

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

46 (7) • 2018

Контракция (ретракция) сгустков крови
и тромбов: патогенетическое и клиническое
значение

Оценка морфофункционального состояния
тромбоцитов периферической крови
при сепсисе

Роль ультраструктурных изменений
гематоэнцефалического барьера
в развитии радиорезистентности
глиобластомы головного мозга

Растворимые формы рецептора
контрольной точки иммунитета PD-1
и его лиганда PD-L1 в плазме крови
больных новообразованиями яичников

Снижение частоты послеоперационных
когнитивных нарушений после ампутации матки
при ингаляционной анестезии севофлураном

Результаты коронарного шунтирования
артерий с протяженными
атеросклеротическими изменениями

Особенности острого коронарного синдрома
в сочетании с фибрилляцией предсердий
в реальной клинической практике
(по данным регистра Краснодарского края)

Компьютерная томография и магнитно-
резонансная томография в диагностике
стриктур тонкой и толстой кишки
при болезни Крона

АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научно-практический журнал
Издается с 1998 г.
Периодичность – 8 выпусков в год
Учредитель – ГБУЗ МО «Московский
областной научно-исследовательский
клинический институт
им. М.Ф. Владимирского» (МОНИКИ)

Том 46 • № 7 • 2018

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Палеев Филипп Николаевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., заместитель генерального директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России по научно-аналитической работе (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Баркан Ариель, д-р мед. наук, проф., медицинский факультет, отдел метаболизма, эндокринологии и диабета отделения нейрохирургии Мичиганского университета, содиректор Центра нейроэндокринологии и заболеваний гипофиза Мичиганского университета (Энн-Арбор, США)

Белоусова Елена Александровна, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения гастроэнтерологии и гепатологии, зав. кафедрой гастроэнтерологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздравсоцразвития России (Новосибирск, Россия)

Брагин Анатолий Григорьевич, д-р биол. наук, научный сотрудник Центра по эпилепсии, отделение неврологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США)

Васюк Юрий Александрович, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Россия)

Голухова Елена Зеликовна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., руководитель отделения неинвазивной аритмологии ФГБУ «ННПССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России (Москва, Россия)

Давыдов Михаил Михайлович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, зав. хирургическим торакальным отделением НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Добрынина Лариса Анатольевна, д-р мед. наук, руководитель 3-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН (Москва, Россия)

Драпкина Оксана Михайловна, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России (Москва, Россия)

Киров Михаил Юрьевич, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Архангельск, Россия)

Мельниченко Галина Афанасьевна, академик РАН, д-р мед. наук, проф., директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России (Москва, Россия)

Нероев Владимир Владимирович, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (Москва, Россия)

Овезов Алексей Мурадович, д-р мед. наук, зав. отделением анестезиологии, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Пономаренко Геннадий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, генеральный директор ФГБУ ФНЦРИ им. Г.А. Альбрехта Минтруда России (Санкт-Петербург, Россия)

Романко Юрий Сергеевич, д-р мед. наук, руководитель научно-организационного отдела Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Обнинск, Калужская область, Россия)

Заместитель главного редактора

Молочков Антон Владимирович, д-р мед. наук, проф., заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

Ответственный редактор

Парпара Олеся Анатольевна (Москва, Россия)

Шахова Наталия Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биофотоники, отдел радиофизических методов в медицине, отделение нелинейной динамики и оптики, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр ИФФ РАН» (Нижний Новгород, Россия)

Шишацкая Екатерина Игоревна, профессор РАН, д-р биол. наук, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории хемоавтотрофного биосинтеза Института биофизики Сибирского отделения Российской академии наук – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Председатель: **Палеев Николай Романович**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой терапии факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (Москва, Россия)

Бухфельдер Михаэль, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения нейрохирургии Университетской клиники г. Эрланген (Эрланген, Германия)

Вольфенбюттель Брюс, д-р мед. наук, профессор, руководитель Департамента эндокринологии Университетского медицинского центра Гронингена (Гронинген, Нидерланды)

Густина Андреа, д-р мед. наук, президент Европейского общества эндокринологов, профессор кафедры эндокринологии, Университет Вита Салюте Сан-Раффаэле (Милан, Италия)

Де Херт Стефан, д-р мед. наук, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии, профессор кафедры анестезиологии и периперативной медицины Гентского университета (Гент, Бельгия)

Кушлинский Николай Евгеньевич, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией клинической биохимии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия)

Литвинов Рустем Игоревич, д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета Пенсильванского университета (Филадельфия, США)

Лобзин Юрий Владимирович, академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (Санкт-Петербург, Россия)

Майр Йоханнес, д-р мед. наук, профессор, консультант по детской хирургии отделения детской хирургии Педиатрической клиники Университета Базеля (Базель, Швейцария)

Мурешану Дафин Ф., д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой и клиникой неврологии медицинского факультета Медико-фармацевтического университета г. Клуж-Напока (Клуж-Напока, Румыния)

Наймарк Олег Борисович, д-р физ.-мат. наук, профессор, зав. лабораторией физических основ прочности ИМСС УрО РАН – филиал ПОИЦ УрО РАН (Пермь, Россия)

Райниш Уолтер, д-р мед. наук, профессор кафедры гастроэнтерологии медицинского факультета Университета МакМастер (Гамильтон, Канада)

Ян Чи, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения челюстно-лицевой хирургии Шанхайского 9-го народного госпиталя, Шанхайский университет Цзяо Тун (Шанхай, Китай)

Содержание

Обзор	
<i>Литвинов Р.И., Пешкова А.Д.</i>	
Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение	662
Оригинальные статьи	
<i>Кошелев Р.В., Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Фаенко А.П.</i>	
Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови при сепсисе	672
<i>Балканов А.С., Черников В.П., Голанов А.В.</i>	
Роль ультраструктурных изменений гематоэнцефалического барьера в развитии радиорезистентности глиобластомы головного мозга	682
<i>Герштейн Е.С., Уткин Д.О., Горячева И.О., Хуламханова М.М., Петрикова Н.А., Виноградов И.И., Алферов А.А., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е.</i>	
Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников .	690
<i>Акименко Т.И., Женило В.М., Здирук С.В. Александрович Ю.С.</i>	
Снижение частоты послеоперационных когнитивных нарушений после ампутации матки при ингаляционной анестезии севофлураном	699
<i>Рафаели И.Р., Панков А.Н., Родионов А.Л., Пекарская М.В.</i>	
Результаты коронарного шунтирования артерий с протяженными атеросклеротическими изменениями	708
<i>Татаринцева З.Г., Космачева Е.Д., Рафф С.А., Кручинова С.В., Порханов В.А.</i>	
Особенности острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра Краснодарского края)	716
<i>Дуброва С.Э., Сташук Г.А., Никитина Н.В., Богомазов Ю.К.</i>	
Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике стриктур тонкой и толстой кишки при болезни Крона. Лучевая семиотика, оценка активности воспалительного процесса	725

Подписной индекс 81988
Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе
Российского индекса научного цитирования
(РИНЦ): www.elibrary.ru

© 2018 ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

«Альманах клинической медицины» входит
в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные
научные результаты диссертаций на соискание
ученой степени кандидата наук, на соискание
ученой степени доктора наук (Перечень ВАК).
Шифр группы научных специальностей:
14.01.00 – клиническая медицина

Редакция не несет ответственности за содержа-
ние рекламных публикаций.

Полная или частичная перепечатка или разно-
жение каким-либо способом статей и иллюстра-
ций допускается только с письменного разреше-
ния редакции.

Адрес редакции:
129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8
Тел.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_papara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru, www.monikiweb.ru/node/15

ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

Founded and published by Moscow Regional
Research and Clinical Institute (MONIKI),
Moscow, Russian Federation

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 46 • Number 7 • 2018

EDITOR-IN-CHIEF

Filipp N. Paleev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Deputy General Director on Scientific and Analytical Work, Federal State Budget Organization National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD

Ariel L. Barkan, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery, Department of Medicine, Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, Department of Neurosurgery, Co-director of Pituitary and Neurosurgery Center, University of Michigan (Ann Arbor, USA)

Elena A. Belousova, MD, PhD, Professor, Head of Department of Gastroenterology and Hepatology, Head of Chair of Gastroenterology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Alexandr V. Bogachev-Prokophiev, MD, PhD, Head of Center of the New Surgical Technologies of NMRC named after E.N. Meshalkin (Novosibirsk, Russia)

Anatol J. Bragin, PhD, Epilepsy Center, Department of Neurology, University of California (Los Angeles, USA)

Yury A. Vasyuk, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Clinical Functional Diagnostics, MSUMD (Moscow, Russia)

Elena Z. Golukhova, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Department of Non-Invasive Arrhythmology, BSCCS (Moscow, Russia)

Mikhail M. Davydov, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Head of Department of Thoracic Surgery, Research Institute of Clinical Oncology, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Larisa A. Dobrynina, MD, PhD, Head of the 3rd Department of Neurology, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Oksana M. Drapkina, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of NMRCPM (Moscow, Russia)

Mikhail Yu. Kirov, MD, PhD, Professor, Head of Chair of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Northern State Medical University (Arkhangelsk, Russia)

Galina A. Mel'nichenko, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Institut of Clinical Endocrinology, Endocrinology Research Center (Moscow, Russia)

Vladimir V. Neroev, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Helmholtz Research Institute of Eye Diseases (Moscow, Russia)

Alexey M. Ovezov, MD, PhD, Head of Department of Anaesthesiology, Head of Chair of Anaesthesiology and Reanimatology, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Gennadiy N. Ponomarenko, MD, PhD, Professor, General Director of Federal Research Center of Prosthetics and Rehabilitation of the Disabled named after G.A. Albrecht, Ministry of Labour and Social Protection (Saint Petersburg, Russia)

Yury S. Romanko, MD, PhD, Head of Scientific and Organizational Department of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Kaluga Region, Russia)

Natalia M. Shakhova, MD, PhD, Leading Research Fellow, Biophotonics Laboratory, IAP RAS (Nizhny Novgorod, Russia)

Deputy Chief Editor

Anton V. Molochkov, MD, PhD, Prof., Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

Managing Editor

Olesya A. Parpara (Moscow, Russia)

Ekaterina I. Shishatskaya, Professor of Russ. Acad. Sci., ScD in Biology, PhD, Leading Research Fellow, Laboratory of Chemoautotrophic Biosynthesis, Biophysics Institute of the Siberian Branch of the RAS (Krasnoyarsk, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Chair: **Nikolay R. Paleev**, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Prof., Head of Chair of Therapy, Postgraduate Training Faculty, MONIKI (Moscow, Russia)

Michael Buchfelder, MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurosurgery, University Hospital Erlangen (Erlangen, Germany)

Bruce H.R. Wolffenbuttel, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism, Head of Department of Endocrinology, University Medical Center Groningen (Groningen, Netherlands)

Andrea Giustina, MD, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology, Vita-Salute San Raffaele University (Milan, Italy)

Stefan De Hert, MD, PHD, Chair of ESA Scientific Committee, Professor of Department of Anaesthesiology and Perioperative Medicine, Ghent University (Ghent, Belgium)

Nikolay E. Kushlinskii, Corr. member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin RCRC (Moscow, Russia)

Rustem I. Litvinov, MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology, School of Medicine, University of Pennsylvania (Philadelphia, USA)

Yurii V. Lobzin, Member of Russ. Acad. Sci., MD, PhD, Professor, Director of Scientific and Clinical Center of Children's Infections (Saint Petersburg, Russia)

Johannes Mayr, MD, Professor of Pediatric Surgery, Department of Pediatric Surgery, University Children's Hospital Basel (Basel, Switzerland)

Dafin F. Muresanu, MD, PhD, MBA, FANA, Professor, Chairman of the Neurosciences Department, Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca (Cluj-Napoca, Romania)

Oleg B. Naimark, ScD in Phys.-Math., Professor, Head of Laboratory of Physical Foundation of Strength, Institute of Continuous Media Mechanics of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (Perm, Russia)

Walter W. Reinisch, MD, Professor, Division of Gastroenterology, Department of Medicine, MacMaster University (Hamilton, Canada)

Chi Yang, DDS, PhD, Professor, Head of Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University (Shanghai, PRC)

Content

Review Article

R.I. Litvinov, A.D. Peshkova

Contraction of blood clots and thrombi: pathogenic and clinical significance 662

Articles

R.V. Koshelev, A.V. Vatazin, A.B. Zulkarnayev,

A.P. Faenko

Evaluation of the morphofunctional state of peripheral blood platelets in sepsis 672

A.S. Balkanov, V.P. Chernikov, A.V. Golanov

The role of ultrastructural abnormalities of the blood-brain barrier in the development of brain glioblastoma radioresistance 682

E.S. Gershtein, D.O. Utkin, I.O. Goryacheva,

M.M. Khulamkhanova, N.A. Petrikova, I.I. Vinogradov,

A.A. Alferov, I.S. Stilidi, N.E. Kushlinskii

Soluble forms of immune checkpoint receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in plasma of patients with ovarian neoplasms 690

T.I. Akimenko, V.M. Zhenilo, S.V. Zdiruk,

Yu.S. Aleksandrovich

Reduction in the incidence of postoperative cognitive impairment after hysterectomy with inhalational sevoflurane anesthesia 699

Y.R. Rafaeli, A.N. Pankov, A.L. Rodionov,

M.V. Pekarskaya

Results of coronary bypass surgery of the arteries with extended atherosclerotic abnormalities 708

Z.G. Tatarintseva, E.D. Kosmacheva, S.A. Raff,

S.V. Kruchinova, V.A. Porkhanov

Specifics of acute coronary syndrome associated with atrial fibrillation in real world clinical practice (based on the registry of the Krasnodar Region) ... 716

S.E. Dubrova, G.A. Stashuk, N.V. Nikitina,

Yu.K. Bogomazov

Computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of the small and large intestine strictures in Crohn's disease. Radiological semiotics and assessment of the inflammation activity 725

Subscription index 81988
in the united Pressa Rossii catalogue

The journal is indexed by Russian Index of Scientific
Citation (RISC): www.elibrary.ru

© 2018 MONIKI
www.monikiweb.ru

ISSN 2072-0505 (print)
ISSN 2587-9294 (online)

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications. Registration certificate ПИ № ФС77-34730 was issued on December 23, 2008.

Since 2001 the Almanac of Clinical Medicine is included in the List of leading referred journals, recommended by VAK (Higher Attestation Committee) for publication of scientific results of dissertations for the degrees of doctors and candidates of sciences.

Editorial board and the editors are not responsible for claims made in the advertisements published in the journal.

All articles published in this journal are protected by copyright, which covers the exclusive rights to reproduce and distribute the article. No material published in this journal may be reproduced photographically or stored on microfilm, in electronic data base, on video discs, etc., without first obtaining written permission from the publisher (respective of the copyright owner if other than MONIKI).

Editorial Office

Almanac of Clinical Medicine, MONIKI,
61/2-8 Shchepkina ul., Moscow, 129110,
Russian Federation. Tel.: +7 (495) 688 32 41
E-mail: o_parpara@monikiweb.ru
www.almclinmed.ru



Организаторы

Национальный альянс дерматологов и косметологов (НАДК)
Евро-Азиатская ассоциация дерматовенерологов (ЕААД)
Гильдия специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем (IUSTI)

при участии:

Профессионального общества трихологов
Российской парфюмерно-косметической ассоциации

XII

Международный форум дерматовенерологов и косметологов

International Forum of Dermatovenereologists and Cosmetologists

www.ifdc.pro

Москва, «Крокус Экспо»
13–15 марта 2019 года



В рамках Форума пройдут:

- X Московская конференция Гильдии специалистов по инфекциям, передаваемым половым путем «ЮСТИ РУ»
- XI Российский герпес форум
- III Московская Конференция по неинвазивным методам исследования в дерматологии и косметологии

телефон/факс: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70
электронная почта: mail@interforum.pro
сайт: www.ifdc.pro



Обзор

Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение

Литвинов Р.И.^{1,2} • Пешкова А.Д.²

Литвинов Рустем Игоревич – д-р мед. наук, профессор, старший исследователь отдела клеточной биологии и биологии развития медицинского факультета¹; профессор кафедры биохимии и биотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии, главный научный сотрудник, руководитель научно-исследовательской лаборатории «Белково-клеточные взаимодействия»²

Пешкова Алина Дмитриевна – аспирант кафедры биохимии и биотехнологии Института фундаментальной медицины и биологии, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Белково-клеточные взаимодействия»²

✉ 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Российская Федерация.
Тел.: +7 (917) 885 97 87.
E-mail: alinapeshkova@list.ru

Обзор представляет собой первое систематическое описание самопроизвольного сжатия сгустков крови, известного под названием ретракции, или контракции. Движущая сила этого процесса – сокращение актомиозинового комплекса внутри активированных тромбоцитов. Сократительная сила тромбоцитов передается через фокальные контакты на волокна фибрина, вызывая компактизацию трехмерной фибриновой сети и заключенных в ней эритроцитов. Главными структурными последствиями контракции сгустков крови считаются перераспределение фибрино-тромбоцитарных агрегатов на поверхность сгустка и компрессия эритроцитов в центре сгустка, их деформация с образованием многогранников (полиэдров), названных полиэдротитами. Наличие морфологических признаков контракции в *ex vivo* тромбах и тромботических эмболах разной локализации свидетельствует о том, что они претерпевают прижизненную внутрисосудистую контракцию *in vivo*. Патогенетические последствия контракции тромбов могут быть разными. Так, степень контракции тромба изменяет просвет сосуда и тем самым модулирует локальную гемодинамику в области тромботической окклюзии; сжатие тромба меняет его порозность и проницаемость для фибринолитических ферментов; степень уплотнения может определять риск эмболизации, то есть отрыва тромба. Клинические исследования показали, что в крови больных с (про)тромботическими состояниями, такими как ишемический инсульт, венозный тромбоз, системная красная волчанка, контрактильная способность сгустков существенно угнетена вследствие дисфункции тромбоцитов, обусловленной их хронической гиперактивацией и энергетическим

истощением. Контракция сгустков существенно зависит от белкового и клеточного состава крови, в частности, высокий гематокрит и гиперфибриногенемия угнетают контракцию, а активированные моноциты усиливают сокращение тромбоцитов путем экспрессии тканевого фактора и усиления генерации тромбина. Степень нарушения контракции сгустков крови при тромботических состояниях в целом коррелирует с тяжестью заболевания, что указывает на патогенетическое значение контракции. Достоверное снижение степени контракции у пациентов с легочной тромбоэмболией по сравнению с изолированным венозным тромбозом косвенно подтверждает, что менее сжатый тромб более склонен к эмболизации. Это говорит о потенциальном диагностическом и прогностическом значении лабораторного теста на контракцию сгустков крови как признака текущей или угрожающей тромбоэмболии. По совокупности имеющихся данных, контракция сгустков крови и тромбов представляет собой недооцененный и малоизученный процесс, который имеет большое патогенетическое и клиническое значение при тромбозах и предтромботических состояниях различной этиологии.

Ключевые слова: контракция сгустка крови, ретракция сгустков, тромбоциты, свертывание крови, фибрин, тромбоз

Для цитирования: Литвинов РИ, Пешкова АД. Контракция (ретракция) сгустков крови и тромбов: патогенетическое и клиническое значение. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):662–71. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671.

Поступила 04.03.2018;
принята к публикации 18.04.2018

¹ Пенсильванский университет; 19104, Пенсильвания, Филадельфия, бульвар Кюри, 421, Соединенные Штаты Америки

² ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Российская Федерация



Механобиология гемостаза и тромбоза относится к новым и перспективным направлениям гемостазиологии – учения о свертывании крови. Внутри этой бурно развивающейся области есть проблема, которая по ряду причин незаслуженно выпала из поля зрения клиницистов. Это проблема спонтанного сжатия сгустков крови и тромбов – последней стадии гемокоагуляции. Цель обзора – дать современное представление о механическом ремоделировании сгустков крови и тромбов и показать важность этого процесса для клинической медицины.

Контракция (ретракция) сгустков крови и ее потенциальное клиническое значение

Известно, что сгусток крови вскоре после образования выделяет сыворотку и начинает уменьшаться в объеме; этот процесс получил название ретракции, или контракции (рис. 1). Действительно, эти два термина близки по значению, при этом чаще используется выражение «ретракция сгустка». Тем не менее мы считаем, что слово «контракция» (сокращение, стягивание, сжимание) более точно отражает уменьшение объема сгустка крови под действием контрактильных, то есть сократительных, белков активированных тромбоцитов [1].

Феномен контракции сгустка используется почти исключительно как способ получения сыворотки крови для клиничко-биохимических исследований. Между тем, есть веские основания полагать, что контракция происходит не только в пробирке, но также в ране и внутри кровеносных сосудов, если там образовался гемостатический сгусток или тромб. Если это так, то контракция сгустка крови или тромба может иметь важное патогенетическое и клиническое значение.

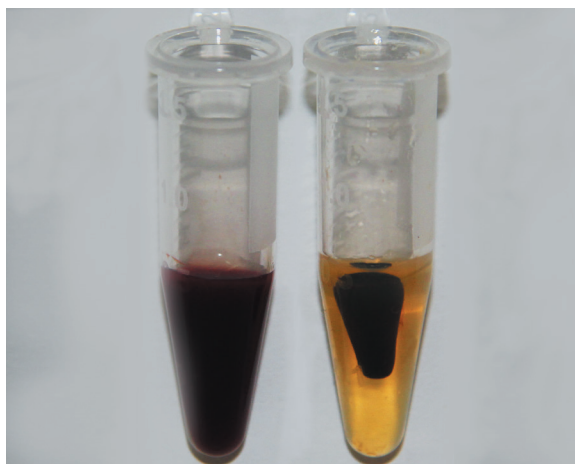


Рис. 1. Сгусток крови до (слева) и после контракции

Вот несколько гипотетических последствий контракции, которые *a priori* могут повлиять на исход тромбоза или кровотечения:

- стягивание краев раны и, как следствие, улучшение гемостаза и препятствие раневой инфекции;
- уменьшение тромботической обтурации сосуда и восстановление кровотока в обход тромба;
- вероятность эмболизации тромба в зависимости от степени его контракции, то есть уплотнения и обусловленной этим целостности и устойчивости к разрыву;
- изменение чувствительности сжатого (компактного) сгустка к фибринолизу и тромболитической терапии;
- возможность и полнота механической тромбэктомии в зависимости от плотности тромба.

Несмотря на потенциальную важность этого явления, систематическое изучение контракции сгустков крови до последнего времени не проводилось, отчасти из-за несовершенства существующих методов регистрации и количественной оценки этого процесса, а главное – вследствие недооценки его патогенетической и клинической роли.

Активированные тромбоциты как движущая сила контракции сгустков крови

Контракция происходит благодаря активированным тромбоцитам, прилипшим к волокнам фибрина, которые образуют вязкоэластический каркас сгустка или тромба. В тромбоцитах миозин II взаимодействует с актином, что приводит к сокращению клеток по механизму, похожему на мышечное сокращение [2]. Сила, которую развивает единственный тромбоцит, составляет ~29 нН [2], а в сгустке давление может достигать 23–30 дин/см² [3]. Критическая важность сократительного аппарата тромбоцитов очевидна при генетических дефектах миозина II, когда контракции сгустков не происходит. При этом наблюдается кровоточивость и нарушена стабильность тромбов, несмотря на нормальные показатели агрегации тромбоцитов [4], что косвенно указывает на важную роль контракции сгустков в гемостазе и тромбозе.

Во время активации тромбоцитов полимеризованный актин через белки фокальных контактов передает сокращение на фибриновые волокна, к которым тромбоциты прикреплены через интегрин $\alpha\text{IIb}\beta_3$ [1, 5]. Сложные биомеханические взаимодействия между активными тромбоцитами и фибрином приводят к тому, что фибриновая сеть уплотняется, сжимается и объем всего сгустка существенно уменьшается.



Рис. 2. Аппаратный метод изучения кинетики контракции сгустков крови. Свертывание цельной цитратной крови и активация тромбоцитов инициируются одновременно добавлением тромбина и ионов кальция, после чего плоская кювета с кровью помещается в термостатируемый оптический регистратор (А). Серия фотографий сгустка (Б) анализируется с помощью программы, которая строит кинетическую кривую (В) и рассчитывает параметры контракции: 1 – лаг-период (время, необходимое для уменьшения размера сгустка менее 95% от исходного); 2 – размер сгустка в конечной точке относительно исходного (степень контракции), 3 – площадь над кинетической кривой (отражающая механическую работу тромбоцитов по сжатию сгустка)

Методы изучения контракции сгустков крови

Существующие методы изучения контракции сгустков крови подразделяются на две группы. К первой группе относятся тесты, в которых степень контракции определяется или путем сравнения размера сгустка до и после сжатия, или по объему выделившейся сыворотки. Преимущество этих методов – в их простоте, а недостаток – в неточности измерений и отсутствии данных о кинетике процесса контракции. Ко второй группе относятся аппаратные методы, в которых непрерывно регистрируется сила сокращения, генерируемая тромбоцитами. Для прямого измерения сократительной силы в сгустке были разработаны приборы Hemodyne [6] и отечественный ретрактометр (ретрактограф) АГК1-02М [7]. С их помощью были проведены интересные исследования по биомеханике сгустков крови, в том числе при патологии [3, 7], однако распространения эти приборы не получили. Тромбоэластография (тромбоэластометрия) – метод определения вязкоэластических свойств сгустка в динамике – чувствительна к контракции, поэтому между максимальной амплитудой на тромбоэластограмме и силой контракции сгустков выявлена высокая степень корреляции [8].

Нами разработан количественный метод изучения кинетики контракции сгустка крови, основанный на автоматическом измерении размера сгустка в процессе его сжатия (рис. 2) и сочетающий простоту оптических методов с возможностью динамической регистрации процесса [9]. Уменьшение сгустка в размере фиксируется с помощью серийно выпускаемого Регистратора тромбодинамики фирмы «ГемаКор» (Москва), который

изначально предназначен для изучения пространственного роста сгустка в плазме крови [10].

Влияние состава крови на контракцию сгустков

При решающем значении сократительной способности тромбоцитов контракция сгустка существенно зависит от клеточного и белкового состава крови. После функционального состояния тромбоцитов вторым по важности параметром, определяющим контракцию сгустков, является количество тромбоцитов в крови. Показано, что значение примерно 75 000 /мкл – это критический уровень тромбоцитов в плазме, ниже которого контракция не происходит, а увеличение числа тромбоцитов до 500 000 /мкл сопровождается прогрессирующим многократным ускорением и увеличением степени контракции [9]. Следовательно, любые изменения количества тромбоцитов в крови в сторону как увеличения, так и уменьшения могут приводить, соответственно, к усиленной или ослабленной контракции сгустков крови. На этом основано определение степени ретракции /контракции сгустков крови как интегрального показателя функции тромбоцитов для диагностики тромбоцитопатий и тромбоцитопении.

Наряду с функциональным потенциалом и количеством тромбоцитов контракция сгустков прямо зависит от степени активации тромбоцитов. Последняя, в свою очередь, определяется концентрацией биохимического стимула в крови. Данная закономерность отчетливо видна на примере тромбина, предположительно, самого сильного физиологического стимулятора тромбоцитов. При высокой активности экзогенного тромбина в крови (5–10 Ед/мл) степень и скорость



контракции существенно выше, чем при низкой активности (0,5 Ед/мл) [9]. Это связано с возбуждением большего или меньшего количества тромбоновых рецепторов, которые через внутриклеточные сигнальные системы активируют киназы, фосфорилирующие миозин IIa и вызывающие сокращение [11].

Содержание эритроцитов в сгустках и тромбах варьирует в больших пределах, что со времен Рудольфа Вирхова позволяет условно делить тромбы на «белые» (бедные эритроцитами, обычно артериальные) и «красные» (богатые эритроцитами, обычно венозные). Поскольку эритроциты сами по себе обладают механической резистентностью, контракция сгустка крови находится в обратной зависимости от гематокрита, то есть более высокое содержание эритроцитов в крови тормозит контракцию [9]. Интересно, что контракция зависит не только от количества, но и от качества эритроцитов. Если ригидность эритроцитов повышена, как, например, при серповидноклеточной анемии, степень контракции снижена по сравнению с нормальными эритроцитами.

Влияние лейкоцитов на контракцию изучено мало, при этом при воспалительном тромбозе, как известно, содержание нейтрофилов и моноцитов в сгустках и тромбах может быть весьма значительным [12, 13]. Показано, что *in vitro* активированные моноциты усиливают контракцию сгустка крови; этот эффект обусловлен экспрессией тканевого фактора, а он вызывает генерацию эндогенного тромбина, стимулирующего сократительную активность тромбоцитов. Следовательно, воспалительные клетки крови могут модулировать кровоток в сосудах путем изменения размера тромба, образованного в очаге воспаления.

Масса фибрина, выполняющего роль механического каркаса, определяется уровнем фибриногена в крови, который является важным модулятором контракции сгустков. В диапазоне концентраций фибриногена в плазме от 0,5 до 5 мг/мл происходит значительное (до 60%) дозозависимое снижение степени контракции сгустка крови [9].

Установлено, что ковалентная сшивка фибрина, катализируемая фактором XIIIa, увеличивает механическую эластичность фибриновых волокон и всего сгустка, а несшитый сгусток характеризуется высокой пластичностью, то есть способностью к необратимой деформации. В отсутствие активности фактора XIIIa контракция сгустка крови частично нарушается и такой сгусток не может удерживать эритроциты, они начинают выпадать наружу [14].

Таким образом, контракция сгустков крови представляет собой многофакторный процесс,

в котором участвуют многие компоненты крови, способные модулировать полноту и скорость контракции сгустков в широких пределах.

Влияние контракции сгустков крови на фибринолиз

Растворение фибринового каркаса сгустков и тромбов, или фибринолиз, происходит после превращения неактивного плазминогена в активный плазмин под действием тканевого активатора плазминогена (t-PA). Прикрепленный к фибрину плазмин расщепляет волокна фибрина и приводит к тому, что сгусток, лишенный трехмерного механического каркаса, распадается и исчезает [15]. Помимо естественного фибринолиза, который происходит «изнутри» сгустка или тромба, в медицине широко применяется терапевтический тромболитический, когда активатор плазминогена (обычно t-PA или его аналоги) вводится в кровоток и растворение начинается «снаружи» тромба. Исследования, проведенные на моделях фибринолиза и тромболитиса *in vitro*, указывают на то, что в присутствии тромбоцитов образуются сгустки, как правило, более устойчивые к расщеплению, чем бестромбоцитные сгустки [16–18]. Это связано с контракцией сгустков под действием активированных тромбоцитов. Однако механизмы этой резистентности к лизису до сих пор не ясны, кроме очевидной низкой порозности сжатого сгустка и, как следствие, плохой проницаемости для фибринолитиков.

Вместе с тем есть и противоположные сведения, указывающие на то, что сжатый сгусток лизируется быстрее, чем «рыхлый», то есть не подвергнутый контракции [18, 19]. Противоречивость данных о связи контракции сгустков и их чувствительности к лизису объясняется влиянием на эффективность фибринолиза большого числа разнонаправленных факторов. Важно, является ли фибринолиз «внутренним», или эндогенным, когда активатор плазминогена есть в крови изначально и начинает действовать сразу после полимеризации фибрина, или «внешним», когда активатор плазминогена добавлен извне, уже после образования и сжатия сгустка. Имеют значение структура и свойства отдельных волокон фибрина, такие как их толщина и механическое натяжение (тормозит лизис) [20], локальная концентрация и соотношение про- и антифибринолитических агентов, а также целый ряд других факторов, которые в совокупности определяют, замедлится или ускорится расщепление сгустка крови после его контракции.

Связь между контракцией и фибринолизом потенциально имеет большое клиническое значение

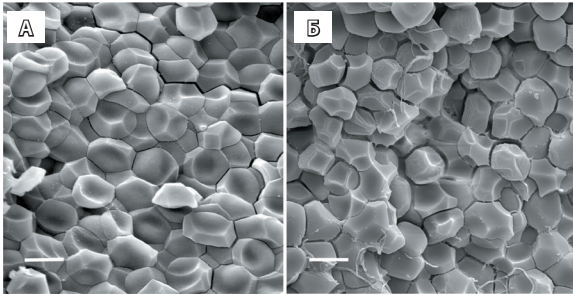


Рис. 3. Сканирующая электронная микроскопия, показывающая деформированные эритроциты, или полиэдроциты, по форме близкие к многограннику (полиэдру). Полиэдроциты обнаруживаются после контракции сгустка крови *in vitro* (А), а также в составе венозного тромба *ex vivo*, извлеченного при тромбэктомии (Б). Линейки – 5 микрометров

при тромботических состояниях, так как способна определять возможность и эффективность естественного или искусственного растворения тромба в зависимости от сроков его формирования, активности и числа тромбоцитов, состава крови и других факторов, прямо или косвенно влияющих на полноту контракции.

Состав и структура контрактированных сгустков крови *in vitro*. Полиэдроциты

Все три главные составные части сгустков и тромбов – эритроциты, тромбоциты и фибрин – претерпевают существенные изменения в процессе контракции. Активированные тромбином тромбоциты сначала агрегируют и образуют филоподии, прикрепляются к волокнам фибрина, а потом теряют секреторные гранулы и уменьшаются в размере, вплоть до распада на фрагменты. При активации тромбоцитов образуется множество мембранных микровезикул, которые прикрепляются к фибриновым волокнам и модифицируют их структуру и свойства. Помимо компактизации при сжатии сгустка происходит перераспределение его состава таким образом, что большая часть фибрина и связанных с ним тромбоцитов оказываются на периферии, тогда как середину сгустка образуют почти исключительно эритроциты [21]. На срезе сжатого сгустка крови методами электронной и конфокальной микроскопии были обнаружены эритроциты, имеющие форму многогранника, или полиэдра, поэтому они были названы полиэдроцитами (англ. polyhedrocytes) (рис. 3А) [21]. Образование полиэдроцитов обусловлено их компрессией под действием силы сжатия, генерируемой фибрино-тромбоцитарным комплексом.

Наиболее очевидное физиологическое следствие компактной упаковки деформированных эритроцитов состоит в том, что это делает сгусток плотным и непроницаемым, в том числе для патогенов и фибринолитических ферментов. Интересно, что полиэдроциты, впервые описанные только в XXI в., являются новым морфологическим

вариантом эритроцитов, которые изучаются под микроскопом со времен Антони ван Левенгука.

Доказательства контракции обтурационных тромбов и тромботических эмболов *in vivo*

Учитывая, что контракция сгустков крови *in vitro* имеет характерные структурные признаки, а именно компрессионную деформацию эритроцитов и скопление фибрина на периферии сгустка, можно считать эти изменения объективными морфологическими критериями контракции и использовать их для выявления контракции сгустков крови и тромбов *in vivo*. Другими словами, используя описанные структурные характеристики как маркеры контракции, можно целенаправленно исследовать состав и строение *ex vivo* тромбов и сгустков крови, чтобы показать возможность их контракции в организме человека. Насколько нам известно, систематических исследований, доказывающих факт прижизненной контракции обтурационных тромбов и тромботических эмболов, до последнего времени не было. Нам известна одна работа 1971 г., в которой на гистологических препаратах и электронограммах сжатого сгустка и тромба видны полигональные клетки и скопление фибрина на периферии [22], однако результаты этой публикации остались не замеченными и не послужили толчком к изучению контракции при тромбозах.

Образование полиэдроцитов внутри тромба впервые было тесно увязано с контракцией *in vivo* при сравнительной электронной микроскопии «пробирочных» сжатых сгустков крови и коронарных тромбов, извлеченных путем аспирации у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST [21]. И хотя эритроциты составляли всего порядка 1/10 объема тромба, само наличие полиэдроцитов внутри тромба доказывает, что тромб претерпел механическое сжатие, то есть контракцию. Это наблюдение было вскоре подтверждено при исследовании ультраструктуры коронарных тромбов, которые содержали заметное количество полиэдроцитов [23, 24].

Прицельное изучение клеточного состава на срезе венозных тромбов показало, что полиэдроциты составляют по меньшей мере 40% всех эритроцитов (рис. 3Б). Кроме того, обнаружены частично деформированные эритроциты, имеющие промежуточную форму между обычными двояковогнутыми клетками и полностью сформированными многогранниками. Таким образом, частично или полностью деформированные эритроциты в совокупности составляют 80% эритроцитов в составе венозных тромбов [25].



Морфологические признаки прижизненной контракции обнаружены и в тромботических эмболах легочной артерии, полученных при аутопсии. Гистологически и электронномикроскопически эмболы характеризуются наличием деформированных эритроцитов в форме многогранника и перераспределением фибрина в область периферии, что говорит о прижизненном сжатии первичных венозных тромбов и/или тромботических эмболов. В одном исследованном эмболе структурные признаки контракции отсутствовали, что могло быть или результатом нарушения контракции при жизни, например, под действием антитромбоцитарных препаратов, или следствием посмертных изменений, например, растворения фибринового каркаса с последующим распадом компактно упакованного ядра, состоящего из эритроцитов. Вопрос о связи контракции первичного венозного тромба и тромботического эмбола остается открытым, так же как и о вероятности отрыва части материнского тромба в зависимости от степени его компактизации.

Таким образом, по совокупности имеющихся данных можно утверждать: контракция сгустков и тромбов происходит не только *in vitro*, но и внутри кровеносных сосудов, что позволяет считать ее реальным патофизиологическим процессом.

Изменение контракции сгустков крови при тромбозах и предтромботических состояниях

Степень контракции тромбов может быть важным патогенетическим фактором, влияющим на течение и исход тромбоза. Если тяжесть тромбоза определяется прежде всего локализацией и диаметром окклюзированного сосуда, то степень обструкции зависит от способности тромба к контракции и играет существенную роль в локальной гемодинамике. По закону Пуазейля, если тромб перекрывает просвет сосуда на 80%, объемная скорость кровотока уменьшится до 4% от исходного уровня, то есть без тромба. Вместе с тем если степень сжатия тромба увеличится всего на 1/10 его начального объема, кровотоки возрастут в 1,6 раза. Поскольку возможность контракции тромбов *in vivo* доказана, а ее потенциальное клиническое значение очевидно, важно знать, как меняется способность сгустков и тромбов к контракции при патологических состояниях, ассоциированных с тромбозом.

Первое систематическое исследование контракции сгустка крови как потенциального тромботического механизма было осуществлено при ишемическом инсульте [26]. Как известно, при

этом заболевании тромб или тромботический эмбол перекрывают церебральный артериальный кровоток, вызывая ишемию участка мозга, последствия которой зависят от локализации сосуда и степени его окклюзии. Церебральные тромбы содержат фибрино-тромбоцитарную сеть, и, вопреки расхожему представлению о «белых» артериальных тромбах, объемная доля эритроцитов в них превышает 30% [27]. По нашим неопубликованным данным, тромбы или эмболы, аспирированные из мозговых артерий у больных ишемическим инсультом, содержат много полиэритроцитов в центральной части и скопления фибрина на периферии тромба, следовательно, эти тромбы/эмболы претерпевают контракцию, как и тромбы другой локализации.

При исследовании кинетики контракции сгустков, полученных из крови больных ишемическим инсультом, было обнаружено существенное замедление и снижение степени контракции по сравнению со сгустками из крови здоровых доноров [25]. Этот результат оказался неожиданным, поскольку ишемический инсульт – патологическое состояние, ассоциированное с высокой прокоагулянтной активностью, тромбинемией и активацией тромбоцитов, следовательно, *a priori* наиболее вероятным представлялось усиление, а не угнетение сократительной активности тромбоцитов. Снижение контракции сгустков при ишемическом инсульте обнаружило сравнительно высокую степень корреляции с тяжестью инсульта и его этиологией, а также со многими лабораторными параметрами, включая умеренную тромбоцитопению и гиперфибриногемию, что частично объясняет снижение контракции и подтверждает вероятную патогенетическую роль нарушений контракции при инсульте.

Снижение способности сгустков крови к контракции оказалось характерным и для венозного тромбоза [25]. Клинические параллели выявили чрезвычайно важную особенность: у пациентов с тромбозом легочной артерии степень и скорость контракции достоверно снижены по сравнению с больными, имеющими изолированный венозный тромбоз, что свидетельствует о связи угнетенной контракции с эмбологенностью тромбов. Данное предположение подтверждается тем, что нарушения контракции прямо коррелируют с размерами эмболоопасной флотирующей части венозного тромба. Эти наблюдения впервые указывают на вероятную патогенетическую роль контракции сгустков и тромбов как фактора эмбологенности тромбов, а также на принципиальную возможность использования степени контракции

в качестве диагностического и прогностического теста в отношении тромбоэмболических осложнений тромбоза глубоких вен.

Поиск фундаментальных причин и механизмов нарушения контракции сгустков крови при тромботических состояниях – ишемическом инсульте и венозном тромбозе – привел к обнаружению закономерности, которая объясняет кажущуюся парадоксальность этого явления. Исследование функционального состояния тромбоцитов, выделенных из крови больных с тромбозами, выявило два взаимосвязанных факта: 1) большая часть тромбоцитов изначально активирована и 2) тромбоциты из крови больных частично рефрактерны, то есть их реакция на активирующий стимул во много раз снижена по сравнению с нормальными тромбоцитами [26]. Сочетание этих признаков позволило предположить, что снижение контракции сгустков крови при тромбозе – прежде всего следствие хронической, персистирующей активации тромбоцитов, приводящей к их энергетическому истощению и дисфункции, включая снижение АТФ-зависимой сократительной способности.

Эта гипотеза была подтверждена при исследовании контракции сгустков крови, которая оказалась нарушенной при аутоиммунной патологии, а именно при системной красной волчанке [28]. Это заболевание характеризуется предрасположенностью к тромбозу, которая связана в первую очередь с иммунной активацией тромбоцитов под действием циркулирующих в крови комплексов, образованных аутоантителами и множественными аутоантигенами. Поскольку снижение контракции при системной красной волчанке коррелирует с титром антинуклеарных антител к ДНК, кинетика контракции сгустков крови была изучена в присутствии очищенных анти-ДНК-антител, выделенных из крови больных. Вслед за кратковременной стимуляцией сократительной функции тромбоцитов в пределах минут антитела к ДНК вызывают угнетение контракции на более поздних сроках инкубации, измеряемых часами [28], что подтверждает истощение тромбоцитов как исход их изначальной активации. Представления о связи дисфункции тромбоцитов с нарушением контракции и ее патогенетической ролью при тромбозе как тромбогенного и эмбологенного фактора схематически даны на рис. 4.

Заключение

Известный феномен спонтанного сжатия сгустка крови, называемый контракцией, или ретракцией, представляет собой недооцененный

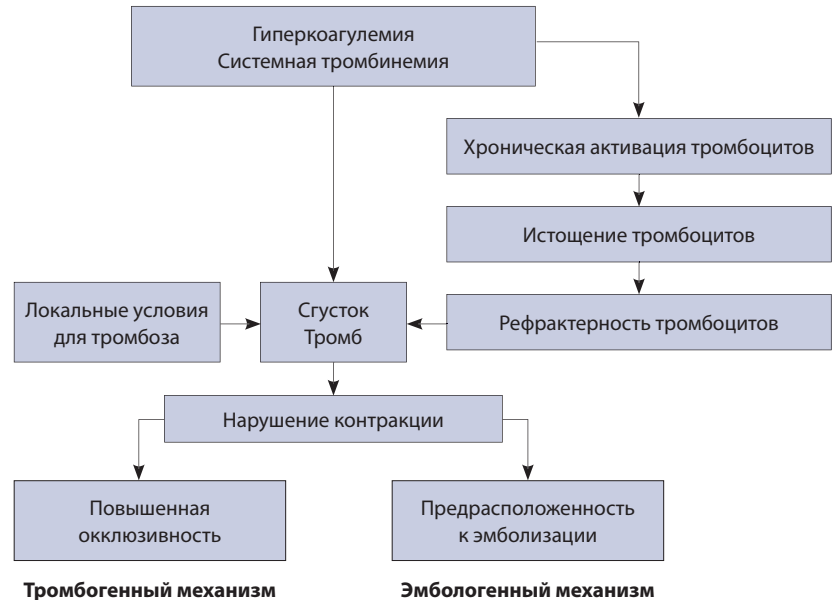


Рис. 4. Схема, иллюстрирующая тромбогенные и эмбологенные патогенетические механизмы как следствие нарушения контракции сгустков крови и тромбов

и сравнительно мало изученный патофизиологический механизм ремоделирования гемостатических сгустков и обтурационных тромбов. Механическая компрессия и компактизация трехмерного фибринового каркаса и эритроцитов происходит под действием сократительных сил, генерируемых актомиозиновым комплексом внутри активированных тромбоцитов. Через цитоскелет и адгезивные рецепторы это усилие передается на внеклеточный матрикс – волокна фибрина, которыегибаются и укорачиваются, одновременно распространяя механический момент на всю полимерную сеть. Сжатие сгустка или тромба сопровождается структурными изменениями, главные из которых – смещение фибрино-тромбоцитарных комплексов к периферии и плотная упаковка эритроцитов в центре. Тесно сжатые эритроциты деформируются и приобретают форму многогранника, или полиэдра, давшего название этим клеткам: «полиэдрциты». Описанные морфологические признаки контракции сгустка, обнаруженные в тромбах и тромботических эмболах *ex vivo*, являются доказательством их прижизненной контракции внутри кровеносного русла.

