). Необходимо помнить, что фиксированный край каждой створки прикрепляется к фиброзному кольцу, а свободный располагается в просвете аорты и коаптит (смыкается) с соседними створками. Общий вид трехмерной реконструкции ВА после обработки в САПР 3-Matic (Materialise) показан на рисунках 4b и 4с. Дальнейшая работа с реконструкцией ВА заключалась в измерениях параметров деликатных структур корня аорты на основании общей модели, для чего использовалось ПО InVesalius v3.1.1. Измерения параметров корня аорты включали определение диаметра виртуального ФК, анатомического ФК (на уровне аорто-желудочкового соединения) и СТС. Диаметр СТС измерялся на уровне высших точек

комиссур (рис. 5a). Выполнялось измерение максимального диаметра СВ в зоне ФК путем расчета диаметра описанной вокруг корня аорты окружности, центром которой являлся центр зоны коаптации (рис. 5b). Диаметр виртуального ФК измерялся на уровне оснований створок АК. Диаметр анатомического ФК измерялся на уровне прикрепления миокарда ВТЛЖ к фиброзным структурам аорты. Также производились измерения периметра ФК АК (рис. 6a), длины свободного края створки (рис. 6b), высоты комиссур и максимального расстояния от геометрического центра аортального клапана до наиболее удаленной точки СВ (рис. 6с).

Основным итогом данной работы стала разработка алгоритма сегментации корня аорты и построения высокоточной трехмерной реконструкции АК, а также практическая реализация алгоритма определения основных его планиметрических параметров с возможностью масштабирования на большую группу пациентов. Описанный метод представляет ценность как для определения тактики и технических особенностей оперативного лечения пациента, так и для изучения влияния анатомии корня аорты на развитие рецидива АН после операции. Метод позволяет построить высокоточную трехмерную реконструкцию внутренних структур корня аорты в течение нескольких часов. При этом трехмерная реконструкция дает возможность детально визуализировать область

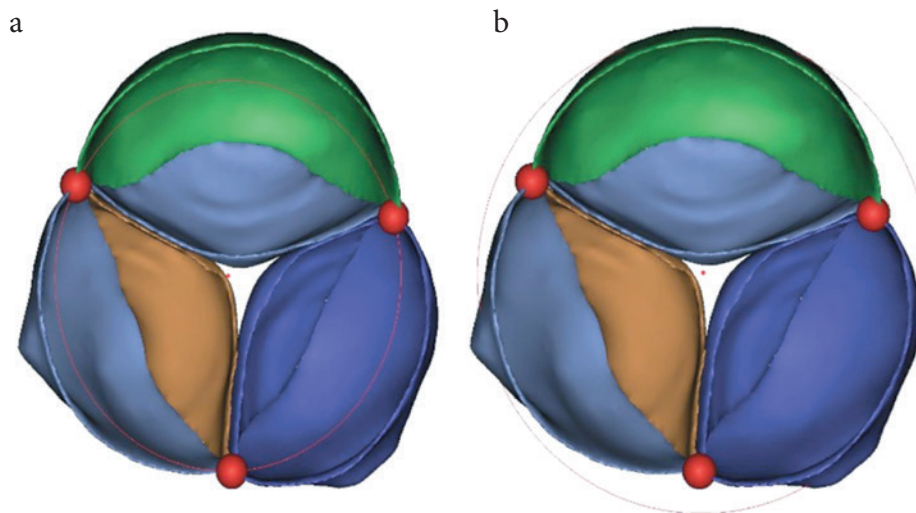


Рис. 5. Измерение параметров высокоточной реконструкции корня аорты. Измерения диаметра фиброзного кольца аортального клапана на уровне синотубулярного соединения (a) и максимального диаметра корня аорты путем построения описанной окружности (b)

Figure 5. Measurement of parameters of high-precision reconstruction of the aortic root. Measurements of the diameter of the aortic valve annulus at the level of the sinotubular junction (a) and the maximum diameter of the aortic root by constructing a circumscribed circle (b)