Клинические последствия контракции тромбов могут быть разными, включая упрочение гемостатической пробки, изменение чувствительности к фибринолизу и лечебному тромболитису, устойчивость к тромбэктомии и другие. Однако сегодня есть данные о связи контракции тромбов с двумя патогенетическими механизмами



тромбоза. При ряде тромботических и предтромботических состояний (ишемический инсульт, венозный тромбоз, системная красная волчанка) способность сгустков крови к сжатию ослаблена вследствие хронической гиперактивации тромбоцитов в кровотоке, их энергетического истощения и вторичной дисфункции, включая снижение сократительного потенциала. Это дает основание говорить о том, что несжатые тромбы будут выбухать в просвет сосуда и тормозить кровоток, в отличие от полностью контрактированных, менее окклюзивных тромбов. Другими словами, степень контракции может быть важным модулятором локальной гемодинамики при тромбозе, влияющим на течение тромботического процесса и его клинические последствия. Второй важный патогенетический аспект контракции тромбов связан с тем, что нарушение контракции, чем бы оно ни было обусловлено, прямо коррелирует

с риском легочной эмболии при венозном тромбозе. Причины и механизмы эмболизации тромбов до сих пор не ясны, и вполне возможно, что именно степень компактизации тромба определяет его механическую стабильность и устойчивость к разрыву под действием гидродинамических сил кровотока. Если это так, то определение способности сгустков к контракции может быть диагностическим и прогностическим тестом при оценке текущей или угрожающей тромбоэмболии легочной артерии.

Учитывая малоудовлетворительные результаты профилактики и лечения тромботических осложнений во всем мире, изложенное дает основание считать контракцию сгустков и тромбов заслуживающей пристального внимания клиницистов и исследователей, работающих в разных областях экспериментальной и клинической медицины. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Статья написана в рамках выполнения Программы повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета среди мировых научно-образовательных центров. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Республики Татарстан, грант 18-415-160004.

Литература

- Kasahara K, Kaneda M, Miki T, Iida K, Sekino-Suzuki N, Kawashima I, Suzuki H, Shimonaka M, Arai M, Ohno-Iwashita Y, Kojima S, Abe M, Kobayashi T, Okazaki T, Soury M, Ichinose A, Yamamoto N. Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin- α IIb β 3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts. *Blood*. 2013;122(19):3340–8. doi: 10.1182/blood-2013-04-491290.
- Lam WA, Chaudhuri O, Crow A, Webster KD, Li TD, Kita A, Huang J, Fletcher DA. Mechanics and contraction dynamics of single platelets and implications for clot stiffening. *Nat Mater*. 2011;10(1):61–6. doi: 10.1038/nmat2903.
- Carr ME Jr. Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function. *Cell Biochem Biophys*. 2003;38(1):55–78. doi: 10.1385/CBB:38:1:55.
- Léon C, Eckly A, Hechler B, Aleil B, Freund M, Ravanat C, Jourdain M, Nonne C, Weber J, Tiedt R, Gratacap MP, Severin S, Cazenave JP, Lanza F, Skoda R, Gachet C. Megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation dramatically affects hemostasis while preserving platelet aggregation and secretion. *Blood*. 2007;110(9):3183–91. doi: 10.1182/blood-2007-03-080184.
- Mattheij NJ, Gilio K, van Kruchten R, Jobe SM, Wieschhaus AJ, Chishti AH, Collins P, Heemskerck JW, Cosemans JM. Dual mechanism of integrin α IIb β 3 closure in procoagulant platelets. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13325–36. doi: 10.1074/jbc.M112.428359.
- Carr ME Jr. Measurement of platelet force: the Hemodyne hemostasis analyzer. *Clin Lab Manage Rev*. 1995;9(4):312–4, 316–8, 320.
- Тарковская ЛР. Изучение ретрактивной активности тромбоцитов у здоровых людей и у больных с нарушениями гемостаза. Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Санкт-Петербург; 2001.
- Reid TJ, Snider R, Hartman K, Greulich PE, Carr ME, Alving BM. A method for the quantitative assessment of platelet-induced clot retraction and clot strength in fresh and stored platelets. *Vox Sang*. 1998;75(4):270–7. doi: 10.1046/j.1423-0410.1998.7540270.x.
- Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, Peshkova AD, Lebedeva T, Ataulkhanov FI, Spiller KL, Cines DB, Weisel JW. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood*. 2016;127(1):149–59. doi: 10.1182/blood-2015-05-647560.
- Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, Ovsepyan RA, Surov SS, Korotina NG, Serebriyskiy II, Lutsenko MM, Sokolov AL, Ataulkhanov FI. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282–91. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
- Egot M, Kauskot A, Lasne D, Gaussem P, Bachelot-Loza C. Biphasic myosin II light chain activation during clot retraction. *Thromb Haemost*. 2013;110(6):1215–22. doi: 10.1160/TH13-04-0335.
- von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, Tirniceriu A, Coletti R, Köllnberger M, Byrne RA, Laitinen I, Walch A, Brill A, Pfeiler S, Manukyan D, Braun S, Lange P, Riegger J, Ware J, Eckart A, Haidari S, Rudelius M, Schulz C, Echter K, Brinkmann V, Schwaiger M, Preissner KT, Wagner DD, Mackman N, Engelmann B, Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–35. doi: 10.1084/jem.20112322.
- Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood*. 2016;128(6):753–62. doi: 10.1182/blood-2016-05-718114.
- Byrnes JR, Duval C, Wang Y, Hansen CE, Ahn B, Mooberry MJ, Clark MA, Johnsen JM, Lord ST, Lam WA, Meijers JC, Ni H, Ariens RA, Wolberg AS. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood*. 2015;126(16):1940–8. doi: 10.1182/blood-2015-06-652263.
- Booth NA, Bennett B. Fibrinolysis and thrombolysis. *Baillieres Clin Haematol*. 1994;7(3):559–72.
- Kunitada S, FitzGerald GA, Fitzgerald DJ. Inhibition of clot lysis and decreased binding of tissue-type plasminogen activator as a consequence of clot retraction. *Blood*. 1992;79(6):1420–7.
- Collet JP, Montalescot G, Lesty C, Weisel JW. A structural and dynamic investigation of the facilitating effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in dissolving platelet-rich clots. *Circ Res*. 2002;90(4):428–34.
- Taylor FB Jr, Müller-Eberhard HJ. Qualitative description of factors involved in the retraction and lysis of dilute whole blood clots and in the aggregation and retraction of platelets. *J Clin Invest*. 1970;49(11):2068–85. doi: 10.1172/JCI106425.
- Carroll RC, Gerrard JM, Gilliam JM. Clot retraction facilitates clot lysis. *Blood*. 1981;57(1):44–8.
- Bucay I, O'Brien ET 3rd, Wulfe SD, Superfine R, Wolberg AS, Falvo MR, Hudson NE. Physical determinants of fibrinolysis in single fibrin fibers. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116350. doi: 10.1371/journal.pone.0116350.
- Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Massefski W, Litvinov RI, Rauova L, Lowery TJ,



- Weisel JW. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2014;123(10):1596–603. doi: 10.1182/blood-2013-08-523860.
22. Gottlob R, Stockinger L, Pötting U, Schattenmann G. Studies on thrombolysis with streptokinase. 3. Morphological examinations of thrombi-thrombus retraction and secondary swelling and the termination of lysis because of organization. *Thromb Diath Haemorrh*. 1971;25(2):354–78.
23. Ząbczyk M, Sadowski M, Zalewski J, Undas A. Polyhedrocytes in intracoronary thrombi from patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;179:186–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.004.
24. Zalewski J, Bogaert J, Sadowski M, Woznicka O, Doulaptis K, Ntoumpanaki M, Ząbczyk M, Nessler J, Undas A. Plasma fibrin clot phenotype independently affects intracoronary thrombus ultrastructure in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2015;113(6):1258–69. doi: 10.1160/TH14-09-0801.
25. Peshkova AD, Malyasyov DV, Bredikhin RA, Le Minh G, Andrianova IA, Tutwiler V, Nagaswami C, Weisel JW, Litvinov RI. Reduced contraction of blood clots in patients with venous thromboembolism is a possible thrombogenic and embologenic mechanism. *TH Open*. 2018;2:e104–15. doi: 10.1055/s-0038-1635572.
26. Tutwiler V, Peshkova AD, Andrianova IA, Khasanova DR, Weisel JW, Litvinov RI. Contraction of blood clots is impaired in acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):271–9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308622.
27. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Aboalian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Viñuela F, Salamon N, Villablanca JP, Vinters HV, Marder VJ, Saver JL. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1237–43. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605576.
28. Le Minh G, Peshkova AD, Andrianova IA, Sibgattullin TB, Maksudova AN, Weisel JW, Litvinov RI. Impaired contraction of blood clots as a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(2):243–54. doi: 10.1042/CS20171510.
1. Kasahara K, Kaneda M, Miki T, Iida K, Sekino-Suzuki N, Kawashima I, Suzuki H, Shimonaka M, Arai M, Ohno-Iwashita Y, Kojima S, Abe M, Kobayashi T, Okazaki T, Souiri M, Ichinose A, Yamamoto N. Clot retraction is mediated by factor XIII-dependent fibrin- α IIb β 3-myosin axis in platelet sphingomyelin-rich membrane rafts. *Blood*. 2013;122(19):3340–8. doi: 10.1182/blood-2013-04-491290.
2. Lam WA, Chaudhuri O, Crow A, Webster KD, Li TD, Kita A, Huang J, Fletcher DA. Mechanics and contraction dynamics of single platelets and implications for clot stiffening. *Nat Mater*. 2011;10(1):61–6. doi: 10.1038/nmat2903.
3. Carr ME Jr. Development of platelet contractile force as a research and clinical measure of platelet function. *Cell Biochem Biophys*. 2003;38(1):55–78. doi: 10.1385/CBB:38:1:55.
4. Léon C, Eckly A, Hechler B, Aleil B, Freund M, Ravanat C, Jourdain M, Nonne C, Weber J, Tiedt R, Gratacap MP, Severin S, Cazenave JP, Lanza F, Skoda R, Gachet C. Megakaryocyte-restricted MYH9 inactivation dramatically affects hemostasis while preserving platelet aggregation and secretion. *Blood*. 2007;110(9):3183–91. doi: 10.1182/blood-2007-03-080184.
5. Mattheij NJ, Gilio K, van Kruchten R, Jobe SM, Wieschhaus AJ, Chishti AH, Collins P, Heemskerck JW, Cosemans JM. Dual mechanism of integrin α IIb β 3 closure in procoagulant platelets. *J Biol Chem*. 2013;288(19):13325–36. doi: 10.1074/jbc.M112.428359.
6. Carr ME Jr. Measurement of platelet force: the Hemodyne hemostasis analyzer. *Clin Lab Manage Rev*. 1995;9(4):312–4, 316–8, 320.
7. Tarkovskaya LR. Studies of retractile activity of platelets in healthy donors and in patients with hemostasis disorders [Dissertation]. Saint Petersburg; 2001. Russian.
8. Reid TJ, Snider R, Hartman K, Greulich PE, Carr ME, Alving BM. A method for the quantitative assessment of platelet-induced clot retraction and clot strength in fresh and stored platelets. *Vox Sang*. 1998;75(4):270–7. doi: 10.1046/j.1423-0410.1998.7540270.x.
9. Tutwiler V, Litvinov RI, Lozhkin AP, Peshkova AD, Lebedeva T, Ataullakhanov FI, Spiller KL, Cines DB, Weisel JW. Kinetics and mechanics of clot contraction are governed by the molecular and cellular composition of the blood. *Blood*. 2016;127(1):149–59. doi: 10.1182/blood-2015-05-647560.
10. Sinauridze EI, Vuimo TA, Tarandovskiy ID, Ovsepian RA, Surov SS, Korotina NG, Serebriyskiy II, Lutsenko MM, Sokolov AL, Ataullakhanov FI. Thrombodynamics, a new global coagulation test: Measurement of heparin efficiency. *Talanta*. 2018;180:282–91. doi: 10.1016/j.talanta.2017.12.055.
11. Egot M, Kauskot A, Lasne D, Gausssem P, Bachelot-Loza C. Biphasic myosin II light chain activation during clot retraction. *Thromb Haemost*. 2013;110(6):1215–22. doi: 10.1160/TH13-04-0335.
12. von Brühl ML, Stark K, Steinhart A, Chandraratne S, Konrad I, Lorenz M, Khandoga A, Tirniceriu A, Coletti R, Köllnberger M, Byrne RA, Laitinen I, Walch A, Brill A, Pfeiler S, Manukyan D, Braun S, Lange P, Riegger J, Ware J, Eckart A, Haidari S, Rudelius M, Schulz C, Echter K, Brinkmann V, Schwaiger M, Preissner KT, Wagner DD, Mackman N, Engelmann B, Massberg S. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J Exp Med*. 2012;209(4):819–35. doi: 10.1084/jem.20112322.
13. Swystun LL, Liaw PC. The role of leukocytes in thrombosis. *Blood*. 2016;128(6):753–62. doi: 10.1182/blood-2016-05-718114.
14. Byrnes JR, Duval C, Wang Y, Hansen CE, Ahn B, Mooberry MJ, Clark MA, Johnsen JM, Lord ST, Lam WA, Meijers JC, Ni H, Ariens RA, Wolberg AS. Factor XIIIa-dependent retention of red blood cells in clots is mediated by fibrin α -chain crosslinking. *Blood*. 2015;126(16):1940–8. doi: 10.1182/blood-2015-06-652263.
15. Booth NA, Bennett B. Fibrinolysis and thrombolysis. *Baillieres Clin Haematol*. 1994;7(3):559–72.
16. Kunitada S, FitzGerald GA, Fitzgerald DJ. Inhibition of clot lysis and decreased binding of tissue-type plasminogen activator as a consequence of clot retraction. *Blood*. 1992;79(6):1420–7.
17. Collet JP, Montalescot G, Lesty C, Weisel JW. A structural and dynamic investigation of the facilitating effect of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in dissolving platelet-rich clots. *Circ Res*. 2002;90(4):428–34.
18. Taylor FB Jr, Müller-Eberhard HJ. Qualitative description of factors involved in the retraction and lysis of dilute whole blood clots and in the aggregation and retraction of platelets. *J Clin Invest*. 1970;49(11):2068–85. doi: 10.1172/JCI106425.
19. Carroll RC, Gerrard JM, Gilliam JM. Clot retraction facilitates clot lysis. *Blood*. 1981;57(1):44–8.
20. Bucay I, O'Brien ET 3rd, Wulfe SD, Superfine R, Wolberg AS, Falvo MR, Hudson NE. Physical determinants of fibrinolysis in single fibrin fibers. *PLoS One*. 2015;10(2):e0116350. doi: 10.1371/journal.pone.0116350.
21. Cines DB, Lebedeva T, Nagaswami C, Hayes V, Massefski W, Litvinov RI, Rauova L, Lowery TJ, Weisel JW. Clot contraction: compression of erythrocytes into tightly packed polyhedra and redistribution of platelets and fibrin. *Blood*. 2014;123(10):1596–603. doi: 10.1182/blood-2013-08-523860.
22. Gottlob R, Stockinger L, Pötting U, Schattenmann G. Studies on thrombolysis with streptokinase. 3. Morphological examinations of thrombi-thrombus retraction and secondary swelling and the termination of lysis because of organization. *Thromb Diath Haemorrh*. 1971;25(2):354–78.
23. Ząbczyk M, Sadowski M, Zalewski J, Undas A. Polyhedrocytes in intracoronary thrombi from patients with ST-elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2015;179:186–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.10.004.



24. Zalewski J, Bogaert J, Sadowski M, Woznicka O, Doulaptsis K, Ntoumpanaki M, Ząbczyk M, Nessler J, Undas A. Plasma fibrin clot phenotype independently affects intracoronary thrombus ultrastructure in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2015;113(6): 1258–69. doi: 10.1160/TH14-09-0801.
25. Peshkova AD, Malyasyov DV, Bredikhin RA, Le Minh G, Andrianova IA, Tutwiler V, Nagaswami C, Weisel JW, Litvinov RI. Reduced contraction of blood clots in patients with venous thromboembolism is a possible thrombogenic and embologenic mechanism. *TH Open*. 2018;2:e104–15. doi: 10.1055/s-0038-1635572.
26. Tutwiler V, Peshkova AD, Andrianova IA, Khasanova DR, Weisel JW, Litvinov RI. Contraction of blood clots is impaired in acute ischemic stroke. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):271–9. doi: 10.1161/ATVBAHA.116.308622.
27. Liebeskind DS, Sanossian N, Yong WH, Starkman S, Tsang MP, Moya AL, Zheng DD, Abolian AM, Kim D, Ali LK, Shah SH, Towfighi A, Ovbiagele B, Kidwell CS, Tateshima S, Jahan R, Duckwiler GR, Viñuela F, Salamon N, Villablanca JP, Vinters HV, Marder VJ, Saver JL. CT and MRI early vessel signs reflect clot composition in acute stroke. *Stroke*. 2011;42(5):1237–43. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.605576.
28. Le Minh G, Peshkova AD, Andrianova IA, Sibgatullin TB, Maksudova AN, Weisel JW, Litvinov RI. Impaired contraction of blood clots as a novel prothrombotic mechanism in systemic lupus erythematosus. *Clin Sci (Lond)*. 2018;132(2): 243–54. doi: 10.1042/CS20171510.

Contraction of blood clots and thrombi: pathogenic and clinical significance

R.I. Litvinov^{1,2} • A.D. Peshkova²

This review is the first systematic description of spontaneous blood clot shrinkage, aka clot retraction or contraction. The driver of this process is the contraction of the actin-myosin complex inside activated platelets. The platelet contractile force is transmitted via focal contacts to extracellular fibrin fibers, causing compaction of the three-dimensional fibrin network along with the embedded erythrocytes. The main structural consequences of clot contraction include redistribution of the fibrin-platelet meshwork toward the periphery of the clot and compression of erythrocytes in the core of the clot followed by their deformation into polyhedral cells called “polyhedrocytes”. These structural signatures of clot contraction in *ex vivo* thrombi and thrombotic emboli derived from various locations indicate that thrombi undergo intravital contraction within blood vessels *in vivo*. Pathogenic consequences of clot contraction may vary. Thus, contraction of a thrombus changes the vessel lumen, thereby modulating local blood flow in the thrombotic occlusion area. Thrombus shrinkage changes its porosity and permeability for fibrinolytic enzymes. The extent of thrombus compression and densification can determine the likelihood of its mechanical rupture, i. e. thrombotic embolization. Several clinical studies have revealed that clot contraction is suppressed in the blood of patients with (pro)thrombotic conditions, such as ischemic stroke, venous thrombosis, and systemic lupus erythematosus. This reduction of clot contraction is due to platelet dysfunction

caused by their chronic hyperactivation and energetic exhaustion. Clot contraction depends significantly on cellular and protein composition of the blood; in particular, a high hematocrit and hyperfibrinogenemia both reduce clot contraction, while activated monocytes enhance clot contraction by expressing tissue factor and promoting thrombin generation. The degree of clot contraction abnormalities in thrombotic states generally correlates with disease severity, which confirms the pathogenic importance of clot contraction. In patients with pulmonary embolism clot contraction is decreased significantly compared to that in isolated venous thrombosis, indirectly suggesting that a less compacted thrombus is more prone to embolization. This observation points to a potential diagnostic and prognostic value of the clot contraction assay as a novel test for ongoing or threatening thromboembolism. Collectively, contraction of blood clots and thrombi is an underappreciated and understudied process that has a major pathogenic and clinical significance in (pro)thrombotic conditions of various etiologies.

Key words: contraction of blood clots, clot retraction, platelets, blood clotting, fibrin, thrombosis

For citation: Litvinov RI, Peshkova AD. Contraction of blood clots and thrombi: pathogenic and clinical significance. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(7):662–71. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-662-671.

Received 04 March 2018; accepted 18 April 2018

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

The paper has been written under the Program for Competitive Growth at Kazan (Volga region) Federal University among the world research and educational centers. The work has been performed with financial support of the Russian Foundation for Basic Research (RFBR) and the Republic of Tatarstan, grant No 18-415-160004.

Rustem I. Litvinov – MD, PhD, Professor, Senior Research Investigator, Department of Cell and Developmental Biology¹; Adjunct Professor, Department of Biochemistry and Biotechnology, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Chief Researcher, Head of the Laboratory “Protein-Cell Interactions”²

Alina D. Peshkova – Postgraduate Student, Department of Biochemistry and Biotechnology, Institute of Fundamental Medicine and Biology; Junior Research Fellow, Laboratory “Protein-Cell Interactions”²

✉ 18 Kremlevskaya ul, Kazan, 420008, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 885 97 87.
E-mail: alinapeshkova@list.ru

¹University of Pennsylvania School of Medicine; 421 Curie Blvd., Philadelphia, Pennsylvania, 19104, United States of America

²Kazan (Volga region) Federal University; 18 Kremlevskaya ul., Kazan, 420008, Russian Federation



Оригинальная статья

Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови при сепсисе

Кошелев Р.В.¹ • Ватазин А.В.¹ • Зулькарнаев А.Б.¹ • Фаенко А.П.¹

Кошелев Руслан Викторович – канд. мед. наук, доцент курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей, заместитель главного врача по консультативно-диагностической работе¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–1, Российская Федерация.
Тел.: +7 (916) 572 28 88.
E-mail: koshelevrv@yandex.ru

Ватазин Андрей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела трансплантологии, нефрологии и хирургической гемокоррекции¹

Зулькарнаев Алексей

Батыргараевич – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. хирургического отделения трансплантологии и диализа¹

Фаенко Александр Павлович –

ассистент курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей¹

Актуальность. Сепсис – тяжелое жизнеугрожающее состояние, характеризующееся комплексным нарушением функции внутренних органов и систем, в частности, дисрегуляцией тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза. **Цель** – оценить характер нарушений морфофункционального состояния тромбоцитов при развитии сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности с использованием когерентной интерференционной микроскопии. **Материал и методы.** В одноцентровое проспективное наблюдательное исследование было включено 78 пациентов, поступивших в стационар с абдоминальным сепсисом, у 40 из них диагностировано развитие синдрома полиорганной недостаточности. Причинами сепсиса у 55 больных был перитонит различной этиологии, у 23 – панкреонекроз в стадии гнойно-септических осложнений. В качестве контрольной группы были привлечены 25 соматически здоровых человек. Для витальной оценки морфофункционального состояния тромбоцитов использовали когерентную интерференционную микроскопию, параллельно анализировали результаты рутинной коагулограммы и агрегатограммы. **Результаты.** В группе больных с сепсисом ($n=38$) по сравнению с контролем выявлено повышение уровня фибриногена ($4,5 \pm 1$ г/л, $p=0,0001$) на фоне незначительной тромбоцитопении ($238 \pm 12 \times 10^9$ /л, $p=0,0001$). Агрегационная активность тромбоцитов была также повышена ($48 \pm 3\%$, $p=0,0001$). Исследование популяции циркулирующих тромбоцитов методом когерентной интерференционной микроскопии показало прогрессирующее увеличение средних в популяции морфоденситометрических параметров клеток: диаметра ($p=0,0002$), периметра ($p<0,0001$) и площади ($p=0,0002$), снижение средних значений фазовой высоты ($p=0,0002$) и объема ($p=0,0002$). Отмечено увеличение доли активированных клеток до 41% (против 33% у здоровых людей) и дегенеративно измененных до 8%. При развитии тяжелой формы сепсиса, осложненной полиорганной недостаточностью, у больных ($n=40$) по сравнению со здоровым

контролем происходило истощение компенсаторных механизмов и развитие коагулопатии потребления: удлинение активированного частичного тромбопластинового времени до 57 ± 2 с ($p=0,0001$), увеличение протромбинового индекса до 117 ± 4 ($p=0,0025$), уменьшение уровня фибриногена до $1,6 \pm 2$ г/л ($p=0,0001$) и тромбоцитов до $110 \pm 9 \times 10^9$ /л ($p=0,0001$), снижение их агрегационной способности до $24 \pm 3\%$ ($p=0,0001$). По данным когерентной фазовой микроскопии характер изменения морфоденситометрических параметров был аналогичным таковому в основной группе, но более выраженным. Доля активированных клеток составила 43%, доля дегенеративно измененных и функционально неполноценных тромбоцитов – 15%. Установлены статистически значимые корреляции между морфоденситометрическими показателями тромбоцитов и основными параметрами агрегатограмм при использовании в качестве индукторов аденозина дифосфата и коллагена. **Заключение.** На фоне развития сепсиса происходят выраженные изменения морфофункциональной картины тромбоцитов периферической крови, которые прогрессируют по мере отягощения состояния. Метод когерентной интерференционной микроскопии позволяет в режиме реального времени оценить морфологические особенности и функциональное состояние циркулирующих тромбоцитов. Для валидации результатов применения этого метода необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: сепсис, полиорганная недостаточность, морфометрия тромбоцитов, когерентная интерференционная микроскопия

Для цитирования: Кошелев РВ, Ватазин АВ, Зулькарнаев АБ, Фаенко АП. Оценка морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови при сепсисе. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):672–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-672-681.

Поступила 31.07.2018;
принята к публикации 22.11.2018

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Сепсис – тяжелое генерализованное заболевание, характеризующееся комплексными нарушениями множества звеньев гомеостаза: иммунного, эндокринного, метаболического, а также системы свертывания крови [1]. Прогрессирование дисфункции органов, вызванной дисрегулируемым ответом хозяина на инфекцию [2], приводит к формированию полиорганной недостаточности, которая становится наиболее частой причиной летальных исходов заболевания.

Важную роль в развитии сепсиса играет дисфункция микрососудистого русла, отягощающая метаболические нарушения в организме и инициирующая активацию клеточного и плазменного звеньев гемостаза [2]. Ключевым агентом как нормального, так и патологического тромбоцитического процесса считаются тромбоциты. Помимо этого, они принимают участие в развитии ряда иммунных реакций [3]. Активация тромбоцитов через Toll-подобные рецепторы мембраны приводит к высвобождению хемокинов, которые привлекают лейкоциты в очаг воспаления [4]. Установлено, что бактерии могут взаимодействовать с различными рецепторами тромбоцитов (GPIb, GPIIb-GPIIIa, рецепторы компонентов комплемента), способствуя их активации, адгезии и агрегации [5]. Недавние исследования показали способность самих тромбоцитов разрушать некоторые микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Porphyromonas gingivalis* и др.), опсонизированные иммуноглобулинами G при их интернализации через рецептор FcγRII [6, 7]. Данные механизмы являются адаптивными и имеют протективный характер в условиях локализованной инфекции, но становятся дисрегулируемыми и деструктивными при развитии сепсиса, способствуя развитию полиорганной недостаточности [8].

Тромбоцитопению, возникающую в результате активации и потребления тромбоцитов у пациентов с сепсисом, рассматривают в качестве отрицательного прогностического признака [9, 10]. Очевидно, что при сепсисе тромбоциты подвержены значительным количественным и качественным изменениям. Это может иметь важное патофизиологическое значение и позволяет рассматривать тромбоциты в качестве информативных биомаркеров тяжести состояния пациентов и эффективности терапии [11].

Однако главной проблемой в реализации такого подхода можно считать недостаток простых и оперативных методов оценки функции тромбоцитов в клинической практике.

Витальная когерентная интерференционная микроскопия – новый метод клеточной диагностики на основе лазерной голографии, который позволяет в режиме реального времени проводить количественный анализ исследуемых цитобъектов [12]. Опыт применения данного метода в клинической практике еще недостаточно широк. Вместе с тем метод представляется привлекательным для специалистов благодаря таким преимуществам, как возможность неинвазивного изучения состояния живых функционирующих клеток, отсутствие сложной пробоподготовки, оперативность получения данных, высокая разрешающая способность, точность регистрации анализируемых показателей и др.

Цель настоящей работы – оценить характер нарушений морфофункционального состояния тромбоцитов при развитии сепсиса и синдрома полиорганной недостаточности с использованием когерентной интерференционной микроскопии.

Материал и методы

Проведено одноцентровое проспективное обсервационное исследование, в которое было включено 78 пациентов с сепсисом, находившихся на лечении в различных отделениях ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского в 2014–2016 гг. Причины сепсиса: у 55 больных развился перитонит различной этиологии, у 23 больных был панкреонекроз в стадии гнойно-септических осложнений. Причины перитонита: у 16 пациентов – язва желудка или двенадцатиперстной кишки, у 14 – перфорация дивертикула толстого кишечника, у 9 – аппендицит, у 9 – травма живота, у 5 – осложнения плановых операций и у 2 – акушерско-гинекологическая патология. Все больные были переведены из стационаров Московской области в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского. Медиана возраста больных составила 45 лет, интерквартильный размах – от 34 до 55 лет, минимум – 23, максимум – 73 года.

В этой работе мы использовали критерии сепсиса «Сепсис-2» [13] по двум причинам. Во-первых, часть больных была включена в исследование до появления классификации «Сепсис-3». Во-вторых, мы ставили своей целью проанализировать различия в морфофункциональном состоянии тромбоцитов при генерализованном бактериальном инфекционном процессе и при присоединении тяжелой полиорганной недостаточности.

В соответствии с критериями «Сепсис-2» пациенты были разделены на две группы: основную



группу составили 38 пациентов, у которых был диагностирован сепсис, группу сравнения – 40 пациентов с тяжелым сепсисом и развернутой картиной полиорганной недостаточности. В основной группе среднее количество баллов по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure – шкала оценки органной недостаточности) составило $4,2 \pm 0,7$, по шкале APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Estimation II – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений II) – $13,2 \pm 2,8$, в группе сравнения – $7,3 \pm 0,7$ и $21,4 \pm 3,8$ соответственно.

В качестве контрольной группы были привлечены 25 соматически здоровых человек, медиана возраста которых составила 35 лет, интерквартильный размах – от 31 до 51 года, минимум – 28, максимум – 62 года.

Протокол настоящего исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (заседание № 5 от 12 мая 2014 г.) и утвержден заседанием ученого совета ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (заседание № 6 от 16 июня 2014 г.).

Для оценки морфологии и функциональной активности тромбоцитов использовали фазово-интерференционный микроскоп Цитоскан (МГИРЭА, Москва) с источником света лазером ($\lambda = 633$ нм) [14]. Взвесь, обогащенную тромбоцитами, помещали в камеру Горяева с зеркальным напылением на рабочей поверхности. После оседания клеток проводили съемку штатным 30-кратным микрообъективом с числовой апертурой 0,65 и увеличением в канале регистрации 500 \times . Определяли морфоденситометрические (геометрические – диаметр, периметр, площадь, а также оптические – высота (фазовая толщина) и объем) показатели отдельных тромбоцитов и всей анализируемой популяции в целом.

Оценивали структурно-морфологические особенности клеток (форму, рельеф поверхности, наличие псевдоподий), выделяя 4 морфологических типа живых тромбоцитов, характеризующих ту или иную степень их активации. К 1-му морфологическому типу (клетки покоя) относили плоские тромбоциты с гладкой или складчатой поверхностью без отростков. Ко 2-му типу – клетки округлой или неправильной формы, имеющие широкие отростки меньше диаметра клетки. Тромбоциты 3-го типа были представлены клетками неправильной формы с длинными тонкими отростками-спикулами больше диаметра клетки. Тромбоциты 2- и 3-го типов, характеризующиеся появлением отростков различного

числа и длины, а также изменением их формы, связанным с перестройкой цитоскелета и структуры грануломера, считались функционально активными. Тромбоциты неправильной формы с неровной бугристой поверхностью, большим количеством отростков различной длины и многочисленными вакуолями были отнесены к 4-му морфологическому типу – дегенеративно измененным клеткам, исчерпавшим свой функциональный потенциал [12, 15].

Агрегационную способность тромбоцитов изучали на анализаторе АЛАТ-2 (ООО НПФ «Биола»). В качестве активаторов использовали аденозина дифосфат (АДФ) и коллаген.

Исследование коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс (ПТИ), фибриноген и антитромбин III (АТ III)) проводили стандартными методами на автоматическом коагулометре ACL TOP 500 CTS.

Статистическую обработку данных проводили в программах SPSS v.24 и Statistica v.10. Соответствие распределения выборки нормальному оценивали при помощи критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для сравнения трех клинических групп (здоровые, больные с сепсисом и тяжелым сепсисом) использовали дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорным критерием Тьюки, оценивали средние значения и 95% доверительный интервал. Для анализа связи между номинативными признаками применяли критерий χ^2 . При оценке корреляции использовали критерий Пирсона с расчетом коэффициентов корреляции и детерминации. Связь между двумя количественными показателями считали сильной при $r \geq 0,4$. Критическим уровнем значимости считали значения $p < 0,05$.

Результаты

Проведено сравнение основных рутинных показателей гемостаза у здоровых добровольцев, больных с сепсисом, развившимся в результате гнойно-септических осложнений заболеваний органов брюшной полости, и тяжелым сепсисом (сепсисом, осложненным синдромом полиорганной недостаточности) (рис. 1).

При развитии сепсиса зарегистрировано повышение уровня фибриногена до $4,5 \pm 1$ г/л ($p = 0,0001$), тенденция к снижению показателей АЧТВ и ПТИ, но различия с контролем не были статистически значимыми. В этой группе пациентов отмечена также активация

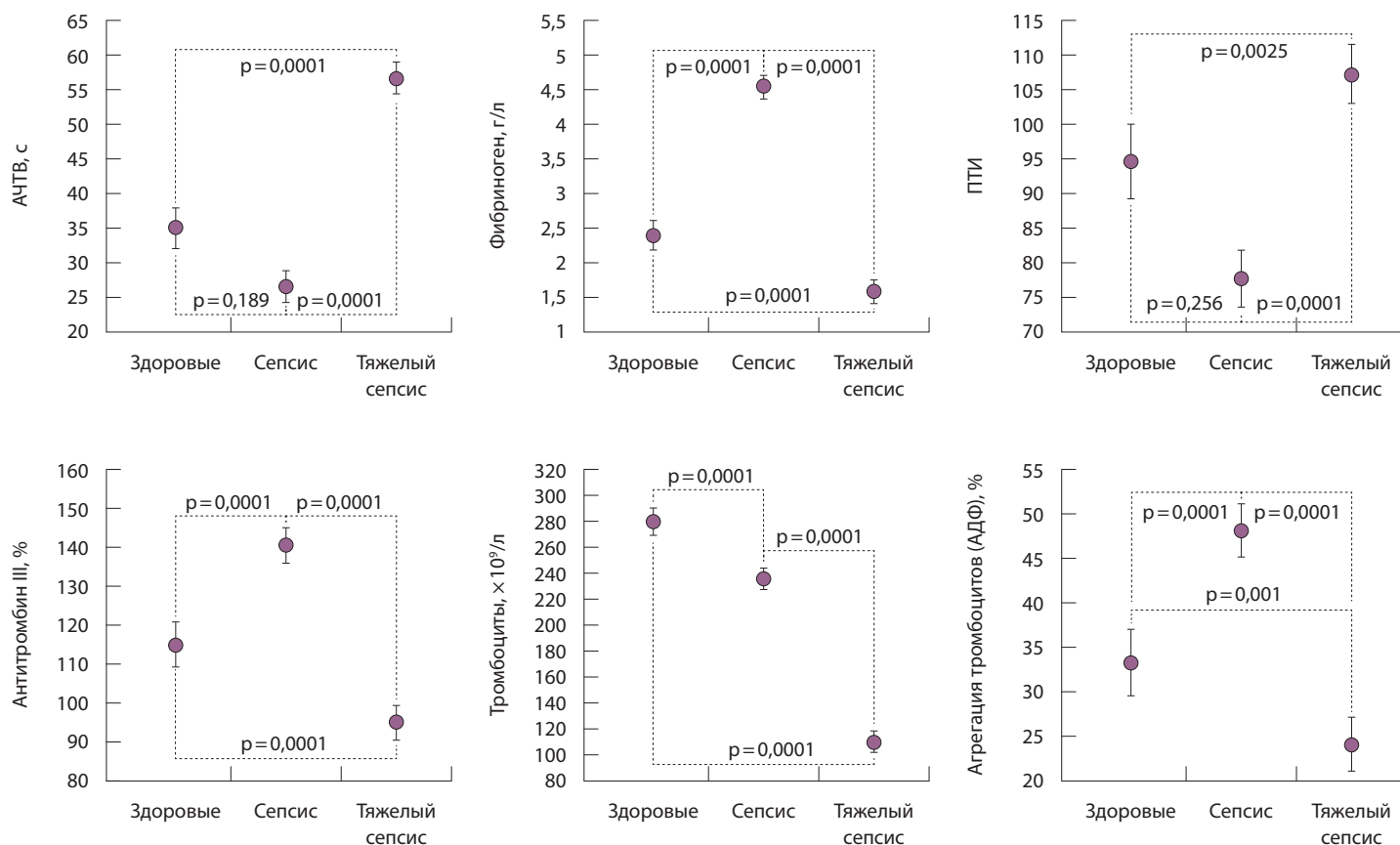


Рис. 1. Различия показателей тромбо-коагуляционного гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), антитромбин III, количество тромбоцитов и их агрегационная активность с активатором аденозина дифосфатом (АДФ)) у здоровых людей (контроль), при сепсисе (основная группа) и тяжелом сепсисе (группа сравнения). Данные представлены в виде среднего и 95% доверительного интервала. Различия анализировали при помощи дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки

противосвертывающей системы, которая сопровождалась повышением содержания АТ III до $140 \pm 5\%$ ($p=0,0001$). Уровень тромбоцитов был незначительно снижен по сравнению со здоровыми добровольцами – до $238 \pm 12 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,0001$), оставаясь тем не менее в пределах нормальных значений; агрегационная активность тромбоцитов была повышена – $48 \pm 3\%$ ($p=0,0001$).

При развитии тяжелой формы сепсиса (с полиорганной недостаточностью) у больных по сравнению со здоровыми происходило истощение компенсаторных механизмов и развитие коагулопатии потребления: удлинение АЧТВ до 57 ± 2 с ($p=0,0001$), увеличение ПТИ до 117 ± 4 ($p=0,0025$), уменьшение уровня фибриногена до $1,6 \pm 2$ г/л ($p=0,0001$) и количества тромбоцитов до $110 \pm 9 \times 10^9/\text{л}$ ($p=0,0001$), значительное снижение их агрегационной способности – до $24 \pm 3\%$ ($p=0,0001$).

Мы детально проанализировали морфофункциональные свойства тромбоцитов у здоровых людей и больных с гнойно-септическими осложнениями на разных стадиях процесса методом когерентной интерференционной микроскопии (рис. 2).

У пациентов с сепсисом по мере усугубления тяжести состояния зарегистрировано прогрессирующее увеличение средних в популяции диаметра ($p=0,0002$), периметра ($p < 0,0001$) и площади ($p=0,0002$) клеток, снижение средних значений фазовой высоты ($p=0,0002$) и объема ($p=0,0002$).

При сепсисе происходит активация клеток с увеличением числа тромбоцитов, имеющих различные отростки, в результате чего возрастают и их размерные показатели: диаметр и периметр. При этом у больных с разными стадиями сепсиса увеличение диаметра и периметра клеток имеет свои особенности (рис. 3). Ясно, что при развитии

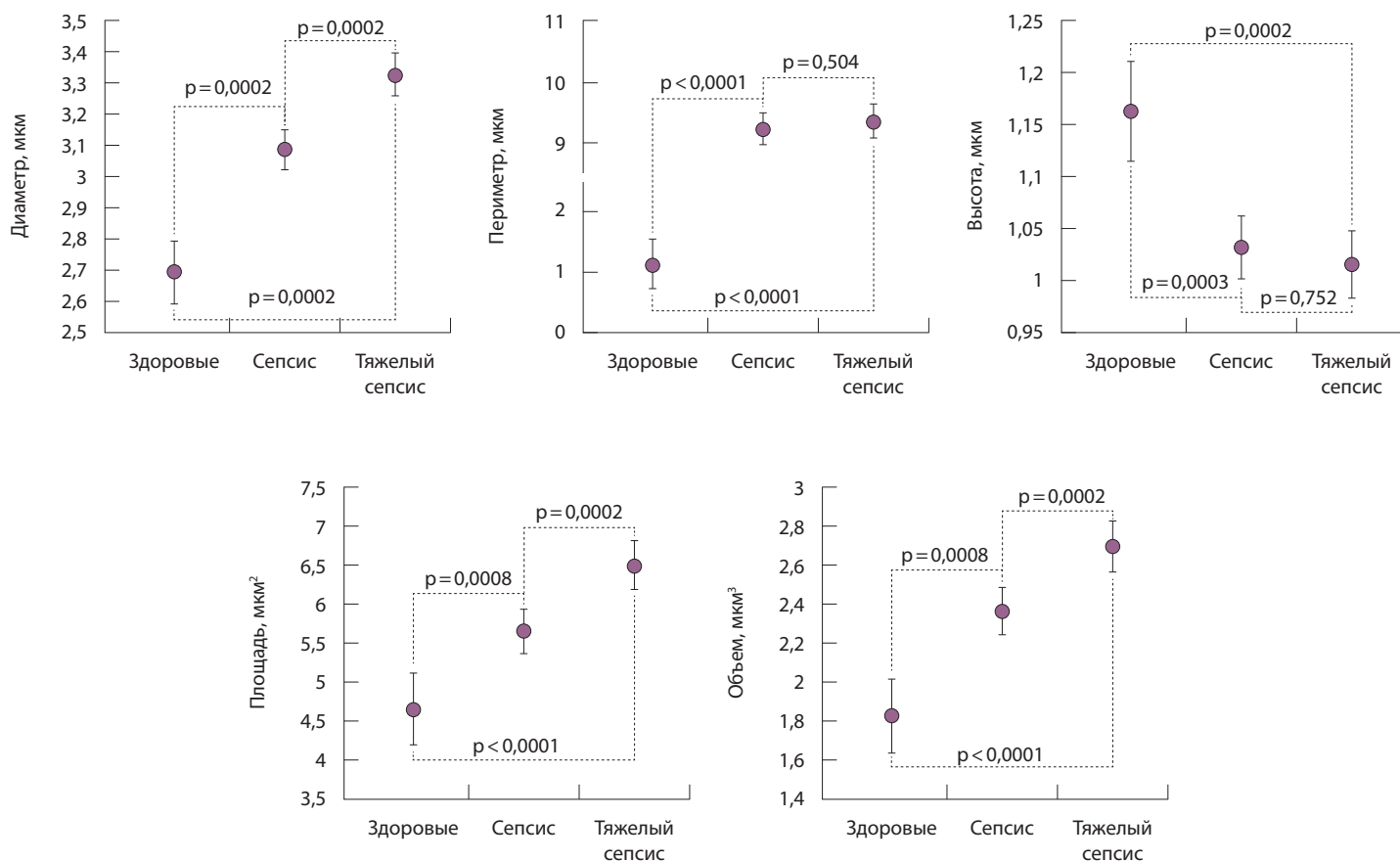


Рис. 2. Морфоденситометрические показатели тромбоцитов (диаметр, периметр, высота, площадь и объем) у здоровых людей (контроль), при сепсисе (основная группа) и тяжелом сепсисе (группа сравнения). Данные представлены в виде среднего и 95% доверительного интервала. Различия анализировали при помощи дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки

и прогрессировании сепсиса изменяется по сравнению с контролем характер зависимости этих показателей тромбоцитов. Так, у соматически здоровых людей мы отметили слабую отрицательную корреляцию величин диаметра и периметра циркулирующих тромбоцитов. У больных сепсисом диаметр и периметр увеличивались пропорционально, о чем свидетельствовала сильная положительная корреляция. При прогрессировании септического процесса с присоединением полиорганной недостаточности зависимость изменения величин диаметра и периметра была в целом аналогичной, с той лишь разницей, что увеличивалась вариабельность данных, и у некоторых пациентов было отмечено появление фракции тромбоцитов с отсутствием какой-либо связи между изменением величин их диаметра и периметра. Как было установлено, эти клетки были представлены тромбоцитами 4-го типа.

Анализ морфологических особенностей тромбоцитов показал, что у относительно здоровых людей 63% тромбоцитов представлены клетками без признаков функциональной активности – покоящимися клетками (1-й морфологический тип). На долю клеток с признаками активности приходится не более 33%, из них 21% – клетки с низкой степенью активности (2-й тип) и 12% – активированные клетки (3-й тип) (рис. 4).

При развитии генерализованного инфекционного процесса происходит снижение тромбоцитов покоя с 63 до 51%, процент активированных клеток увеличивается до 41, из них 25% – клетки 2-го типа и 16% – клетки 3-го типа. При этом вдвое (с 4 до 8%) увеличивается доля дегенеративно измененных клеток (4-го типа). Таким образом, выявленные морфофункциональные изменения связаны с активацией тромбоцитарного звена гемостаза, что проявляется гиперкоагуляцией.



У больных с тяжелым сепсисом содержание тромбоцитов 1-го типа было снижено до 42%. Доля активированных клеток осталась примерно на прежнем уровне – 43% (против 41% у больных с сепсисом). При этом большую часть составили клетки 2-го типа с низкой степенью активности (31%). В 2 раза по сравнению с больными без полиорганной недостаточности (и в 4 раза по сравнению со здоровыми людьми) увеличилась доля дегенеративно измененных клеток (4-го типа).

Мы оценили информативность метода когерентной интерференционной микроскопии тромбоцитов путем сопоставления структурно-морфологических и морфоденситометрических показателей тромбоцитов с основными стандартными параметрами агрегатограммы: амплитудой ($A_{\text{макс}}$), углом наклона кривой агрегации ($\alpha_{\text{макс}}$), радиусом агрегатов ($R_{\text{макс}}$) и скоростью образования агрегата ($C_{\text{макс}}$) (рис. 5). Установлены статистически значимые корреляционные связи между анализируемыми показателями. Так, для форм покоя (1-й тип) выявлено наличие сильной обратной связи с величиной угла наклона амплитуды агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ($r=0,75$, $p=0,0001$).

Увеличение процента клеток 2-го типа имеет слабую прямую связь с амплитудой агрегатограммы ($r=0,39$, $p=0,089$) и сильную прямую связь с величиной угла ее наклона ($r=0,66$, $p=0,0015$) при использовании в качестве индуктора АДФ.

Повышение доли тромбоцитов 3-го типа имеет слабую прямую связь с углом наклона амплитуды агрегатограммы при использовании в качестве индуктора АДФ ($r=0,41$, $p=0,0725$).

Для дегенеративно измененных форм тромбоцитов выявлена сильная отрицательная связь с амплитудой, углом наклона агрегатограммы и радиусом агрегатов при спонтанной агрегации: $r=-0,51$, $p=0,022$; $r=-0,53$, $p=0,016$; $r=-0,47$, $p=0,036$ соответственно; амплитудой и углом наклона агрегатограммы, радиусом агрегатов и скоростью образования агрегата при использовании в качестве индуктора коллагена: $r=-0,6$, $p=0,005$; $r=-0,62$, $p=0,003$; $r=-0,57$, $p=0,009$; $r=-0,54$, $p=0,014$ соответственно; а также слабую обратную связь с амплитудой агрегатограммы и величиной угла ее наклона при использовании в качестве индуктора АДФ: $r=-0,33$, $p=0,15$; $r=-0,38$, $p=0,098$ соответственно.

Нами также обнаружены корреляции средних морфоденситометрических показателей тромбоцитов с некоторыми параметрами агрегатограммы. Увеличение среднего диаметра тромбоцитов

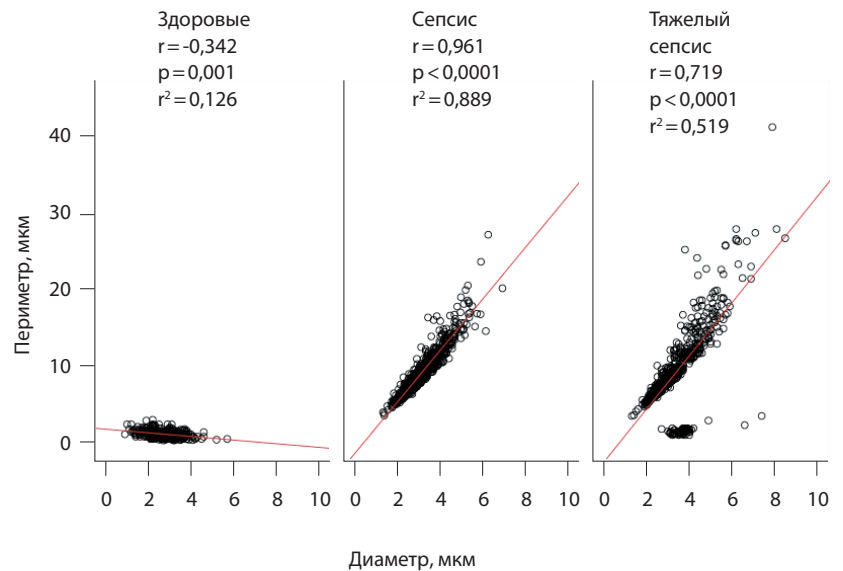


Рис. 3. Зависимость периметра и диаметра тромбоцитов у здоровых людей (контроль), при сепсисе (основная группа) и тяжелом сепсисе (группа сравнения). Анализ проводили при помощи коэффициента корреляции Пирсона (r), также вычисляли коэффициент детерминации (r^2)

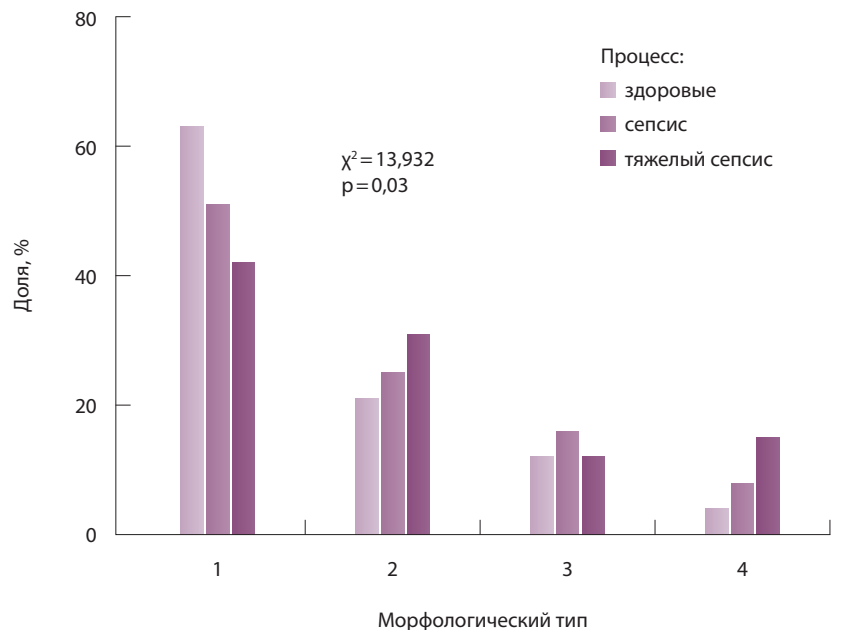


Рис. 4. Распределение циркулирующих тромбоцитов по морфологическим типам у здоровых людей (контроль), при сепсисе (основная группа) и тяжелом сепсисе (группа сравнения). Различия между группами оценивали при помощи критерия χ^2

имело слабую прямую связь с углом наклона кривой агрегатограммы, а также при спонтанной агрегации: $r=0,32$, $p=0,169$; $r=0,36$, $p=0,119$ соответственно, а увеличение периметра – с углом

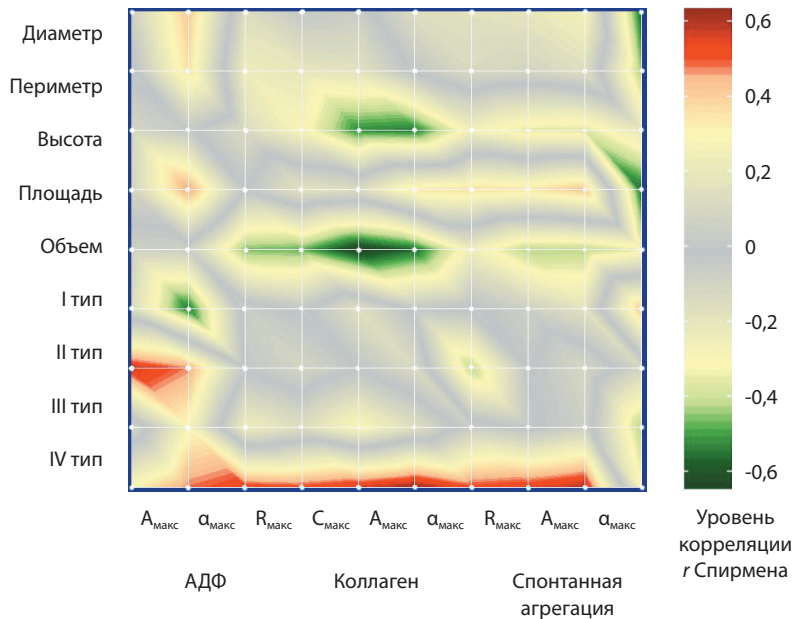


Рис. 5. Результаты корреляционного анализа показателей морфоденситометрии (средние в популяции значения диаметра, периметра, высоты, площади и объема тромбоцитов; процентное содержание тромбоцитов 1, 2, 3, 4-го морфологических типов) и агрегатограммы (амплитуда (A_{\max}), угол наклона кривой агрегации (α_{\max}), радиус агрегатов (R_{\max}) и скорость образования агрегата (C_{\max})) при спонтанной агрегации и агрегации тромбоцитов с аденозина дифосфатом (АДФ) и коллагеном

наклона ($r=0,39$, $p=0,089$) при использовании в качестве индуктора АДФ.

Установлены отрицательные корреляции величины фазовой высоты тромбоцитов с параметрами агрегатограммы при использовании в качестве индуктора коллагена: амплитудой, углом наклона кривой и скоростью образования агрегата ($r=-0,49$, $p=0,028$; $r=-0,52$, $p=0,019$; $r=-0,3$, $p=0,198$ соответственно).

При спонтанной агрегации показатель фазовой высоты тромбоцитов имел слабую обратную связь с амплитудой и углом наклона агрегатограммы, а также максимальным радиусом агрегатов: $r=-0,3$, $p=0,198$; $r=-0,33$, $p=0,155$; $r=-0,32$, $p=0,169$ соответственно.

Площадь и объем характеризовались разной направленностью корреляционных связей. Так, площадь клеток имела слабую прямую связь с углом наклона агрегатограмм при индукции АДФ и коллагеном: $r=0,34$, $p=0,142$; $r=0,36$, $p=0,119$ соответственно, а также с амплитудой, углом наклона кривой и радиусом агрегатов при спонтанной агрегации: $r=0,38$, $p=0,098$; $r=0,04$, $p=0,08$; $r=0,39$, $p=0,089$ соответственно.

Вместе с тем объем клеток был отрицательно связан с амплитудой и углом наклона кривой ($r=-0,61$, $p=0,004$; $r=-0,58$, $p=0,007$

соответственно), имел слабую отрицательную связь с радиусом агрегатов и временем агрегации при индукции коллагеном ($r=-0,38$, $p=0,098$; $r=-0,42$, $p=0,065$ соответственно), а также имел слабую отрицательную связь с амплитудой, углом наклона кривой и радиусом агрегации при спонтанной реакции: $r=-0,4$, $p=0,08$; $r=-0,33$, $p=0,155$; $r=-0,37$, $p=0,108$ соответственно.

Обсуждение

Нарушения в системе гемостаза, в частности синдром диссеминированной внутрисосудистой свертываемости (ДВС), имеют тесную связь с патогенезом сепсиса и системной воспалительной реакцией. Воспалительные медиаторы и бактериальные токсины не только инициируют каскад коагуляционных реакций, но и активируют фибринолитическую систему [4, 8]. Тем не менее у большинства больных с сепсисом, не отягощенным полиорганной недостаточностью, на фоне умеренного снижения количества тромбоцитов показатели АЧТВ и ПТИ находятся в пределах нормальных значений при значительном увеличении агрегационной способности тромбоцитов.

У обследованных нами больных с сепсисом на момент поступления в стационар изменения рутинных показателей гемостаза соответствовали увеличению потенциала свертывания крови за счет плазменного звена по внешнему пути: отмечено повышение уровня фибриногена по сравнению со здоровыми добровольцами. Активация свертывающей системы сопровождалась ответной активацией противосвертывающей системы, мы зарегистрировали повышение содержания АТIII.

При развитии полиорганной недостаточности у больных происходило прогрессирование синдрома ДВС – истощение компенсаторных механизмов и развитие коагулопатии потребления: удлинение АЧТВ, увеличение ПТИ; уменьшение уровня фибриногена и тромбоцитов, значительное снижение их агрегационной способности. Эти результаты полностью согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей, свидетельствующих о характере нарушений свертывающей и противосвертывающей систем, которые приводят к одному из поздних осложнений сепсиса – развитию ДВС-синдрома [5–7].

Будучи ключевым компонентом системы гемостаза, тромбоциты периферической крови участвуют в формировании первичного тромбоцитарного агрегата, а также стимулируют реакции плазменного свертывания.



У обследованных пациентов с сепсисом содержание тромбоцитов было несколько снижено по сравнению со здоровыми людьми, но тем не менее оставалось в пределах нормальных значений, агрегационная активность тромбоцитов была повышена.

Структурно-морфологические изменения этих клеток косвенно отражают их функциональное состояние: изменение формы при активации, образование филоподий, прикрепление к стенке сосуда (адгезия), скрепление с другими тромбоцитами (агрегация), секреция содержимого специфических гранул, появление прокоагулянтной активности. В этой связи совершенно очевидно, насколько важно оценивать не только количественные показатели, но и качественный состав клеточной популяции тромбоцитов. Эта возможность может быть реализована в рамках одного метода – когерентной интерференционной микроскопии.

Ранее было установлено, что у здоровых людей подавляющее число циркулирующих в русле тромбоцитов представлено клетками с низкой функциональной активностью, о чем говорит умеренная вариабельность параметра «диаметр» при выраженной однородности параметра «периметр» как следствие отсутствия отростков [15].

При септическом процессе в результате активации клеток диаметр и периметр тромбоцитов увеличиваются за счет перестройки цитоскелета и появления отростков. Отмечается очень сильная связь среднего диаметра клетки и ее периметра. При развитии полиорганной недостаточности сохраняются характерные для сепсиса изменения, однако появляется группа больших клеток с низкой вариабельностью показателя «периметр».

Проведенная нами морфоденситометрия тромбоцитов продемонстрировала неоднородность популяционного состава тромбоцитов периферической крови. При этом у больных с тяжелым сепсисом гетерогенность популяции оказалась выше, чем при неосложненном. Поскольку оптические характеристики клеток зависят от

состояния их внутриклеточной среды, можно заключить, что на фоне высокого уровня секреторной активности тромбоцитов при сепсисе, при дальнейшем тяжелом течении генерализованного инфекционного процесса, происходит истощение функционального потенциала клеток, опустошение гранул и увеличение доли дегенеративно измененных клеток. Как следствие, у больных с полиорганной недостаточностью развивается характерная клиническая картина тяжелого проявления синдрома ДВС.

Полученные нами результаты указывают на то, что морфоденситометрические параметры циркулирующих тромбоцитов не только обладают значительным потенциалом в диагностике синдрома ДВС, но и могут выявить опасные тенденции на ранних стадиях патологического процесса. Высокая информативность морфоденситометрических показателей для оценки нарушений гемостаза у септических больных подтверждается наличием четких корреляций с показателями рутинной агрегатограммы как одного из основополагающих методов диагностики функции тромбоцитов.

Заключение

Нарушения в системе гемостаза при сепсисе и развивающийся на этом фоне синдром ДВС – неотъемлемый компонент полиорганной недостаточности, связанный с повреждением микрососудистого русла, нарушением тканевого метаболизма и прогрессированием гипоксии. При этом наблюдаются изменения морфофункциональной картины тромбоцитарного звена, которые прогрессируют по мере отягощения состояния пациента.

Когерентная интерференционная микроскопия в режиме реального времени позволяет оперативно оценить выраженность нарушений структурно-функционального состояния тромбоцитов периферической крови при сепсисе. Метод информативен, точен и прост в реализации. Однако для валидации результатов, полученных при использовании этого метода, необходимы дальнейшие исследования. ©

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, Fowler VG, Cairns CB, Kingsmore SF, Woods CW. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med.* 2012;43(1):97–106. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.072.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).



- JAMA. 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavaillon JM, Cognasse F. Bench-to-bedside review: Platelets and active immune functions – new clues for immunopathology? *Crit Care*. 2013;17(4):236. doi: 10.1186/cc12716.
4. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1): 5–30. doi: 10.1007/s00281-011-0286-4.
5. Серебряная НБ, Якуцени ПП, Клишко НН. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2017;9(4): 5–13. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13.
6. Worth RG, Chien CD, Chien P, Reilly MP, McKenzie SE, Schreiber AD. Platelet FcγRIIIa binds and internalizes IgG-containing complexes. *Exp Hematol*. 2006;34(11):1490–5. doi: 10.1016/j.exphem.2006.06.015.
7. Antczak AJ, Vieth JA, Singh N, Worth RG. Internalization of IgG-coated targets results in activation and secretion of soluble CD40 ligand and RANTES by human platelets. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(2):210–6. doi: 10.1128/0140-6895-0110-0286-4.
8. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66–72. doi: 10.4161/viru.26907.
9. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Meziani F, Boissramé-Helms J, Quenot JP; Epidemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med*. 2016;44(4):764–72. doi: 10.1097/CCM.0000000000001520.
10. Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, Hoogendijk AJ, Ong DS, Cremer OL, Horn J, Franitza M, Toliat MR, Nürnberg P, Zwinderman AH, Bonten MJ, Schultz MJ, van der Poll T; Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis Consortium. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 2016;127(24):3062–72. doi: 10.1182/blood-2015-11-680744.
11. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):666–77. doi: 10.1160/TH14-02-0126.
12. Василенко ИА, Валов АЛ, Ватазин АВ, Нестеренко ИВ, Круглов ЕЕ. Некоторые особенности морфофункционального состояния тромбоцитов периферической крови доноров и реципиентов почечного аллотрансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2009;11(4):69–74. doi: 10.15825/1995-1191-2009-4-69-74.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530–8. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x.
14. Василенко ИА, Кардашова ЗЗ, Тычинский ВП, Вишенская ТВ, Лифенко РА, Валов АЛ, Иванюта ИВ, Агаджанян БЯ. Клеточная диагностика: возможности витальной компьютерной микроскопии. *Вестник последипломного медицинского образования*. 2009;(3–4):64–8.
15. Власова ЕА, Василенко ИА, Суслов ВП, Пашкин ИН. Динамика морфометрических показателей тромбоцитов периферической крови как критерий оценки тромбогенности диализных мембран. *Урология*. 2011;(2): 36–41.
1. Tsalik EL, Jagers LB, Glickman SW, Langley RJ, van Velkinburgh JC, Park LP, Fowler VG, Cairns CB, Kingsmore SF, Woods CW. Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis. *J Emerg Med*. 2012;43(1):97–106. doi: 10.1016/j.jemermed.2011.05.072.
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
3. Garraud O, Hamzeh-Cognasse H, Pozzetto B, Cavaillon JM, Cognasse F. Bench-to-bedside review: Platelets and active immune functions – new clues for immunopathology? *Crit Care*. 2013;17(4):236. doi: 10.1186/cc12716.
4. Vieira-de-Abreu A, Campbell RA, Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets: versatile effector cells in hemostasis, inflammation, and the immune continuum. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1): 5–30. doi: 10.1007/s00281-011-0286-4.
5. Serebryannaya NB, Yakutseni PP, Klimko NN. The role of platelets in the pathogenesis of bacterial infections. *Journal Infectology*. 2017;9(4):5–13. Russian. doi: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13.
6. Worth RG, Chien CD, Chien P, Reilly MP, McKenzie SE, Schreiber AD. Platelet FcγRIIIa binds and internalizes IgG-containing complexes. *Exp Hematol*. 2006;34(11): 1490–5. doi: 10.1016/j.exphem.2006.06.015.
7. Antczak AJ, Vieth JA, Singh N, Worth RG. Internalization of IgG-coated targets results in activation and secretion of soluble CD40 ligand and RANTES by human platelets. *Clin Vaccine Immunol*. 2011;18(2):210–6. doi: 10.1128/0140-6895-0110-0286-4.
8. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multi-organ failure. *Virulence*. 2014;5(1):66–72. doi: 10.4161/viru.26907.
9. Thiery-Antier N, Binquet C, Vinault S, Meziani F, Boissramé-Helms J, Quenot JP; Epidemiology of Septic Shock Group. Is Thrombocytopenia an Early Prognostic Marker in Septic Shock? *Crit Care Med*. 2016;44(4):764–72. doi: 10.1097/CCM.0000000000001520.
10. Claushuis TA, van Vught LA, Scicluna BP, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PM, Hoogendijk AJ, Ong DS, Cremer OL, Horn J, Franitza M, Toliat MR, Nürnberg P, Zwinderman AH, Bonten MJ, Schultz MJ, van der Poll T; Molecular Diagnosis and Risk Stratification of Sepsis Consortium. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients. *Blood*. 2016;127(24):3062–72. doi: 10.1182/blood-2015-11-680744.
11. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost*. 2014;112(4):666–77. doi: 10.1160/TH14-02-0126.
12. Vasilenko IA, Valov AL, Vatazin AV, Nesterenko IV, Kруглов ЕЕ. Some features of morphofunctional status of peripheral blood platelets in donors and recipients of renal allograft. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2009;11(4):69–74. Russian. doi: 10.15825/1995-1191-2009-4-69-74.
13. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med*. 2003;29(4):530–8. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x.
14. Vasilenko IA, Kardashova ZZ, Tychinskiy VP, Vishenskaya TV, Lifenko RA, Valov AL, Ivanyuta IV, Agadzhanian BYa. Cell diagnostics: the potential of vital computer phase microscopy. *Journal of Postgraduate Medical Education*. 2009;(3–4):64–8. Russian.
15. Vlasova EA, Vasilenko IA, Suslov VP, Pashkin IN. Dynamics of morphometric parameters of peripheral blood platelets as a criterion in assessing thrombogenicity of dialysis membranes. *Urologiia*. 2011;(2):36–41. Russian.



Evaluation of the morphofunctional state of peripheral blood platelets in sepsis

R.V. Koshelev¹ • A.V. Vatazin¹ • A.B. Zulkarnayev¹ • A.P. Faenko¹

Background: Sepsis is a severe life-threatening condition characterized by combined dysfunction of the inner organs and systems and by dysregulation of the platelet and coagulation compartments of hemostasis, in particular. **Aim:** To assess the character of abnormalities in morphofunctional state of platelets in the pathophysiology of sepsis and the multiple organ failure syndrome by means of coherent interference microscopy. **Materials and methods:** This single center, prospective, observational study included 78 hospitalized patients with abdominal sepsis; in 40 of them, the syndrome of multiple organ failure was diagnosed. The causes of sepsis were peritonitis of various etiologies in 55 patients, acute necrotic pancreatitis with suppurative and septic complications in 23. The control group included 25 physically healthy subjects. Coherent interference microscopy was used for vital assessment of the platelet morphofunctional state, with simultaneous analysis of routine coagulogram and platelet aggregation parameters. **Results:** The group of patients with sepsis ($n=38$) had higher fibrinogen levels, compared to that in the control (4.5 ± 1 g/L, $p=0.0001$), with mild thrombocytopenia ($238 \pm 12 \times 10^9/L$, $p=0.0001$). Platelet aggregation was also increased ($48 \pm 3\%$, $p=0.0001$). Assessment of circulating platelets by coherent interference microscopy showed a progressive increase of the mean populational morphodensitometrical parameters, such as the diameter ($p=0.0002$), perimeter ($p<0.0001$), and area ($p=0.0002$), as well as a decrease in mean values of the phase height ($p=0.0002$) and volume ($p=0.0002$). There was an increase in the proportion of activated cells to 41% (vs. 33% in healthy control) and the proportion of degenerative cells up to 8%. The patients with severe sepsis complicated by multiple organ failure ($n=40$), compared

to the control ones, demonstrated exhausted of compensatory mechanisms with the development of consumption coagulopathy: prolonged activated partial thromboplastin time (57 ± 2 s, $p=0.0001$), increased prothrombin index (117 ± 4 , $p=0.0025$), decreased fibrinogen level (1.6 ± 2 g/L, $p=0.0001$) and platelet counts ($110 \pm 9 \times 10^9/L$, $p=0.0001$), and their lower aggregation ($24 \pm 3\%$, $p=0.0001$). According to the results of the coherent phase microscopy, the types of the morphodensitometrical abnormalities were similar to that in the main group, albeit they were more significant. The proportion of the activated cells was 43%, while that of the degenerated and functionally incompetent platelets, 15%. There were significant correlations between the morphodensitometrical parameters of the platelets and basic parameters of their aggregation induced by adenosine diphosphate and collagen. **Conclusion:** Sepsis is associated with advanced abnormalities in the morphofunctional state of peripheral blood platelets progressing concomitantly to the deterioration of the patient's state. Coherent interference microscopy allows for a real-time assessment of the morphological particulars and functioning of circulating thrombocytes. Further studies are required to validate the results of this method.

Key words: sepsis, multiple organ dysfunction, platelet morphometry, vital computer phase morphometry

For citation: Koshelev RV, Vatazin AV, Zulkarnayev AB, Faenko AP. Evaluation of the morphofunctional state of peripheral blood platelets in sepsis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(7):672–81. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-672-681.

Received 31 July 2018; accepted 22 November 2018

Ruslan V. Koshelev – MD, PhD, Associate Professor, Course of Clinical Transfusiology at the Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Training Faculty; Deputy Chief Physician¹
✉ 61/2–1 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 572 28 88.
E-mail: koshelevrv@yandex.ru

Andrey V. Vatazin – MD, PhD, Professor, Head of the Department of Transplantology, Nephrology and Surgical Hemocorrection¹

Aleksey B. Zulkarnayev – MD, PhD, Chief Research Fellow, Surgical Department of Transplantology and Dialysis¹

Aleksandr P. Faenko – MD, Assistant, Course of Clinical Transfusiology at the Chair of Anesthesiology and Intensive Care, Postgraduate Training Faculty¹

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

Роль ультраструктурных изменений гематоэнцефалического барьера в развитии радиорезистентности глиобластомы головного мозга

Балканов А.С.¹ • Черников В.П.² • Голанов А.В.³

Актуальность. Глиобластома (ГБ) – наиболее часто диагностируемая опухоль головного мозга, при лечении которой используются адъювантные методы лечения, включая лучевую терапию. Причиной высокой вероятности возникновения местного рецидива ГБ считается ее радиорезистентность, обусловленная в том числе развитием гипоксии в результате нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в сосудах ГБ и перитуморальной зоны (ПЗ). **Цель** – изучить патогенез гипоксии в области резидуальной ГБ на основании данных об изменениях морфологических элементов сосудистой стенки капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер в капиллярах ГБ и ПЗ. **Материал и методы.** Морфологический материал был получен в процессе удаления ГБ головного мозга у 5 пациентов. Подготовку материала для исследования методом трансмиссионной электронной микроскопии осуществляли по стандартной методике с фиксацией образцов в 2% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере, постфиксацией тетраоксидом осмия, заливкой в смесь эпона и аралдита и контрастированием

ультратонких срезов уранилацетатом и цитратом свинца. В двух группах капилляров – ГБ (n=38) и ПЗ (n=32) – оценивали наличие изменений в клеточных элементах капилляров (вакуолизация митохондрии и вакуолизация эндоплазматического ретикулума в эндотелиоците, периците и астроците), а также состояние неклеточного элемента капиллярной стенки – базальной мембраны. **Результаты.** Выявлено наличие характерных для апоптоза и онкоза изменений в таких клеточных элементах, формирующих гематоэнцефалический барьер в капиллярах ГБ и ПЗ, как эндотелиоциты и перициты. Однако в капиллярах ГБ такие изменения выявлялись значительно чаще (p < 0,001). Только в половине (52,6%) капилляров ГБ обнаружен перикапиллярный астроцитарный слой, находящийся в состоянии отека. В остальных случаях астроцитарные отростки либо визуализировались в виде отдельных структурных элементов (13,2%), либо вообще не были обнаружены (34,2%). В капиллярах ПЗ астроцитарный слой имел место во всех наблюдениях, его отек отмечен в 68,8% капилляров, при этом тотальный – только в 25%.

Расширение базальной мембраны отмечено в подавляющем большинстве (89,5%) капилляров ГБ и только в 25% капилляров ПЗ (p < 0,001). **Заключение.** Обнаруженные изменения клеточных элементов капилляров ГБ, обуславливающие формирование перитуморального отека и, как следствие, возникновение гипоксии, с высокой степенью вероятности служат причиной радиорезистентности резидуальной ГБ.

Ключевые слова: глиобластома, капилляр, перитуморальная зона, электронная микроскопия, эндотелиоцит, перицит, астроцит, базальная мембрана, гематоэнцефалический барьер, повторный курс лучевой терапии

Для цитирования: Балканов АС, Черников ВП, Голанов АВ. Роль ультраструктурных изменений гематоэнцефалического барьера в развитии радиорезистентности глиобластомы головного мозга. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):682–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-682-689.

Поступила 16.02.2018;
принята к публикации 20.08.2018

Глиобластома (ГБ), относимая к глиомам 4-й степени злокачественности (Grade IV) – наиболее часто диагностируемый морфологический тип опухоли головного мозга [1]. Низкая экспрессия мутации гена изоцитратдегидрогеназы-1 (IDH1) в клетках ГБ, ее способность к инвазии, что проявляется отсутствием четкой границы между опухолью и веществом мозга, в сочетании с локализацией в непосредственной близости от жизненно важных центров обуславливают неудовлетворительный прогноз лечения ГБ, в том числе вследствие невозможности ее радикальной резекции [2, 3]. В случае резидуальной ГБ в послеоперационном периоде применяют адъювантные методы лечения, наиболее известный из которых – лучевая терапия [4].

Эффективность адъювантной лучевой терапии во многом зависит от оксигенации резидуальной ГБ, что, в свою очередь, определяется состоянием кровотока в ней. Микроциркуляторное русло в резидуальной ГБ формируется за счет ангиогенеза, то есть из сосудов вещества мозга, непосредственно прилежащих к периферической границе ГБ. Эта область вещества головного мозга получила название перитуморальной зоны (ПЗ). Считается, что границы ПЗ соответствуют границам перифокального отека, окружающего ГБ [5]. Появление перифокального отека связывают с повреждением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) микроциркуляторного русла ГБ и ПЗ реактивными астроцитами, макрофагами или фибробластами [6]. Как следствие, развивается повышение интерстициального давления с последующей гипоксией в зоне



резидуальной ГБ, что и обуславливает ее высокую радиорезистентность [7]. В этой связи очевидны причины повышенного интереса к состоянию ГЭБ не только в опухолевых капиллярах, но и в сосудах ПЗ [8].

В литературе встречаются публикации, посвященные применению трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) для исследования состояния капилляров в ГБ [9, 10]. Показано, что в них имеются признаки нарушения ГЭБ, высказаны предположения относительно возможного механизма таких нарушений. Вместе с тем анализ состояния капилляров в ПЗ проведен в единичных работах [10, 11]. Установлено, что в этих капиллярах также есть признаки нарушения ГЭБ, но не уточняются причины, лежащие в основе патогенеза выявленных изменений.

Цель настоящего исследования – изучить патогенез гипоксии в области резидуальной ГБ на основании данных ТЭМ об изменениях морфологических элементов сосудистой стенки капилляров, формирующих ГЭБ.

Материал и методы

Морфологический материал для проведения исследования был получен в процессе удаления ГБ головного мозга в нейрохирургическом отделении ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского у 5 пациентов.

Исследование капилляров ГБ выполнялось в образцах из ее периферической части. Для исследования капилляров ПЗ забор материала осуществлялся из стенки послеоперационной кисты после визуального контроля тотального удаления ГБ в предполагаемом месте забора материала. Дополнительным критерием, подтверждающим принадлежность исследуемого образца к ПЗ, было обнаружение при ТЭМ большого количества миелиновых структур без выраженных признаков повреждения. Основанием для выбора такого критерия послужили ранее полученные данные о деградации миелиновых структур в присутствии клеток ГБ [12, 13], что приводит к их полному исчезновению в ее границах. В итоге в группу капилляров ГБ включены результаты анализа 38 капилляров, в группу капилляров ПЗ – результаты анализа 32 капилляров.

Подготовку материала для исследования методом ТЭМ осуществляли по стандартной методике с фиксацией образцов в 2% растворе глутаральдегида на фосфатном буфере, постфиксацией тетраоксидом осмия, заливкой в смесь эпона и аралдита и контрастированием ультратонких срезов уранилацетатом и цитратом свинца. Просмотр

Балканов Андрей

Сергеевич – д-р мед. наук, заведующий радиологическим отделением¹
 ✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.
 Тел.: +7 (495) 681 19 07.
 E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Черников Валерий

Петрович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией патологии клетки²

Голанов Андрей

Владимирович – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением радиологии и радиохирургии³

препаратов проводили на электронном микроскопе Libra 120 (Zeiss, Германия).

Маркерами апоптоза считали визуализацию одного или нескольких из перечисленных ниже признаков: пузырчатость (англ. blebbing) клеточной плазмолеммы, конденсация цитоплазмы (сморщивание клетки и электроннопозитивное окрашивание ее цитоплазмы) и/или ядерного хроматина [14]. Вакуолизация (набухание) митохондрии диагностировалась в случае приобретения ею сферической формы и неструктурируемой конденсации ее крист, вакуолизация (расширение цистерн) эндоплазматического ретикулума – в случае тотального или локального расширения его поперечного размера. Наличие вышеперечисленных изменений оценивали в следующих клеточных элементах капилляров ГБ и ПЗ вещества головного мозга: эндотелиоците, периците и астроците. Отдельно оценивалось состояние неклеточного элемента капиллярной стенки – базальной мембраны (БМ).

Для статистического анализа данных были использованы критерий Пирсона и точный критерий Фишера. Статистически значимой считалась разница исследуемых показателей при $p < 0,05$.

Результаты

При исследовании 38 капилляров ткани ГБ признаки апоптоза выявлены в одном или нескольких эндотелиоцитах 20 (52,6%) капилляров. Отек всех или большинства эндотелиоцитов зафиксирован в 30 (78,9%) капиллярах (рис. 1, 2). В эндотелиоцитах 36 (97,4%) капилляров установлено наличие вакуолизации цитоплазматических органелл. Вакуолизация митохондрий эндотелиоцитов наблюдалась в 35 (92,1%) капиллярах, вакуолизация эндоплазматического ретикулума – в 24 (63,2%). Наличие межэндотелиальных плотных соединений установлено в 28 капиллярах ГБ, в 14 (50%) из которых обнаружены признаки дезорганизации межэндотелиальных плотных соединений, о чем свидетельствовали дискретные зоны электронной плотности и появление полостей в их проекции.

Утолщение БМ, в ряде случаев сопровождавшееся ее вакуолизацией, выявлено в 34 (89,5%) капиллярах ГБ.

Перициты были обнаружены в 32 капиллярах ГБ. Только в перицитах 5 (15,6%) капилляров патологии не выявлено. В 5 (15,6%) капиллярах наблюдался апоптоз перицитов, в 19 (59,4%) – их отек. В перицитах 24 (63,2%) капилляров имела место вакуолизация митохондрий, в перицитах 22 (57,9%) капилляров – вакуолизация эндоплазматического ретикулума.

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, 3, Российская Федерация

³ ФГАУ «Научно-исследовательский институт нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, Российская Федерация

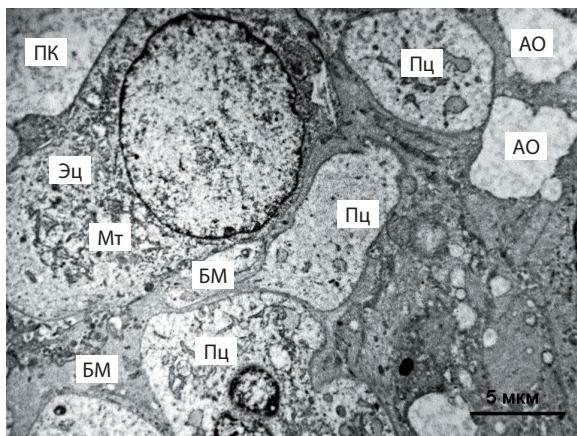


Рис. 1. Поперечный срез капилляра глиобластомы головного мозга человека. Трансмиссионная электронная микроскопия; ПК – просвет капилляра, Эц – эндотелиоцит, Пц – перицит, АО – астроцитарный отросток, БМ – базальная мембрана, Мт – митохондрии

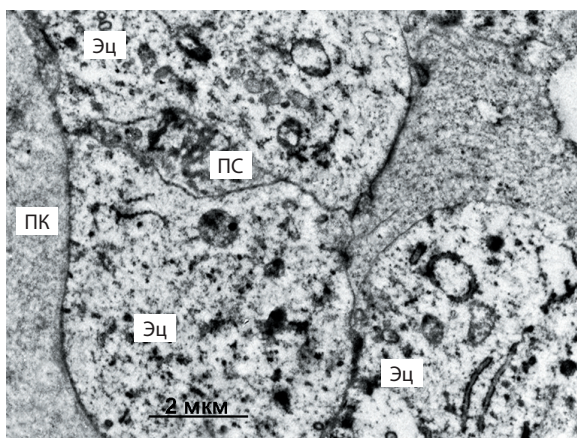


Рис. 2. Поперечный срез капилляра глиобластомы головного мозга человека, отек эндотелиоцитов. Трансмиссионная электронная микроскопия; ПК – просвет капилляра, Эц – эндотелиоцит, ПС – межэндотелиальное плотное соединение

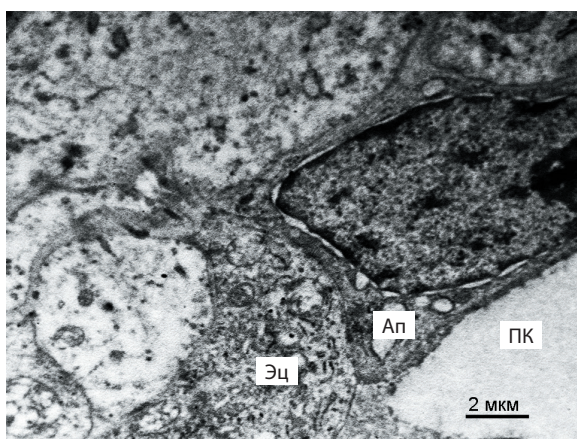


Рис. 3. Поперечный срез капилляра перитуморальной зоны глиобластомы головного мозга человека. Трансмиссионная электронная микроскопия; Ап – апоптоз эндотелиоцита, ПК – просвет капилляра, Эц – эндотелиоцит

Нарушение перикапиллярного астроцитарного слоя отмечено в 100% капилляров ГБ; в 13 (34,2%) капиллярах астроцитарные отростки не обнаружены, в 5 (13,2%) капиллярах астроцитарный слой, состоящий из отекавших или интактных астроцитарных отростков, наблюдался на протяжении только части периметра капилляра, в 20 (52,6%) капиллярах были единичные отекавшие астроцитарные отростки, не контактирующие друг с другом и БМ.

Исследование эндотелиоцитов сосудов ПЗ вещества головного мозга выполнено в 32 капиллярах (рис. 3). В 6 (19,4%) из них изменений в эндотелиоцитах не выявлено. Апоптоз одного или нескольких эндотелиоцитов наблюдался значительно реже, чем в ГБ, – только в 4 (12,5%) капиллярах ПЗ ($p < 0,001$). Отек эндотелиоцитов отмечен всего в 1 (3,1%) капилляре ПЗ, что также было существенно ниже, чем в капиллярах ГБ ($p < 0,001$). Вакуолизация цитоплазматических органелл имела место в эндотелиоцитах 26 (81,3%) капилляров ПЗ; вакуолизация митохондрий встречалась так же часто, как и в ГБ, – в 26 (81,3%) капиллярах ПЗ ($p = 0,28$), зато вакуолизация эндоплазматического ретикулума эндотелиоцитов отмечалась реже – в 11 (34,4%) капиллярах ПЗ ($p < 0,05$).

Дезорганизация межэндотелиальных плотных соединений в ПЗ по сравнению с ГБ встречалась реже и отмечена только в 2 (6,2%) капиллярах ($p < 0,001$).

В значительно меньшем числе сосудов ПЗ обнаружено утолщение БМ – всего в 8 (25%) капиллярах ($p < 0,001$).

Перициты визуализированы при исследовании 27 капилляров ПЗ. Апоптоз перицитов встречался так же часто, как и в ГБ, – в 9 (31,3%) капиллярах ($p = 0,11$). По сравнению с ГБ мы не обнаружили в капиллярах ПЗ отека перицитов ($p < 0,001$). Вакуолизация митохондрий и эндоплазматического ретикулума в перицитах капилляров ПЗ встречалась редко и была выявлена всего в 11 (34,3%) капиллярах ($p < 0,05$).

При анализе перикапиллярного астроцитарного слоя в капиллярах ПЗ установлено, что в отличие от ГБ этот структурный элемент в 10 (31,2%) капиллярах был верифицирован как интактный ($p < 0,001$), то есть визуализирован непрерывный слой из астроцитарных отростков, плотно примыкающий к периферической границе БМ. В 22 (68,8%) капиллярах имел место отек астроцитарных отростков, при этом тотальный отек наблюдался только в 8 капиллярах. В 14 капиллярах был отек лишь отдельных астроцитарных отростков.

Обсуждение

Считается, что нарушение микроциркуляции, важнейшей характеристикой которой является состояние проницаемости ГЭБ, – основной фактор, влияющий на формирование гипоксии в резидуальной ГБ, которая, в свою очередь, и предопределяет ее высокую радиорезистентность при проведении адъювантной лучевой терапии. В итоге рецидив ГБ, приводящий к гибели большинства пациентов



в этой группе, возникает в среднем через 15 месяцев после завершения лечения [15]. В этой связи становится понятным, что тщательное исследование сосудов микроциркуляторного русла в самой ГБ и ПЗ вокруг нее необходимо для оптимизации проведения адъювантной лучевой терапии.

В норме ГЭБ в мозговых капиллярах состоит из эндотелиоцитов, скрепленных между собой межэндотелиальных плотных соединений, БМ, перицитов и перикапиллярного слоя, состоящего из астроцитарных отростков [16]. Уже предпринимались попытки провести анализ состояния ГЭБ в капиллярах ГБ и ПЗ при помощи ТЭМ. Так, А.М. Rojiani и К. Dorovini-Zis, исследуя капилляры ГБ, установили, что в них имеются признаки нарушения проницаемости ГЭБ в виде отека эндотелиоцитов и отсутствия слоя из астроцитарных отростков вокруг них. Авторы не обнаружили повреждений межэндотелиальных плотных соединений в опухолевых капиллярах [17]. М. Bertossi и соавт., исследуя капилляры ПЗ, не выявили повреждений эндотелиоцитов и межэндотелиальных плотных соединений в ПЗ. Единственным признаком, свидетельствующим о нарушении ГЭБ в них, был отек некоторых астроцитарных отростков [18]. S. Roy и С. Sarkar, проводя анализ изменений структурных элементов капиллярной стенки ГБ и ПЗ вокруг нее, установили, что вне зависимости от места расположения капилляров в них имелись структурные изменения, вызывающие нарушение ГЭБ, а именно: отек эндотелиоцитов, наличие в цитоплазме эндотелиоцитов большого количества везикул и вакуолей, наличие псевдоподий и фенестр в люминальной плазмолемме эндотелиоцитов, утолщение БМ и отсутствие перикапиллярного слоя астроцитарных отростков. Единственным различием, по мнению авторов, было то, что дезорганизация межэндотелиальных плотных соединений обнаруживалась только в капиллярах ГБ [10]. Противоречивые данные о характере изменений ГЭБ в капиллярах ГБ и ПЗ затрудняют поиск решений, направленных на снижение радиорезистентности резидуальной ГБ. Все вышперечисленное справедливо и по отношению к использованию лучевой терапии при ее повторном применении у пациентов с рецидивом ГБ. По мере совершенствования технологии повторное применение лучевой терапии находит все больше сторонников [19], однако очевидна необходимость разработки критериев для ее успешного использования на практике.

Следует отметить, что в ряде экспериментальных исследований уже получены результаты, подтверждающие положительное влияние повышения оксигенации в зоне резидуальной ГБ на ее

радиочувствительность при использовании, например, бевацизумаба. Однако этот эффект носил лишь временный характер [7].

Мы обнаружили изменения ГЭБ как в клеточных, так и в неклеточных структурных элементах стенки капилляров ГБ и ПЗ, но в ГБ они были более выражены. Так, отек эндотелиоцитов наблюдался значительно чаще в капиллярах ГБ, чем ПЗ (78,9 и 3,1% соответственно). В эндотелиоцитах капилляров ГБ также значительно чаще, чем в капиллярах ПЗ, отмечены такие признаки программируемой клеточной смерти (апоптоза), как пузырчатость и конденсация цитоплазмы и хроматина (в 52,6 и 12,5% капилляров соответственно), а также дезорганизация межэндотелиальных плотных соединений (50 и 6,2% соответственно), которую, как полагают, можно рассматривать как один из признаков апоптоза [20]. Вакуолизация митохондрий и эндоплазматического ретикулума, по мнению многих авторов служащая проявлением непрограммированной клеточной гибели – онкоза [20–22], тоже была достоверно выше в эндотелиоцитах капилляров ГБ, чем ПЗ. Причины, приводящие к возникновению вышеописанных изменений в эндотелиоцитах, а в последующем – и к гибели капилляра, остаются неясными. Однако в последнее время получены данные о том, что секретруемые клетками ГБ микровезикулы (экзосомы), содержащие микроРНК, способны оказывать влияние на экспрессию некоторых генов в эндотелиоцитах [23], и не исключено, что описанные нами изменения служат следствием такого влияния. Полученные нами данные о наличии в эндотелиоцитах капилляров ГБ и ПЗ признаков как апоптоза, так и онкоза свидетельствуют о существенной роли вышеустановленных изменений в гибели капилляров и формировании зон гипоксии в опухолях этого морфологического типа. Тот факт, что признаки, указывающие на гибель эндотелиоцитов, достоверно чаще встречаются в капиллярах резидуальной ГБ,шний раз доказывает существенно более важное значение расстройства гемодинамики именно в этой зоне как фактора развития рецидива.