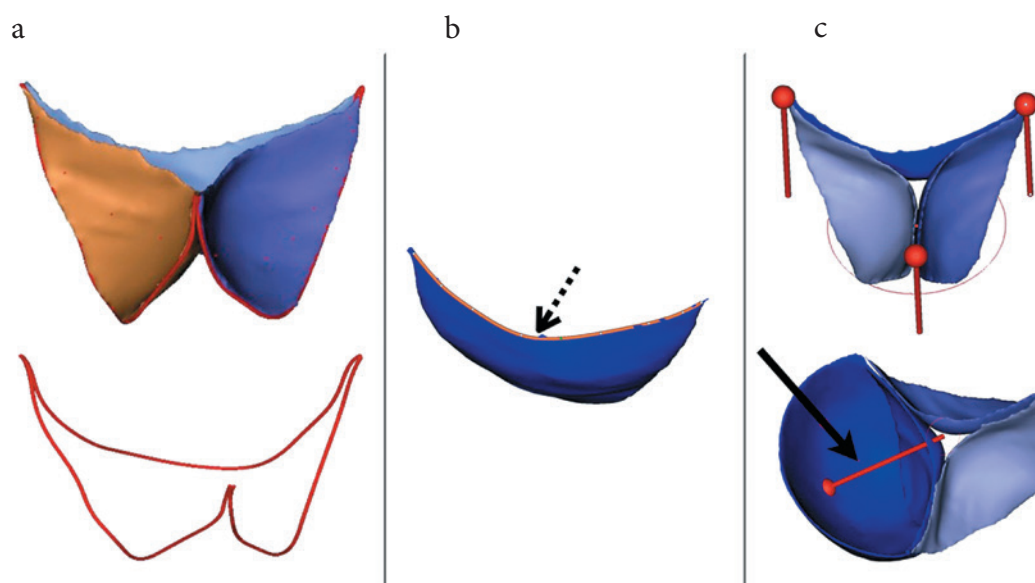


Рис. 6. Измерение параметров высокоточной реконструкции корня аорты. Измерения периметра фиброзного кольца аортального клапана (а), длины свободного края створки (b), высоты комиссур и максимального расстояния от геометрического центра аортального клапана до наиболее удаленной точки синуса Вальсальвы (с)

Figure 6. Measurement of parameters of high-precision reconstruction of the aortic root. Measurements of the perimeter of the fibrous ring of the aortic valve (a), the length of the free edge of the leaflet (b), the height of the commissures and the maximum distance from the geometric center of the aortic valve to the most distant point of the sinus of Valsalva (c)

интереса, что позволяет хирургу получить полную картину состояния корня аорты и АК перед операцией. При исследовании влияния планиметрических параметров АК на развитие патологии в послеоперационном периоде с помощью метода РКТА точность измерений размеров аорты в значительной степени зависит от квалификации специалиста и от правильной ориентации поперечных «срезов» аорты перпендикулярно ее оси. 3D-реконструкция позволяет измерять расстояния между интересующими объектами с точностью до 0,2 мм. При этом используется метод аппаратного построения тангенциальной центральной оси аорты, и измерения размеров сосуда производятся перпендикулярно ей, исключается погрешность, обусловленная ориентацией срезов. Еще одним преимуществом метода над стандартной интерпретацией данных РКТА аорты является возможность измерять такие параметры корня аорты, как площади участков сложной формы (створки АК, синусы аорты), длины объектов сложной формы (периметр ФК АК), минимальные и максимальные расстояния между объектами, что, в свою очередь, служит дополнительным обширным массивом информации и представляет большой интерес для

изучения. Точность измерений достигает 0,2 мм. Нельзя забывать и об ограничениях. Так как описанный метод использует исходные данные РКТА аорты, точность получаемых результатов напрямую зависит от разрешающей способности томографа и от качества выполненного исследования.

Выводы

Наличие высокоточной 3D-реконструкции открывает дополнительные возможности в области оперативного лечения патологии корня аорты и АК: преимущества в выборе индивидуальной пациент-ориентированной тактики оперативного лечения, в выборе параметров имплантируемого операционного материала и/или устройства.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Авторы выражают глубокую благодарность заведующему отделением компьютерной томографии детского лечебно-реабилитационного комплекса

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России А. Ю. Скрипнику, заведующей отделом лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России к.м.н. И. В. Басек за неоценимую помощь в обследовании пациентов с заболеваниями грудной аорты, а также Г. А. Грубенко за помощь в построении высокоточных компьютерных моделей аортального клапана и корня аорты. / The authors express their deep gratitude to the head of the Computed tomography Department of the Children's medical and rehabilitation complex of the Almazov National Medical Research Centre A. Y. Skripnik, Head of the Department of Radiation Diagnostics of the Almazov National Medical Research Centre, Ph.D. I. V. Basek for invaluable assistance in the examination of patients with diseases of the thoracic aorta, and also G. A. Grubenko for his help in constructing high-precision computer models of the aortic valve and the aortic root.