Схожие по характеру изменения были обнаружены и в перицитах капилляров ГБ и ПЗ. Необходимость изучения состояния перицитов в зоне ГБ диктуется их значимым влиянием на состояние опухолевого ангиогенеза [24]. Нечасто можно встретить публикации результатов анализа состояния перицитов в сосудах ГБ. Одни авторы сообщают о снижении количества перицитов в капиллярах ГБ в результате их апоптоза [18], другие – об увеличении их количества [17, 24], в том числе



за счет дифференцировки опухолевых стволовых клеток ГБ в перициты [25]. Наши наблюдения свидетельствуют о том, что часть перицитов в капиллярах ГБ и ПЗ находилась в состоянии апоптоза, при этом частота выявляемости признаков апоптоза в перицитах не зависела от того, где расположен капилляр – в ГБ или ПЗ. Одной из причин апоптоза перицитов может быть высокая концентрация в крови у пациентов с ГБ глюкокортикоидов, которые применяются в обязательном порядке с целью коррекции перифокального отека. К сожалению, прием этих медикаментов ведет к развитию инсулинорезистентности, что, в свою очередь, обуславливает апоптоз перицитов [26]. Изменения, характерные для онкоза перицитов, чаще наблюдались в капиллярах ГБ, что, как и в случае с эндотелиоцитами ГБ, служит, по нашему мнению, следствием более выраженного патогенного влияния со стороны опухоли на этот сегмент микроциркуляторного русла. Уже имеющиеся данные о существенной роли перицитов в формировании и поддержании в нормальном состоянии сосудистой стенки, в том числе капилляров ГБ головного мозга, а также наши результаты дают основание сделать вывод о том, что повреждение этого клеточного компонента может лежать в основе патологического механизма, проявляющегося вначале нарушением ГЭБ в капиллярах ГБ и в меньшей степени в сосудах ПЗ и заканчивающегося гибелью сосуда. В свою очередь, вышеуказанные события, как уже говорилось ранее, служат причиной гипоксии в ГБ, что и лежит в основе снижения ее радиочувствительности.

В исследуемых капиллярах мы наблюдали изменения и неклеточных элементов, таких как БМ, в виде ее расширения и вакуолизации, при этом в ГБ такие изменения имели место значительно чаще. Как показано ранее, увеличение толщины БМ имеет место в капиллярах злокачественных опухолей головного мозга [27]. Аналогичные изменения БМ в капиллярах головного мозга обнаружены при его травматическом поражении [28], эпилепсии [29] и некоторых формах энцефалопатий [30]. Складывается впечатление, что расширение БМ представляет собой лишь следствие нарушения проницаемости ГЭБ в сосудах головного мозга. Подтверждением такого вывода становится выявленная в некоторых исследованиях прямая зависимость между толщиной БМ и величиной отека вещества головного мозга [27]. С учетом всего вышесказанного не исключаем, что полученные нами данные можно использовать в качестве одного из критериев, позволяющего оценить степень гипоксии в зоне локализации резидуальной ГБ.

Как мы уже отмечали в своих более ранних работах, набухание астроцитарного слоя вокруг капилляров головного мозга, получившее название перикапиллярного отека, служит компенсаторным механизмом коррекции нарушения проницаемости ГЭБ и наблюдается при целом ряде патологических состояний, в том числе в капиллярах диффузной астроцитомы [31]. В нашем исследовании повреждение астроцитарного слоя отмечено вокруг капилляров как ГБ, так и ПЗ, однако степень и характер этих повреждений существенно различались. Так, в ПЗ слой из астроцитарных отростков визуализирован при исследовании всех капилляров, а его повреждение было исключительно в виде отека в 67,8% капилляров. В капиллярах ГБ повреждения этого структурного элемента носили значительно более выраженный характер. Так, в 34,2% капилляров ГБ слой из астроцитарных отростков вообще не был обнаружен. Сегментарно астроцитарный слой был сохранен вокруг 13,2% капилляров, а в 52,6% капилляров наблюдались единичные набухшие астроцитарные отростки, не контактирующие друг с другом. Результаты наших наблюдений согласуются с данными других авторов, которые либо вообще не обнаружили астроцитарного слоя вокруг капилляров ГБ [17] в отличие от ПЗ, либо фиксировали наличие лишь единичных астроцитов по ходу капилляров ГБ, которые получили обозначение опухолевых [32, 33]. В таких единичных опухолевых астроцитах была обнаружена гиперэкспрессия аквапорина-4, что, по мнению авторов, служит признаком их повреждения [16]. Более выраженные нарушения компенсаторных механизмов повреждения проницаемости ГЭБ на уровне астроцитарного слоя в сосудах ГБ, приводящие к формированию перифокального отека, еще сильнее усугубляют гипоксию в зоне резидуальной ГБ. Отметим: эти нарушения способствуют также снижению эффективности цитотоксического воздействия на клетки резидуальной ГБ.

Заключение

Мы установили, что в капиллярах ГБ и ПЗ имеются повреждения как клеточных (эндотелиоцит, перицит, астроцит), так и неклеточных (БМ) морфологических элементов, участвующих в организации ГЭБ и формировании компенсаторных механизмов коррекции его нарушения. Однако существенным отличием, характеризующим эти повреждения, является их большая выраженность в капиллярах ГБ. Возникновение вышеназванных изменений может быть следствием как взаимодействия с опухолью посредством экзосом, так и прямого влияния глюкокортикоидов. Именно изменения, обнаруженные

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



нами в капиллярах ГБ, приводящие к повышению проницаемости ГЭБ, формированию перитуморального отека и образованию зон гипоксии в резидуальной ГБ (в том числе за счет гибели капилляров), по нашему мнению, и обуславливают ее высокую

резистентность к адъювантной лучевой терапии. Полученные результаты могут быть востребованы при формировании новых направлений лекарственного обеспечения в процессе применения адъювантной лучевой терапии у пациентов с ГБ. ©

Литература

1. Балканов АС, Савкова РФ, Дударова РГ, Петрушкина НН, Качков ИА, Ананьева ИИ. Некоторые показатели заболеваемости опухолями ЦНС жителей Московской области с 1998 по 2003 г. *Нейрохирургия*. 2007;(3): 83–6.
2. Jiang H, Cui Y, Wang J, Lin S. Impact of epidemiological characteristics of supratentorial gliomas in adults brought about by the 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;8(12):20354–61. doi: 10.18632/oncotarget.13555.
3. Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol*. 2011;13(12):1339–48. doi: 10.1093/neuonc/nor133.
4. Paw I, Carpenter RC, Watabe K, Debinski W, Lo HW. Mechanisms regulating glioma invasion. *Cancer Lett*. 2015;362(1):1–7. doi: 10.1016/j.canlet.2015.03.015.
5. Ruiz-Ontañón P, Orgaz JL, Aldaz B, Elosegui-Artola A, Martino J, Berciano MT, Montero JA, Grande L, Nogueira L, Diaz-Moralli S, Esparís-Ogando A, Vazquez-Barquero A, Lafarga M, Pandiella A, Cascante M, Segura V, Martínez-Climent JA, Sanz-Moreno V, Fernández-Luna JL. Cellular plasticity confers migratory and invasive advantages to a population of glioblastoma-initiating cells that infiltrate peritumoral tissue. *Stem Cells*. 2013;31(6): 1075–85. doi: 10.1002/stem.1349.
6. Lemée JM, Clavreul A, Menei P. Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. *Neuro Oncol*. 2015;17(10):1322–32. doi: 10.1093/neuonc/nov119.
7. McGee MC, Hamner JB, Williams RF, Rosati SF, Sims TL, Ng CY, Gaber MW, Calabrese C, Wu J, Nathwani AC, Dunsch C, Merchant TE, Davidoff AM. Improved intratumoral oxygenation through vascular normalization increases glioma sensitivity to ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1537–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.010.
8. Jain R, Poisson LM, Gutman D, Scarpace L, Hwang SN, Holder CA, Wintermark M, Rao A, Colen RR, Kirby J, Freymann J, Jaffe CC, Mikelsen T, Flanders A. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor. *Radiology*. 2014;272(2):484–93. doi: 10.1148/radiol.14131691.
9. Coomber BL, Stewart PA, Hayakawa K, Farrell CL, Del Maestro RF. Quantitative morphology of human glioblastoma multiforme microvessels: structural basis of blood-brain barrier defect. *J Neurooncol*. 1987;5(4):299–307.
10. Roy S, Sarkar C. Ultrastructural study of micro-blood vessels in human brain tumors and peritumoral tissue. *J Neurooncol*. 1989;7(3): 283–92.
11. Vaz R, Borges N, Sarmento A, Azevedo I. Reversion of phenotype of endothelial cells in brain tissue around glioblastomas. *J Neurooncol*. 1996;27(2):127–32.
12. Baertling F, Kokozidou M, Pufe T, Clarner T, Windoffer R, Wruck CJ, Brandenburg LO, Beyer C, Kipp M. ADAM12 is expressed by astrocytes during experimental demyelination. *Brain Res*. 2010;1326:1–14. doi: 10.1016/j.brainres.2010.02.049.
13. Kodama T, Ikeda E, Okada A, Ohtsuka T, Shimoda M, Shiomi T, Yoshida K, Nakada M, Ohuchi E, Okada Y. ADAM12 is selectively overexpressed in human glioblastomas and is associated with glioblastoma cell proliferation and shedding of heparin-binding epidermal growth factor. *Am J Pathol*. 2004;165(5):1743–53. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63429-3.
14. Черников ВП, Белоусова ТА, Кактурский ЛВ. Морфологические и биохимические критерии клеточной гибели. *Архив патологии*. 2010;72(3):48–54.
15. Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. *Cancer*. 2005;104(4):825–32. doi: 10.1002/cncr.21221.
16. Lee J, Lund-Smith C, Borboa A, Gonzalez AM, Baird A, Eliceiri BP. Glioma-induced remodeling of the neurovascular unit. *Brain Res*. 2009;1288:125–34. doi: 10.1016/j.brainres.2009.06.095.
17. Rojiani AM, Dorovini-Zis K. Glomeruloid vascular structures in glioblastoma multiforme: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Neurosurg*. 1996;85(6):1078–84. doi: 10.3171/jns.1996.85.6.1078.
18. Bertossi M, Virgintino D, Maiorano E, Occhiogrosso M, Roncali L. Ultrastructural and morphometric investigation of human brain capillaries in normal and peritumoral tissues. *Ultrastruct Pathol*. 1997;21(1):41–9.
19. Amelio D, Amichetti M. Radiation therapy for the treatment of recurrent glioblastoma: an overview. *Cancers (Basel)*. 2012;4(1):257–80. doi: 10.3390/cancers4010257.
20. Ziegler U, Groscurth P. Morphological features of cell death. *News Physiol Sci*. 2004;19:124–8.
21. Molnár PP, O'Neill BP, Scheithauer BW, Groothuis DR. The blood-brain barrier in primary CNS lymphomas: ultrastructural evidence of endothelial cell death. *Neuro Oncol*. 1999;1(2): 89–100. doi: 10.1093/neuonc/1.2.89.
22. Taatjes DJ, Sobel BE, Budd RC. Morphological and cytochemical determination of cell death by apoptosis. *Histochem Cell Biol*. 2008;129(1): 33–43. doi: 10.1007/s00418-007-0356-9.
23. Li CC, Eaton SA, Young PE, Lee M, Shuttleworth R, Humphreys DT, Grau GE, Combes V, Bebawy M, Gong J, Brammah S, Buckland ME, Suter CM. Glioma microvesicles carry selectively packaged coding and non-coding RNAs which alter gene expression in recipient cells. *RNA Biol*. 2013;10(8):1333–44. doi: 10.4161/rna.25281.
24. Wesseling P, Schlingemann RO, Rietveld FJ, Link M, Burger PC, Ruiter DJ. Early and extensive contribution of pericytes/vascular smooth muscle cells to microvascular proliferation in glioblastoma multiforme: an immunolight and immunoelectron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54(3):304–10.
25. Cheng L, Huang Z, Zhou W, Wu Q, Donnola S, Liu JK, Fang X, Sloan AE, Mao Y, Lathia JD, Min W, McLendon RE, Rich JN, Bao S. Glioblastoma stem cells generate vascular pericytes to support vessel function and tumor growth. *Cell*. 2013;153(1):139–52. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.021.
26. Hayden MR, Yang Y, Habibi J, Bagree SV, Sowers JR. Pericytopathy: oxidative stress and impaired cellular longevity in the pancreas and skeletal muscle in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(5):290–303. doi: 10.4161/oxim.3.5.13653.
27. Castejón OJ. Ultrastructural alterations of human cortical capillary basement membrane in human brain oedema. *Folia Neuropathol*. 2014;52(1):10–21. doi: 10.5114/fn.2014.41740.
28. Castejón OJ, Castejón HV, Zavala M, Sánchez ME, Díaz M. A light and electron microscopic study of oedematous human cerebral cortex in two patients with post-traumatic seizures. *Brain Inj*. 2002;16(4):331–46. doi: 10.1080/02699050110088209.



29. Liwnicz BH, Leach JL, Yeh HS, Privitera M. Pericyte degeneration and thickening of basement membranes of cerebral microvessels in complex partial seizures: electron microscopic study of surgically removed tissue. *Neurosurgery*. 1990;26(3):409–20.

30. Fan YH, Sun J, Yuan Y, Chen L, Pei Z, Xing SH, Liao B, Zeng JS. Hereditary endotheliopathy with retinopathy and encephalopathy: patho-

logical and genetic studies of a family. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(8):9105–11.

31. Балканов АС, Черников ВП, Белоусова ТА, Киселев АМ. Морфологические проявления нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в диффузной глиоме головного мозга. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2014;1(9):8–12.

32. Nduom EK, Yang C, Merrill MJ, Zhuang Z, Lonser RR. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms. *J Neurosurg*. 2013;119(2):427–33. doi: 10.3171/2013.3.JNS122226.

33. Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, Krishna S, Bell BA. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(2):262–5. doi: 10.1136/jnnp.72.2.262.

References

- Balkanov AS, Savkova RF, Dudarova RG, Petrushkina NN, Kachkov IA, Ananyva II. Some incidence rates concerning CNS neoplasms in Moscow and Moscow region from 1998 to 2003. *The Russian Journal of Neurosurgery*. 2007;3(3):83–6. Russian.
- Jiang H, Cui Y, Wang J, Lin S. Impact of epidemiological characteristics of supratentorial gliomas in adults brought about by the 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system. *Oncotarget*. 2017;8(12):20354–61. doi: 10.18632/oncotarget.13555.
- Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C. Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. *Neuro Oncol*. 2011;13(12):1339–48. doi: 10.1093/neuonc/nor133.
- Paw I, Carpenter RC, Watabe K, Debinski W, Lo HW. Mechanisms regulating glioma invasion. *Cancer Lett*. 2015;362(1):1–7. doi: 10.1016/j.canlet.2015.03.015.
- Ruiz-Ontañón P, Orgaz JL, Aldaz B, Elosegui-Artola A, Martino J, Berciano MT, Montero JA, Grande L, Nogueira L, Diaz-Moralli S, Eparís-Ogando A, Vazquez-Barquero A, Lafarga M, Pandiella A, Cascante M, Segura V, Martínez-Climent JA, Sanz-Moreno V, Fernández-Luna JL. Cellular plasticity confers migratory and invasive advantages to a population of glioblastoma-initiating cells that infiltrate peritumoral tissue. *Stem Cells*. 2013;31(6):1075–85. doi: 10.1002/stem.1349.
- Lemée JM, Clavreul A, Menei P. Intratumoral heterogeneity in glioblastoma: don't forget the peritumoral brain zone. *Neuro Oncol*. 2015;17(10):1322–32. doi: 10.1093/neuonc/nov119.
- McGee MC, Hamner JB, Williams RF, Rosati SF, Sims TL, Ng CY, Gaber MW, Calabrese C, Wu J, Nathwani AC, Dunsch C, Merchant TE, Davidoff AM. Improved intratumoral oxygenation through vascular normalization increases glioma sensitivity to ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(5):1537–45. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.010.
- Jain R, Poisson LM, Gutman D, Scarpace L, Hwang SN, Holder CA, Wintermark M, Rao A, Colen RR, Kirby J, Freymann J, Jaffe CC, Mikkelsen T, Flanders A. Outcome prediction in patients with glioblastoma by using imaging, clinical, and genomic biomarkers: focus on the nonenhancing component of the tumor. *Radiology*. 2014;272(2):484–93. doi: 10.1148/radiol.14131691.
- Coomer BL, Stewart PA, Hayakawa K, Farrell CL, Del Maestro RF. Quantitative morphology of human glioblastoma multiforme microvessels: structural basis of blood-brain barrier defect. *J Neurooncol*. 1987;5(4):299–307.
- Roy S, Sarkar C. Ultrastructural study of micro-blood vessels in human brain tumors and peritumoral tissue. *J Neurooncol*. 1989;7(3):283–92.
- Vaz R, Borges N, Sarmiento A, Azevedo I. Reversion of phenotype of endothelial cells in brain tissue around glioblastomas. *J Neurooncol*. 1996;27(2):127–32.
- Baertling F, Kokozidou M, Pufe T, Clarner T, Windoffer R, Wruck CJ, Brandenburg LO, Beyer C, Kipp M. ADAM12 is expressed by astrocytes during experimental demyelination. *Brain Res*. 2010;1326:1–14. doi: 10.1016/j.brainres.2010.02.049.
- Kodama T, Ikeda E, Okada A, Ohtsuka T, Shimoda M, Shiomi T, Yoshida K, Nakada M, Ohuchi E, Okada Y. ADAM12 is selectively overexpressed in human glioblastomas and is associated with glioblastoma cell proliferation and shedding of heparin-binding epidermal growth factor. *Am J Pathol*. 2004;165(5):1743–53. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63429-3.
- Chernikov VP, Belousova TA, Kakturskiy LV. Morphological and Biochemical Criteria of Cell Death. *Arkhiv Patologii*. 2010;72(3):48–54. Russian.
- Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. The prognostic relevance of molecular alterations in glioblastomas for patients age < 50 years. *Cancer*. 2005;104(4):825–32. doi: 10.1002/cncr.21221.
- Lee J, Lund-Smith C, Borboa A, Gonzalez AM, Baird A, Eliceiri BP. Glioma-induced remodeling of the neurovascular unit. *Brain Res*. 2009;1288:125–34. doi: 10.1016/j.brainres.2009.06.095.
- Rojiani AM, Dorovini-Zis K. Glomeruloid vascular structures in glioblastoma multiforme: an immunohistochemical and ultrastructural study. *J Neurosurg*. 1996;85(6):1078–84. doi: 10.3171/jns.1996.85.6.1078.
- Bertossi M, Virgintino D, Maiorano E, Occhiogrosso M, Roncali L. Ultrastructural and morphometric investigation of human brain capillaries in normal and peritumoral tissues. *Ultrastruct Pathol*. 1997;21(1):41–9.
- Amelio D, Amichetti M. Radiation therapy for the treatment of recurrent glioblastoma: an overview. *Cancers (Basel)*. 2012;4(1):257–80. doi: 10.3390/cancers4010257.
- Ziegler U, Groscurth P. Morphological features of cell death. *News Physiol Sci*. 2004;19:124–8.
- Molnár PP, O'Neill BP, Scheithauer BW, Groothuis DR. The blood-brain barrier in primary CNS lymphomas: ultrastructural evidence of endothelial cell death. *Neuro Oncol*. 1999;1(2):89–100. doi: 10.1093/neuonc/1.2.89.
- Taatjes DJ, Sobel BE, Budd RC. Morphological and cytochemical determination of cell death by apoptosis. *Histochem Cell Biol*. 2008;129(1):33–43. doi: 10.1007/s00418-007-0356-9.
- Li CC, Eaton SA, Young PE, Lee M, Shuttleworth R, Humphreys DT, Grau GE, Combes V, Bebaev M, Gong J, Brammah S, Buckland ME, Suter CM. Glioma microvesicles carry selectively packaged coding and non-coding RNAs which alter gene expression in recipient cells. *RNA Biol*. 2013;10(8):1333–44. doi: 10.4161/rna.25281.
- Wesseling P, Schlingemann RO, Rietveld FJ, Link M, Burger PC, Ruiter DJ. Early and extensive contribution of pericytes/vascular smooth muscle cells to microvascular proliferation in glioblastoma multiforme: an immunohistochemical and immunoelectron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995;54(3):304–10.
- Cheng L, Huang Z, Zhou W, Wu Q, Donnola S, Liu JK, Fang X, Sloan AE, Mao Y, Lathia JD, Min W, McLendon RE, Rich JN, Bao S. Glioblastoma stem cells generate vascular pericytes to support vessel function and tumor growth. *Cell*. 2013;153(1):139–52. doi: 10.1016/j.cell.2013.02.021.
- Hayden MR, Yang Y, Habibi J, Bagree SV, Sowers JR. Pericytopathy: oxidative stress



- and impaired cellular longevity in the pancreas and skeletal muscle in metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Oxid Med Cell Longev.* 2010;3(5):290–303. doi: 10.4161/oxim.3.5.13653.
27. Castejón OJ. Ultrastructural alterations of human cortical capillary basement membrane in human brain oedema. *Folia Neuropathol.* 2014;52(1):10–21. doi: 10.5114/fn.2014.41740.
28. Castejón OJ, Castejón HV, Zavala M, Sánchez ME, Díaz M. A light and electron microscopic study of oedematous human cerebral cortex in two patients with post-traumatic seizures. *Brain Inj.* 2002;16(4):331–46. doi: 10.1080/02699050110088209.
29. Liwnicz BH, Leach JL, Yeh HS, Privitera M. Pericyte degeneration and thickening of basement membranes of cerebral microvessels in complex partial seizures: electron microscopic study of surgically removed tissue. *Neurosurgery.* 1990;26(3):409–20.
30. Fan YH, Sun J, Yuan Y, Chen L, Pei Z, Xing SH, Liao B, Zeng JS. Hereditary endotheliopathy with retinopathy and encephalopathy: pathological and genetic studies of a family. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(8):9105–11.
31. Balkanov AS, Chernikov VP, Belousova TA, Kiselev AM. Morphological signs of the disorders of the blood-brain barrier permeability in brain diffuse glioma. *The Journal of Clinical and Experimental Morphology.* 2014;1(9):8–12. Russian.
32. Nduom EK, Yang C, Merrill MJ, Zhuang Z, Lonser RR. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms. *J Neurosurg.* 2013;119(2):427–33. doi: 10.3171/2013.3.JNS122226.
33. Saadoun S, Papadopoulos MC, Davies DC, Krishna S, Bell BA. Aquaporin-4 expression is increased in oedematous human brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72(2):262–5. doi: 10.1136/jnnp.72.2.262.

The role of ultrastructural abnormalities of the blood-brain barrier in the development of brain glioblastoma radioresistance

A.S. Balkanov¹ • V.P. Chernikov² • A.V. Golanov³

Background: Glioblastoma (GB) is the most commonly diagnosed brain tumor. Its management involves adjuvant therapies, such as radiation. The cause of high probability of GB local relapse is its radioresistance related to hypoxia arising from abnormal blood-brain barrier permeability in GB vessels and in the peritumoral zone (PZ). **Aim:** To study pathophysiology of hypoxia in the residual GB based on the abnormalities of the morphological elements of the capillary walls building up the blood-brain barrier in GB and PZ capillaries. **Materials and methods:** Samples for morphological evaluation were taken during surgery for GB in 5 patients. The samples were prepared for transmission electron microscopy according to the standard technique with fixation in 2% glutaraldehyde in phosphate buffer, post-fixation with osmium tetroxide, embedding in the epon-araldite mixture, and contrast staining of ultrathin sections with uranylacetate and lead citrate. Abnormalities of the capillary cells (mitochondrial vacuolization and vacuolization of endoplasmic reticulum in endothelial cells, pericytes and astrocytes), as well as of the acellular element of the capillary wall, i.e. basement membrane, were assessed in two groups of capillaries – those of GB (n=38) and those of PZ (n=32). **Results:** Abnormalities characteristic for apoptosis and oncosis were found in the cells of the GB and PZ capillaries of the blood-brain barrier, such as endothelial cells and pericytes.

However, in the GB capillaries these abnormalities were significantly more frequent ($p < 0.001$). Only half (52.6%) of the GB capillaries had an edematous pericapillary astrocyte layer. In all other capillaries, astrocyte sprouts either were visualized as separate morphological elements (13.2%) or were not visualized at all (34.2%). All PZ capillaries had the astrocyte layer, being edematous in 68.8% of the capillaries and totally edematous only in 25%. Thickened basement membrane was found in the vast majority (89.5%) of the GB capillaries and only in 25% of the PZ capillaries ($p < 0.001$). **Conclusion:** Findings of abnormal cell elements in the GB capillaries leading to peritumoral edema and consequent hypoxia are highly likely to be the cause of the remnant GB radioresistance.

Key words: glioblastoma, capillary, peritumoral zone, electron microscopy, endothelial cell, pericyte, astrocyte, basement membrane, blood-brain barrier, re-irradiation

For citation: Balkanov AS, Chernikov VP, Golanov AV. The role of ultrastructural abnormalities of the blood-brain barrier in the development of brain glioblastoma radioresistance. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(7):682–9. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-682-689.

Received 16 February 2018; accepted 20 August 2018

Andrey S. Balkanov – MD, PhD, Head of Department of Radiology¹
✉ 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 19 07.
E-mail: andreybalkanov@yandex.ru

Valeriy P. Chernikov – MD, PhD, Head of Laboratory of Cell Pathology²

Andrey V. Golanov – Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of Department of Radiology and Radiosurgery³

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy ul., Moscow, 117418, Russian Federation

³ N.N. Burdenko Neurosurgery Research Institute; 16 4-ya Tverskaya-Yamskaya ul., Moscow, 125047, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.



Оригинальная статья

Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников

Герштейн Е.С.¹ • Уткин Д.О.² • Горячева И.О.¹ • Хуламханова М.М.³ • Петрикова Н.А.² • Виноградов И.И.⁴ • Алферов А.А.³ • Стилиди И.С.¹ • Кушлинский Н.Е.¹

Актуальность. Рак яичников – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, лидирующее по числу смертельных случаев среди новообразований женских половых органов. В современные схемы лечения рака яичников, наряду с активным хирургическим вмешательством, входят различные схемы химиотерапии, которые во многих случаях оказываются весьма эффективными, но процент рецидивов и смертность все еще остаются высокими. В последние годы значительный интерес вызывает возможность иммунотерапевтического воздействия на рак яичников, обусловленная открытием сигнального пути так называемых контрольных точек иммунитета – PD-1/PD-L, контролирующего в физиологических условиях выраженность и длительность аутоиммунного ответа. В качестве предикторов эффективности анти-PD-1/PD-L-терапии активно изучают экспрессию PD-1 и/или PD-L1 в опухолях, однако этот подход имеет ряд ограничений и проблем, в решении которых может помочь исследование растворимых форм PD-1 (sPD-1) и его лиганда (sPD-L1) в сыворотке или плазме крови. **Цель** – сравнительная оценка содержания sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови практически здоровых женщин, больных раком, пограничными и доброкачественными опухолями яичников, а также анализ взаимосвязи уровня этих маркеров с основными клинико-морфологическими особенностями рака яичников. **Материал и методы.** Обследовано

62 больных новообразованиями яичников в возрасте от 32 до 77 лет (медиана – 56,5 года). У 15 пациенток выявлены доброкачественные опухоли, у 9 – пограничные и у 38 – рак яичников. Группа контроля включала 17 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 67 лет (медиана – 49 лет). Концентрацию исследуемых белков в плазме крови определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Affimetrix, eBioscience, США). **Результаты.** Уровни sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных раком яичников (медианы 41,3 и 48,0 пг/мл соответственно) не отличались от показателей группы контроля (49,5 и 43,8 пг/мл соответственно). Уровень sPD-L1 у пациенток с доброкачественными опухолями (медиана 22,2 пг/мл) был ниже, чем в контроле ($p < 0,01$). Наиболее низкий уровень sPD-1 обнаружен в плазме крови пациенток с пограничными новообразованиями яичников, при этом различие с группой больных раком было статистически значимым ($p < 0,05$). Корреляции между уровнями sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови ни в одной из обследованных групп не обнаружено. Уровень sPD-L1 возрастал с увеличением стадии заболевания ($R=0,44$; $p < 0,01$). Наиболее значимое увеличение происходило на самой распространенной IIIc стадии ($p < 0,05$ по сравнению со всеми более ранними стадиями). Уровень sPD-L1 был также статистически значимо выше у пациенток с асцитом, чем у больных без асцита. Концентрация sPD-1 в плазме крови не

зависела от показателей распространенности рака яичников, однако по медиане была в 1,3–1,44 раза ниже при I стадии, чем при II–III, снижалась при опухолях размером более 10 см (по данным ультразвукового исследования) и у пациенток с асцитом. Статистически значимой взаимосвязи уровней маркеров с гистологическим строением и степенью дифференцировки рака яичников не обнаружено. **Заключение.** Уровень sPD-L1 при раке яичников коррелирует с распространенностью процесса и может рассматриваться в качестве перспективного маркера для мониторинга эффективности анти-PD-1/PD-L1-терапии. Вопрос о клиническом значении sPD-1 требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: белки контрольных точек иммунитета, sPD-L1, sPD-1, рак яичников, плазма крови, иммунотерапия

Для цитирования: Герштейн ЕС, Уткин ДО, Горячева ИО, Хуламханова ММ, Петрикова НА, Виноградов ИИ, Алферов АА, Стилиди ИС, Кушлинский НЕ. Растворимые формы рецептора контрольной точки иммунитета PD-1 и его лиганда PD-L1 в плазме крови больных новообразованиями яичников. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):690–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-690-698.

Поступила 25.10.2018;
принята к публикации 14.11.2018



Рак яичников – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, лидирующее по числу смертельных случаев среди новообразований женских половых органов. Несмотря на наличие достаточно специфичных и чувствительных серологических маркеров, у большинства пациенток рак яичников по-прежнему диагностируется на поздних стадиях, когда опухоль уже распространена по брюшине. В современные схемы лечения рака яичников, наряду с активным хирургическим вмешательством, входят различные схемы адъювантной и неоадъювантной химиотерапии, в первую очередь на основе препаратов платины. Во многих случаях они оказываются весьма эффективными, но процент рецидивов и смертность все еще остаются высокими. Многие исследователи и клиницисты связывают дальнейший прогресс в повышении эффективности лечения этого заболевания не только с рациональным использованием существующих методов комбинированного и комплексного лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических методов терапии, основанных на современных достижениях в изучении биохимии и молекулярной биологии опухолей.

Следует отметить, что многолетние попытки использования в лечении рака яичников различных видов гормонотерапии так и не привели к значительному успеху, так же как не нашли пока своего места в лечении этого заболевания и современные молекулярно-направленные («таргетные») препараты. В последние годы значительный интерес вызывает возможность иммунотерапевтического воздействия на рак яичников, обусловленная открытием сигнального пути так называемых контрольных точек иммунитета – PD-1/PD-L, контролирующего в физиологических условиях выраженность и длительность аутоиммунного ответа, предотвращая повреждение собственных тканей, и внедрением в клиническую практику препаратов, направленных на подавление его активности [1–3].

Основные компоненты этого сигнального пути – белок программируемой клеточной гибели PD-1 (англ. programmed cell death protein) и два его лиганда PD-L1 и PD-L2. PD-1 представляет собой мембранный рецептор 1-го типа, принадлежащий к семейству CD28/CTLA-4 регуляторов Т-клеток

и экспрессирующийся на их поверхности. Из лигандов наиболее значим PD-L1, известный также как кластер дифференцировки 274 (CD274), или гомолог B7 1-го типа (B7-H1). В норме PD-L1 экспрессируется прежде всего на антигенпрезентирующих дендритных и макрофагоподобных клетках периферических органов, а также на клетках плаценты, островков поджелудочной железы и сетчатки. В то же время мРНК PD-L1 обнаруживается в значительно более широком спектре тканей, а индуцированная экспрессия PD-L1 может наблюдаться и на Т- и В-лимфоцитах, естественных киллерах, макрофагах, мезенхимальных стволовых и эпителиальных клетках. Активация PD-1/PD-L1 пути стимулирует апоптоз антигенспецифичных Т-клеток в лимфоузлах и одновременно подавляет апоптоз регуляторных супрессорных Т-клеток, что позволяет опухоли уйти от иммунного ответа организма. В связи с этим моноклональные антитела к PD-1 и PD-L1, предотвращающие их взаимодействие друг с другом и ингибирующие иммуносупрессивные эффекты опухолей, находят сейчас активное применение в терапии многих онкологических заболеваний [4], в первую очередь меланомы [5] и почечно-клеточной карциномы [6, 7]. Предпринимаются и достаточно серьезные попытки использования этого вида иммунотерапии при раке яичников, в том числе резистентном к препаратам платины [3, 8].

Экспрессию PD-1 и/или PD-L1 в опухолях активно изучают в качестве предиктора эффективности анти-PD-1/PD-L иммунотерапии [9, 10]. Эти белки рассматривают и как молекулярные маркеры общего прогноза течения онкологических заболеваний и выживаемости пациентов, и в некоторых предварительных исследованиях уже показано неблагоприятное влияние высокой активности PD-1/PD-L пути на клиническое течение целого ряда опухолей [11–14]. В немногочисленных исследованиях установлено наличие положительной взаимосвязи экспрессии PD-1 и/или PD-L1 при раке яичников с распространенностью и степенью злокачественности опухоли [15, 16], ее ассоциация с мутациями генов *BRCA1/2* и *TP53* [17, 18] и микросателлитной нестабильностью, являющейся одним из показателей чувствительности к анти-PD-1/PD-L терапии [19]. Обнаружена также экспрессия этих белков на

Герштейн Елена

Сергеевна – д-р биол. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории клинической биохимии¹
✉ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация.
Тел.: +7 (499) 324 11 59.
E-mail: esgershtein@gmail.com

Уткин Дмитрий Олегович –

врач отделения онкогинекологии²

Горячева Ирина

Олеговна – врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической биохимии¹

Хуламханова Марина Муратовна – аспирант кафедры онкологии³

Петрикова Наталья

Александровна – врач-патологоанатом патолого-анатомического отделения с патоморфологической лабораторией⁴

Виноградов Илья

Игоревич – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии, патологической анатомии и медицинской генетики⁴

Алферов Александр

Андреевич – аспирант кафедры клинической биохимии и лабораторной диагностики факультета дополнительного профессионального образования³

Стилиди Иван

Сократович – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий хирургическим отделением абдоминальной онкологии, директор¹

Кушлинский Николай

Евгеньевич – чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией клинической биохимии¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, Российская Федерация

² ФГБУ РО «Областной клинический онкологический диспансер»; 390047, г. Рязань, ул. Спортивная, 13, Российская Федерация

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20–1, Российская Федерация

⁴ ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9, Российская Федерация

инфильтрирующих опухоль макрофагах и лимфоцитах, неоднозначно влияющая на выживаемость пациентов.

Вместе с тем, по данным ряда крупных рандомизированных исследований, связь результатов иммуногистохимического (ИГХ) определения экспрессии PD-1 и PD-L1 в опухолях с эффективностью анти-PD-1 терапии оказалась неоднозначной и зависела от вида злокачественного новообразования [10, 20]. Скорее всего, это связано с трудностями стандартизации ИГХ-метода, результаты которого зависят от техники подготовки образцов, применяемых антител, различающихся по специфичности и сродству к различным эпитопам исследуемых белков, а также от критериев, используемых при интерпретации полученных данных. Одной из важнейших проблем ИГХ-тестирования PD-1 и PD-L1 является то, что эти молекулы экспрессируются не только на клетках самой опухоли, но и на инфильтрирующих ее клетках иммунной системы, и на данном этапе исследований неизвестно, какой тип экспрессии более значим для клиники. Другая проблема заключается в наличии не связанных с мембраной форм данных белков, которые могут давать ложноположительные результаты, при этом их роль в патогенезе опухолей пока не вполне ясна.

В решении хотя бы части проблем, связанных с ИГХ-тестированием, важную роль может сыграть исследование растворимых форм PD-1 (sPD-1) и его лиганда (sPD-L1), обнаруженных относительно недавно в периферической крови, в том числе онкологических больных [21]. Происхождение sPD-1 и sPD-L1 пока точно не установлено, однако, как и растворимые формы других мембранных белков, они могут образовываться либо в результате гидролитического отщепления внеклеточного домена мембраносвязанной молекулы, либо на более раннем этапе – при альтернативном сплайсинге мРНК этой нативной мембранной формы. Публикаций о роли sPD-1 и sPD-L1 при разных онкологических заболеваниях пока немного, большинство из них суммированы в фундаментальном обзоре [21], а также в метааналитических исследованиях [22, 23]. Однако это направление активно развивается, и еще несколько работ опубликовано уже после выхода этих обзорных статей [24–27]. Так, недавно мы показали, что sPD-L1 повышен в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком по сравнению с контролем, увеличивается по мере нарастания распространенности процесса, а также при опухолях высокой степени злокачественности [28].

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка содержания sPD-1 и sPD-L1 в плазме крови практически здоровых людей, больных раком,

пограничными и доброкачественными опухолями яичников, а также анализ взаимосвязи уровня этих маркеров с основными клинико-морфологическими особенностями рака яичников.

Материал и методы

В исследование включено 62 больных новообразованиями яичников в возрасте от 32 до 77 лет (медиана – 56,5 года), проходивших обследование и лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и отделении онкогинекологии ГБУ РО ОКОД в период с марта 2017 по апрель 2018 г. Из 62 обследованных пациенток у 15 (24%) выявлены доброкачественные новообразования яичников, у 9 (15%) – пограничные и у 38 (61%) – рак яичников. В качестве контроля обследовали 17 практически здоровых женщин в возрасте от 24 до 67 лет (медиана – 49 лет).

У 11 из 15 больных доброкачественными опухолями выявлены серозные цистаденомы (у 1 – с муцинозным компонентом), у 3 – эндометриоидные и у 1 – муцинозная сосочковая цистаденома. Среди больных пограничными опухолями у 6 (67%) они имели серозный и у 3 (33%) – муцинозный гистологический тип.

Стадирование и гистологическая классификация злокачественных опухолей яичников проведены в соответствии с рекомендациями Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) 2014 г. Стадия IA диагностирована у 2, IC – у 14 больных; по 3 пациентки имели IB, IC и IIIA стадии, 12 – IIIC; также обследована 1 больная с IIIB стадией рака яичников. Из-за небольшого размера подгрупп при статистическом анализе пациентки были объединены в 4 группы: группу I стадии составили 16 больных, II – 6, IIIA–B – 4 и IIIC – 12. При гистологическом исследовании опухоли у 22 пациенток выявлена серозная, у 10 эндометриоидная и у 6 муцинозная аденокарциномы яичников.

Уровни СА-125 в сыворотке крови определены у 36 больных раком яичников (6 – 5451; медиана 355 Ед/л) и 8 пациенток с пограничными опухолями яичников (25 – 3109; медиана 455 Ед/л). У некоторых пациенток исследован также уровень маркера HE4.

Исследование проведено согласно требованиям комиссии по этике ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и ГБУ РО ОКОД.

Концентрацию sPD-L1 и sPD-1 определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике с использованием ЭДТА до начала специфического лечения, с помощью стандартных наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа



Human PD-L1 Platinum ELISA и Human PD-1 ELISA kit (Affimetrix, eBioscience, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркеров выражали в пикограммах (пг) на 1 мл плазмы крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 7.0. При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна – Уитни, Краскела – Уоллиса, медианный тест, тест корреляции рангов Спирмена. Различия и корреляции считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровни sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных раком яичников статистически значимо не отличались от показателей группы контроля (табл. 1). Уровень sPD-L1 у пациенток с доброкачественными опухолями был ниже, чем в контроле (медианы 22,2 и 49,5 пг/мл соответственно; $p < 0,01$), уровень этого маркера был также снижен при пограничных опухолях (медиана 28,7 пг/мл), но это различие не достигло порога статистической значимости. Наиболее низкий уровень sPD-1 обнаружен в плазме крови пациенток с пограничными новообразованиями яичников, при этом различие с группой больных раком было статистически значимым ($p < 0,05$). Корреляции между уровнями sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови ни в одной из обследованных групп не обнаружено.

Статистически значимой взаимосвязи уровней sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови с возрастом и менопаузным статусом ни у пациенток, ни в контрольной группе мы не обнаружили, однако в литературе описано увеличение уровня sPD-L1 с возрастом [22].

При анализе уровней исследуемых маркеров в плазме крови в зависимости от показателей распространенности рака яичников (табл. 2) установлено, что уровень sPD-L1 возрастал с увеличением стадии заболевания ($R=0,44$; $p < 0,01$). Наиболее значимое увеличение происходило на самой распространенной IIIС стадии, то есть при наличии внутрибрюшинных метастазов за пределами таза и/или в регионарных (подчревных, общих/наружных подвздошных, боковых крестцовых, парааортальных или паховых) лимфоузлах ($p < 0,05$ по сравнению со всеми более ранними стадиями; см. табл. 2).

Статистически значимых различий уровней данного маркера в зависимости от размера первичной опухоли по данным ультразвукового исследования не выявлено. Вместе с тем можно отметить его двукратное повышение при размере опухоли более 10 см (медиана 53,6 пг/мл) по сравнению с показателями пациенток с меньшими размерами опухоли (см. табл. 2). При этом у единственной пациентки с двусторонним поражением яичников уровень sPD-L1 в плазме крови оказался очень низким – всего 4,2 пг/мл. В то же время уровень sPD-L1 у пациенток с асцитом был статистически значимо выше, чем у больных без асцита ($p < 0,05$).

Концентрация sPD-1 в плазме крови не зависела от стадии рака яичников, но по медиане была в 1,3–1,44 раза ниже при I стадии, чем при более распространенном процессе (см. табл. 2). Уровень маркера был ниже при опухолях размером более 10 см по данным ультразвукового исследования (медиана 37,8 пг/мл), чем при новообразованиях меньшего размера (медиана в объединенной группе < 10 см – 51,8 пг/мл; $p = 0,08$). Его более высокий уровень при отсутствии асцита, чем при его наличии, не был статистически значимым (см. табл. 2).

Обследованные группы	N	sPD-L1, пг/мл		sPD-1, пг/мл	
		диапазон	медиана 25%; 75%	диапазон	медиана 25%; 75%
Больные раком яичников	38	4,2–108	41,3 15,5; 49,9	25,2–89,9	48,0** 35,8; 46,9
Больные пограничными опухолями яичников	9	10,3–113	28,7 18,1; 61,8	30,2–52,9	39,2 30,9; 45,8
Больные доброкачественными опухолями	15	11,9–155	22,2* 15,5; 32,2	32,1–150	48,8 41,4; 63,0
Контроль	17	7,6–102	49,5 29,5; 80,4	22,7–65,3	43,8 37,8; 53,8

Таблица 1.

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных опухолями яичников и группы контроля

N – количество пациентов, абс.

* $p < 0,01$ по сравнению с контролем; ** $p < 0,05$ по сравнению с группой больных пограничными опухолями яичников

**Таблица 2.**

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных в зависимости от показателей распространенности рака яичников

Показатель распространенности	N	sPD-L1, пг/мл		sPD-1, пг/мл	
		медиана	25%; 75%	медиана	25%; 75%
Стадия					
I	16	24,7*	10,8; 53,2	38,3	33,2; 50,1
II	6	19,6*	12,4; 42,0	55,0	40,7; 60,9
IIIА–В	4	31,2*	23,7; 39,3	50,5	43,9; 61,6
IIIC	12	51,7	46,4; 75,4	52,0	39,8; 73,1
Размер опухоли по данным ультразвукового исследования					
< 5 см	5	26,5	9,7; 71,2	47,4	44,5; 50,9
5–10 см	19	26,7	17,6; 48,3	55,3	41,8; 66,3
< 10 см	13	53,6	16,1; 66,1	37,8	33,2; 59,1
двустороннее поражение	1	4,2	–	35,8	–
Наличие асцита					
да	19	51,7**	26,2; 71,9	43,4	35,5; 58,0
нет	19	21,2	12,4; 40,5	51,9	44,1; 60,9

N – количество пациентов, абс.

*p < 0,05 по сравнению с IIIC; **p < 0,05 по сравнению с пациентками без асцита

У 58% обследованных пациенток аденокарциномы яичников относились к серозному типу, эндометриоидный и муцинозный рак составили соответственно 26 и 16%. Статистически значимых различий уровней sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови в зависимости от гистологического строения опухоли не обнаружено (табл. 3). Следует указать только на более высокие показатели обоих маркеров у больных эндометриоидным по сравнению с другими гистологическими типами рака яичников. Степень дифференцировки опухоли удалось оценить у 34 пациенток. Большинство опухолей были отнесены либо к умеренной (50%), либо к низкой (38%) степени дифференцировки, и статистически значимых различий между ними ни для одного из маркеров не установлено (см. табл. 3). В группу больных с высокодифференцированными опухолями вошли всего 4 пациентки, при этом можно отметить, что уровень sPD-L1 в плазме крови (18,5 пг/мл) был у них существенно ниже, чем в двух других подгруппах (см. табл. 3).

Таким образом, уровень sPD-L1 – растворимой формы ключевого лиганда белка контролируемой клеточной гибели PD1 – в плазме крови больных раком яичников не отличается от показателей группы контроля, но увеличивается по мере нарастания распространенности процесса, а также коррелирует с уровнем классического маркера рака яичников CA125 (R=0,39; p < 0,05) и с уровнем HE4, но статистически незначимо (R=0,48; p=0,13).

По данным литературы, увеличение концентрации sPD-L1 в сыворотке или плазме крови на поздних стадиях заболевания наблюдается также у больных раком желудка [29], печени [30], почки, немелкоклеточным раком легкого [31], некоторыми видами лимфом [26]. Для этих заболеваний показано неблагоприятное влияние высоких уровней sPD-L1 в периферической крови на выживаемость пациентов. В большинстве этих работ, в том числе в недавно опубликованном нами исследовании больных почечно-клеточным раком [28], обнаружено также повышение уровня sPD-L1 у онкологических больных по сравнению с контролем. Имеющиеся в литературе данные по плоскоклеточному раку головы и шеи противоречивы, а при раке поджелудочной железы и раке шейки матки статистически значимого увеличения уровня sPD-L1 и его взаимосвязи с клинико-морфологическими факторами не выявлено [21].

В отличие от лиганда, уровень растворимого рецептора sPD-1 мало зависит от распространенности рака яичников, его уровень не коррелирует с уровнями CA125 и HE4. Более того, отмечается тенденция к снижению уровня sPD-1 на поздних стадиях, при больших размерах первичной опухоли и наличии асцита. Публикаций, посвященных клиническому значению sPD-1, очень мало. Описано повышение уровня данного маркера на фоне успешного лечения больных немелкоклеточным раком легкого эрлотинибом, его взаимосвязь



Данные гистологического исследования	N	sPD-L1, пг/мл		sPD-1, пг/мл	
		медиана	25%; 75%	медиана	25%; 75%
Гистологическое строение					
серозный рак	22	31,2	13,5; 48,8	45,9	35,8; 60,9
муцинозный рак	6	31,5	12,4; 71,9	38,6	32,8; 59,1
эндометриоидный рак	10	53,2	26,7; 64,7	53,7	40,7; 68,8
Степень дифференцировки					
высокая	4	18,5	7,5; 49,0	45,5	34,2; 57,2
умеренная	17	42,0	21,2; 53,2	42,1	37,8; 56,5
низкая	13	44,4	17,6; 53,6	53,6	44,9; 72,7

Таблица 3.

Содержание sPD-L1 и sPD-1 в плазме крови больных раком яичников в зависимости от гистологического строения и степени дифференцировки опухоли

N – количество пациентов, абс.

с риском развития гепатоцеллюлярного рака у больных гепатитом С, а при исследовании больных раком поджелудочной железы, шейки матки, головы и шеи взаимосвязи уровней sPD-1 с распространенностью процесса и прогнозом заболевания не обнаружено (см. обзор [21]).

К сожалению, по большинству локализаций опубликованы только единичные исследования (в особенности это касается sPD-1), в которых использованы разнообразные тест-системы и биологический материал (либо сыворотка, либо плазма крови). Все это приводит к значительному разбросу получаемых результатов и невозможности на данном этапе определить четкие пороговые значения для предиктивных, прогностических и диагностических целей. В частности, в единственном исследовании sPD-L1 при новообразованиях яичников [27] использовали систему, разработанную непосредственно в лаборатории авторов, тогда как наше исследование выполнено с помощью стандартизованных наборов реагентов для иммуноферментного анализа.

Как уже отмечено выше, в последние годы опубликовано несколько работ о роли сигнальной системы PD-1/PD-L при раке яичников, при этом их экспрессию оценивали как на опухолевых клетках, так и на инфильтрирующих опухоль клетках иммунной системы, используя не только ИГХ-метод [15, 16], но и определение соответствующих мРНК [18]. Хотелось бы отметить продемонстрированное в одном из этих исследований [15] увеличение экспрессии PD-L1 при распространенном процессе и в опухолях высокой степени злокачественности, совпадающее с некоторыми закономерностями, выявленными нами для sPD-L в плазме крови.

Вместе с тем J. Chatterjee и соавт. [27], также изучавшие sPD-L в плазме, не сравнивали полученные данные с клинико-морфологическими факторами и прогнозом заболевания, но в отличие от нас выявили статистически значимое увеличение уровня маркера у больных раком яичников по сравнению с контролем и пациентками с доброкачественными опухолями. Это может быть связано с принципиальным различием использованных иммуноферментных методов.

Заключение

Результаты исследования sPD-L1 в сыворотке и плазме крови, накопившиеся за последние несколько лет, свидетельствуют о перспективности дальнейшего углубленного изучения роли этого маркера при опухолях различных локализаций. На основании этих данных, включая результаты настоящего сравнительного пилотного исследования больных новообразованиями яичников, можно предположить, что циркулирующий в крови sPD-L1, связываясь с PD-1 на лимфоцитах, способствует ускользанию опухоли от иммунного ответа и прогрессированию заболевания, однако существование такого механизма пока не доказано. Более сложным и неоднозначным представляется вопрос о клиническом значении растворимого рецептора sPD-1, уровень которого, скорее всего, не зависит от распространенности опухолевого процесса и не влияет на прогноз онкологических заболеваний. Особый интерес может представлять изучение динамики растворимых маркеров сигнального пути контрольных точек иммунитета в плазме крови на фоне специфической анти-PD-1/PD-L-терапии. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

- Zhu X, Lang J. The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):184–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.002.
- Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Anti-PD-L1/PD-1 immune therapies in ovarian cancer: basic mechanism and future clinical application. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):456–61. doi: 10.1007/s10147-016-0968-y.
- Inayama Y, Hamanishi J, Matsumura N, Murakami R, Abiko K, Yamaguchi K, Baba T, Horie K, Konishi I, Mandai M. Antitumor effect of nivolumab on subsequent chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Oncologist.* 2018;23(11):1382–4. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0167.
- Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):462–73. doi: 10.1007/s10147-016-0959-z.
- Yun S, Vincelette ND, Green MR, Wahner Hendrickson AE, Abraham I. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med.* 2016;5(7):1481–91. doi: 10.1002/cam4.732.
- Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, Brunelli M, Piva F, Berardi R, Montironi R, Porta C, Cascinu S, Tortora G. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(2):114–21. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.013.
- Кушлинский HE, Фридман MB, Морозов AA, Герштейн ЕС, Кадагидзе ЗГ, Матвеев ВБ. Современные подходы к иммунотерапии рака почки. *Онкоурология.* 2018;14(2):54–67. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
- Zhu X, Xu J, Cai H, Lang J. Carboplatin and programmed death-ligand 1 blockade synergistically produce a similar antitumor effect to carboplatin alone in murine ID8 ovarian cancer model. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):303–11. doi: 10.1111/jog.13521.
- Maleki Vareki S, Garrigós C, Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:116–24. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.
- Yuasa T, Masuda H, Yamamoto S, Numao N, Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(4):629–34. doi: 10.1007/s10147-017-1122-1.
- Zhang Y, Kang S, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial-originated cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(6):e515. doi: 10.1097/MD.0000000000000515.
- Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1217–22. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0639.
- Kim KS, Sekar RR, Patil D, Dimarco MA, Kissick HT, Bilen MA, Osunkoya AO, Master VA. Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1413519. doi: 10.1080/2162402X.2017.1413519.
- Huang X, Zhang W, Zhang Z, Shi D, Wu F, Zhong B, Shao Z. Prognostic value of programmed cell death 1 ligand-1 (PD-L1) or PD-1 expression in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(14):2525–31. doi: 10.7150/jca.25011.
- Drakes ML, Mehrotra S, Aldulescu M, Potkul RK, Liu Y, Grisoli A, Joyce C, O'Brien TE, Stack MS, Stiff PJ. Stratification of ovarian tumor pathology by expression of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand-1 (PD-L1) in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):43. doi: 10.1186/s13048-018-0414-z.
- Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, Sehoul J, Wienert S, Lindner J, Budczies J, Bockmayr M, Dietel M, Denkert C, Braicu I, Jöhrens K. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(2):1486–99. doi: 10.18632/oncotarget.6429.
- Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, Garber JE, Chowdhury D, Wu CJ, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(12):13587–98. doi: 10.18632/oncotarget.7277.
- Wieser V, Gaugg I, Fleischer M, Shivalingaiah G, Wenzel S, Sprung S, Lax SF, Zeimet AG, Fiegl H, Marth C. BRCA1/2 and TP53 mutation status associates with PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer. *Oncotarget.* 2018;9(25):17501–11. doi: 10.18632/oncotarget.24770.
- Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, Rodig S, Ritterhouse LL, Chowdhury D, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology.* 2017;6(2):e1277308. doi: 10.1080/2162402X.2016.1277308.
- Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(5):275–87. doi: 10.1038/nrc.2016.36.
- Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017;8(57):97671–82. doi: 10.18632/oncotarget.18311.
- Ding Y, Sun C, Li J, Hu L, Li M, Liu J, Pu L, Xiong S. The prognostic significance of soluble programmed death ligand 1 expression in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Immunol.* 2017;86(5):361–7. doi: 10.1111/sji.12596.
- We W, Xu B, Wang Y, Wu C, Jiang J, Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(3):e9617. doi: 10.1097/MD.0000000000009617.
- Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, Gooding WE, Whiteside TL. Clinical significance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):896–905. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
- Kim HJ, Park S, Kim KJ, Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;129(1):130–5. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.027.
- Guo X, Wang J, Jin J, Chen H, Zhen Z, Jiang W, Lin T, Huang H, Xia Z, Sun X. High serum level of soluble programmed death ligand 1 is associated with a poor prognosis in Hodgkin lymphoma. *Transl Oncol.* 2018;11(3):779–85. doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.012.
- Chatterjee J, Dai W, Aziz NHA, Teo PY, Wahba J, Phelps DL, Maine CJ, Whilding LM, Dina R, Trevisan G, Flower KJ, George AJT, Ghaem-Maghami S. Clinical use of programmed cell death-1 and its ligand expression as discriminatory and predictive markers in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3453–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2366.
- Кушлинский HE, Герштейн ЕС, Морозов AA, Горячева ИО, Филипенко МЛ, Алферов АА, Бежанова СД, Базаев ВВ, Казанцева ИА. Растворимый лиганд рецептора контрольной точки иммунитета (sPD-L1) в сыворотке крови при почечно-клеточном раке. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2018;166(9):325–9.
- Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, Wu X, Cheng X, Xing X, Du H, Wang X, Hu Y, Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(1):104–11. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.08.
- Finkelmeier F, Canli O, Tal A, Pleli T, Trojan J, Schmidt M, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Gretten FR, Waidmann O. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis. *Eur J Cancer.* 2016;59:152–9. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.002.
- Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, Chen X, Han J, Ma X, Tian G, Wu D, Shen L, Fang J. Circulating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. *Thorac Cancer.* 2015;6(4):534–8. doi: 10.1111/1759-7714.12247.



References

- Zhu X, Lang J. The significance and therapeutic potential of PD-1 and its ligands in ovarian cancer: A systematic review. *Gynecol Oncol.* 2016;142(1):184–9. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.04.002.
- Mandai M, Hamanishi J, Abiko K, Matsumura N, Baba T, Konishi I. Anti-PD-L1/PD-1 immune therapies in ovarian cancer: basic mechanism and future clinical application. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):456–61. doi: 10.1007/s10147-016-0968-y.
- Inayama Y, Hamanishi J, Matsumura N, Murakami R, Abiko K, Yamaguchi K, Baba T, Horie K, Konishi I, Mandai M. Antitumor effect of nivolumab on subsequent chemotherapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Oncologist.* 2018;23(11):1382–4. doi: 10.1634/theoncologist.2018-0167.
- Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):462–73. doi: 10.1007/s10147-016-0959-z.
- Yun S, Vincelette ND, Green MR, Wahner Hendrickson AE, Abraham I. Targeting immune checkpoints in unresectable metastatic cutaneous melanoma: a systematic review and meta-analysis of anti-CTLA-4 and anti-PD-1 agents trials. *Cancer Med.* 2016;5(7):1481–91. doi: 10.1002/cam4.732.
- Massari F, Santoni M, Ciccarese C, Santini D, Alfieri S, Martignoni G, Brunelli M, Piva F, Berardi R, Montironi R, Porta C, Cascinu S, Tortora G. PD-1 blockade therapy in renal cell carcinoma: current studies and future promises. *Cancer Treat Rev.* 2015;41(2):114–21. doi: 10.1016/j.ctrv.2014.12.013.
- Kushlinskii NE, Fridman MV, Morozov AA, Gershtein ES, Kadagidze ZG, Matveev VB. Modern approaches to kidney cancer immunotherapy. *Cancer Urology.* 2018;14(2):54–67. Russian. doi: 10.17650/1726-9776-2018-14-2-54-67.
- Zhu X, Xu J, Cai H, Lang J. Carboplatin and programmed death-ligand 1 blockade synergistically produce a similar antitumor effect to carboplatin alone in murine ID8 ovarian cancer model. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018;44(2):303–11. doi: 10.1111/jog.13521.
- Maleki Vareki S, Garrigós C, Duran I. Biomarkers of response to PD-1/PD-L1 inhibition. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;116:116–24. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.06.001.
- Yuasa T, Masuda H, Yamamoto S, Numao N, Yonese J. Biomarkers to predict prognosis and response to checkpoint inhibitors. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(4):629–34. doi: 10.1007/s10147-017-1122-1.
- Zhang Y, Kang S, Shen J, He J, Jiang L, Wang W, Guo Z, Peng G, Chen G, He J, Liang W. Prognostic significance of programmed cell death 1 (PD-1) or PD-1 ligand 1 (PD-L1) expression in epithelial-originated cancer: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(6):e515. doi: 10.1097/MD.0000000000000515.
- Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer: a review. *JAMA Oncol.* 2016;2(9):1217–22. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0639.
- Kim KS, Sekar RR, Patil D, Dimarco MA, Kissick HT, Bilen MA, Osunkoya AO, Master VA. Evaluation of programmed cell death protein 1 (PD-1) expression as a prognostic biomarker in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncoimmunology.* 2018;7(4):e1413519. doi: 10.1080/2162402X.2017.1413519.
- Huang X, Zhang W, Zhang Z, Shi D, Wu F, Zhong B, Shao Z. Prognostic value of programmed cell death 1 ligand-1 (PD-L1) or PD-1 expression in patients with osteosarcoma: a meta-analysis. *J Cancer.* 2018;9(14):2525–31. doi: 10.7150/jca.25011.
- Drakes ML, Mehrotra S, Aldulescu M, Potkul RK, Liu Y, Grisoli A, Joyce C, O'Brien TE, Stack MS, Stiff PJ. Stratification of ovarian tumor pathology by expression of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand-1 (PD-L1) in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):43. doi: 10.1186/s13048-018-0414-z.
- Darb-Esfahani S, Kunze CA, Kulbe H, Sehouli J, Wienert S, Lindner J, Budczies J, Bockmayr M, Dietel M, Denkert C, Braicu I, Jöhrens K. Prognostic impact of programmed cell death-1 (PD-1) and PD-ligand 1 (PD-L1) expression in cancer cells and tumor-infiltrating lymphocytes in ovarian high grade serous carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(2):1486–99. doi: 10.18632/oncotarget.6429.
- Strickland KC, Howitt BE, Shukla SA, Rodig S, Ritterhouse LL, Liu JF, Garber JE, Chowdhury D, Wu CJ, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Association and prognostic significance of BRCA1/2-mutation status with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes and expression of PD-1/PD-L1 in high grade serous ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(12):13587–98. doi: 10.18632/oncotarget.7277.
- Wieser V, Gaugg I, Fleischer M, Shivalingaih G, Wenzel S, Sprung S, Lax SF, Zeimet AG, Fiegl H, Marth C. BRCA1/2 and TP53 mutation status associates with PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer. *Oncotarget.* 2018;9(25):17501–11. doi: 10.18632/oncotarget.24770.
- Howitt BE, Strickland KC, Sholl LM, Rodig S, Ritterhouse LL, Chowdhury D, D'Andrea AD, Matulonis UA, Konstantinopoulos PA. Clear cell ovarian cancers with microsatellite instability: A unique subset of ovarian cancers with increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-1/PD-L1 expression. *Oncoimmunology.* 2017;6(2):e1277308. doi: 10.1080/2162402X.2016.1277308.
- Topalian SL, Taube JM, Anders RA, Pardoll DM. Mechanism-driven biomarkers to guide immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(5):275–87. doi: 10.1038/nrc.2016.36.
- Zhu X, Lang J. Soluble PD-1 and PD-L1: predictive and prognostic significance in cancer. *Oncotarget.* 2017;8(57):97671–82. doi: 10.18632/oncotarget.18311.
- Ding Y, Sun C, Li J, Hu L, Li M, Liu J, Pu L, Xiong S. The prognostic significance of soluble programmed death ligand 1 expression in cancers: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Immunol.* 2017;86(5):361–7. doi: 10.1111/sji.12596.
- We W, Xu B, Wang Y, Wu C, Jiang J, Wu C. Prognostic significance of circulating soluble programmed death ligand-1 in patients with solid tumors: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(3):e9617. doi: 10.1097/MD.00000000000009617.
- Theodoraki MN, Yerneni SS, Hoffmann TK, Gooding WE, Whitesides TL. Clinical significance of PD-L1(+) exosomes in plasma of head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2018;24(4):896–905. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2664.
- Kim HJ, Park S, Kim KJ, Seong J. Clinical significance of soluble programmed cell death ligand-1 (sPD-L1) in hepatocellular carcinoma patients treated with radiotherapy. *Radiother Oncol.* 2018;129(1):130–5. doi: 10.1016/j.radonc.2017.11.027.
- Guo X, Wang J, Jin J, Chen H, Zhen Z, Jiang W, Lin T, Huang H, Xia Z, Sun X. High serum level of soluble programmed death ligand 1 is associated with a poor prognosis in Hodgkin lymphoma. *Transl Oncol.* 2018;11(3):779–85. doi: 10.1016/j.tranon.2018.03.012.
- Chatterjee J, Dai W, Aziz NHA, Teo PY, Wahba J, Phelps DL, Maine CJ, Whilding LM, Dina R, Trevisan G, Flower KJ, George AJT, Ghaem-Maghami S. Clinical use of programmed cell death-1 and its ligand expression as discriminatory and predictive markers in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2017;23(13):3453–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2366.
- Kushlinskii NE, Gershtein ES, Morozov AA, Goryatcheva IO, Filipenko ML, Alferov AA, Bezhanova SD, Bazaev VV, Kazantseva IA. Soluble ligand of immune checkpoint receptor (sPD-L1) in blood serum of renal-cell carcinoma patients: clinical and pathologic correlations. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2018;166(9):325–9. Russian.
- Zheng Z, Bu Z, Liu X, Zhang L, Li Z, Wu A, Wu X, Cheng X, Xing X, Du H, Wang X, Hu Y, Ji J. Level of circulating PD-L1 expression in patients with advanced gastric cancer and its clinical implications. *Chin J Cancer Res.* 2014;26(1):104–11. doi: 10.3978/j.issn.1000-9604.2014.02.08.
- Finkelmeier F, Canli O, Tal A, Pleli T, Trojan J, Schmidt M, Kronenberger B, Zeuzem S,



Piiper A, Greten FR, Waidmann O. High levels of the soluble programmed death-ligand (sPD-L1) identify hepatocellular carcinoma patients with a poor prognosis.

Eur J Cancer. 2016;59:152–9. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.002.

31. Zhang J, Gao J, Li Y, Nie J, Dai L, Hu W, Chen X, Han J, Ma X, Tian G, Wu D, Shen L, Fang J. Circu-

lating PD-L1 in NSCLC patients and the correlation between the level of PD-L1 expression and the clinical characteristics. Thorac Cancer. 2015;6(4):534–8. doi: 10.1111/1759-7714.12247.

Soluble forms of immune checkpoint receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in plasma of patients with ovarian neoplasms

E.S. Gershtein¹ • D.O. Utkin² • I.O. Goryacheva¹ • M.M. Khulamkhanova³ • N.A. Petrikova² • I.I. Vinogradov⁴ • A.A. Alferov³ • I.S. Stilidi¹ • N.E. Kushlinskii¹

Background: Ovarian cancer is one of the most common oncologic diseases holding the first place in mortality related to neoplasms of female genitalia. Along with active surgical intervention, contemporary ovarian cancer treatment includes various chemotherapeutic regimens which in many cases are quite effective, but relapse and death rates still remain high. In the recent years, major attention has been paid to the possibility of ovarian cancer immunotherapy associated with the discovery of the so-called “immune checkpoint” signaling, i.e. programmed cell death-1 / programmed death-ligand 1 (PD-1/PD-L) pathway, controlling intensity and duration of autoimmune response at physiologic conditions. Tumor PD-1 and/or PD-L1 expression is being actively studied as a predictor of anti-PD-1/PD-L treatment efficacy; however, this approach has certain limitations and problems that might be probably bypassed by determination of soluble PD-1 (sPD-1) and its ligand (sPD-L1) in serum or plasma. **Aim:** Comparative evaluation of sPD-1 and sPD-L1 content in plasma of healthy women and of patients with benign or borderline ovarian tumors and ovarian cancer, as well as the analysis of associations between these markers and main clinical and pathologic characteristics of ovarian cancer. **Materials and methods:** Sixty two (62) patients with ovarian neoplasms aged 32 to 77 (median, 56.5) years were enrolled into the study. Fifteen (15) patients had benign tumors, 9 had borderline, and 38, ovarian cancer. The control group included 17 healthy women aged 24 to 67 (median, 49) years. Plasma sPD-L1 and sPD-1 concentrations were measured with standard enzyme immunoassay kits (Affimetrix, eBioscience, USA). **Results:** Plasma sPD-L1 and sPD-1 levels in ovarian cancer patients (median, 41.3 and 48.0 pg/ml, respectively) did not differ significantly from those in the control group (49.5 and 43.8 pg/ml). sPD-L1 level in the patients with benign tumors (median, 22.2 pg/ml) was significantly

lower than in the control ($p < 0.01$). The lowest sPD-1 level in plasma was found in the patients with borderline ovarian neoplasms, the difference with the ovarian cancer group being statistically significant ($p < 0.05$). No correlations between sPD-L1 and sPD-1 plasma levels were found in any of the study groups. sPD-L1 level significantly increased with disease stage ($R = 0.44$; $p < 0.01$), the most significant increase being observed at the most advanced IIIc stage ($p < 0.05$ as compared to all other stages). sPD-L1 was also significantly higher in the patients with ascites than in those without ascites. Plasma sPD-1 concentration was not associated with the indices of ovarian cancer progression, though its median was 1.3–1.44 times lower in the stage I than in the stage II–III patients, and decreased in those with the tumor size above 10 cm (assessed by ultrasound examination) and in the patients with ascites. No statistically significant associations of the markers' levels with tumor histological type and differentiation grade of ovarian cancer were found. **Conclusion:** sPD-L1 level in ovarian cancer patients correlates with disease progression and can be considered as a promising marker for monitoring of anti-PD-1/PD-L1 treatment efficacy. Potential clinical implications of sPD-1 require further studies.

Key words: immune check-point proteins, sPD-L1, sPD-1, ovarian cancer, plasma, immunotherapy

For citation: Gershtein ES, Utkin DO, Goryacheva IO, Khulamkhanova MM, Petrikova NA, Vinogradov II, Alferov AA, Stilidi IS, Kushlinskii NE. Soluble forms of immune checkpoint receptor PD-1 and its ligand PD-L1 in plasma of patients with ovarian neoplasms. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(7):690–8. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-690-698.

Received 25 October 2018; accepted 14 November 2018

Elena S. Gershtein – PhD, Doctor of Biol. Sci., Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Biochemistry¹
✉ 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 324 11 59.
E-mail: esgershtein@gmail.com

Dmitriy O. Utkin – MD, Doctor of the Oncogynecological Department²

Irina O. Goryacheva – Laboratory Diagnostics Doctor, Laboratory of Clinical Biochemistry¹

Marina M. Khulamkhanova – Postgraduate Student, Chair of Oncology³

Natal'ya A. Petrikova – MD, Pathologist, Department of Pathologic Anatomy with Pathomorphologic Laboratory²

Il'ya I. Vinogradov – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Histology, Pathologic Anatomy, and Medical Genetics⁴

Alexander A. Alferov – Postgraduate Student, Chair of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, Faculty of Postgraduate Education³

Ivan S. Stilidi – Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of the Surgical Department of Abdominal Oncology, Director¹

Nikolay E. Kushlinskii – Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology; 24 Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russian Federation

² Ryazan Regional Clinical Oncology Dispensary; 13 Sportivnaya ul., Ryazan, 390047, Russian Federation

³ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20–1 Delegatskaya ul., Moscow, 127473, Russian Federation

⁴ Ryazan State Medical University; 9 Vysokovol'naya ul., Ryazan, 390026, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.



Оригинальная статья

Снижение частоты послеоперационных когнитивных нарушений после ампутации матки при ингаляционной анестезии севофлураном

Акименко Т.И.¹ • Женило В.М.¹ • Здирук С.В.¹ • Александрович Ю.С.²

Акименко Татьяна Игоревна – аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии¹

✉ 344091, г. Ростов-на-Дону, ул. Каширская, 8/4–69, Российская Федерация. Тел.: +7 (928) 101 23 47. E-mail: t.akimenko2010@yandex.ru

Женило Владимир Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии¹

Здирук Сергей Васильевич – канд. мед. наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии¹

Александрович Юрий Станиславович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования²

Актуальность. Синдромом послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД) называют нарушения высших психических функций, которые могут развиваться в послеоперационном периоде и обусловлены операцией и анестезией. Вследствие высокой частоты встречаемости (до 30% у некардиохирургических пациентов), больших экономических затрат, связанных с восстановлением когнитивных функций, а также необходимости социальной адаптации пациентов медико-социальная значимость ПОКД не вызывает сомнений. **Цель** – снижение риска развития ПОКД после субтотальной гистерэктомии путем оптимизации анестезиологического обеспечения. **Материал и методы.** В проспективное простое слепое исследование, проводившееся в период с мая 2016 по октябрь 2017 г., вошли 67 женщин среднего возраста с миомой матки больших размеров или многоузловой миомой, которым была выполнена субтотальная гистерэктомия лапаротомным доступом по Пфанненштилю в условиях общей анестезии. Пациентки были распределены на 2 группы в зависимости от метода анестезии. Пациенток из 1-й группы (n=35) оперировали в условиях ингаляционной анестезии севофлураном в сочетании с микроструйным введением фентанила (100–300 мкг/ч). Пациенткам 2-й группы (n=32) за 15 минут до интубации начинали микроструйное введение дексметомидина в дозе 0,4–1,1 мкг/кг х ч, которое прекращали на этапе ушивания раны. Когнитивные функции оценивали при помощи шкал MMSE (Mini Mental State Examination – Краткая шкала оценки психического статуса) и MOCA (Montreal

Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций) в пред- и раннем послеоперационном периоде (на 1- и 5-е сутки). **Результаты.** Выявлена статистически значимая разница в уровне когнитивных функций между группами на 1-е и 5-е сутки после операции. В группе с использованием дексметомидина показатели когнитивного статуса были статистически значимо выше: медиана по шкале MOCA на 1-е сутки была 26 против 25 (p<0,001) и на 5-е сутки – 27 против 26 (p<0,001); по шкале MMSE на 1-е сутки – 27 против 25 (p<0,005) и на 5-е сутки – 28 против 27 (p<0,001). Во 2-й группе была меньше и потребность в опиоидах (p<0,001). **Заключение.** Использование дексметомидина при ампутации матки в условиях ингаляционной анестезии севофлураном позволяет снизить риск развития послеоперационной когнитивной дисфункции в раннем послеоперационном периоде.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, гистерэктомия, дексметомидин, севофлуран

Для цитирования: Акименко ТИ, Женило ВМ, Здирук СВ, Александрович ЮС. Снижение частоты послеоперационных когнитивных нарушений после ампутации матки при ингаляционной анестезии севофлураном. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):699–707. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-699-707.

Поступила 15.04.2018;
принята к публикации 07.06.2018

¹ ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России; 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, Российская Федерация

Во всем мире выполняется 313 млн оперативных вмешательств в год, и это число неуклонно растет независимо от состояния экономики [1]. К общемировым тенденциям следует отнести и улучшение качества оказания медицинской помощи, в том числе снижение частоты осложнений и нежелательных явлений, связанных с разными методами лечения.

В структуре гинекологических заболеваний женщин фертильного возраста миома матки составляет 20–40%. Одним из наиболее эффективных вариантов лечения миомы матки по-прежнему остается оперативный способ. Показания к операции выявляются примерно у 15% пациенток [2]. Относительно молодой возраст пациенток определяет повышенные требования к скорейшей реабилитации и уменьшению риска возможных неблагоприятных последствий операции и анестезии. К последним относится и снижение когнитивных функций после операции, определяемое как послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД). При развитии этого состояния возможны нарушения внимания, памяти, сосредоточения, режиссуры и речи [3]. Подобные расстройства снижают удовлетворенность лечением в целом, а также могут приводить к ограничениям социальной реабилитации, в профессиональной сфере, особенно если работа связана с интеллектуальными нагрузками [4].

В условиях общей анестезии в организме пациента происходят изменения гемодинамики, продукции и секреции нейротрансмиттеров, метаболизма. Кроме того, препараты для анестезии характеризуются прямым токсическим действием. Ряд авторов описывают негативное влияние анестезии на когнитивные функции [5, 6]. Результаты других исследований показывают преобладание влияния стресс-реакций, обусловленных операционной травмой, а также других факторов, не связанных с анестезией [7, 8]. В настоящее время оценить изолированное влияние анестетиков на организм человека трудно в связи с сопутствующим влиянием операционного стресса, болевого синдрома и других факторов [9]. Тем не менее число исследований, направленных на определение когнитивсберегающих индивидуализированных вариантов анестезии, прогрессивно растет [10–18].

Одним из патогенетических звеньев ПОКД признан воспалительный ответ на операционную травму [19]. Как известно, ведущую роль в развитии операционного стресса играет активация симпатико-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной систем. Предупредить

каскад реакций, инициирующих операционный стресс, позволяют регионарные методы анестезии [20]. Установлено также, что регионарная анестезия позволяет обеспечить более эффективное послеоперационное обезбоживание [21]. Однако выбор анестезии в первую очередь определяется абсолютными и относительными противопоказаниями, включая отказ пациента от конкретного вида обезбоживания, в связи с чем не всегда есть возможность выполнить нейроаксиальную анестезию. Таким образом, проблема ПОКД продолжает оставаться дискуссионной и нуждается в изучении.

Цель – снижение риска развития ПОКД после субтотальной гистерэктомии путем оптимизации анестезиологического обеспечения.

Материал и методы

В проспективное простое слепое исследование вошли 67 женщин, госпитализированных в клинику ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России для оперативного лечения по поводу миомы матки лапаротомным доступом по Пфанненштилю в объеме субтотальной гистерэктомии. Критериями включения в исследование были наличие информированного согласия пациенток на участие в исследовании; плановое оперативное вмешательство; отказ и другие противопоказания к регионарной анестезии; возраст от 30 до 60 лет; операционно-анестезиологический риск по классификации Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов (МНОАР) не более 3 баллов; отсутствие когнитивных нарушений; отсутствие хронических заболеваний в стадии обострения, декомпенсации; длительность оперативного вмешательства не более 140 минут; отсутствие нарушений слуха, зрения. Использовали следующие критерии невключения: возраст старше 60 лет; наличие когнитивных нарушений, психических заболеваний; прием антидепрессантов или седативных препаратов; острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; хронический алкоголизм; операции на сердце и магистральных сосудах в анамнезе; интраоперационная кровопотеря 10 мл/кг массы тела и более. Критериями исключения были отказ пациентки от нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде, существенные интраоперационные колебания артериального давления, развитие осложнений в периоперационном периоде, декомпенсация хронической патологии.

Все женщины были госпитализированы в клинику ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России для планового оперативного лечения после получения



направления специалистами, осуществляющими амбулаторный прием по месту жительства женщин или в консультативно-диагностической поликлинике ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России при наличии показаний и отсутствии декомпенсированной сопутствующей патологии. После поступления в лечебное учреждение все пациентки проходили ряд лабораторных и инструментальных исследований согласно стандартам оказания медицинской помощи. Женщины были распределены на 2 группы ($n_1 = 35$; $n_2 = 32$) случайным образом в зависимости от методики анестезиологического обеспечения. Пациентки обеих групп были оперированы в условиях ингаляционной эндотрахеальной анестезии севофлураном с ингаляционной индукцией севофлураном и минимальной альвеолярной концентрацией (МАК) 0,7–1 в кислородно-воздушном потоке 2 л/мин по полузакрытому контуру с FiO_2 40% с уровнем BIS 45–60%, фентанилом путем микроструйной инфузии при помощи перфузора (100–300 мкг/ч в зависимости от индивидуальных потребностей и с учетом гемодинамических показателей – среднее артериальное давление, частота сердечных сокращений) и с обеспечением миоплегии рокурнием. Во 2-й группе, помимо вышеуказанной схемы анестезии, за 15 минут до интубации начинали микроструйное введение дексметомидина в дозе 0,4–1,1 мкг/кг × ч, которое прекращали на этапе ушивания раны. Параметры искусственной вентиляции легких подбирались индивидуально с учетом соматических данных и необходимого уровня $PaCO_2$ 35–45 мм рт. ст. Экстубация трахеи у пациенток обеих групп осуществлялась в операционной при условии удовлетворительного мышечного тонуса и адекватной спонтанной вентиляции.

Случаев смерти и развития жизнеугрожающих осложнений не наблюдалось. Две женщины были исключены из исследования в связи с отказом от нейропсихологического тестирования в послеоперационном периоде согласно протоколу исследования.

Когнитивные функции оценивали при помощи шкал: MMSE (Mini Mental State Examination – краткая шкала оценки психического статуса), FAB (Frontal Assessment Batter – батарея лобной дисфункции) и MOCA (Montreal Cognitive Assessment – Монреальская шкала оценки когнитивных функций). После операции нейропсихологическое тестирование проводили при показателях теста Bidway не более 0 баллов с целью исключения возможного остаточного действия анестетиков [22]. Уровень тревоги и депрессии определяли

с использованием шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale – госпитальная шкала тревоги и депрессии). Выраженность болевого синдрома после операции определяли по шкале VDS (Verbal Descriptive Scale – вербальная описательная шкала оценки боли) [20].

На проведение клинического исследования получено разрешение Локального независимого этического комитета при ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 1/15 от 13.01.2015).

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с применением критерия Шапиро – Уилка. Данные представлены в виде медианы (Me) и 25- и 75-го перцентилей (25%; 75%). Различия между переменными оценивали с помощью тестов Краскела – Уоллиса, хи-квадрат. Критерием значимости было значение показателя вероятности ошибки, или вероятности принятия ошибочной гипотезы (p) не более 5% ($p \leq 0,05$).

Результаты

Анализ материала исследования показал сопоставимость клинических групп по параметрам,

Таблица 1. Характеристика пациенток до операции

Показатель, Me (25%; 75%)	1-я группа – ингаляционная анестезия (n = 35)	2-я группа – ингаляционная анестезия + дексметомидин (n = 32)	Значение p
Возраст, годы	47 (39; 51)	48 (41,5; 53)	0,501
Индекс массы тела, кг/м ²	28 (23,4; 34,6)	30,6 (26,55; 33,55)	0,174
Риск МНОАР, баллы	3 (2,5; 3,5)	3 (2,75; 3,5)	0,192
Когнитивный статус по шкале MOCA, баллы	27 (27; 29)	27 (27; 28)	0,561
Когнитивный статус по шкале MMSE, баллы	28 (28; 29)	28 (27; 29)	0,491
Когнитивный статус по шкале FAB, баллы	17 (17; 18)	17 (17; 18)	0,445
Тревога по шкале HADS, баллы	6 (5; 8)	6 (4; 7,5)	0,312
Депрессия по шкале HADS, баллы	4 (2; 5)	3 (2; 6)	0,522

Риск МНОАР – операционно-анестезиологический риск по классификации Московского научного общества анестезиологов-реаниматологов; MOCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; MMSE (Mini Mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса; FAB (Frontal Assessment Batter) – батарея лобной дисфункции; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

отраженным в табл. 1. Имеющиеся у женщин коморбидные заболевания были компенсированы и значимого влияния на общее состояние не оказывали.

Продолжительность операции в минутах в 1-й группе (n=35) была 100 (85; 115), во 2-й (n=32) – 95,5 (85,5; 111). Длительность оперативного вмешательства статистически не различалась в группах исследования (p=0,961). Интраоперационная кровопотеря составила 2,2 (1,54; 2,7) и 2,15 (1,7; 2,8) мл/кг массы тела соответственно (p=0,479).

Статистически значимой разницы между интраоперационными показателями среднего артериального давления в группах не наблюдалось. Однако в группе с дексмететомидином отмечались менее выраженные колебания этого показателя на этапе интубации, а также на последующих этапах, в том числе менее существенной была гемодинамическая реакция на экстубацию трахеи. В группе, где дексмететомидин не использовался, наблюдалась стойкая тенденция к гипотензии, что, вероятно, связано с потребностью в больших дозах фентанила (рис. 1).

Статистически значимых различий частоты сердечных сокращений до анестезии, на момент интубации, разреза, выделения матки, ушивания раны не было. В обеих группах отмечались эпизоды умеренной тахикардии на этапах интубации и разреза, при этом более выраженный размах показателей наблюдался в группе без дексмететомидина. Статистически значимая разница была выявлена на этапах экстубации трахеи и через 5 минут после нее. Так, в группе без дексмететомидина были зарегистрированы более высокие значения частоты сердечных сокращений (рис. 2).

Интраоперационный расход фентанила составил в 1-й группе – 2,9 (2,7; 3,2), во 2-й – 2,4 (2; 2,8) мкг/кг × ч. Статистически значимо меньший расход был в группе с использованием дексмететомидина (рис. 3).

В обеих группах отмечалось улучшение когнитивных функций на 5-е сутки послеоперационного периода по сравнению с показателями на 1-е сутки после операции. Между группами была выявлена статистически значимая разница когнитивных показателей по всем используемым шкалам. Частота развития синдрома ПОКД в общей группе клинических наблюдений составила 20,9% (14 пациенток), из них 25,7% (n=9) в 1-й группе и 14,3% (n=5) – во 2-й. Медиана результатов нейропсихологического обследования по шкалам MMSE и МОСА вернулась к дооперационному уровню только во 2-й группе.

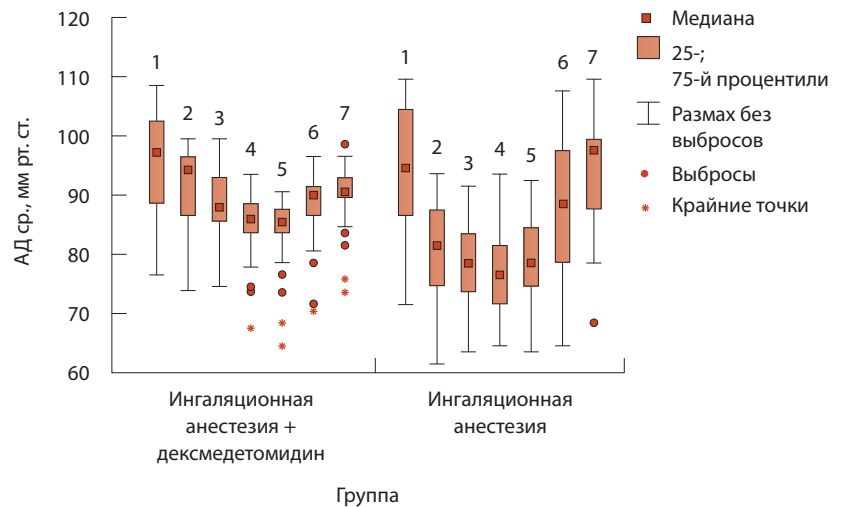


Рис. 1. Интраоперационные показатели среднего артериального давления (АД ср.); значения АД ср. показаны по этапам операции: 1 – до анестезии (p=0,445), 2 – интубация (p=0,431), 3 – разрез (p=0,473), 4 – выделение матки (p=0,528), 5 – ушивание раны (p=0,466), 6 – экстубация (p=0,421), 7 – через 5 минут после экстубации (p=0,481)

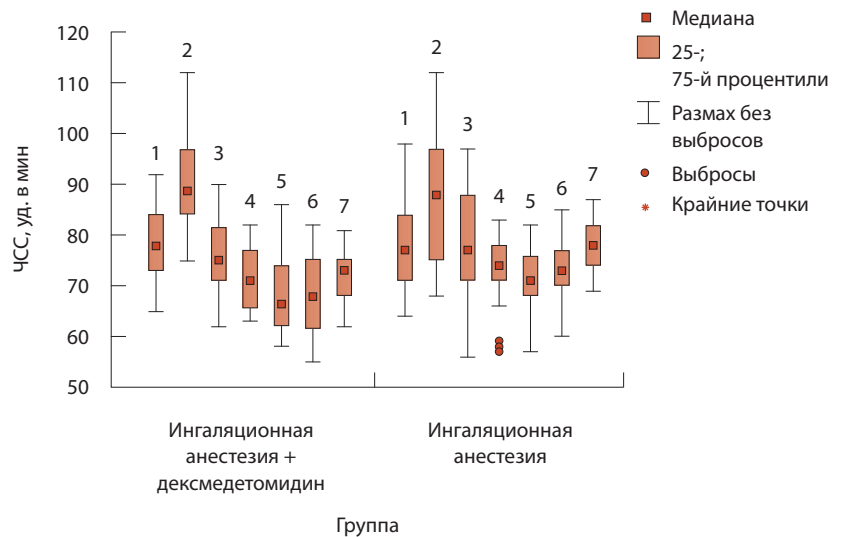


Рис. 2. Интраоперационные показатели частоты сердечных сокращений (ЧСС); значения ЧСС показаны по этапам операции: 1 – до анестезии (p=0,722), 2 – интубация (p=0,481), 3 – разрез (p=0,891), 4 – выделение матки (p=0,074), 5 – ушивание раны (p=0,063), 6 – экстубация (p<0,05), 7 – через 5 минут после экстубации (p<0,005)

В 1-й группе послеоперационные показатели были ниже исходных (табл. 2).

Анализ полученных данных показал статистически значимую разницу временного промежутка от момента окончания операции до первого требования обезболивания. Так, в группе с применением дексмететомидина обезбоживание потребовалось на 27 ± 12 минут позже (рис. 4).

В ходе исследования не было зарегистрировано нежелательных явлений.

**Таблица 2.** Показатели когнитивных функций после операции гистерэктомии

Параметр	Частота ПОКД, % (абс.)	Шкала MMSE, Ме (25%; 75%), баллы		Шкала MOCA, Ме (25%; 75%), баллы		Шкала FAB, Ме (25%; 75%), баллы	
		1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки	1-е сутки	5-е сутки
Значение <i>p</i>		< 0,005	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,05	< 0,05
1-я группа – ингаляционная анестезия (n = 35)	25,7 (9)	25 (24; 27)	27 (25; 27)	25 (23; 26)	26 (25; 27)	16 (14; 16)	17 (16; 17)
2-я группа – ингаляционная анестезия + дексмететомидин (n = 32)	14,3 (5)	27 (26; 28)	28 (27; 29)	26 (25; 27)	27 (26; 28)	16 (15,5; 16)	17 (17; 17,5)

ПОКД – послеоперационная когнитивная дисфункция; MMSE (Mini Mental State Examination) – краткая шкала оценки психического статуса; MOCA (Montreal Cognitive Assessment) – Монреальская шкала оценки когнитивных функций; FAB (Frontal Assessment Batter) – батарея лобной дисфункции

Обсуждение

Результаты многочисленных публикаций подтверждают влияние вида анестезии на когнитивные функции пациентов [10, 11, 23–25]. В ходе нашего исследования было выявлено более благоприятное течение послеоперационного периода в виде меньшей частоты ПОКД у женщин после гистерэктомии, которым на фоне ингаляционной анестезии проводилась инфузия дексмететомидина.