Список литературы / References

1. Bickerstaff LK, Pairolero PC, Hollier LH, et al. Thoracic aortic aneurysms: a population-based study. *Surgery*. 1982;92(6):1103–8.
2. Clouse WD, Hallett JW Jr, Schaff HV, et al. Acute aortic dissection: population-based incidence compared with degenerative aortic aneurysm rupture. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79(2):176–180. DOI: 10.4065/79.2.176.
3. Clift PF, Cervi E. A review of thoracic aortic aneurysm disease. *Echo Res Pract*. 2019; 7(1):R1–R10. DOI: 10.1530/ERP-19-0049.
4. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, et al. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(41):2873–2926. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu281.
5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022; 43(7):561–632. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab395.
6. Joo HC, Chang BC, Youn YN, et al. Clinical experience with the Bentall procedure: 28 years. *Yonsei Med J*. 2012; 53(5):915–923. DOI: 10.3349/ymj.2012.53.5.915.
7. Bentall H, De Bono A. A technique for complete replacement of the ascending aorta. *Thorax*. 1968; 23(4):338–9. DOI: 10.1136/thx.23.4.338.
8. Katselis C, Samanidis G, Papasotiriou A, et al. Long-Term Results after Modified Bentall Operation in 200 Patients. *J Heart Valve Dis*. 2017; 26(6):639–645.
9. Bockeria LA, Malashenkov AI, Fung ZKhSh, et al. Ascending aorta replacement according to classical Bentall de Bono technique with xenopericardial conduit: long-term results. *Annaly khirurgii*. 2012;1:34–41. In Russian [Бокерия Л.А., Малащенко А.И., Фунг З.Х. и др. Протезирование восходящей аорты по классической методике Бенталла-Де Боно ксеноперикардальным кондуитом: отдаленные результаты. *Анналы хирургии*. 2012;1:34–41].
10. Mannacio VA, Mannacio L, Antignano A, et al. Impact of different values of prosthesis-patient mismatch on outcome in male patients with aortic valve replacement. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017; 18(5):366–373. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000508.
11. Bach DS, Kon ND. Long-term clinical outcomes 15 years after aortic valve replacement with the Freestyle stentless aortic bioprosthesis. *Ann Thorac Surg*. 2014; 97(2):544–551. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2013.08.047.
12. Bang JH, Im YM, Kim JB, et al. Long term outcomes of aortic root replacement: 18 years' experience. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2013;46(2):104–110. DOI: 10.5090/kjtcs.2013.46.2.104
13. Belov IuV, Komarov RN, Rosseikin EV, et al. Complications of Bentall de Bono operation and ways for improvement of surgical technique. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2013;6(3):51–54. In Russian [Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Росейкин Е.В. и др. Осложнения операции Бенталла-Де Боно и пути совершенствования техники операции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2013;6(3):51–54].
14. Schneider AW, Putter H, Klautz RJM, et al. Long-Term Follow-Up After the Ross Procedure: A Single Center 22-Year Experience. *Ann Thorac Surg*. 2017; 103(6):1976–1983. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.064.
15. Lansac E, Di Centa I, Raoux F, et al. A lesional classification to standardize surgical management of aortic insufficiency towards valve repair. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008; 33(5):872–878; discussion 878–80. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.12.033.
16. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr*. 2010; 11(3):223–244. DOI: 10.1093/ejehocardi/jeq030.
17. David TE, Feindel CM. An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1992; 103(4):617–621; discussion 622.
18. Price J, De Kerchove L, Glineur D, et al. Risk of valve-related events after aortic valve repair. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95(2):606–612; discussion 613. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2012.07.016.
19. Arabkhani B, Mookhoek A, Di Centa I, et al. Reported Outcome After Valve-Sparing Aortic Root Replacement for Aortic Root Aneurysm: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg*. 2015; 100(3):1126–1131. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2015.05.093.
20. Cherniavskii AM, Al'sov SA, Sirota DA, et al. Remote results of reimplantation of the aortic valve in patients with ascending aortic aneurysm accompanied by aortic insufficiency. *Angiology and Vascular Surgery*. 2015; 21(1):141–147. In Russian [Чернявский А.М., Альсов С.А., Сирота Д.А. и др. Отдаленные результаты операции реимплантации аортального клапана у пациентов с аневризмой восходящего отдела аорты и сопутствующей аортальной недостаточностью. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2015;1:141–147].
21. David TE, Feindel CM, David CM, et al. A quarter of a century of experience with aortic valve-sparing operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(3):872–879; discussion 879–80. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2014.04.048.
22. Gordeev ML, Uspenskiy VE, Ibragimov AN, et al. Surgical treatment of ascending aortic aneurysms. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2016;