Частота развития синдрома ПОКД у исследуемых женщин составила 20,9%, что сопоставимо с данными литературы, где частота когнитивных расстройств после некардиохирургических операций варьирует от 7 до 30,4% [26, 27]. Зарубежные авторы регистрируют более высокую частоту, что связано с большей распространенностью в отношении этого осложнения [7, 28, 29]. Многие исследования показали, что применение дексмететомидина позволяет снизить

потребность в опиоидах и других препаратах для анестезии, что нашло подтверждение и в нашем исследовании [30, 31]. Данное обстоятельство, вероятно, обусловлено самостоятельным анальгетическим действием дексмететомидина [32, 33]. Согласно результатам проведенного ранее исследования влияния дополнительной инфузии дексмететомидина на когнитивные функции при гемиколэктомии по поводу новообразования толстой кишки, отмечалась меньшая частота ПОКД [34]. Анализ настоящей работы согласуется с этими данными.

В недавнем исследовании К. Wang и С. Li установлено, что применение дексмететомидина во время анестезии может уменьшить секрецию воспалительных факторов, угнетение иммунитета и потребность в фентаниле [35]. А следовательно, гипотеза нейровоспаления в генезе ПОКД, по всей видимости, поддерживается положительным влиянием дексмететомидина на когнитивные

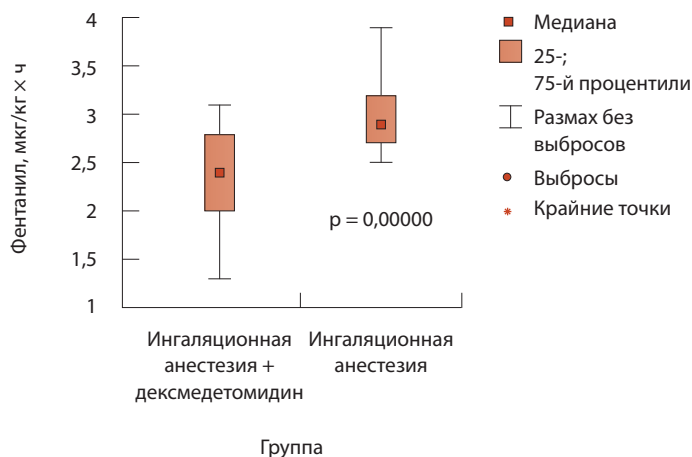


Рис. 3. Интраоперационный расход фентанила; Н-критерий Краскела – Уоллиса (1; 67) = 23,4006

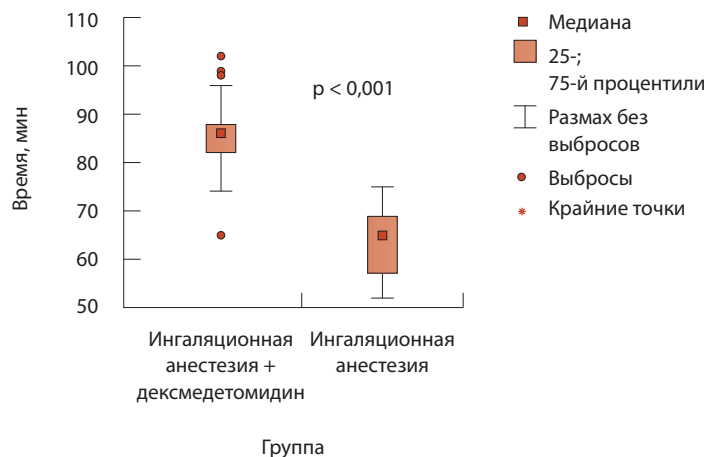


Рис. 4. Время первого требования обезболивания после операции

функции после хирургического вмешательства. В других публикациях получены доказательства того, что использование дексмететомидина позволяет добиться более стабильных показателей гемодинамики несмотря на тенденцию к гипотензии и брадикардии, что связано с подавлением активности симпатической нервной системы [36]. Результаты нашего исследования также подтверждают этот тезис, хотя гемодинамическую реакцию в виде тахикардии на интубацию трахеи полностью дексмететомидин не предотвратил, что, предположительно, связано с недостаточной дозой насыщения.

Способность дексмететомидина вызывать клинически значимую брадикардию путем потенцирования тройнично-вагусного рефлекса ограничивает его применение у пациентов, имеющих склонность к брадикардии или принимающих длительную лекарственную терапию, уменьшающую частоту сердечных сокращений (например, бета-блокаторы) [37]. Кроме того, отсутствие достаточного числа исследований применения дексмететомидина у пациентов с тенденцией к гипотензии и измененным внутричерепным давлением не позволяет его активно применять у данной категории людей, что связано с такими свойствами дексмететомидина, как снижение артериального и внутричерепного давления [38].

Заключение

На основании результатов настоящего исследования и работ других авторов можно предположить: использование дексмететомидина во время операции позволяет уменьшить риск развития ПОКД, снижает потребность в опиоидах и улучшает течение раннего послеоперационного

периода. Тем не менее остаются нерешенными вопросы о возможности и целесообразности применения дексмететомидина у категории пациентов с тенденцией к брадикардии и гипотензии, что требует дополнительных исследований. Находясь на стадии активного изучения этиопатогенетические механизмы развития ПОКД, без знания которых все предложенные на настоящий момент методы профилактики ПОКД следует квалифицировать как эмпирические.

В нашем исследовании частота послеоперационной когнитивной дисфункции у женщин среднего возраста после гистерэктомии в общей группе составила 20,9%, при этом в группе ингаляционной анестезии севофлураном – 25,7% и в группе ингаляционной анестезии севофлураном с применением дексмететомидина – 14,3%. Полученные нами данные указывают на то, что использование дексмететомидина при ингаляционной анестезии севофлураном способствует снижению вероятности развития ПОКД, потребности в опиоидах во время операции, а также увеличивает время до первого требования обезболивания после операции.

Ряд исследователей описывают улучшение когнитивных показателей в более поздние сроки послеоперационного периода [39, 40]. Мы также показали повышение балльной оценки по используемым шкалам на 5-е сутки по сравнению с показателями на 1-е сутки, вплоть до исходного уровня. Дальнейшего обсуждения требует вопрос выбора шкал для оценки когнитивного статуса, назрела также необходимость создания единого алгоритма диагностики ПОКД. Решение этих задач позволит проводить многоцентровые исследования с получением релевантных данных. ©

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015;385 Suppl 2:S11. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60806-6.
- Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665–86. doi: 10.1093/humupd/dmw023.
- Linstedt U, Meyer O, Berkau A, Kropp P, Zenz M, Maier C. Does intraoperative hyperventilation improve neurological functions of older patients after general anaesthesia? *Anaesthesist*. 2002;51(6):457–62. doi: 10.1007/s00101-002-0313-x.
- Новицкая-Усенко ЛВ. Послеоперационная когнитивная дисфункция в практике врача-анестезиолога. *Медицина неотложных состояний*. 2017;(4):9–15. doi: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418.
- Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(4):376–81. doi: 10.1097/MCC.0b013e328348bece.
- Bianchi SL, Tran T, Liu C, Lin S, Li Y, Keller JM, Eckenhoff RG, Eckenhoff MF. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiol Aging*. 2008;29(7):1002–10. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.009.
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Cravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18–30. doi: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e.
- Zhang C, Li C, Xu Z, Zhao S, Li P, Cao J, Mi W. The effect of surgical and psychological stress on learning and memory function in aged C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2016;320:210–20. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.015.
- Овезов АМ, Котов АС, Пантелеева МВ, Борисова МН, Сташук ГА, Луговой АВ, Ражева ИВ. Гипоксическое повреждение головного мозга в раннем послеоперационном периоде (описание клинического случая). *Русский журнал детской неврологии*. 2017;12(2):52–6. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-52-56.
- Образцов МЮ, Иващенко ОЮ, Иващенко НЮ, Анисимов МГ, Гореньков ВМ, Кузь-



- ков ВВ, Киров МЮ. Влияние типа анестезии на церебральную оксигенацию и когнитивные функции при каротидной эндартерэктомии. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017;14(1):3–13. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-3-13.
11. Красенкова ЕА, Овечкин АЮ, Пырегов АВ. Влияние метода анестезии на возникновение послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов пожилого возраста при операциях в гинекологии. Вестник РГМУ. 2016;(4):56–61. doi: 10.24075/brsmu.2016-04-08.
 12. Казанцева ВВ, Смоляков ЮН, Жаринова ЕА, Илькова ЕВ, Шаповалов КГ. Оценка ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с минимизированными факторами риска после операций, проводимых в условиях однокомпонентной тотальной внутривенной анестезии кетамин. Забайкальский медицинский вестник. 2015;(4):27–32.
 13. Политов МЕ, Бастрикин СЮ, Буланова ЕЛ, Овечкин АМ. Влияние анестезиологической тактики на развитие когнитивных расстройств после операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015;9(4):21–7.
 14. Овезов АМ, Брагина СВ, Прокошев ПВ. Цитофлавин при тотальной внутривенной анестезии. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010;169(2):64–8.
 15. Женило ВМ, Лебедева ЕА, Здирук СВ, Акименко ТИ. Влияние анестезиологической тактики на течение послеоперационного периода после ампутации матки. Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2017;21(4):393–401. doi: 10.22363/2313-0245-2017-21-4-393-401.
 16. Акименко ТИ, Женило ВМ, Лебедева ЕА, Здирук СВ, Александрович ЮС. Влияние интраоперационной седации при ампутации матки в условиях спинальной анестезии на когнитивные функции в послеоперационном периоде. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018;15(1):10–7. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-10-17.
 17. Cascella M, Bimonte S. The role of general anesthetics and the mechanisms of hippocampal and extra-hippocampal dysfunctions in the genesis of postoperative cognitive dysfunction. Neural Regen Res. 2017;12(11):1780–5. doi: 10.4103/1673-5374.219032.
 18. Rascón-Martínez DM, Fresán-Orellana A, Ocharán-Hernández ME, Genis-Zarate JH, Castellanos-Olivares A. The effects of ketamine on cognitive function in elderly patients undergoing ophthalmic surgery: a pilot study. Anesth Analg. 2016;122(4):969–75. doi: 10.1213/ANE.0000000000001153.
 19. Овезов АМ, Пантелеева МВ, Князев АВ, Луговой АВ, Брагина СВ. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(3):101–5. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
 20. Страшнов ВИ, Забродин ОН, Мамедов АД, Страшнов АВ, Корячкин ВА. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015. 160 с.
 21. Заболотский ДВ, Рязанова ОВ, Мамсуров АС, Александрович ЮС, Малашенко НС. Варианты послеоперационной анальгезии при кесаревом сечении. Что выбрать? Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2013;7(3):16–20.
 22. Александрович ЮС, Гордеев ВИ. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний. 3-е изд., доп. и испр. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2015. 320 с.
 23. Волков АО, Клигуненко ЕН, Ветoshка ИА. Когнитивные функции родильниц после оперативного родоразрешения в зависимости от варианта анестезии. Фундаментальные исследования. 2014;(4–3):472–8.
 24. Ежевская АА, Прусаков ЖБ, Гостенко АМ, Белова АН. Хирургический стресс-ответ и когнитивная дисфункция при операциях на позвоночнике: роль эпидуральной анальгезии. Анестезиология и реаниматология. 2017;62(3):185–90.
 25. Ларионов МВ, Трубникова ОА, Плотников ГП, Григорьев ЕВ, Шукевич ДЛ. Обоснование выбора анестетиков с целью защиты головного мозга и профилактики когнитивного снижения во время операции коронарного шунтирования. Медицина в Кузбассе. 2015;14(3):43–51.
 26. Большедворов РВ, Кичин ВВ, Федоров СА, Лихванцев ВВ. Эпидемиология послеоперационных когнитивных расстройств. Анестезиология и реаниматология. 2009;54(3):20–3.
 27. Шнайдер НА, Салмина АБ. Неврологические осложнения общей анестезии. Монография. Красноярск: Изд-во КрасГМА; 2004. 383 с.
 28. Duan X, Zhu T, Chen C, Zhang G, Zhang J, Wang L, Zhang L, Wang M, Wang X. Serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels and postoperative cognitive dysfunction after surgery for rheumatic heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2018;155(3):958–65.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.073.
 29. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(7):110–7. doi: 10.3238/arztebl.2017.0110.
 30. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. Curr Opin Anaesthesiol. 2008;21(4):457–61. doi: 10.1097/ACO.0b013e328305e3ef.
 31. Куликов АС, Лубнин АЮ. Дексмедетомидин: новые возможности в анестезиологии. Анестезиология и реаниматология. 2013;(1):37–41.
 32. Дексдор® – инструкция по медицинскому применению. РУ № ЛП-001597 от 2017-03-23. Orion Corporation/ORION PHARMA (Финляндия).
 33. Chen J, Li H, Lim G, McCabe MF, Zhao W, Yang Y, Ma W, Li N. Different effects of dexmedetomidine and midazolam on the expression of NR2B and GABAA- α 1 following peripheral nerve injury in rats. IUBMB Life. 2018;70(2):143–52. doi: 10.1002/iub.1713.
 34. Мартынов ДВ, Здирук СВ, Акименко ТИ, Марakuлин ЕВ, Безверхий АА, авторы; Акименко ТИ, Мартынов ДВ, патентообладатели. Способ профилактики ранней послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов с патологией органов пищеварения. Пат. 2636867 Рос. Федерация. Опубл. 28.11.2017.
 35. Wang K, Li C. Effects of dexmedetomidine on inflammatory factors, T lymphocyte subsets and expression of NF- κ B in peripheral blood mononuclear cells in patients receiving radical surgery of colon carcinoma. Oncol Lett. 2018;15(5):7153–7. doi: 10.3892/ol.2018.8205.
 36. Klamt JG, de Andrade Vicente WV, Garcia LV, Ferreira CA. Effects of dexmedetomidine-fentanyl infusion on blood pressure and heart rate during cardiac surgery in children. Anesthesiol Res Pract. 2010;2010. pii: 869049. doi: 10.1155/2010/869049.
 37. Arnold RW, Biggs RE, Beerle BJ. Intravenous dexmedetomidine augments the oculocardiac reflex. J AAPOS. 2018;22(3):211–3.e1. doi: 10.1016/j.jaaapos.2018.01.016.
 38. Singh S, Chouhan RS, Bindra A, Radhakrishna N. Comparison of effect of dexmedetomidine and lidocaine on intracranial and systemic hemodynamic response to chest physiotherapy and tracheal suctioning in patients with severe traumatic brain injury. J Anesth. 2018;32(4):518–23. doi: 10.1007/s00540-018-2505-9.
 39. Хижняк АА, Соколов АС, Дубовская СС, Кудинова ОВ, Баусов ЕА, Битчук НД. Роль комбинированной метаболической терапии в восстановлении послеоперационной когнитивной дисфункции у геронтологических больных, перенесших неотложные абдоминальные операции. Медицина неотложных состояний. 2016;(4):84–8. doi: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75822.
 40. Punjasawadwong Y, Chau-In W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-On P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2018;5:CD011283. doi: 10.1002/14651858.CD011283.pub2.



References

- Weiser TG, Haynes AB, Molina G, Lipsitz SR, Esquivel MM, Uribe-Leitz T, Fu R, Azad T, Chao TE, Berry WR, Gawande AA. Estimate of the global volume of surgery in 2012: an assessment supporting improved health outcomes. *Lancet*. 2015;385 Suppl 2:S11. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60806-6.
- Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update*. 2016;22(6):665–86. doi: 10.1093/humupd/dmw023.
- Linstedt U, Meyer O, Berkau A, Kropp P, Zenz M, Maier C. Does intraoperative hyperventilation improve neurological functions of older patients after general anaesthesia? *Anaesthesist*. 2002;51(6):457–62. doi: 10.1007/s00101-002-0313-x.
- Novitskaya-Usenko LV. Post-operative cognitive dysfunction in an anesthesiologist's practice. *Emergency Medicine*. 2017;(4):9–15. Russian. doi: 10.22141/2224-0586.4.83.2017.107418.
- Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(4):376–81. doi: 10.1097/MCC.0b013e328348bece.
- Bianchi SL, Tran T, Liu C, Lin S, Li Y, Keller JM, Eckenhoff RG, Eckenhoff MF. Brain and behavior changes in 12-month-old Tg2576 and nontransgenic mice exposed to anesthetics. *Neurobiol Aging*. 2008;29(7):1002–10. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.009.
- Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18–30. doi: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e.
- Zhang C, Li C, Xu Z, Zhao S, Li P, Cao J, Mi W. The effect of surgical and psychological stress on learning and memory function in aged C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2016;320:210–20. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.015.
- Ovezov AM, Kotov AS, Panteleeva MV, Boriso-va MN, Stashuk GA, Lugovoy AV, Razheva IV. Hypoxic brain injury in the early postoperative period (a case report). *Russian Journal of Child Neurology*. 2017;12(2):52–6. Russian. doi: 10.17650/2073-8803-2017-12-2-52-56.
- Obraztsov MY, Kuzkov VV, Kirov MY, Ivaschenko OY, Ivaschenko NY, Anisimov MG, Gorenkov VM. Effects of different types of anesthesia on cerebral oxygenation and cognitive functions in carotid endarterectomy. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(1): 3–13. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2017-14-1-3-13.
- Krasenkova EA, Ovechkin AYU, Pyregov AV. Influence of anesthetic techniques on occurrence of postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing gynecological surgery. *Bulletin of RSMU*. 2016;(4):51–5. doi: 10.24075/brsmu.2016-04-08.
- Kazantseva VV, Smolyakov YuN, Zharinova EA, Il'kova EV, Shapovalov KG. Assessment of the early postoperative cognitive impairment in patients with minimized risk factors after surgery done under single-agent total intravenous anesthesia with ketamine. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2015;(4):27–32. Russian.
- Politov ME, Bastrikin SYu, Bulanova EL, Ovechkin AM. The influence of anesthesiological tactics on developing of cognitive disorders following endoplastic surgery on hip and knee joints. *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2015;9(4):21–7. Russian.
- Ovezov AM, Bragina SV, Prokoshev PV. Cytoflavin in total intravenous anesthesia. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova*. 2010;169(2):64–8. Russian.
- Zhenilo VM, Lebedeva EA, Zdiruk SV, Akimenko TI. Influence of anesthesia on postoperative period after uterine removal. *RUDN Journal of Medicine*. 2017;21(4):393–401. Russian. doi: 10.22363/2313-0245-2017-21-4-393-401.
- Akimenko TI, Zhenilo VM, Lebedeva EA, Zdiruk SV, Aleksandrovich YS. Impact of intra-operative sedation with spinal anesthesia during uterus amputation on cognitive functions in the post-operative period. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018;15(1):10–7. Russian. doi: 10.21292/2078-5658-2018-15-1-10-17.
- Cascella M, Bimonte S. The role of general anesthetics and the mechanisms of hippocampal and extra-hippocampal dysfunctions in the genesis of postoperative cognitive dysfunction. *Neural Regen Res*. 2017;12(11):1780–5. doi: 10.4103/1673-5374.219032.
- Rascón-Martínez DM, Fresán-Orellana A, Ocharán-Hernández ME, Genis-Zarate JH, Castellanos-Olivares A. The effects of ketamine on cognitive function in elderly patients undergoing ophthalmic surgery: a pilot study. *Anesth Analg*. 2016;122(4):969–75. doi: 10.1213/ANE.0000000000001153.
- Ovezov AM, Panteleeva MV, Knyazev AV, Lugovoy AV, Bragina SV. Cognitive dysfunction and general anesthesia: From pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(3):101–5. Russian. doi: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.
- Strashnov VI, Zabrodin ON, Mamedov AD, Strashnov AV, Koryachkin VA. Prevention of intraoperative stress and its consequences. *Saint Petersburg: ELBI-SPb*; 2015. 160 p. Russian.
- Zabolotskiy DV, Ryazanova OV, Mamsurov AS, Alexandrovich YuS, Malashenko NS. The variations of postoperative analgesia for cesarean section. What to choose? *Regional Anesthesia and Acute Pain Management*. 2013;7(3):16–20. Russian.
- Aleksandrovich YS, Gordeev VI. Rating and predictive scales in medicine of critical states. 3rd edition. *Saint Petersburg: ELBI-SPb*; 2015. 320 p. Russian.
- Volkov AO, Klygunenko EN, Vetoshka IA. Cognitive functions of parturients after operative delivery depending on the anesthesia technique. *Fundamental Research*. 2014;(4–3): 472–8. Russian.
- Ezhevskaya AA, Prusakova ZB, Gostenko AM, Belova AN. Surgical stress response and cognitive dysfunction in spinal surgery: the role of epidural analgesia. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2017;62(3):185–90. Russian.
- Larionov MV, Trubnikova OA, Plotnikov GP, Grigoryev EV, Shukevich DL. The rationale for anesthetic choice to protect brain and prevent cognitive dysfunction during coronary artery bypass grafting. *Medicine in Kuzbass*. 2015;14(3):43–51. Russian.
- Bolshedvorov RV, Kichin VV, Fedorov SA, Likhvantsev VV. Epidemiology of postoperative cognitive disorders. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2009;54(3):20–3. Russian.
- Shnayder NA, Salmina AB. Neurological complications of general anesthesia. *Krasnoyarsk: KrasGMA*; 2004. 383 p. Russian.
- Duan X, Zhu T, Chen C, Zhang G, Zhang J, Wang L, Zhang L, Wang M, Wang X. Serum glial cell line-derived neurotrophic factor levels and postoperative cognitive dysfunction after surgery for rheumatic heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155(3):958–65.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.07.073.
- Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(7):110–7. doi: 10.3238/arztebl.2017.0110.
- Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2008;21(4): 457–61. doi: 10.1097/ACO.0b013e328305e3ef.
- Kulikov AS, Lubnin AYU. Dexmedetomidine: new opportunities in anesthesiology. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2013;(1):37–41. Russian.
- Dexdor® – Instruction for medical use. RU No LP-001597 from 2017-03-23. Orion Corporation/ORION PHARMA (Finland).
- Chen J, Li H, Lim G, McCabe MF, Zhao W, Yang Y, Ma W, Li N. Different effects of dexmedetomidine and midazolam on the expression of NR2B and GABAA- α 1 following peripheral nerve injury in rats. *IUBMB Life*. 2018;70(2): 143–52. doi: 10.1002/iub.1713.
- Martynov DV, Zdiruk SV, Akimenko TI, Marakulin EV, Bezverkhy AA, inventors; Akimenko TI, Martynov DV, assignee. Method for prevention of early postoperative cognitive dysfunction in patients with a disease digestive organs. *Russian Federation patent 2636867*. 2017 November 28.



35. Wang K, Li C. Effects of dexmedetomidine on inflammatory factors, T lymphocyte subsets and expression of NF- κ B in peripheral blood mononuclear cells in patients receiving radical surgery of colon carcinoma. *Oncol Lett*. 2018;15(5):7153–7. doi: 10.3892/ol.2018.8205.
36. Klamt JG, de Andrade Vicente WV, Garcia LV, Ferreira CA. Effects of dexmedetomidine-fentanyl infusion on blood pressure and heart rate during cardiac surgery in children. *Anesthesiol Res Pract*. 2010;2010. pii: 869049. doi: 10.1155/2010/869049.
37. Arnold RW, Biggs RE, Beerle BJ. Intravenous dexmedetomidine augments the oculocardiac reflex. *J AAPOS*. 2018;22(3):211–3.e1. doi: 10.1016/j.jaapos.2018.01.016.
38. Singh S, Chouhan RS, Bindra A, Radhakrishna N. Comparison of effect of dexmedetomidine and lidocaine on intracranial and systemic hemodynamic response to chest physiotherapy and tracheal suctioning in patients with severe traumatic brain injury. *J Anesth*. 2018;32(4):518–23. doi: 10.1007/s00540-018-2505-9.
39. Khyzhnyak AA, Sokolov AS, Dubovska SS, Kudinova OV, Bausov YeA, Bitchuk ND. Roles of the combined metabolic therapy in the restoration of postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients after emergency abdominal operations. *Emergency Medicine*. 2016;(4):84–8. Russian. doi: 10.22141/2224-0586.4.75.2016.75822.
40. Punjasawadwong Y, Chau-In W, Laopaiboon M, Punjasawadwong S, Pin-On P. Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD011283. doi: 10.1002/14651858.CD011283.pub2.

Reduction in the incidence of postoperative cognitive impairment after hysterectomy with inhalational sevoflurane anesthesia

T.I. Akimenko¹ • V.M. Zhenilo¹ • S.V. Zdiruk¹ • Yu.S. Aleksandrovich²

Background: The term “postoperative cognitive dysfunction (POCD) syndrome” is applied to an impairment of higher mental functions that may occur postoperatively and are related to the surgery and anesthesia. Medical and social impact of POCD is undoubted due to its high incidence (up to 30% after non-cardiac surgery), high expenses related to the restoration of cognitive functions, as well as the need in social adaptation of the patients. **Aim:** To decrease the risk of POCD after subtotal hysterectomy through optimization of anesthesiological care. **Materials and methods:** This prospective, single blind study performed from May 2016 to October 2017 included 67 middle-aged women with large uterine myomas or multimodal myomas, who underwent subtotal hysterectomy (through laparotomic Pfannenstiel incision) under general anesthesia. The patients were divided into two groups depending on the anesthesia method. The patients from group 1 (n=35) were operated under inhalational sevoflurane anesthesia with micro-bolus fentanyl infusion (100 to 300 μ g/h). In the patients from group 2 (n=32), micro-boluses of dexmedetomidine were started 15 minutes before intubation at doses of 0.4 to 1.1 μ g/kg/h, ending at the time of the wound closure. Cognitive functions were assessed with MMSE (Mini Mental

State Examination) and MOCA (Montreal Cognitive Assessment) scales preoperatively and in the early postoperative period (at days 1 and 5). **Results:** There was a significant difference in cognitive functions between the groups at days 1 and 5 after surgery. In the dexmedetomidine group, the cognitive parameters were significantly better: median MOCA score was 26 vs 25 (p<0.001) at day 1 and 27 vs 26 (p<0.001) at day 5. MMSE scores at day 1 were 27 vs 25 (p<0.005) and at day 5, 28 vs 27 (p<0.001). The group 2 patients also had lower opioid requirements (p<0.001). **Conclusion:** The use of dexmedetomidine for hysterectomy under inhalational sevoflurane anesthesia allows for reduction of postoperative cognitive impairment in the early postoperative period.

Key words: postoperative cognitive dysfunction, hysterectomy, dexmedetomidine, sevoflurane

For citation: Akimenko TI, Zhenilo VM, Zdiruk SV, Aleksandrovich YuS. Reduction in the incidence of postoperative cognitive impairment after hysterectomy with inhalational sevoflurane anesthesia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(7):699–707. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-699-707.

Received 15 April 2018; accepted 07 June 2018

Tat'yana I. Akimenko – Postgraduate Student, Chair of Anesthesiology and Intensive Care¹

✉ 8/4–69 Kashirskaya ul., Rostov-on-Don, 344091, Russian Federation. Tel.: +7 (928) 101 23 47. E-mail: t.akimenko2010@yandex.ru

Vladimir M. Zhenilo – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Anesthesiology and Intensive Care¹

Sergey V. Zdiruk – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Anesthesiology and Intensive Care¹

Yuriy S. Aleksandrovich – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Pediatrics, Faculty of Postgraduate Studies²

¹ Rostov State Medical University; 29 Nakhichevsky pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation

² St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2 Litovskaya ul., Saint Petersburg, 194100, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interests.



Оригинальная статья

Результаты коронарного шунтирования артерий с протяженными атеросклеротическими изменениями

Рафаели И.Р.¹ • Панков А.Н.¹ • Родионов А.Л.² • Пекарская М.В.²

Рафаели Ионатан Рафаелович – д-р мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, вед. науч. сотр. отделения инноваций в кардиохирургии и ангиологии, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии¹

Панков Андрей Николаевич – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург отделения инноваций в кардиохирургии и ангиологии, Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии¹

Родионов Андрей Леонидович – канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии²

Пекарская Марианна Викентьевна – д-р мед. наук, кардиолог, вед. науч. сотр. отделения кардиохирургии²

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–15, Российская Федерация.
Тел.: +7 (964) 784 07 30.
E-mail: pekarstkays@yandex.ru

Актуальность. При многососудистом атеросклеротическом поражении коронарного русла методом выбора остается операция коронарного шунтирования, позволяющая достигнуть полноты реваскуляризации и максимальной долгосрочности результатов. Функциональная состоятельность кондуитов во многом определяется диаметром коронарной артерии (КА) и выраженностью атероматозного поражения анатомических изменений ее стенки. Однако нет единого мнения о том, какими должны быть минимальный диаметр и степень изменения КА для обеспечения надежного отдаленного результата шунтирования. Соответственно, не определена хирургическая тактика коронарного шунтирования артерий с диффузным поражением венечного русла и малым диаметром. **Цель** – сравнительный анализ функционального состояния шунтов в зависимости от анатомического состояния КА и методов их реваскуляризации. **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 98 пациентов, которым независимо от клинического состояния в сроки от 6 месяцев до 5 лет после операции прямой реваскуляризации миокарда методом коронарного шунтирования выполнена повторная коронароангиография и шунтография. Всего было изучено 215 анастомозов. Шунтированные КА были разделены на 2 группы по диаметру и 2 подгруппы в зависимости от тяжести поражения коронарного русла. При шунтировании артерии с диффузным поражением коронарного русла в 52,5% выполнялись ангиопластические анастомозы. Функциональную состоятельность шунтов в отдаленном периоде оценивали с помощью шунтографии. **Результаты.** Функциональная состоятельность кондуитов при шунтировании КА

диаметром > 1,5 мм и локальном сужении КА не зависела от типа шунта и отмечена в 95,1% для внутренней грудной артерии (ВГА) и 90,1% для большой подкожной вены (БПВ); в случае диффузного поражения этот показатель снижался до 68,4% для ВГА и 69,1% для БПВ ($p < 0,05$). Отдаленные результаты реваскуляризации КА диаметром $\leq 1,5$ мм были значительно хуже для всех типов кондуитов: при локальном сужении состоятельными были 78,6% шунтов ВГА и 68,4% БПВ, при наличии выраженных изменений коронарного русла – 50 и 33,3% соответственно ($p < 0,05$). При выполнении ангиопластического анастомоза к артериям с диффузным поражением функциональная состоятельность кондуитов из ВГА составила 79,3%, из БПВ – 69,2% ($p < 0,05$), тогда как при стандартной методике – 55,6 и 40% соответственно ($p < 0,05$). **Заключение.** При шунтировании КА с локальным поражением и диаметром > 1,5 мм тип шунта не имеет определяющего влияния на отдаленные результаты его состоятельности. В случае диффузных изменений КА следует использовать ангиопластические анастомозы.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, ангиопластический анастомоз, отдаленные результаты

Для цитирования: Рафаели ИР, Панков АН, Родионов АЛ, Пекарская МВ. Результаты коронарного шунтирования артерий с протяженными атеросклеротическими изменениями. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):708–15. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-708-715.

Поступила 24.05.2018;
принята к публикации 08.10.2018

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет); 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Несмотря на бурное развитие чрескожных коронарных вмешательств в лечении ишемической болезни сердца, операция коронарного шунтирования остается методом выбора при многососудистом атеросклеротическом поражении коронарного русла [1, 2] благодаря достижению полноты реваскуляризации и удовлетворительным отдаленным результатам функционального состояния шунтов [3, 4]. Одним из ведущих факторов, определяющих функциональную состоятельность кондуитов, считается пропускная способность нативных артерий, зависящая от диаметра коронарной артерии (КА), степени изменений ее стенок и состояния дистального русла [5].

В последнее десятилетие увеличилось количество операций коронарного шунтирования у больных с диффузными поражениями артериального русла, при которых эндоваскулярные вмешательства малоэффективны или вовсе невыполнимы [3, 6].

Таблица 1. Клинико-anamнестические показатели обследованных больных (n = 98)

Показатель	Значение
Пол, абс. (%)	
мужчины	84 (85,7)
женщины	14 (14,3)
Возраст, M ± SD, годы	62,08 ± 7,63
Индекс массы тела, M ± SD	28,43 ± 3,34
Курение, абс. (%)	62 (63,2)
Гиперхолестеринемия, абс. (%)	56 (57,1)
Ацетилсалициловая кислота + клопидогрел, абс. (%)	37 (37,8)
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	68 (69,4)
Артериальная гипертензия, абс. (%)	81 (82,6)
Постинфарктный кардиосклероз, абс. (%)	66 (67,3)
Фракция выброса < 40%, абс. (%)	6 (6,1)
Многососудистое поражение КА (3 и более), абс. (%)	74 (75,5)
Поражение ствола левой КА > 50%, абс. (%)	11 (11,2)
Сахарный диабет, абс. (%)	78 (79,6)
Чрескожные коронарные вмешательства в анамнезе, ПКА, абс. (%)	4 (4,1%)
Время от операции до шунтографии, M ± SD, месяцы	39,4 ± 8,7

КА – коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия

В кардиохирургическом сообществе нет единого мнения о том, какими должны быть минимальный диаметр и степень изменения КА [5, 7–9] для обеспечения надежного отдаленного результата шунтирования. В литературе можно найти лишь единичные рекомендации относительно хирургической тактики коронарного шунтирования артерий с диффузным поражением венозного русла и малым (менее 1,5 мм) диаметром [10]. Стоит отметить, что абсолютное большинство рекомендаций, посвященных тактике шунтирования диффузно измененных артерий, касаются исключительно случаев реваскуляризации передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии (ВГА), тогда как результаты и способы реваскуляризации артерий огибающей артерии и правой коронарной артерии остаются в большинстве случаев не освещенными.

Цель нашего исследования – сравнить функциональное состояние кондуитов из ВГА и большой подкожной вены (БПВ) при шунтировании КА с протяженным поражением нативного русла и определить наиболее рациональную хирургическую тактику для оптимизации отдаленных результатов прямой реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

В исследование, проведенное в Научно-практическом центре интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), были включены наблюдения, отвечавшие следующим критериям: первичная, плановая операция реваскуляризации миокарда с признаками диффузного поражения хотя бы одной коронарной артерии. Всего за период с ноября 2010 по август 2018 г. число пациентов, перенесших операцию коронарного шунтирования в соответствии с критериями включения, составило 115. В разные сроки после операции для повторного обследования обратились 107 человек, из которых 9 (7,8%) не показана шунтография (ШГ), 98 (92,2%) направлены в Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии Сеченовского университета для проведения коронароангиографии (КАГ) и ШГ. Среднее время от операции до контрольной ШГ составило 39,4 ± 8,7 месяца. Исследовано состояние 215 коронарных шунтов: 84 (39,1%) маммарных и 131 (60,9%) венозного.

Как видно из данных табл. 1, средний возраст пациентов составил 62,08 ± 7,63 года. В подавляющем большинстве случаев это были пациенты

мужского пола (85,7%) с сопутствующей артериальной гипертензией (82,6%) и мультифокальным атеросклерозом (69,4%). Обращает на себя внимание преимущественно многососудистая патология коронарных артерий (75,5%) и наличие факторов риска развития атеросклероза, особенно такого, как сахарный диабет (79,6%).

Основные интраоперационные показатели в анализируемой группе приведены в табл. 2.

На основании ретроспективного анализа КАГ, ШГ и интраоперационных данных мы разделили КА на 2 группы в зависимости от диаметра артерии: > 1,5 мм (I группа) и ≤ 1,5 мм (II группа). Диаметр артерий определяли путем сопоставления результатов КАГ и интраоперационных данных с помощью набора бужей разного диаметра. Внутри каждой группы артерии были разделены на подгруппы (А и Б) в зависимости от степени изменения «воспринимающего» русла КА и возможности его шунтирования: подгруппу А составили КА с локальными поражениями, подгруппу Б – КА с диффузными поражениями на всем допустимом для хирургического вмешательства уровне (табл. 3). На рис. 1–4 приведены примеры КАГ в соответствии с предложенной нами схемой (см. табл. 3).

В отдаленном периоде на основании контрольной КАГ и ШГ проводили сравнительный анализ результатов исходного состояния КА и функциональной состоятельности кондуитов. Неудовлетворительная функция шунта определялась в следующих случаях:

- окклюзия шунта с отсутствием антеградного кровотока;



Рис. 1. Пример ангиограммы артерий IA группы – локальное поражение передней межжелудочковой ветви в проксимальном и среднем сегменте, диаметр артерии > 1,5 мм. Стрелками указаны места стенозов коронарной артерии

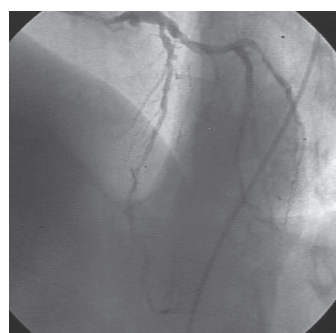


Рис. 2. Пример ангиограммы артерий IB группы – выраженные «диффузные» изменения во всех сегментах коронарной артерии диаметром > 1,5 мм

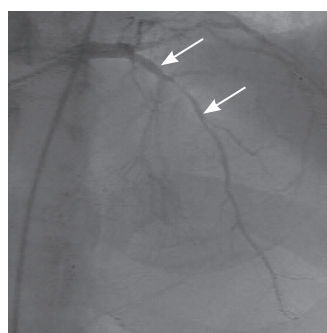


Рис. 3. Пример ангиограммы артерий IIA группы – локальное поражение передней межжелудочковой ветви в проксимальном и среднем сегменте, диаметр ≤ 1,5 мм, места стенозов указаны стрелками

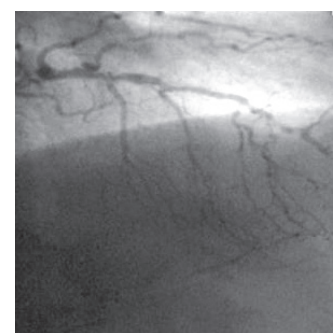


Рис. 4. Пример ангиограммы артерий IIB группы – выраженные «диффузные» изменения во всех сегментах коронарной артерии диаметром ≤ 1,5 мм

Таблица 2. Интраоперационные показатели и основные осложнения

Показатель	Значение
Длительность операции, М ± SD, минуты	215 ± 65
Время искусственного кровообращения, М ± SD, минуты	107 ± 47
Время пережатия аорты, М ± SD, минуты	39 ± 25
Использование левой внутренней грудной артерии <i>in situ</i> , абс. (%)	74 (34,5)
Использование правой внутренней грудной артерии <i>in situ</i> , абс. (%)	10 (4,6)
Использование аутовенозного аортокоронарного шунта, абс. (%)	131 (60,9)

Таблица 3. Рабочая классификация исходного состояния коронарных артерий

Группа	Подгруппа	
	А	Б
I	Локальное поражение артерий диаметром > 1,5 мм	Диффузное поражение артерий диаметром > 1,5 мм
II	Локальное поражение артерий диаметром ≤ 1,5 мм	Диффузное поражение артерий диаметром ≤ 1,5 мм

- редуцированные шунты;
- гемодинамически значимые сужения (более 70%) шунта.

Предложенная классификация функциональной состоятельности, в отличие от классификации G.M. FitzGibbon и соавт. [11], включает редуцированные шунты и дает возможность определить дальнейшую тактику ведения пациента.



При шунтировании артерии с диффузным поражением русла (IБ и IIБ группы) в 52,5% случаев (42 кондуита) выполнены ангиопластические (более 15 мм) анастомозы КА по методике, предложенной Т. Fukui и соавт. [10]. Артериотомия выполнялась на 4–6 мм проксимально от начала стеноза и продлевалась до пределов хирургической доступности, шунт также рассекали продольно на соответствующую длину. В участках со значительными изменениями стенок (кальциноз, выраженные атероматозные бляшки) применяли выворачивающий шов с «выключением» пораженных участков стенки КА из просвета.

Статистический анализ проведен с использованием Microsoft Excel 2007, статистического пакета Statistica StatSoft 10.0. Количественные переменные представлены в виде средних величин с расчетом стандартных отклонений. Описательная статистика качественных переменных подразумевала расчет доли каждого значения переменной. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с использованием критерия χ -квадрат и точного критерия Фишера. При использовании таблиц сопряжения 2×2 применялась поправка Йейтса. Различия между группами считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

В I группу вошли 163 (75,8%) КА, во II группу – 52 (24,2%) КА. Из данных табл. 4 видно, что кондуиты чаще использовались к артериям диаметром более 1,5 мм независимо от типа шунта ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ функциональной состоятельности шунтов при реваскуляризации КА IA и IB подгрупп показал отсутствие статистически значимой разницы в зависимости от типа шунта ($p > 0,05$ в обоих случаях) (табл. 5). Показатели функционального состояния шунтов в зависимости от степени изменения нативного русла были статистически значимо выше в подгруппе КА с локальными изменениями ($p < 0,05$ для ВГА и БПВ).

Отдаленные результаты становятся хуже при реваскуляризации КА малого диаметра (II группа), и при этом степень пораженности стенки сосудов принимает главенствующую роль в функциональной состоятельности кондуитов. Как видно из данных табл. 6, во II группе функциональная состоятельность шунтов была выше для ВГА по сравнению с БПВ как для локально, так и диффузно измененных КА ($p < 0,05$), но снижалась при диффузном поражении независимо от типа шунта ($p < 0,05$). При проведении

Таблица 4. Распределение по группам коронарных артерий и типам кондуитов, абс. (%)

Группа	Тип шунта	
	ВГА (n=84)	БПВ (n=131)
I группа (диаметр КА > 1,5 мм)	60 (71,4)	103 (78,6)
II группа (диаметр КА ≤ 1,5 мм)	24 (28,6)	28 (21,4)
Значение p (критерий χ -квадрат)*	< 0,05	< 0,05

КА – коронарная артерия, ВГА – внутренняя грудная артерия, БПВ – большая подкожная вена

*Сравнение групп КА

Таблица 5. Функциональная состоятельность шунтов в зависимости от степени изменения коронарной артерии и типа шунта в I группе (диаметр артерии > 1,5 мм), абс. (%)

Подгруппа	Удовлетворительная функция кондуитов		Значение p (критерий χ -квадрат)**
	ВГА	БПВ	
IA (локальное поражение КА)	39 (95,1)	55 (90,1)	> 0,05
IB (диффузное поражение КА)	13 (68,4)	29 (69,1)	> 0,05
Значение p (критерий χ -квадрат)*	< 0,05	< 0,05	

КА – коронарная артерия, ВГА – внутренняя грудная артерия, БПВ – большая подкожная вена

*Сравнение подгрупп КА

**Сравнение функции шунтов

Таблица 6. Функциональная состоятельность шунтов в зависимости от степени изменения коронарной артерии и типа шунта во II группе (диаметр артерии ≤ 1,5 мм), абс. (%)

Подгруппа	Удовлетворительная функция кондуитов		Значение p (критерий χ -квадрат)**
	ВГА	БПВ	
IIA (локальное поражение КА)	11 (78,6)	13 (68,4)	< 0,05
IIБ (диффузное поражение КА)	5 (50)	3 (33,3)	< 0,05
Значение p (критерий χ -квадрат)*	< 0,05	< 0,05	

КА – коронарная артерия, ВГА – внутренняя грудная артерия, БПВ – большая подкожная вена

*Сравнение подгрупп КА

**Сравнение функции шунтов

сравнительного анализа функциональной состоятельности кондуитов независимо от типа шунта и диаметра сосуда установлено, что наличие значительных изменений стенки КА (подгруппа «Б») приводит к статистически значимому росту частоты несостоятельных шунтов (см. табл. 6).

Таблица 7. Функциональная состоятельность кондуитов к коронарным артериям с диффузным поражением (IБ и IIБ подгруппы) в зависимости от техники выполнения анастомоза и типа кондуита, абс. (%)

Вид анастомоза	Удовлетворительная функция кондуитов		Значение <i>p</i> (критерий χ -квадрат)**
	ВГА	БПВ	
Ангиопластические анастомозы	23 (79,3)	9 (69,2)	< 0,05
«Обычные» анастомозы	10 (55,6)	8 (40)	< 0,05
Значение <i>p</i> (критерий χ -квадрат)*	< 0,05	< 0,05	

КА – коронарная артерия, ВГА – внутренняя грудная артерия, БПВ – большая подкожная вена

* Сравнение видов анастомозов

** Сравнение функции шунтов

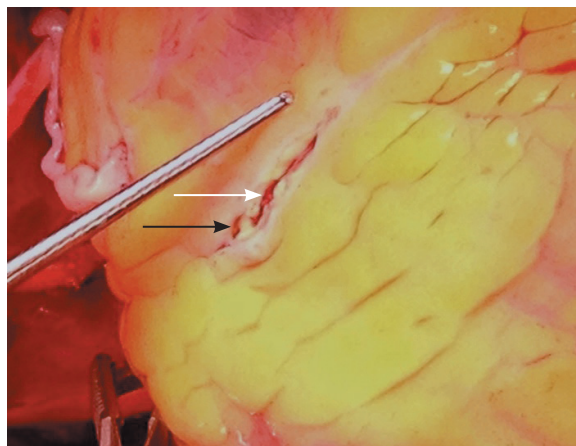


Рис. 6. Протяженная артериотомия (указана белой стрелкой) коронарной артерии с диффузным поражением (темная стрелка) сосудистого русла

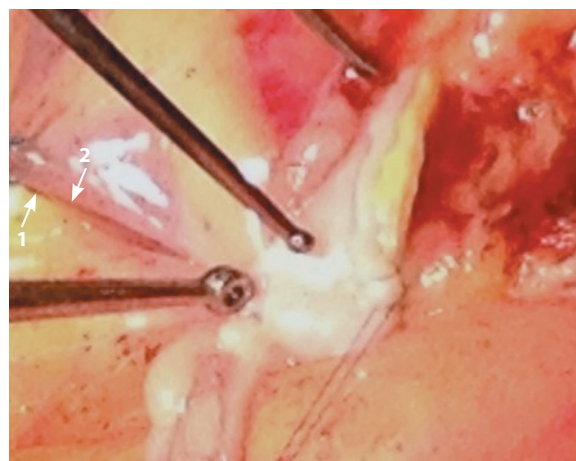


Рис. 7. Выполнение ангиопластического анастомоза по методике выворачивающего шва. Стрелкой 1 указан край венозного шунта, 2 – край атероматозно измененной стенки коронарной артерии, «выключенной» из просвета артерии

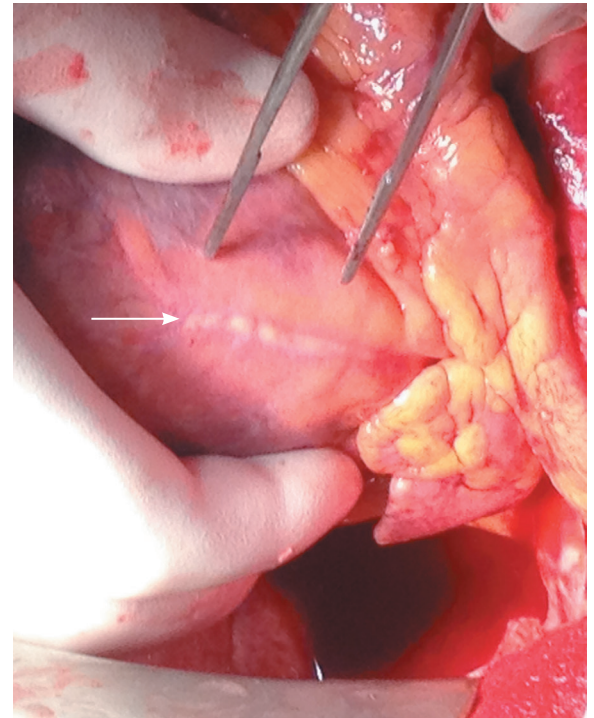


Рис. 5. Коронарная артерия (указана стрелкой) с диффузным поражением сосудистого русла (подгруппа «Б»)

Учитывая значимое снижение функциональной состоятельности шунтов при диффузном поражении КА, были отдельно проанализированы кондуиты IБ и IIБ подгрупп. Количество кондуитов подгруппы «Б» составило 37,2% (80 шунтов), из которых 58,7% (47 шунтов) ВГА и 41,3% (33 шунта) БПВ. Ангиопластических анастомозов из ВГА выполнено 61,7% (29 анастомозов), БПВ – 39,4% (13 анастомозов). Таким образом, в 52,5% (42 случаях) диффузных изменений артерии была применена техника удлиненной артериотомии (более 15 мм), предложенная T. Fukui и соавт. [10], Y. Kato и соавт. [12], с выполнением техники выворачивающего шва, позволяющей исключать атероматозные включения из просвета сосуда (рис. 5–8).

Результаты ШГ показали, что при формировании и ангиопластического, и обычного анастомозов функциональная состоятельность кондуитов из ВГА выше, чем из БПВ ($p < 0,05$) (табл. 7). При этом стоит отметить, что при диффузных изменениях артерий удовлетворительная функция ВГА лучше, чем БПВ: соответственно, для ангиопластических анастомозов – 79,3 против 69,2% ($p < 0,05$) и для «обычных» анастомозов – 55,6 против 40% ($p < 0,05$).

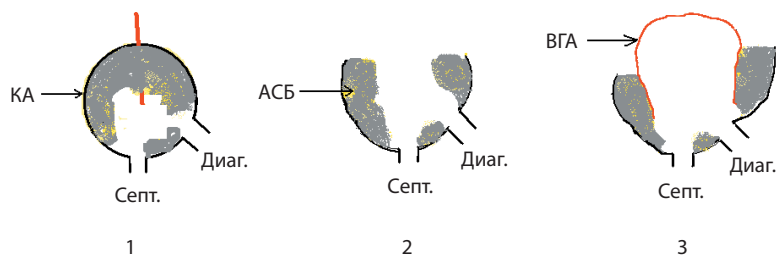


Рис. 8. Коронарная артерия (КА) с выраженными атеросклеротическими изменениями сосудистой стенки. Схема анастомоза с «выключением» атеросклеротической бляшки (АСБ) из просвета КА (поперечный срез артерии): 1 – состояние КА до артериотомии, 2 – артериотомный разрез, 3 – выполнение анастомоза между КА и внутренней грудной артерией (ВГА) по принципу выворачивающего шва, атеросклеротические массы остаются «вне просвета» артерии. Септ. – септальная ветвь, Диог. – диагональная ветвь

Обсуждение

Прямая реваскуляризация миокарда, независимо от неоспоримых успехов эндоваскулярного протезирования КА, остается методом выбора (Ia) лечения ишемической болезни сердца [13]. Безусловным преимуществом данного метода считается возможность достижения полноты реваскуляризации и максимальной долгосрочности результатов [3, 4]. При этом необходимо отметить, что и полнота реваскуляризации, и долгосрочность результатов во многом определяются диаметром КА и выраженностью атероматозного поражения анатомических изменений ее стенки [5, 14].

Наше исследование основано на ретроспективном сравнительном анализе дооперационных и послеоперационных результатов КАГ и ШГ, дополненных интраоперационными данными. Предложенная нами рабочая классификация КА показала, что увеличение степени пораженности КА (группа «Б») приводит к достоверному снижению функциональной состоятельности кондуитов независимо от типа шунта и диаметра КА. При локальном сужении КА, но диаметре более 1,5 мм (IА группа) состоятельны более 90% шунтов (95,1% – ВГА и 90,1% – БПВ). При значительных изменениях стенки сосуда (IБ подгруппа) данный показатель статистически значимо снижается и составляет для ВГА 68,4% и для БПВ 69,1%. При реваскуляризации сосудов малого калибра (менее 1,5 мм) и локальном сужении состоятельны 78,6% шунтов ВГА и 68,4% БПВ. При наличии выраженных изменений (IIБ подгруппа) данный показатель статистически значимо уменьшается – до 50% для ВГА и 33,3% для БПВ. В этой связи отметим, что изыскание путей улучшения функциональной состоятельности

кондуитов при значительных изменениях КА имеет огромное значение в оптимизации отдаленных результатов.

Полученные нами результаты применения техники ангиопластики при диффузных поражениях КА (в дополнение имеющихся сведений [10]) подтверждают, что данная методика приводит к улучшению отдаленных результатов. Если при обычной технике анастомоза состоятельность шунтов равнялась 55,6% для ВГА и 40% для БПВ, применение удлиненного разреза позволило статистически значимо увеличить удовлетворительную функцию кондуитов до 79,3 и 69,2% соответственно. При этом, как мы показали в нашем исследовании, данная методика может быть успешно применена для реваскуляризации диффузно пораженных любых КА (IБ и IIБ подгруппы), а не только передней межжелудочковой ветви, а кондуитом может выступать не только ВГА, но и БПВ.

Совершенно очевидно, что при тандемных и протяженных сужениях следует чаще применять методику длинного, ангиопластического разреза (в хирургически доступной зоне). При необходимости (кальциноз, выраженные атероматозные бляшки) она должна быть дополнена техникой U-образного выворачивающего шва [10]. В результате бляшка оказывается вне просвета, что практически исключает возможность повторного сужения сосуда вследствие ее роста. Данная методика предупреждает возможность дистального тромбоза и развитие нестабильной стенокардии и даже острого инфаркта миокарда при наличии мягкой бляшки с жировым ядром и слабой фиброзной крышкой.

В настоящее время ближайшие клинические результаты прямой реваскуляризации миокарда достигли своего апогея (летальность при плановых операциях в ведущих клиниках мира менее 2%). Однако отдаленные результаты могут и должны быть улучшены, и не вызывает сомнения, что это всецело зависит от совершенствования хирургической тактики с учетом выраженности изменений стенки КА в каждом конкретном случае.

Заключение

При шунтировании КА с локальным поражением и диаметром >1,5 мм тип шунта не имеет определяющего значения для отдаленных результатов его состоятельности. В случае диффузных изменений КА следует использовать ангиопластические анастомозы с применением техники выворачивающего шва. ©

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Белов ЮВ, Базылев ВВ, Санай ЭБ. Сравнительная оценка применения скелетированной и нескелетированной внутренней грудной артерии для реваскуляризации миокарда. *Кардиология*. 2005;45(11):50–4.
2. Соколова НЮ, Шумков КВ, Кузнецова ЕВ, Голухова ЕЗ. Результаты реваскуляризации миокарда у больных стабильной ишемической болезнью сердца с высоким SYNTAX Score. *Креативная кардиология*. 2017;11(2): 109–17. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-109-117.
3. Fortuna D, Nicolini F, Guastaroba P, De Palma R, Di Bartolomeo S, Saia F, Pacini D, Grilli R; RERIC (Regional Registry of Cardiac Surgery); REAL (Regional Registry of Coronary Angioplasties) Investigators. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in a 'real-world' setting: a comparative effectiveness study based on propensity score-matched cohorts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(1):e16–24. doi: 10.1093/ejcts/ezt197.
4. Girerd N, Magne J, Rabilloud M, Charbonneau E, Mohamadi S, Pibarot P, Voisine P, Baillet R, Doyle D, Dumont E, Dagenais F, Mathieu P. The impact of complete revascularization on long-term survival is strongly dependent on age. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(4):1166–72. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.023.
5. Calafiore AM, Di Mauro M, D'Alessandro S, Teodori G, Vitolla G, Contini M, Iacò AL, Spira G. Revascularization of the lateral wall: long-term angiographic and clinical results of radial artery versus right internal thoracic artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(2): 225–31. doi: 10.1067/mtc.2002.119704.
6. Иоселиани ДГ, Маликов ВЕ, Алшибая МД. Роль Владимира Ивановича Бураковского в формировании основ современного комплексного лечения ишемической болезни сердца. В: Бокерия ЛА, ред. *История сердечно-сосудистой хирургии*. М.; 2013. с. 147–54.
7. Glineur D, D'hoore W, de Kerchove L, Noirhomme P, Price J, Hanet C, El Khoury G. Angiographic predictors of 3-year patency of bypass grafts implanted on the right coronary artery system: a prospective randomized comparison of gastroepiploic artery, saphenous vein, and right internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(5):980–8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.017.
8. Rocha AS, Dassa NP, Pittella FJ, Barbosa ON, Brito JO, Tura B, Silva PR. High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I328–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525717.
9. Graham MM, Chambers RJ, Davies RF. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: reliability and prognostic value for bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(4):618–27. doi: 10.1016/S0022-5223(99)70006-1.
10. Fukui T, Tabata M, Taguri M, Manabe S, Morita S, Takanashi S. Extensive reconstruction of the left anterior descending coronary artery with an internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):445–51. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.002.
11. FitzGibbon GM, Burton JR, Leach AJ. Coronary bypass graft fate: angiographic grading of 1400 consecutive grafts early after operation and of 1132 after one year. *Circulation*. 1978;57(6):1070–4.
12. Kato Y, Shibata T, Takanashi S, Fukui T, Ito A, Shimizu Y. Results of long segmental reconstruction of left anterior descending artery using left internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg*. 2012;93(4):1195–200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.12.059.
13. Kolh P, Kurlansky P, Cremer J, Lawton J, Siepe M, Fremes S. Transatlantic editorial: A comparison between European and North American guidelines on myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(2):304–16. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.053.
14. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med*. 2008;358(13):1336–45. doi: 10.1056/NEJMoa072100.

References

1. Belov YuV, Bazylev VV, Sanay EB. Comparative assessment of the use of skelated and unskelated internal thoracic artery for myocardial revascularization. *Cardiology*. 2005;45(11):50–4. Russian.
2. Sokolova NYu, Shumkov KV, Kuznetsova EV, Golukhova EZ. Results of myocardial revascularization in patients with stable coronary artery disease with high SYNTAX Score. *Kreativnaya kardiologiya*. 2017;11(2): 109–17. Russian. doi: 10.24022/1997-3187-2017-11-2-109-117.
3. Fortuna D, Nicolini F, Guastaroba P, De Palma R, Di Bartolomeo S, Saia F, Pacini D, Grilli R; RERIC (Regional Registry of Cardiac Surgery); REAL (Regional Registry of Coronary Angioplasties) Investigators. Coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in a 'real-world' setting: a comparative effectiveness study based on propensity score-matched cohorts. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(1):e16–24. doi: 10.1093/ejcts/ezt197.
4. Girerd N, Magne J, Rabilloud M, Charbonneau E, Mohamadi S, Pibarot P, Voisine P, Baillet R, Doyle D, Dumont E, Dagenais F, Mathieu P. The impact of complete revascularization on long-term survival is strongly dependent on age. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(4):1166–72. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.023.
5. Calafiore AM, Di Mauro M, D'Alessandro S, Teodori G, Vitolla G, Contini M, Iacò AL, Spira G. Revascularization of the lateral wall: long-term angiographic and clinical results of radial artery versus right internal thoracic artery grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123(2):225–31. doi: 10.1067/mtc.2002.119704.
6. Ioseliani DG, Malikov VE, Alshibaya MD. The role of Vladimir Ivanovich Burakovskiy in the formation of the foundations of modern complex treatment of coronary heart disease. In: Bokeria LA, editor. *The history of cardiovascular surgery*. Moscow; 2013. p. 147–54. Russian.
7. Glineur D, D'hoore W, de Kerchove L, Noirhomme P, Price J, Hanet C, El Khoury G. Angiographic predictors of 3-year patency of bypass grafts implanted on the right coronary artery system: a prospective randomized comparison of gastroepiploic artery, saphenous vein, and right internal thoracic artery grafts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;142(5):980–8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.07.017.
8. Rocha AS, Dassa NP, Pittella FJ, Barbosa ON, Brito JO, Tura B, Silva PR. High mortality associated with precluded coronary artery bypass surgery caused by severe distal coronary artery disease. *Circulation*. 2005;112(9 Suppl):I328–31. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.525717.
9. Graham MM, Chambers RJ, Davies RF. Angiographic quantification of diffuse coronary artery disease: reliability and prognostic value for bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1999;118(4):618–27. doi: 10.1016/S0022-5223(99)70006-1.
10. Fukui T, Tabata M, Taguri M, Manabe S, Morita S, Takanashi S. Extensive reconstruction of the left anterior descending coronary artery with an internal thoracic artery graft. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(2):445–51. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.10.002.
11. FitzGibbon GM, Burton JR, Leach AJ. Coronary bypass graft fate: angiographic grading of 1400 consecutive grafts early after operation and of 1132 after one year. *Circulation*. 1978;57(6):1070–4.



12. Kato Y, Shibata T, Takanashi S, Fukui T, Ito A, Shimizu Y. Results of long segmental reconstruction of left anterior descending artery using left internal thoracic artery. *Ann Thorac Surg.* 2012;93(4):1195–200. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.12.059.
13. Kolh P, Kurlansky P, Cremer J, Lawton J, Siepe M, Fremes S. Transatlantic editorial: A comparison between European and North American guidelines on myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):304–16. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.04.053.
14. Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med.* 2008;358(13):1336–45. doi: 10.1056/NEJMoa072100.

Results of coronary bypass surgery of the arteries with extended atherosclerotic abnormalities

Y.R. Rafaeli¹ • A.N. Pankov¹ • A.L. Rodionov² • M.V. Pekarskaya²

Background: In multi-vessel atherosclerotic coronary artery disease, coronary artery bypass grafting remains the method of choice and allows for the best possible revascularization and maximal continuity of the results. Conduit functioning to a large extent depends on the coronary artery (CA) diameter and on the severity of atherosclerotic involvement and anatomic abnormalities of its walls. However, there is no consensus on what minimal diameter and extent of CA lesions could provide robust long-term results of bypass surgery. Consequently, surgical strategy for bypass grafting in diffuse coronary involvement and small vessel diameters has not been clearly defined.

Aim: To perform a comparative analysis of the bypass grafts functioning depending on CA anatomy and methods of revascularization. **Materials and methods:** The study included 98 patients, who, irrespective of their clinical condition, had a control coronary angiography (CAG) with shuntography (SHG) between 6 months to 5 years after they had undergone direct myocardial revascularization by coronary artery bypass grafting. In total, 215 anastomoses were assessed. The bypassed CAs were divided into two groups according to their diameters and into two subgroups depending on the severity of the coronary vasculature involvement. When bypassing an artery with diffuse involvement, angioplastic anastomoses were done in 52.5% of the cases. Long-term graft functioning was assessed by shuntography. **Results:** Conduit functioning after bypassing of CA >1.5 mm in

diameter and with local CA narrowing did not depend on the graft type and was 95.1% for the internal thoracic artery (ITA) grafts and 90.1% for the great saphenous vein (GSV) grafts. With diffuse lesions, these values decreased to 68.4% for ITA and 69.1% for GSV ($p < 0.05$). Long-term revascularization results for coronary arteries with a diameter of ≤ 1.5 mm were significantly lower for all types of conduits: with local stenosis, 78.6% ITA and 68.4% GSV grafts were patent, whereas in diffuse coronary bed involvement, 50 and 33.3%, respectively ($p < 0.05$). After placement of an angioplastic anastomosis to the CA with diffuse lesions, 79.3% of the ITA and 69.2% of the GSV grafts were functioning, whereas after the use of the standard technique, such were 55.6 and 40%, respectively ($p < 0.05$). **Conclusion:** Bypass grafting of CA with local lesions and > 1.5 mm in diameter, the graft type has not significant impact on its long-term functioning. In diffuse CA involvement, angioplastic anastomoses should be used.

Key words: coronary artery bypass grafting, angioplastic technique, long-term results

For citation: Rafaeli IR, Pankov AN, Rodionov AL, Pekarskaya MV. Results of coronary bypass surgery of the arteries with extended atherosclerotic abnormalities. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(7):708–15. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-708-715.

Received 24 May 2018; accepted 08 October 2018

Yonatan R. Rafaeli – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Leading Research Fellow, Department of Innovative Cardiac Surgery, Scientific and Practical Center of Interventional Cardiology¹

Andrey N. Pankov – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Innovative Cardiac Surgery, Scientific and Practical Center of Interventional Cardiology¹

Andrey L. Rodionov – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Department of Cardiovascular Surgery²

Marianna V. Pekarskaya – MD, PhD, Cardiologist, Leading Research Fellow, Department of Cardiovascular Surgery²

✉ 61/2–15 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (964) 784 07 30. E-mail: pekarskays@yandex.ru

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation

²Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.



Оригинальная статья

Особенности острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра Краснодарского края)

Татаринцева З.Г.¹ • Космачева Е.Д.^{1,2} • Рафф С.А.^{1,2} • Кручинова С.В.^{1,2} • Порханов В.А.¹

Татаринцева Зоя Геннадьевна – заведующая кардиологическим отделением¹

✉ 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, Российская Федерация.

Тел.: +7 (861) 252 85 44.

E-mail: tatarintsev_m@mail.ru

Космачева Елена Дмитриевна – д-р мед. наук, заместитель главного врача по лечебной части¹; заведующая кафедрой терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов²

Рафф Станислав Анатольевич – канд. мед. наук, заведующий кардиологическим отделением №1¹; доцент кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов²

Кручинова София Владимировна – врач-кардиолог; аспирант кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов²

Порханов Владимир Алексеевич – академик РАН, д-р мед. наук, профессор, главный врач¹

Актуальность. Ишемическая болезнь сердца – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание, тогда как фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная сердечная аритмия. **Цель** – провести сравнительный анализ коронарного субстрата по данным коронароангиографии у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) в сочетании с различными типами ФП, а также анализ изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) и уровня тропонина крови у пациентов с ОКС и ФП и у пациентов с ОКС и сохранным синусовым ритмом. **Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезни 13 244 пациентов с ОКС, внесенных в тотальный регистр ОКС по Краснодарскому краю в период с 20.11.2015 по 20.11.2017. У 1204 (9%) больных течение ОКС сопровождалось ФП (группа ОКС+ФП, n=119), у остальных 12 040 (91%) сохранялся синусовый ритм (группа ОКС+СР, n=120). **Результаты.** Уровень тропонина был статистически значимо выше у пациентов из группы ОКС+ФП по сравнению с группой ОКС+СР (p≤0,05); межгрупповые статистически значимые различия в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях по данным коронароангиографии

отсутствовали. Только 25% (p=0,1689) пациентов из группы ОКС+ФП без наличия ишемических изменений (депрессии или элевации сегмента ST) на ЭКГ не имели гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях по данным коронароангиографии. **Заключение.** ФП у пациентов с ОКС – важный фактор течения заболевания и характеризуется более высоким уровнем тропонина крови и более частым отсутствием ишемических изменений на ЭКГ по сравнению с больными ОКС с сохранным синусовым ритмом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, регистр, фибрилляция предсердий, коронароангиография, тропонин

Для цитирования: Татаринцева ЗГ, Космачева ЕД, Рафф СА, Кручинова СВ, Порханов ВА. Особенности острого коронарного синдрома в сочетании с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике (по данным регистра Краснодарского края). Альманах клинической медицины. 2018;46(7):716–24. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-716-724.

Поступила 17.07.2018;

принята к публикации 23.11.2018

¹ ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края; 350086, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России; 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4, Российская Федерация



Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – наиболее распространенное сердечно-сосудистое заболевание, а фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенная сердечная аритмия [1, 2]. ФП связана с высоким риском развития инсульта и постинсультной инвалидизации [3]. Оба заболевания имеют одинаковые факторы риска: гипертонию, сахарный диабет, апноэ во сне, ожирение и курение [4, 5].

Распространенность ИБС у пациентов с ФП составляет от 17 до 46,5% [6, 7]. В исследованиях ROCKET-AF [8] и RE-LY [9], где изучали эффективность и безопасность ривароксабана и дабигатрана в профилактике инсульта у пациентов с ФП в сравнении с варфарином, ИБС присутствовала почти у 17% пациентов с ФП.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) представляется установленным фактором риска для эпизода ФП; частота развития ФП у пациентов с ОИМ составляет от 6 до 21% [10]. У 1 из 10 пациентов с инфарктом миокарда есть документированный эпизод ФП в анамнезе. Более того, у 2 из 4 пациентов без ФП в анамнезе эта аритмия будет развиваться в момент ОИМ или после него [10]. Например, исследование, включившее 2460 пациентов с ОИМ, показало, что ИБС, при которой в атеросклеротический процесс вовлекаются предсердные ветви, выступает предиктором развития ФП в ранние сроки после ОИМ, независимо от возраста, пола, фракции выброса левого желудочка, размера левого предсердия, времени реперфузии [11].

ФП считается прогностическим фактором неблагоприятного краткосрочного и долгосрочного прогнозов у пациентов с ОИМ и ассоциирована с увеличением общей смертности [12–14]. Смертность среди пациентов с ОИМ и ФП выше, чем у пациентов без ФП [14]. Эти результаты согласуются с результатами исследования Глобального реестра острого коронарного синдрома (GRACE), в котором было отмечено, что у пациентов с впервые развившейся ФП в 3 раза повышался риск смерти во время госпитализации при остром коронарном синдроме (ОКС) по сравнению с теми, у кого не развилась ФП [15]. Пациенты с впервые развившейся ФП после ОИМ почти в 2 раза чаще имели такие госпитальные осложнения, как тяжелая острая сердечная недостаточность, и более чем в 3 раза чаще развивали кардиогенный шок [16].

У пациентов с ФП часто наблюдается боль в груди, что может сопровождаться изменениями сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ)

и повышением маркеров некроза миокарда (тропонина, креатинкиназы, креатинкиназы МВ-фракции), что, таким образом, имитирует симптомы ОКС [17]. Тахисистолия желудочков часто наблюдается у пациентов с ФП, и ST-депрессия, возникающая при этих показателях, объясняется субэндокардиальной ишемией миокарда. В исследовании G. Tsigkas и соавт. ST-депрессия наблюдалась у 38% пациентов с тахисистолической ФП, а у половины из них была ИБС по данным ангиографии [18]. Только 4% пациентов без депрессии ST во время тахисистолической ФП имели положительные неинвазивные тесты на миокардиальную ишемию и ИБС при ангиографии [19].

Тем не менее депрессия сегмента ST часто может возникать при тахисистолии даже без ИБС и не является специфической для ишемии, особенно если депрессия < 2 мм [19, 20]. В другом исследовании было показано, что повышение уровня тропонина у 15% пациентов с ФП и с симптомами ишемии миокарда имеется в отсутствие ИБС при ангиографии [21]. В ретроспективно собранной базе данных у пациентов, которым была выполнена селективная коронарная ангиография (КАГ), наличие или анамнез ФП были факторами, связанными с ИБС легкого течения [22]. Таким образом, наличие ФП без других факторов риска ИБС должно побуждать к поиску причин ФП, отличных от ИБС [23]. По данным одних авторов, у пациентов, перенесших чрескожное коронарное вмешательство, ИБС чаще выявлялась в правой коронарной артерии по сравнению с пациентами с синусовым ритмом. Значительный стеноз в проксимальном отделе правой коронарной артерии и огибающей артерии до ответвления предсердий ветви увеличивает вероятность ФП [24]. Однако ретроспективный анализ 3220 пациентов, которым была выполнена КАГ, показал, что только 43% пациентов с ИБС и ФП имели пораженную атеросклерозом правую коронарную артерию или огибающую артерию [25]. Кроме того, только у двух третей этих пациентов коронарные стенозы были локализованы до отхождения предсердных ветвей [25]. Авторы другого одноцентрового ретроспективного исследования предположили, что ИБС у пациентов с ФП ассоциируется с более высокой степенью тяжести. Кроме того, у пациентов с ФП и инфарктом миокарда наблюдалось значительно большее число больных коронарных сосудов [26].

Целью настоящего исследования был сравнительный анализ коронарного субстрата по

данным КАГ у пациентов с ОКС в сочетании с различными типами ФП, а также анализ изменений на ЭКГ и уровня тропонина крови у пациентов с ОКС и ФП в сравнении с пациентами с ОКС и синусовым ритмом.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 13 244 пациентов, поступивших в инфарктные отделения всех без исключения населенных пунктов Краснодарского края и включенных в регистр ОКС по Краснодарскому краю с 20 ноября 2015 по 20 ноября 2017 г. В каждом стационаре Краснодарского края на каждого пациента, поступившего с диагнозом ОКС, заводилась регистрационная электронная карта при помощи регистрационной электронной программы Pagus.

В регистр включались все последовательно госпитализированные больные старше 18 лет с подозрением на один из типов ОКС на момент поступления в стационар:

- ОКС с подъемом сегмента ST: ангинозная боль более 20 минут, одышка, синкопе, остановка кровообращения и др.; изменения на ЭКГ: элевация сегмента ST ≥ 1 мм по крайней мере в двух смежных отведениях или предположительно новая полная блокада левой ножки пучка Гиса;
- ОКС без подъема сегмента ST: ангинозная боль более 20 минут, нарастание класса стенокардии до III ФК; отсутствие на ЭКГ признаков ОКС с подъемом сегмента ST.

Критериями исключения служили: инфаркт миокарда, ставший осложнением чрескоронарного вмешательства или аорто-коронарного шунтирования; инфаркт миокарда 2-го типа.

Проведение исследования было одобрено Независимым этическим комитетом при ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России от 21.09.2018, протокол № 65. Участие пациента в регистре никак не влияло на его ведение в стационаре и подходы к лечению.

Из данной когорты пациентов у 1204 (9%) ОКС сопровождался ФП. Из регистра были взяты для анализа пациенты, последовательно поступившие в кардиологические отделения ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. проф. Очаповского (г. Краснодар) за период времени с 20 ноября 2015 по 20 ноября 2017 г. с диагнозом ОКС, сопровождающегося одним из типов ФП (пароксизмальной, персистирующей или постоянной). Данная группа пациентов была обозначена как группа ОКС + ФП

и составила 119 пациентов. Группа сравнения была выбрана при помощи генератора случайных чисел из пациентов, поступивших в ГБУЗ НИИ-ККБ № 1 им. проф. Очаповского с ОКС и сохранным синусовым ритмом (ОКС + СР) за тот же период времени, и составила 120 пациентов, что равноценно по количеству с исследуемой группой (см. схему исследования).

Пароксизмом ФП считался документированный электрокардиографически эпизод длительностью ≥ 30 с [27]. Анализировалось наличие гемодинамически значимого коронарного субстрата (стеноз ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$ или стеноз любой другой коронарной артерии $\geq 70\%$) по данным КАГ и уровень тропонина крови при поступлении в стационар. Оценивалось также наличие ишемических изменений на ЭКГ (депрессия или элевация сегмента ST) и взаимосвязь данных изменений с коронарным субстратом по данным КАГ.

В группе ОКС + ФП было проведено подысследование. Пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 – ОКС в сочетании с пароксизмальной формой ФП (45 пациентов) и группа 2 – ОКС в сочетании с постоянной или персистирующей ФП (74 пациента). В данном подысследовании был проведен анализ локализации стенозов в коронарных артериях в зависимости от типа ФП.

Уровень ультрачувствительного тропонина I (TI Ultra) крови измерялся на аппарате Advia Centaur CP фирмы Siemens методом иммунохемилюминесценции.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц Excel

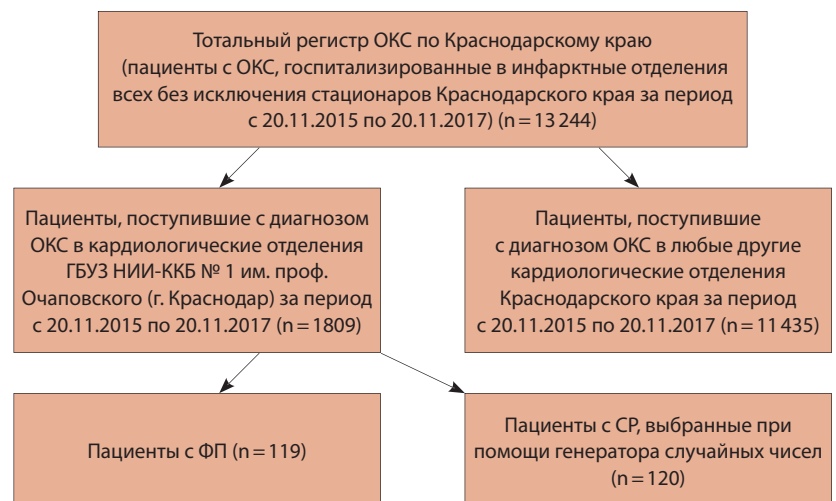


Схема исследования; ОКС – острый коронарный синдром, СР – сохранный синусовый ритм, ФП – фибрилляция предсердий



и пакета прикладных программ Statistica 10. Количественные данные представлены в виде средних величин и среднеквадратичных отклонений ($M \pm s$) или в виде медианы (Me) и квартилей ($Q1; Q3$), в случае если распределение признака отличалось от нормального. Статистическая значимость различий между группами по качественным признакам оценивалась с помощью критерия соответствия χ^2 . Для сопоставления двух групп по количественным признакам, которые не являются нормально распределенными, использовался непараметрический метод Манна – Уитни. С целью анализа таблиц сопряженности для выборок маленьких размеров использовался тест Фишера. Статистически значимыми считались различия при значениях двустороннего $p < 0,05$.

Результаты

В исследуемую группу ОКС+ФП включено 119 пациентов, среди них мужчин 88 (73,95%), женщин 31 (26,05%). Средний возраст составил $68,78 \pm 8,77$ года, максимум – 85 лет, минимум – 47 лет.

Таблица 1. Данные коронароангиографии в исследуемой и контрольной группах

Признак	Количество пациентов, %		Значение p
	ОКС + ФП ($n = 119$)	ОКС + СР ($n = 120$)	
Нет гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях	10,92	10,83	0,9822
Передняя нисходящая артерия	20,17	28,33	0,1425
Огибающая артерия или ветвь тупого края	6,72	10	0,3608
Правая коронарная артерия	19,33	13,33	0,2107
Двухсосудистое поражение	18,49	20,83	0,6495
Трехсосудистое поражение	20,17	14,17	0,2199
Другая локализация стенозов (интермедиальная ветвь, ветви 2-го порядка)	1,68	1,67	0,9952
Коронарная ангиография не выполнена	2,52	0,83	0,3093

ОКС + ФП – группа пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий;
ОКС + СР – группа пациентов с острым коронарным синдромом и сохранным синусовым ритмом

Таблица 2. Локализация гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях по данным коронароангиографии в зависимости от типа фибрилляции предсердий

Признак	Количество пациентов, %		Значение p
	пароксизмальная ($n = 45$)	постоянная / персистирующая ($n = 74$)	
Ствол левой коронарной артерии	9,09	4,05	0,2646
Проксимально			
передняя нисходящая артерия	31,8	25,67	0,4745
огибающая артерия	20,45	9,46	0,944
правая коронарная артерия	27,27	21,62	0,4868
Средний отдел			
передняя нисходящая артерия	34,09	33,78	0,9726
огибающая артерия	18,18	17,57	0,9334
правая коронарная артерия	25	22,97	0,8025
Дистальный отдел			
передняя нисходящая артерия	6,82	2,7	0,2848
огибающая артерия	9,09	5,41	0,4436
правая коронарная артерия	6,82	21,62	0,0366
Ветви 2-го порядка	29,55	21,62	0,3353
Интермедиальная ветвь	2,27	6,76	0,2853
Ветвь тупого края	11,36	17,57	0,3661

**Таблица 3.** Данные электрокардиографии в исследуемой и контрольной группах

Признак	Количество пациентов, %		Значение <i>p</i>
	ОКС + ФП (n = 119)	ОКС + СР (n = 120)	
Депрессия сегмента ST	12,61	40	< 0,0001
Элевация сегмента ST	53,78	40	0,0338
Другие изменения на электрокардиограмме*	33,61	20	0,0183

ОКС + ФП – группа пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий;
ОКС + СР – группа пациентов с острым коронарным синдромом и сохранным синусовым ритмом

* Рубцовые изменения в миокарде, инверсия зубца T, блокада правой или левой ножки пучка Гиса либо нормальная электрокардиограмма

Таблица 4. Уровень тропонина крови в исследуемой и контрольной группах

Параметр	ОКС + ФП (n = 83)	ОКС + СР (n = 89)	Значение <i>p</i>
Тропонин крови, Me (Q1; Q3), нг/мл	17,46 (0,01; 50)	8,71 (0,03; 6,71)	0,021
Количество пациентов, которым не измерялся уровень тропонина, %	30,25	25,83	0,689

ОКС + ФП – группа пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий;
ОКС + СР – группа пациентов с острым коронарным синдромом и сохранным синусовым ритмом

Таблица 5. Анализ гемодинамически значимого коронарного субстрата в зависимости от наличия ишемических изменений по данным электрокардиограммы

Результаты дополнительных методов исследования	Количество пациентов без ишемических изменений на электрокардиограмме, %		Значение <i>p</i>
	ОКС + СР (n = 24)	ОКС + ФП (n = 40)	
Отсутствие значимых стенозов коронарных артерий по данным коронарной ангиографии	41,66	25	0,1689
Уровень тропонина превышает допустимую границу нормы	16,6	42,5	0,0532

ОКС + ФП – группа пациентов с острым коронарным синдромом и фибрилляцией предсердий;
ОКС + СР – группа пациентов с острым коронарным синдромом и сохранным синусовым ритмом

В контрольную группу ОКС + СР вошли 120 пациентов, в том числе мужчин 89 (74,17%), женщин 31 (25,83%). Средний возраст – 61,39 ± 11,18 года, максимум – 87 лет, минимум – 40 лет.

Анализ коронарного субстрата по данным коронарной ангиографии

По данным КАГ не выявлено статистически значимых ($p < 0,05$) различий в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных

артериях в сравниваемых группах пациентов (табл. 1).

Нами проведено подысследование группы ОКС + ФП в зависимости от типа ФП (пароксизмальная или постоянная / персистирующая). На основании анализа коронарного субстрата по данным КАГ установлено: локализация гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях не зависит от типа ФП (табл. 2).

Интерпретация изменений на электрокардиограмме

Отсутствие ишемических изменений на ЭКГ (имели место рубцовые изменения в миокарде, инверсия зубца T, блокада правой или левой ножки пучка Гиса или ЭКГ оставалась интактной) отмечено у 40 (33,61%) пациентов из группы ОКС + ФП и только у 24 (20%) пациентов из группы ОКС + СР (табл. 3).

Результаты анализа тропонина крови

В группе ОКС + ФП уровень тропонина не измерялся у 36 (30,25%) пациентов, в группе ОКС + СР – у 31 (25,83%) пациента. Уровень тропонина крови был статистически значимо выше в группе пациентов с ОКС + ФП (табл. 4).

Проанализировав коронарный субстрат и уровень тропонина крови у когорты пациентов, не имеющих ишемических изменений на ЭКГ (отсутствие депрессии или элевации сегмента ST), мы выяснили: гемодинамически значимый коронарный субстрат отсутствовал лишь у 25% (n = 10) пациентов из группы ОКС + ФП против 41,66% (n = 10) из группы ОКС + СР, однако различие не было статистически значимым ($p = 0,1689$), что, вероятно, связано с малым количеством пациентов и требует дополнительного анализа на большей группе. Кроме того, уровень тропонина крови выше допустимых норм был у 17 (42,50%) пациентов из группы ОКС + ФП и только у 4 (16,6%) из группы ОКС + СР, но и это различие не было статистически значимым (табл. 5).

Обсуждение

Ряд авторов сообщают о том, что у пациентов с ФП и инфарктом миокарда наблюдается значительно большее число больных коронарных сосудов в сравнении с пациентами с сохранным синусовым ритмом [26]. Однако в нашем исследовании в сравниваемых группах пациентов с одинаковой частотой отсутствовали гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий по данным КАГ.



Согласно данным литературы, одной из возможных причин возникновения ФП на фоне ОКС может быть острая ишемия миокарда предсердий вследствие окклюзии коронарных артерий выше места отхождения сосудов, кровоснабжающих предсердия [17]. Мы не выявили статистически значимой разницы в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях по данным КАГ у пациентов с ОКС + ФП и ОКС + СР, как и не получили различий в локализации гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях в подгруппах в зависимости от формы ФП – пароксизмальная или постоянная / персистирующая.

У пациентов с ФП часто наблюдается боль в груди, что может сопровождаться имитацией ОКС в виде изменений сегмента ST по ишемическому типу с незначительным повышением сердечных маркеров [19]. В одном исследовании депрессия сегмента ST отмечена у 38% пациентов с тахисистолической ФП, и у половины из них было поражение коронарных артерий при ангиографии [18]. Другими авторами показано, что только у 4% пациентов без депрессии ST во время тахисистолической ФП имели место положительные неинвазивные тесты на миокардиальную ишемию и поражение коронарных артерий при ангиографии [19]. В нашем исследовании при отсутствии ишемических изменений на ЭКГ в группе ОКС + ФП в меньшем проценте случаев имел место коронарный субстрат и в большем проценте случаев уровень тропонина крови превышал допустимые границы нормы в сравнении с группой пациентов с ОКС + СР. Тем не менее заметим: анализ коронарного субстрата группы ОКС + ФП при нормальной ЭКГ требует

дополнительной оценки, так как наше исследование проводилось на малой группе пациентов.

Депрессия сегмента ST часто может возникать при тахикардии, даже без поражения коронарных артерий, и не является специфической для ишемии, особенно если депрессия составляет <2 мм [19, 20]. Было также показано, что высвобождение тропонина встречается у 15% пациентов с ФП с симптомами ишемии миокарда и отсутствием поражения коронарных артерий при ангиографии [17]. Установлено также наличие статистически значимой связи между величиной уровня сердечного тропонина и прогнозом пациентов с болью в груди [28].

И наконец отметим, что наличие ФП без других факторов риска ИБС должно побуждать к поиску причин ФП, отличных от ИБС [29].

Заключение

Фибрилляция предсердий у пациентов с ОКС – важный фактор течения заболевания и характеризуется следующими особенностями:

- более высоким уровнем тропонина крови как предиктора неблагоприятного исхода, чем при СР;
- более частым отсутствием ишемических изменений на ЭКГ, чем при СР;
- отсутствием различий в локализации гемодинамически значимых стенозов как у пациентов с ФП и с СР, так и при различных типах ФП.

Вопрос о локализации гемодинамически значимых стенозов в зависимости от отсутствия / наличия ишемических изменений на ЭКГ нуждается в дальнейшем изучении на большей группе пациентов. ☺

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyanopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Ban-zhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hamilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/eh296.
2. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
3. Голухова ЕЗ, Шумилина МВ, Кабисова АК. Ишемическое повреждение структуры мозга и когнитивные нарушения у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Креативная кардиология.* 2018;12(1):31–9. doi: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-31-39.
4. Burokienė N, Domarkienė I, Ambrozaitytė L, Uktverytė I, Meškienė R, Karčiauskaitė D, Kasiulevičius V, Šapoka V, Kučinskis V, Kučinskienė ZA. Classical rather than genetic risk factors account for high cardiovascular disease

- prevalence in Lithuania: A cross-sectional population study. *Adv Med Sci*. 2017;62(1):121–8. doi: 10.1016/j.advms.2016.08.005.
5. Abidov A, Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Santos MM, Sciammarella MG, Cohen I, Gerlach J, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):1062–70. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.076.
6. AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J*. 2002;143(6):991–1001. doi: 10.1067/mhj.2002.122875.
7. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668–78. doi: 10.1056/NEJMoa0803778.
8. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paoletti JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
10. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehn579.
11. Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, Lim HS, Abed HS, Brooks AG, Mattchoss S, Roberts-Thomson KC, Worthley MI, Chew DP, Sanders P. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):955–60. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.016.
12. Stenestrand U, Lindbäck J, Wallentin L; RIKS-HIA Registry. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation*. 2005;112(21):3225–31.
13. Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Ohman EM, White HD, Wallentin L, Granger CB. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94(7):867–73. doi: 10.1136/hrt.2007.134486.
14. Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielinski SJ, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;123(19):2094–100. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.
15. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001;141(2):190–9. doi: 10.1067/mhj.2001.112404.
16. Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, Lessard DM, Saczynski JS, Yarzebski J, Darling CE, Thabet R, Akhter MW, Floyd KC, Goldberg RJ, McManus DD. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission. *Am J Cardiol*. 2016;117(8):1213–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.012.
17. Kanjwal K, Imran N, Grubb B, Kanjwal Y. Troponin elevation in patients with various tachycardias and normal epicardial coronaries. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2008;8(3):172–4.
18. Tsigkas G, Kopsida G, Xanthopoulou I, Davlouros P, Koutsogiannis N, Makris G, Theodoropoulos K, Kassimis G, Gkizas V, Hahalis G, Alexopoulos D. Diagnostic accuracy of electrocardiographic ST-segment depression in patients with rapid atrial fibrillation for the prediction of coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(8):920–4. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.023.
19. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1909–11. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.005.
20. Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1042–7. doi: 10.1016/j.ajem.2011.06.027.
21. Matusik PT, Prior SM, Butenas S, Malecka B, Lelakowski J, Undas A. Association of cardiac troponin I with prothrombotic alterations in atrial fibrillation. *Kardiol Pol*. 2018;76(7):1106–9. doi: 10.5603/KP.2018.0134.
22. Elabbassi W, Chowdhury MA, Brano Liska, Hatala R. Clinical profile and angiographic findings among patients with atrial fibrillation presenting for selective coronary angiography. *Health (NY)*. 2014;6(1):44–50. doi: 10.4236/health.2014.61007.
23. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorennek B, Haldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2010;31(19):2369–429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
24. Shakir DK, Arafa SO. Right atrial infarction, atrial arrhythmia and inferior myocardial infarction form a missed triad: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol*. 2007;23(12):995–7. doi: 10.1016/S0828-282X(07)70864-4.
25. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2000;72(2):133–6. doi: 10.1016/S0167-5273(99)00180-1.
26. Motloch LJ, Reda S, Larbig R, Wolff A, Motloch KA, Wernly B, Granitz C, Lichtenauer M, Wolny M, Hoppe UC. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J Cardiol*. 2017;58(3):204–12. doi: 10.1016/j.hjc.2017.03.001.
27. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J*. 2009;30(24):2969–77c. doi: 10.1093/eurheartj/ehp235.
28. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J*. 2012;33(5):579–86. doi: 10.1093/eurheartj/ehr492.
29. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162(1):81–8. doi: 10.1016/j.ahj.2011.04.007.