- 9(3):42–50. In Russian [Гордеев М.Л., Успенский В.Е., Ибрагимов А.Н. и др. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела аорты. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2016;9(3):42–50]. DOI: 10.17116/kardio20169342-50
23. Oka T, Okita Y, Matsumori M, et al. Aortic regurgitation after valve-sparing aortic root replacement: modes of failure. *Ann Thorac Surg.* 2011; 92(5):1639–1644. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2011.06.080.
24. David TE, David CM, Feindel CM, et al. Reimplantation of the aortic valve at 20 years. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2017; 153(2):232–238. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2016.10.081.
25. Dzemeshkevich SL, Stevenson SL, Alexi-Meskishvili VV. Disease aortic valve (function, diagnostics, treatment).: Moscow, GEOTAR-MED, 2004. P. 325. In Russian [Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У., Алекс-Мескишвили В.В. Болезни аортального клапана (функция, диагностика, лечение). М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. С. 325.]
26. Anderson RH. Clinical anatomy of the aortic root. *Heart.* 2000; 84(6):670–673. DOI: 10.1136/heart.84.6.670.
27. Morganti S, Valentini A, Favalli V, et al. Aortic root 3D parametric morphological model from 2D-echo images. *Comput Biol Med.* 2013; 43(12):2196–2204. DOI: 10.1016/j.compbiomed.2013.09.015.
28. Berdajs D, Mosbahi S, Eckstein F, et al. Impact of aortic root annuloplasty on 3D aortic root geometry. *J Surg Res.* 2018; 225:45–53. DOI: 10.1016/j.jss.2017.12.021.
29. Paulsen MJ, Kasinpila P, Imbrie-Moore AM, et al. Modeling conduit choice for valve-sparing aortic root replacement on biomechanics with a 3-dimensional-printed heart simulator. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019; 158(2):392–403. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.10.145.
30. Queirós S, Morais P, Fehske W, et al. Assessment of aortic valve tract dynamics using automatic tracking of 3D transesophageal echocardiographic images. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2019; 35(5):881–895. DOI: 10.1007/s10554-019-01532-w.
31. Lansac E, de Kerchove L. Aortic valve repair techniques: state of the art. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2018; 53(6):1101–1107. DOI: 10.1093/ejcts/ezy176.
32. Marom G, Haj-Ali R, Rosenfeld M, et al. Aortic root numeric model: annulus diameter prediction of effective height and coaptation in post-aortic valve repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 145(2):406–411.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.01.080.
33. Marom G, Einav S. New Insights into Valve Hemodynamics. *Rambam Maimonides Med J.* 2020; 11(2):e0014. DOI: 10.5041/RMMJ.10400.
34. Schäfers HJ, Schmied W, Marom G, et al. Cusp height in aortic valves. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146(2):269–274. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.06.053.
35. Schäfers HJ, Bierbach B, Aicher D. A new approach to the assessment of aortic cusp geometry. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 132(2):436–438. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2006.04.032.
36. Miyahara S, Omura A, Sakamoto T, et al. Impact of postoperative cusp configuration on midterm durability after aortic root reimplantation. *J Heart Valve Dis.* 2013; 22(4):509–516.
37. Matsushima S, Karlova I, Gauer S, et al. Geometry of cusp and root determines aortic valve function. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg.* 2020; 36(Suppl 1):64–70. DOI: 10.1007/s12055-019-00813-2.
38. Kari FA, Siepe M, Rylski B, et al. Aortic valve reimplantation for large root aneurysm and high-grade aortic regurgitation: incidence and implications of additional cusp and commissure repair. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015; 20(5):611–615. DOI: 10.1093/icvts/ivv020.
39. Ismail M, Philbin J. Fast processing of digital imaging and communications in medicine (DICOM) metadata using multiseries DICOM format. *J Med Imaging (Bellingham).* 2015; 2(2):026501. DOI: 10.1117/1.JMI.2.2.026501.
40. Kim DH, Handschumacher MD, Levine RA, et al. Aortic valve adaptation to aortic root dilatation: insights into the mechanism of functional aortic regurgitation from 3-dimensional cardiac computed tomography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(5):828–835. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001976.
41. Boodhwani M, de Kerchove L, Watremez C, et al. Assessment and repair of aortic valve cusp prolapse: implications for valve-sparing procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011; 141(4):917–925. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.12.006.
42. Yacoub MH, Aguib H, Gamrah MA, et al. Aortic root dynamism, geometry, and function after the remodeling operation: Clinical relevance. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156(3):951–962.e2. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2018.03.157.
43. Ruan Y, Liu X, Meng X, et al. Prognostic factors associated with postoperative adverse outcomes in patients with aortic valve prolapse. *Medicine (Baltimore).* 2020; 99(17):e19827. DOI: 10.1097/MD.00000000000019827.
44. Izzat MB, Hamzeh K, Almohammad F. Precise moulded autologous pericardial configurations for aortic cusp reconstruction. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017; 24(6):819–822. DOI: 10.1093/icvts/ivx023.
45. Bax JJ, Delgado V. Advanced imaging in valvular heart disease. *Nat Rev Cardiol.* 2017; 14(4):209–223. DOI: 10.1038/nrcardio.2017.1.
46. Amorim P, Moraes T, Silva J, et al. Invesalius: an inter-active rendering framework for health care support. In: International symposium on visual computing [Internet]. Springer. https://www.researchgate.net/publication/292154967_InVesalius_An_Interactive_Rendering_Framework_for_Health_Care_Support. (December 2015)
47. Klyshnikov KU, Ovcharenko EA, Ganyukov VI, et al. Algorithm for reconstructing a 3D model of the aortic root using uniform crushing of CT images. *Modern Technologies in Medicine.* 2018;10(4):7–14. DOI:10.17691/STM2018.10.4.01
48. Kunzelman KS, Grande KJ, David TE, et al. Aortic root and valve relationships. Impact on surgical repair. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Jan;107(1):162–70.