References

- Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, Opie LH, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabaté M, Senior R, Taggart DP, van der Wall EE, Vrints CJ; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, Frank H, Funck-Brentano C, Gaemperli O, Gonzalez-Juanatey JR, Hämilos M, Hasdai D, Husted S, James SK, Kervinen K, Kolh P, Kristensen SD, Lancellotti P, Maggioni AP, Piepoli MF, Pries AR, Romeo F, Rydén L, Simoons ML, Sirnes PA, Steg PG, Timmis A, Wijns W, Windecker S, Yildirir A, Zamorano JL. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949–3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296.
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Golukhova EZ, Shumilina MV, Kabisova AK. Ischemic brain injury and cognitive impairment in patients with atrial fibrillation. *Kreativnaya Kardiologiya (Creative Cardiology)*. 2018;12(1):31–9. Russian. doi: 10.24022/1997-3187-2018-12-1-31-39.
- Burokienė N, Domarkienė I, Ambrozaitytė L, Uktverytė I, Meškienė R, Karčiauskaitė D, Kasiulevičius V, Šapoka V, Kučinskis V, Kučinskienė ZA. Classical rather than genetic risk factors account for high cardiovascular disease prevalence in Lithuania: A cross-sectional population study. *Adv Med Sci*. 2017;62(1):121–8. doi: 10.1016/j.advms.2016.08.005.
- Abidov A, Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Santos MM, Sciammarella MG, Cohen I, Gerlach J, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Prognostic implications of atrial fibrillation in patients undergoing myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(5):1062–70. doi: 10.1016/j.jacc.2004.05.076.
- AFFIRM Investigators. Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management. Baseline characteristics of patients with atrial fibrillation: the AFFIRM Study. *Am Heart J*. 2002;143(6):991–1001. doi: 10.1067/mhj.2002.122875.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, Connolly SJ; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360(7):668–78. doi: 10.1056/NEJMoa0803778.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paoletti JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2011;365(10):883–91. doi: 10.1056/NEJMoa1009638.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1139–51. doi: 10.1056/NEJMoa0905561.
- Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038–45. doi: 10.1093/eurheartj/ehz579.
- Alasady M, Abhayaratna WP, Leong DP, Lim HS, Abed HS, Brooks AG, Mattochoss S, Roberts-Thomson KC, Worthley MI, Chew DP, Sanders P. Coronary artery disease affecting the atrial branches is an independent determinant of atrial fibrillation after myocardial infarction. *Heart Rhythm*. 2011;8(7):955–60. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.02.016.
- Stenstrand U, Lindbäck J, Wallentin L; RIKS-HIA Registry. Anticoagulation therapy in atrial fibrillation in combination with acute myocardial infarction influences long-term outcome: a prospective cohort study from the Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA). *Circulation*. 2005;112(21):3225–31.
- Lopes RD, Pieper KS, Horton JR, Al-Khatib SM, Newby LK, Mehta RH, Van de Werf F, Armstrong PW, Mahaffey KW, Harrington RA, Ohman EM, White HD, Wallentin L, Granger CB. Short- and long-term outcomes following atrial fibrillation in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. *Heart*. 2008;94(7):867–73. doi: 10.1136/hrt.2007.134486.
- Jabre P, Jouven X, Adnet F, Thabut G, Bielski SJ, Weston SA, Roger VL. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;123(19):2094–100. doi: 10.1161/CIRCULATION-HA.110.990192.
- GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) Project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2001;141(2):190–9. doi: 10.1067/mhj.2001.112404.
- Kundu A, O'Day K, Shaikh AY, Lessard DM, Saczynski JS, Yarzelski J, Darling CE, Thabet R, Akhter MW, Floyd KC, Goldberg RJ, McManus DD. Relation of atrial fibrillation in acute myocardial infarction to in-hospital complications and early hospital readmission. *Am J Cardiol*. 2016;117(8):1213–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.01.012.
- Kanjwal K, Imran N, Grubb B, Kanjwal Y. Troponin elevation in patients with various tachycardias and normal epicardial coronaries. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2008;8(3):172–4.
- Tsigkas G, Kopsida G, Xanthopoulou I, Davlouros P, Koutsogiannis N, Makris G, Theodoropoulos K, Kassimis G, Gkizas V, Hahalas G, Alexopoulos D. Diagnostic accuracy of electrocardiographic ST-segment depression in patients with rapid atrial fibrillation for the prediction of coronary artery disease. *Can J Cardiol*. 2014;30(8):920–4. doi: 10.1016/j.cjca.2014.03.023.
- Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN, Stougiannos PN, Dilaveris PE, Misovoulos PI, Stefanadis CI, Kallikazaros IE. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(19):1909–11. doi: 10.1016/j.jacc.2007.08.005.
- Pradhan R, Chaudhary A, Donato AA. Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *Am J Emerg Med*. 2012;30(7):1042–7. doi: 10.1016/j.ajem.2011.06.027.
- Matusik PT, Prior SM, Butenas S, Małecka B, Lelakowski J, Undas A. Association of cardiac troponin I with prothrombotic alterations in atrial fibrillation. *Kardiologia Pol*. 2018;76(7):1106–9. doi: 10.5603/KP.2018.0134.
- Elabbassi W, Chowdhury MA, Brano Liska, Hatala R. Clinical profile and angiographic findings among patients with atrial fibrillation presenting for selective coronary angiography. *Health (NY)*. 2014;6(1):44–50. doi: 10.4236/health.2014.61007.
- European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B,



- Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2010;31(19):2369–429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
24. Shakir DK, Arafa SO. Right atrial infarction, atrial arrhythmia and inferior myocardial infarction form a missed triad: a case report and review of the literature. *Can J Cardiol.* 2007;23(12):995–7. doi: 10.1016/S0828-282X(07)70864-4.
25. Lokshyn S, Mewis C, Kuhlkamp V. Atrial fibrillation in coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2000;72(2):133–6. doi: 10.1016/S0167-5273(99)00180-1.
26. Motloch LJ, Reda S, Larbig R, Wolff A, Motloch KA, Wernly B, Granitz C, Lichtenauer M, Wolny M, Hoppe UC. Characteristics of coronary artery disease among patients with atrial fibrillation compared to patients with sinus rhythm. *Hellenic J Cardiol.* 2017;58(3):204–12. doi: 10.1016/j.hjc.2017.03.001.
27. Kirchhof P, Bax J, Blomstrom-Lundquist C, Calkins H, Camm AJ, Cappato R, Cosio F, Crijns H, Diener HC, Goette A, Israel CW, Kuck KH, Lip GY, Nattel S, Page RL, Ravens U, Schotten U, Steinbeck G, Vardas P, Waldo A, Wegscheider K, Willems S, Breithardt G. Early and comprehensive management of atrial fibrillation: executive summary of the proceedings from the 2nd AFNET-EHRA consensus conference 'research perspectives in AF'. *Eur Heart J.* 2009;30(24):2969–77c. doi: 10.1093/eurheartj/ehp235.
28. Twerenbold R, Jaffe A, Reichlin T, Reiter M, Mueller C. High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J.* 2012;33(5):579–86. doi: 10.1093/eurheartj/ehr492.
29. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, de Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;162(1):81–8. doi: 10.1016/j.ahj.2011.04.007.

Specifics of acute coronary syndrome associated with atrial fibrillation in real world clinical practice (based on the registry of the Krasnodar Region)

Z.G. Tatarintseva¹ • E.D. Kosmacheva^{1,2} • S.A. Raff^{1,2} • S.V. Kruchinova^{1,2} • V.A. Porkhanov¹

Background: Coronary heart disease is the most common cardiovascular disorder, while atrial fibrillation (AF) is the most common heart arrhythmia. **Aim:** To perform a comparative analysis of the coronary substrate assessed by coronary angiography in patients with acute coronary syndrome (ACS) in combination with various AF types, as well as to analyze abnormal electrocardiographic findings and blood troponin levels in patients with ACS and AF versus ACS patients with sinus rhythm. **Materials and methods:** We retrospectively analyzed medical files 13,244 ACS patients entered into the total ACS registry in the Krasnodar Region from 20.11.2015 to 20.11.2017. In 1204 (9%) of them ACS was associated with AF (ACS+AF group, n=119), the remaining 12040 (91%) patients had sinus rhythm (ASC+SR group, n=120). **Results:** Compared to the ACS+SR group, the troponin levels were significantly ($p \leq 0,05$) higher in the ACS+AF group. No statistically significant differences between two groups were found for localization of hemodynamically significant coronary stenoses at coronary angiography. Only

25.0% ($p=0.1689$) of patients with ACS+AF without ischemic electrocardiographic changes (ST depression or elevation) had no hemodynamically significant coronary stenoses at coronary angiography. **Conclusion:** AF in ACS patients is an important factor in the course of the disease and is characterized by higher blood troponin levels and significantly more frequent absence of ischemia-related electrocardiographic changes, compared to the ACS patients with sinus rhythm.

Key words: acute coronary syndrome, registry, atrial fibrillation, coronary angiography, troponin

For citation: Tatarintseva ZG, Kosmacheva ED, Raff SA, Kruchinova SV, Porkhanov VA. Specifics of acute coronary syndrome associated with atrial fibrillation in real world clinical practice (based on the registry of the Krasnodar Region). *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(7):716–24. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-716-724.

Received 17 July 2018; accepted 23 November 2018

Zoya G. Tatarintseva – MD, Head of the Cardiology Department¹

✉ 167 1st May ul., Krasnodar, 350086, Russian Federation. Tel.: +7 (861) 252 85 44. E-mail: tatarintsev_m@mail.ru

Elena D. Kosmacheva – MD, PhD, Deputy Chief Physician¹; Head of the Chair of Therapy No 1, Postgraduate Training Faculty²

Stanislav A. Raff – MD, PhD, Chief of the Cardiology Unit No 1¹; Associate Professor, Chair of Therapy No 1, Postgraduate Training Faculty²

Sofiya V. Kruchinova – MD, Cardiologist¹; Postgraduate Student, Chair of Therapy No 1, Postgraduate Training Faculty²

Vladimir A. Porkhanov – Member of Russian Academy of Sciences, MD, PhD, Professor, Chief Physician¹

¹Scientific Research Institute – S.V. Ochapovsky Regional Clinic Hospital No 1; 167 1st May ul., Krasnodar, 350086, Russian Federation

²Kuban State Medical University; 4 Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russian Federation

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflicts of interest.



Оригинальная статья

Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике стриктур тонкой и толстой кишки при болезни Крона. Лучевая семиотика, оценка активности воспалительного процесса

Дуброва С.Э.¹ • Сташук Г.А.¹ • Никитина Н.В.¹ • Богомазов Ю.К.¹

Дуброва Софья Эриковна – канд. мед. наук, врач-рентгенолог отделения компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии рентгенологического отдела¹

✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация.
Тел.: +7 (495) 681 66 42.

E-mail: dubrova.sofya@gmail.com

Сташук Галина Александровна – д-р мед. наук, заведующая вторым рентгенологическим отделением рентгенологического отдела¹

Никитина Наталья Васильевна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии¹

Богомазов Юрий Константинович – канд. мед. наук, врач-колопроктолог отделения абдоминальной хирургии¹

Актуальность. Болезнь Крона характеризуется непрерывным тяжелым течением, у половины пациентов сопровождается формированием стриктур, которые трудно поддаются лечению и приводят к значительному снижению качества жизни. Трудности дифференциации воспалительных и фиброзно-стенозных стриктур, противоположные подходы к их лечению у пациентов с болезнью Крона указывают на необходимость точной диагностики и систематизации лучевой семиотики стриктур. **Цель** – предложить лучевую семиотику стриктур тонкой и толстой кишки по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). **Материал и методы.** Выполнены МСКТ и МРТ 40 пациентам со стенозирующей формой болезни Крона. **Результаты.** Лучевые признаки стриктур подразделены на две основные группы – кишечные и внекишечные, систематизированы по 9 критериям: характеру развития, этиологии, количеству, степени активности воспалительного процесса, длине, форме, локализации, наличию кишечной непроходимости, наличию других осложнений. Активность воспалительного процесса в стенке кишки оценивали при постконтрастном исследовании: активный воспалительный процесс – на артериальной фазе (25-й секунде с момента введения контрастного вещества), хронический – на отсроченной фазе (на 10-й минуте). Данные МРТ коррелировались с данными МСКТ. На доконтрастном этапе МРТ давало лучшее представление о ширине просвета кишки, МСКТ была предпочтительней в выявлении жировой инфильтрации стенки кишки. Постконтрастные МСКТ и МРТ были диагностически равнозначны:

наиболее показательными в выявлении активного воспалительного процесса были диффузионно-взвешенные изображения при МРТ, артериальная фаза МСКТ и МРТ; для хронического воспаления, фиброза стенки – отсроченная фаза (на 10-й минуте) МСКТ и МРТ. Оба метода (МСКТ и МРТ) не позволяли разграничить подслизистый и мышечный слои стенки кишки. В стенке стриктур кишки отмечалось смешанное воспаление: хроническое воспаление преобладало в среднем, наиболее протяженном отрезке стриктуры и при динамическом наблюдении оставалось стабильным, активное воспаление наблюдалось в краевых отделах стриктуры, которые при исследовании в динамике оказались наиболее подверженными изменениям. **Заключение.** На основании набора определенных признаков лучевой визуализации предложен реестр оценки стриктур с направленным изучением активности воспалительного процесса.

Ключевые слова: болезнь Крона, стриктуры кишки, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография

Для цитирования: Дуброва СЭ, Сташук ГА, Никитина НВ, Богомазов ЮК. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике стриктур тонкой и толстой кишки при болезни Крона. Лучевая семиотика, оценка активности воспалительного процесса. Альманах клинической медицины. 2018;46(7):725–33. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-725-733.

Поступила 08.10.2018;
принята к публикации 20.11.2018

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

Блезнь Крона входит в группу неспецифических воспалительных заболеваний кишечника и трудно поддается лечению [1]. У 30–50% пациентов с болезнью Крона формируются рубцово-воспалительные стриктуры, возникающие при любой длительности течения заболевания [2]. Стриктуры подразделяют на фиброзные, воспалительные и смешанные, а также с развитием кишечной непроходимости [3, 4]. Определение типа стриктуры важно для выбора тактики лечения: хирургическое вмешательство применяется при фиброзных стриктурах, выжидательная тактика – при воспалительных [5].

Вследствие недостаточной эффективности медикаментозной терапии, в том числе новых лекарственных средств, частота развития стенозов тонкой кишки уже на ранних этапах болезни Крона существенно не снижается, и 60% пациентов требуется хирургическое лечение. При этом частота рецидива стеноза в зоне операции составляет до 50% [6]. Таким образом, значительное число пациентов подвергается нескольким операциям, что приводит к риску развития синдрома короткой кишки. Однако в ряде случаев развития полной тонкокишечной непроходимости не наблюдается, что позволяет выбрать наблюдательную тактику ведения больных [7].

Выявление и мониторинг дооперационных и послеоперационных стриктур проводятся при помощи двух основных диагностических методов – мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Каждая из методик имеет свои преимущества и ограничения [8].

Трудности дифференциации воспалительных и фиброзно-стенозных стриктур, противоположные подходы к их лечению у пациентов с болезнью Крона указывают на необходимость точной диагностики и систематизации лучевой семиотики стриктур [9].

Цель – выявить стриктуры тонкой кишки и изучить характер контрастирования кишечной стенки в стриктуре в зависимости от активности воспалительного процесса при помощи МСКТ и МРТ с динамическим контрастным усилением.

Материал и методы

В период с 2015 по 2017 г. обследованы 40 пациентов (18 мужчин и 22 женщины, средний возраст – 39 лет) с болезнью Крона, стриктурирующая форма: у 21 больного диагноз был ранее установлен, у 17 заболевание было первично выявленным, 2 пациента были с подозрением на болезнь Крона. Восемнадцать пациентов наблюдались

в динамике, с выполненными от 2 до 8 компьютерно-томографических исследований и до 2 магнитно-резонансных исследований; общее количество выполненных исследований составило 78 и 17 соответственно. Двадцать девять пациентов были прооперированы (13 в нашем учреждении, 16 в сторонних организациях), из них 6 неоднократно.

На первом диагностическом этапе все пациенты предварительно подвергались колоноскопии, рентгенографии пассажа бария по тонкой кишке, ультразвуковому исследованию органов брюшной полости и забрюшинного пространства; на втором этапе проводилась МСКТ (всем пациентам) и дополнительно МРТ (17 пациентам) тонкой и толстой кишки. Требовалась обязательная специальная предварительная подготовка кишечника (как для колоноскопии).

МСКТ выполняли на мультиспиральных компьютерных томографах Brilliance CT и ICT производства компании Philips Medical Systems в условиях заполнения кишки водой: поэтапно – тонкой кишки, ретроградного – толстой кишки. МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе GE Optima MR450w GEM 1,5 Тл с использованием методики диффузно-взвешенного изображения (ДВИ). Для МРТ применяли поэтапное заполнение тонкой кишки 2% раствором маннитола. Всем пациентам при МСКТ и МРТ выполнялось болюсное внутривенное введение контрастного вещества с последующим трехфазным постконтрастным протоколом сканирования. Обязательным условием было отсроченное сканирование (отсроченная фаза) на 10-й минуте с момента введения контрастного вещества. При МСКТ 5 пациентам с подозрением на наличие внутренних свищей и межкишечных абсцессов исследование дополнялось повторным сканированием после перорального контрастирования просвета кишки водорастворимым контрастным веществом. Нежелательных явлений в ходе проведения исследования отмечено не было.

Активность и протяженность воспалительного процесса оценивали по МСКТ с контрастным усилением, МРТ с ДВИ и контрастным усилением, результаты сопоставляли с данными хирургического лечения (13 пациентов, прооперированных в нашем учреждении) и динамического наблюдения при терапевтическом лечении (27 пациентов, оперированных ранее и неоперированных).

Протокол и проведение исследования одобрены независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (протокол заседания № 9 от 17 ноября 2016 г.).



Специальные методы статистического анализа данных не применялись.

Результаты и обсуждение

Продолжительность болезни Крона на момент выявления стриктур варьировала от 2 месяцев до 37 лет, в среднем составила более 6 лет.

Критерии оценки стриктур тонкой и толстой кишки Стриктуры оценивались по 9 критериям:

1) характеру развития: первичные (38 пациентов) и вторичные (в зоне анастомоза) (2 пациента);

2) этиологии: доброкачественные (воспалительные) (38 пациентов) и злокачественные (опухолевые) (2 пациента);

3) количеству: одиночные (26 пациентов) и множественные (две и более) (14 пациентов);

4) степени активности процесса [10]: высокая – активный воспалительный процесс (36 стриктур), низкая – хронический воспалительный процесс (32 стриктуры), сочетание процессов – смешанное воспаление (32 стриктуры);

5) длине: длина стриктур варьировала от 2–3 до 20–30 см. Короткие (протяженностью менее 4 см) отмечены у 9 пациентов, длинные (протяженностью 4 см и более) – у 31 пациента.

Сочетание коротких и длинных стриктур наблюдалось у 6 пациентов;

6) форме: симметричные (с циркулярным симметричным утолщением стенок кишки) (38 пациентов), асимметричные (с асимметричным утолщением стенок кишки) (2 пациента);

7) локализации: в двенадцатиперстной кишке – 1, в тощей кишке – 5, в подвздошной кишке – 30, в толстой кишке – 6 стриктур;

8) наличию кишечной непроходимости: с проксимальной дилатацией кишки у 36 пациентов, кишечной непроходимостью у 2, с токсической дилатацией у 2 (в подвздошной кишке – у 1, в тощей – у 1);

9) наличию других осложнений (свищей, межкишечных абсцессов, инфильтратов): диагностированы у 15 пациентов.

В группе пациентов с множественными стриктурами (14 человек) преобладала локализация в подвздошной кишке (13 стриктур), сочетание локализаций отмечалось у 5 пациентов: в подвздошной и тощей кишке (2 пациента), в подвздошной и толстой кишке (2 пациента), в подвздошной кишке и в зоне анастомоза (1 пациент). Стриктуры кишки сочетались со свищами у 13 пациентов (внутренние – у 10, наружные – у 7, сочетание внутренних и наружных свищей – у 4), межкишечными

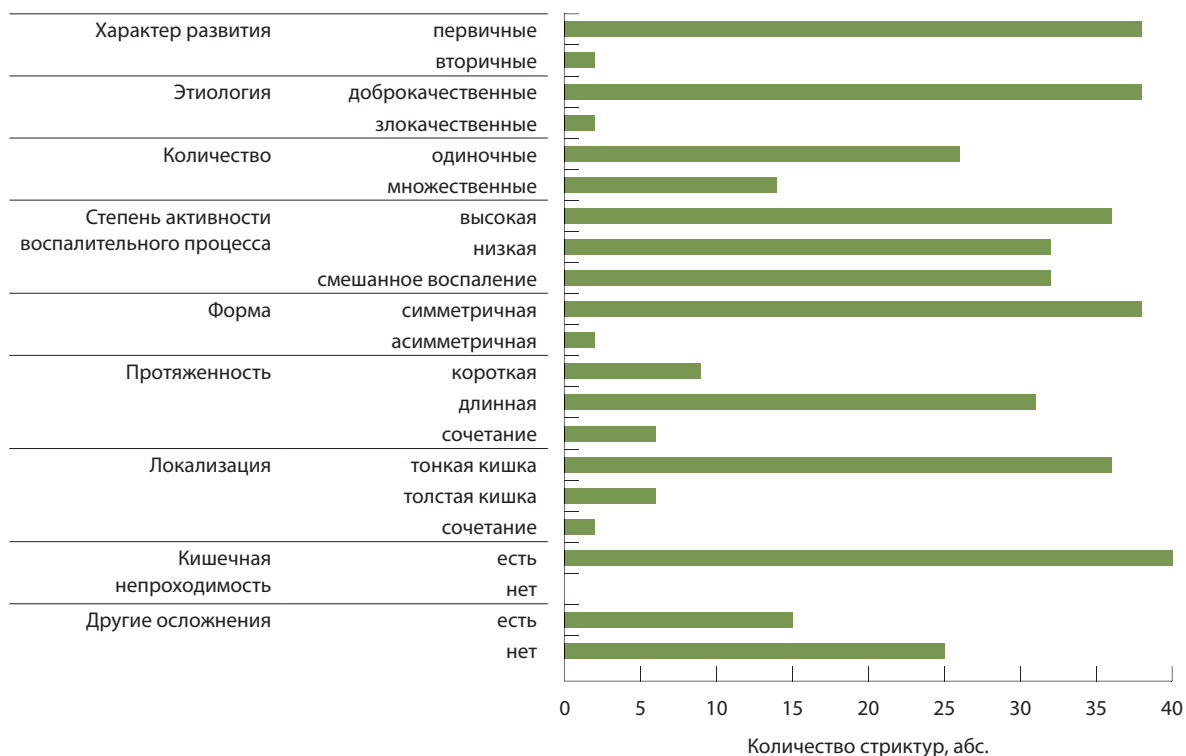


Рис. 1. Систематизация стриктур тонкой и толстой кишки по 9 критериям



Рис. 2. Мультиспиральная компьютерная томография, артериальная фаза, корональная реконструкция. Стойкое сужение просвета кишки более 5 мм (стрелка). Престенотическое расширение проксимальных отделов кишки (звездочка)



Рис. 3. Магнитно-резонансная томография, артериальная фаза, T1-взвешенное изображение, корональная плоскость. Изменение анатомического положения петли подвздошной кишки (скобка). Слоистость и утолщение стенки кишки более 8 мм (стрелка). Симптом «расчески», уплотнение брыжеечного края подвздошной кишки (звездочка)

абсцессами – у 7, инфильтратами – у 6. Все полученные данные классифицированы по 9 критериям и отражены на гистограмме (рис. 1).

Диагностические признаки стриктур и критерии активности воспалительного процесса
 Большинство авторов перечисляют выявленные изменения единым списком [2, 4–6]. Для удобства интерпретации мы подразделили все диагностические признаки на две основные группы: кишечные и внекишечные.

При анализе кишечных проявлений оценивались следующие параметры:

- толщина стенки кишки;
- характер контрастирования стенки кишки;
- наличие эффекта «плюс» или «минус» ткань (щелевидных язв или полипов);
- ширина просвета кишки (стойкое сужение, престенотическое расширение, псевдодивертикулы стенки);
- изменение анатомии положения петель тонкой и сегментов толстой кишки.

В группе внекишечных проявлений определяли следующие признаки:

- брыжеечный край тонкой кишки, брыжеечный край и окружающую клетчатку соответствующих сегментов толстой кишки – наличие или отсутствие гипervasкуляризации или инфильтрации брыжеечного края или окружающей клетчатки кишки;
- регионарные лимфатические узлы (количество и размеры);
- жидкость в брюшной полости и в малом тазу – «плюс» или «минус»;
- наличие осложнений (инфильтратов, абсцессов, свищей) – «плюс» или «минус».

Основные МСКТ и МРТ находки совпадали с данными литературы [5, 7, 8]. Общим диагностическим ключом стриктур было стойкое сужение просвета кишки более 80% (относительно просвета неизмененного участка кишки), симметричное циркулярное утолщение стенки более 8 мм (в среднем 13–14 мм), престенотическое расширение проксимальных отделов кишки. Мы отметили еще один важный признак – изменение анатомического положения сегмента кишки (рис. 2, 3).

В оценке постконтрастного исследования большинство авторов признает наиболее показательной в выявлении активного воспалительного процесса раннюю венозную фазу (сканирование на 35-й секунде с момента введения контрастного вещества), рекомендуя использовать ее как единственную постконтрастную фазу [10]. В нашем



исследовании наиболее показательной, контрастной и менее субъективной была артериальная фаза внутривенного болюсного контрастного усиления (сканирование на 25-й секунде), позволяющая оценить «слоистость» стенки кишки (см. рис. 3). Для выявления фиброза стенки кишки мы использовали отсроченную фазу (сканирование на 10-й минуте) – она демонстрирует отсроченное накопление контраста стенкой кишки.

Характер накопления контрастного вещества стенкой кишки оценивали в артериальную фазу сканирования путем сопоставления показателей плотности слизистого слоя кишки и просвета артериального сосуда при компьютерной томографии и интенсивности магнитно-резонансного сигнала при МРТ, а соответствующие показатели подслизистого и мышечного слоев сопоставляли с показателями поясничной мышцы. В результате отмечено соотношение 1:1 или 1:1,5, то есть плотность и интенсивность магнитно-резонансного сигнала от слизистой кишки были сопоставимы или в 1,5 раза ниже, чем в просвете сосуда, а аналогичные показатели подслизистого и мышечного слоев были сопоставимы с таковыми поясничной мышцы – 1:1 (рис. 4).

При МСКТ кишечные проявления активного воспалительного процесса оценивали в артериальную фазу постконтрастного внутривенного усиления. Они характеризовались утолщением и паттерном «слоистости» кишечной стенки, с гиперваскуляризацией слизистого слоя, с низкими показателями плотности подслизистого и мышечного слоев стенки кишки, с формированием симптома «мишени» (рис. 5); наличием щелевидных язв, имеющих вид линейных гиперваскулярных структур в толще измененной стенки кишки и направленных перпендикулярно слоям стенки, в виде «глубокой складки» (рис. 6).

Отмечены такие внекишечные проявления, как гиперваскуляризация брыжеечного края и окружающей клетчатки соответствующих участков тонкой и толстой кишки с поперечной исчерченностью – симптом «расчески», уплотнение клетчатки брыжеечного края кишки (см. рис. 3), увеличение и множественность регионарных лимфатических узлов, жидкость в брюшной полости, малом тазу.

Признаками хронического воспалительного процесса были: при нативном исследовании – жировая инфильтрация стенки, низкая контрастность слоев стенки кишки в артериальную фазу контрастного усиления, с преимущественно трансмуральным повышением плотности/интенсивности магнитно-резонансного сигнала,



Рис. 4. Мультиспиральная компьютерная томография, артериальная фаза. Показатели плотности слизистого слоя подвздошной кишки сопоставимы с показателями плотности общей подвздошной артерии (стрелки), подслизистого и мышечного слоев – с показателями плотности подвздошной мышцы (звездочки)

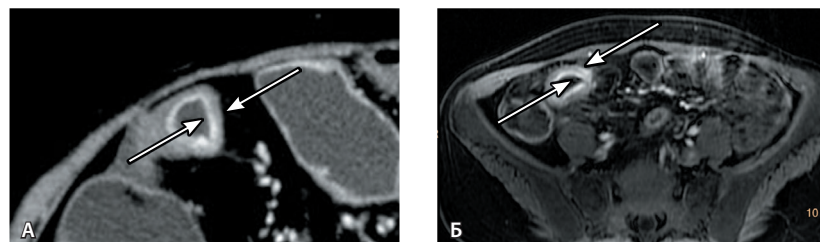


Рис. 5. Слоистое усиление и высокая контрастность (стратификация) внутри утолщенной стенки подвздошной кишки с образованием двух непрерывных утолщенных слоев – симптом «мишени» (стрелки), по данным мультиспиральной компьютерной томографии (А) и магнитно-резонансной томографии (Б), артериальная фаза

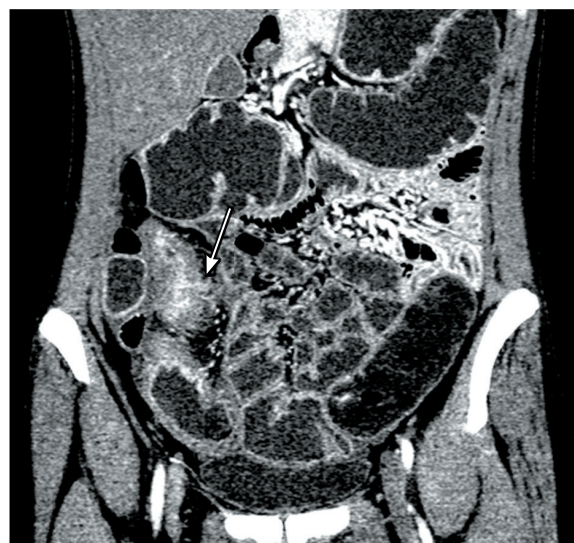


Рис. 6. Мультиспиральная компьютерная томография, артериальная фаза, реконструкция в коронарной плоскости. Щелевидная язва в стенке подвздошной кишки (стрелка)



Рис. 7. Мультиспиральная компьютерная томография, артериальная фаза, реконструкция в сагиттальной плоскости. Гомогенное трансмуральное повышение плотности всех слоев стенки кишки (стрелка). Престенотическое расширение просвета кишки (звездочка)



Рис. 8. Магнитно-резонансная томография, отсроченная фаза контрастирования на 10-й минуте, корональная плоскость. Стриктура тощей кишки. Гомогенное трансмуральное повышение магнитно-резонансного сигнала (стрелка). Магнитно-резонансный сигнал от стенки кишки выше такового от мышечных пучков (звездочки)

подчеркнутостью слизистого слоя стенки кишки (рис. 7), отсроченным накоплением контрастного вещества стенкой кишки/повышением интенсивности магнитно-резонансного сигнала на

10-й минуте с момента введения контрастного вещества (рис. 8), с повышением показателей плотности стенки кишки в зоне стриктуры при компьютерной томографии на 20 единиц Хаунсфилда в сравнении с показателями плотности большой поясничной мышцы; наличие псевдополипов стенки кишки (рис. 9).



Рис. 9. Мультиспиральная компьютерная томография. Псевдополип стенки подвздошной кишки (стрелка)

Сопоставление результатов лучевых исследований
Данные МРТ коррелировались с таковыми МСКТ. Очевидными преимуществами метода, благодаря высокой тканевой разрешающей способности, были: возможность уже на доконтрастном этапе на T2-ВИ проследить просвет и оценить ширину просвета кишки в зоне сужения, что было сложным при МСКТ; в артериальную фазу – высокая контрастность слоев и высокий магнитно-резонансный сигнал от кишечной стенки при активном воспалительном процессе; при отсроченном постконтрастном сканировании – сохранение стратификации стенки кишки. Внекишечным проявлением было диффузное изменение магнитно-резонансного сигнала от жировой клетчатки брыжеечного края кишки в виде «ползущего жира». Хронический, фибростенотический процесс характеризовался более низким



магнитно-резонансным сигналом при T2-ВИ на доконтрастном этапе, более гомогенным паттерном усиления кишечной стенки при постконтрастном исследовании вследствие структурных изменений (отложения коллагена и разрастания гладкомышечных волокон), равномерным трансмуральным характером накопления контрастного вещества в отсроченную фазу (рис. 10).

Применение МРТ с ДВИ при активном воспалительном процессе в стенке кишки демонстрировало интенсивный магнитно-резонансный сигнал при высоком факторе диффузии ($b1000$) и ограничение диффузии на картах измеряемого коэффициента диффузии. При хроническом воспалительном процессе магнитно-резонансный сигнал и коэффициент диффузии были более низкими за счет более низкого содержания воды в составе тканей при фиброзе.

Во всех случаях применения МРТ с ДВИ в стриктурах отмечалась неравномерная инверсия магнитно-резонансного сигнала от слоев стенки кишки при высоком факторе диффузии ($b1000$) и на картах измеряемого коэффициента диффузии, с чередованием участков различной интенсивности магнитно-резонансного сигнала от слоев стенки, что свидетельствовало о наличии как активного, так и хронического воспаления в стенке кишки (рис. 11).

Таким образом, на доконтрастном этапе МРТ давала лучшее представление о ширине просвета кишки; постконтрастные МСКТ и МРТ были диагностически равнозначны. Наиболее диагностически эффективными оказались: в выявлении

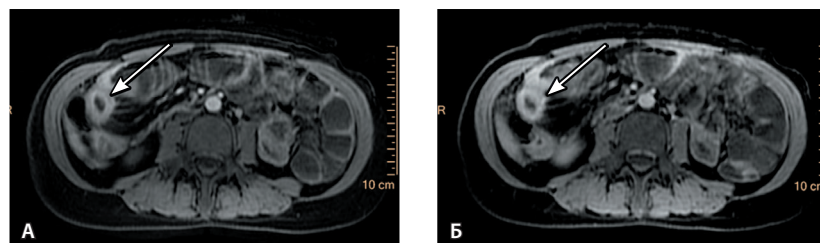


Рис. 10. Стриктура подвздошной кишки. Магнитно-резонансная томография: **А** – артериальная фаза. Негомогенная структура, умеренное повышение магнитно-резонансного сигнала стенкой кишки (стрелка); **Б** – отсроченное сканирование на 10-й минуте. Гомогенное трансмуральное повышение магнитно-резонансного сигнала от слоев стенки кишки (стрелка)

жировой инфильтрации стенки кишки – бесконтрастное компьютерное томографическое исследование; активного воспалительного процесса – ДВИ при МРТ, артериальная фаза МСКТ и МРТ; для хронического воспаления, фиброза – отсроченная фаза МСКТ и МРТ на 10-й минуте.

Оба метода (МСКТ и МРТ) после внутривенного контрастного усиления четко визуализировали слизистый слой и не позволяли разграничить подслизистый и мышечный слои стенки кишки, которые имели вид единого утолщенного слоя. Как показало динамическое наблюдение 18 пациентов, при наличии фиброза (15 человек) толщина стенки кишки в участках стриктуры не менялась, но протяженность стриктуры увеличилась у 14 пациентов вследствие развития воспалительного процесса в проксимальных отделах кишки вблизи стриктуры и оставалась неизменной

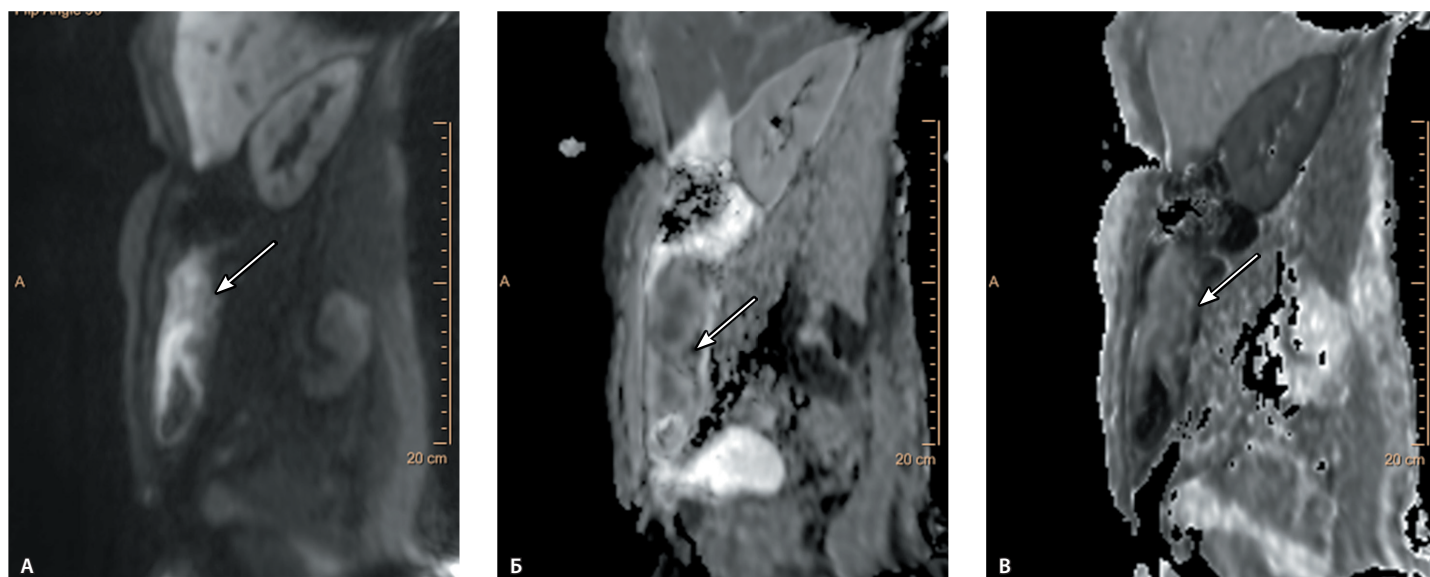


Рис. 11. Стриктура подвздошной кишки. Магнитно-резонансная томография с диффузно-взвешенным изображением: **А** – b -фактор 1000, **Б** и **В** – карты измеряемого коэффициента диффузии. Неравномерная инверсия магнитно-резонансного сигнала от разных участков стенки кишки (стрелки)



только у 1 пациента. У 3 больных отмечалась положительная динамика с регрессом активности воспалительного процесса.

Степень активности воспалительного процесса в стенке большинства стриктур была смешанной, с чередованием участков активного и хронического воспаления. Хроническое воспаление преобладало в среднем, наиболее протяженном отрезке стриктуры, а активное воспаление – в краевых отделах, с большей выраженностью процесса в проксимальных отделах стриктуры, на границе с престенотическим расширением.

По нашим наблюдениям, стриктуры у пациентов формировались достаточно быстро (от 2 до 6 месяцев) и вне зависимости от длительности болезни Крона. Если стриктуры возникали, то в дальнейшем они только прогрессировали, с увеличением протяженности и степени сужения просвета кишки из-за потери эластичности стенки. При наблюдении в динамике установлено: толщина стенки кишки варьировала на уровне активного воспалительного процесса (в краевых отделах стриктуры) и не менялась в зоне

хронического воспаления (в среднем отрезке стриктуры) за счет фиброза стенки.

Заключение

Даны четкие МСКТ и МРТ характеристики стриктур кишки при стенозирующей форме болезни Крона. Выявленные признаки систематизированы по 9 основным критериям, подразделены на две основные группы: с кишечными и внекишечными проявлениями. Предложен реестр оценки стриктур в зависимости от выявленных признаков, с направленным изучением активности воспалительного процесса. Степень достоверности заключений возрастает при наличии большего количества признаков. Тем не менее дифференциация воспалительных и фиброзных стриктур остается наиболее сложным шагом в диагностике, так как пока нет достоверных данных о возможности количественного определения воспаления или фиброза при диагностированных стриктурах. Следовательно, необходимо разрабатывать альтернативные подходы с использованием методов лучевой диагностики для выявления маркеров фиброза кишечника. ©

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

Литература

1. Столярова ТА, Горгун ЮВ. Воспалительные заболевания кишечника: современное состояние проблемы. *Здравоохранение*. 2017;(5):65–74.
2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
3. Paine E, Shen B. Endoscopic therapy in inflammatory bowel diseases (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2013;78(6):819–35. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.023.
4. Lenze F, Wessling J, Bremer J, Ullerich H, Spieker T, Weckesser M, Gonschorrek S, Kallengiesser K, Rijcken E, Heidemann J, Luegering A, Schober O, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: prospective comparison of 18F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2252–60. doi: 10.1002/ibd.22930.
5. Bettenworth D, Nowacki TM, Cordes F, Buerke B, Lenze F. Assessment of structuring Crohn's disease: Current clinical practice and future avenues. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1008–16. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1008.
6. Хатьков ИЕ, Парфенов АИ, Князев ОВ, Михайлянц ГС, Атрощенко АО, Ручкина ИН. Воспалительные заболевания кишечника в практике терапевта и хирурга. М.: ВИТА-ПРЕСС; 2017. 119 с.
7. Chang CW, Wong JM, Tung CC, Shih IL, Wang HY, Wei SC. Intestinal stricture in Crohn's disease. *Intest Res*. 2015;13(1):19–26. doi: 10.5217/ir.2015.13.1.19.
8. Quencer KB, Nimkin K, Mino-Kenudson M, Gee MS. Detecting active inflammation and fibrosis in pediatric Crohn's disease: prospective evaluation of MR-E and CT-E. *Abdom Imaging*. 2013;38(4):705–13. doi: 10.1007/s00261-013-9981-z.
9. Fiorino G, Bonifacio C, Malesci A, Balzarini L, Danese S. MRI in Crohn's disease – current and future clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(1):23–31. doi: 10.1038/nrgastro.2011.214.
10. Paquet N, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, Heverhagen JT, Patak MA. Crohn's disease activity: abdominal computed tomography histopathology correlation. *Eur J Radiol Open*. 2016;3:74–8. doi: 10.1016/j.ejro.2016.03.001.

References

1. Stolyarova TA, Gorgun YuV. Inflammatory bowel diseases: current state of problem. *Healthcare (Minsk)*. 2017;(5):65–74. Russian.
2. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Dis Mon*. 2018;64(2):20–57. doi: 10.1016/j.disamonth.2017.07.001.
3. Paine E, Shen B. Endoscopic therapy in inflammatory bowel diseases (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2013;78(6):819–35. doi: 10.1016/j.gie.2013.08.023.
4. Lenze F, Wessling J, Bremer J, Ullerich H, Spieker T, Weckesser M, Gonschorrek S, Kallengiesser K, Rijcken E, Heidemann J, Luegering A, Schober O, Domschke W, Kucharzik T, Maaser C. Detection and differentiation of inflammatory versus fibromatous Crohn's disease strictures: prospective comparison of 18F-FDG-PET/CT, MR-enteroclysis, and transabdominal ultrasound versus endoscopic/histologic evaluation. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18(12):2252–60. doi: 10.1002/ibd.22930.
5. Bettenworth D, Nowacki TM, Cordes F, Buerke B, Lenze F. Assessment of structuring Crohn's disease: Current clinical practice and future avenues. *World J Gastroenterol*. 2016;22(3):1008–16. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1008.
6. Khat'kov IE, Parfenov AI, Knyazev OV, Mikhaylyants GS, Atroshchenko AO, Ruchkina IN. Inflammatory bowel disease in the practice of an internist and a surgeon. Moscow: VITA-PRESS; 2017. 119 p. Russian.



7. Chang CW, Wong JM, Tung CC, Shih IL, Wang HY, Wei SC. Intestinal stricture in Crohn's disease. *Intest Res.* 2015;13(1):19–26. doi: 10.5217/ir.2015.13.1.19.
8. Quencer KB, Nimkin K, Mino-Kenudson M, Gee MS. Detecting active inflammation and fibrosis in pediatric Crohn's disease: prospective evaluation of MR-E and CT-E. *Abdom Imaging.* 2013;38(4):705–13. doi: 10.1007/s00261-013-9981-z.
9. Fiorino G, Bonifacio C, Malesci A, Balzarini L, Danese S. MRI in Crohn's disease – current and future clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(1):23–31. doi: 10.1038/nrgastro.2011.214.
10. Paquet N, Glickman JN, Erturk SM, Ros PR, Heverhagen JT, Patak MA. Crohn's disease activity: abdominal computed tomography histopathology correlation. *Eur J Radiol Open.* 2016;3:74–8. doi: 10.1016/j.ejro.2016.03.001.

Computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of the small and large intestine strictures in Crohn's disease. Radiological semiotics and assessment of the inflammation activity

S.E. Dubrova¹ • G.A. Stashuk¹ • N.V. Nikitina¹ • Yu.K. Bogomazov¹

Rationale: Crohn's disease is characterized by continuous severe course, and in a half of the patients is associated with formation of strictures that are difficult to treat and significantly decrease quality of life. Difficulties during the differentiation between inflammation-related and fibrostenotic strictures and divergent approaches to their treatment in patients with Crohn's disease indicate the need in precise diagnostics and systematization of the radiological semiotics of strictures. **Aim:