Информация об авторах:

Филиппов Алексей Александрович, младший научный сотрудник, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Успенский Владимир Евгеньевич, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, заведующий НИЛ заболеваний аорты и аортального клапана ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Карев Егор Андреевич, врач функциональной диагностики, младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Квиндт Павел Александрович, младший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Пищугин Александр Сергеевич, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Малашичева Анна Борисовна, д.б.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Толпыгин Дмитрий Сергеевич, врач сердечно-сосудистый хирург ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Гордеев Михаил Леонидович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник НИО кардиоторакальной хирургии, заведующий кафедрой сердечно-сосудистой хирургии, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Alexey A. Filippov, junior researcher, adult cardiovascular surgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Vladimir E. Uspenskiy, Associate Professor of the Department of Cardiovascular Surgery, Head of the Research Laboratory of Aorta and Aortic Valve Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Egor A. Karev, doctor of functional diagnostics, junior researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Pavel A. Kvindt, junior researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander S. Pishchugin, doctor for X-ray endovascular diagnosis and treatment, Almazov National Medical Research Centre;

Anna B. Malashicheva, D.Sc., senior researcher, Almazov National Medical Research Centre;

Dmitry S. Tolpygin, adult cardiovascular surgeon, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, D.Sc., Chief Researcher, Head of the Research Institute of Non-coronary Heart Diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail L. Gordeev, D.Sc., Professor, Chief Researcher of the Research Department of Cardiothoracic Surgery, Head of the Department of Cardiovascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre.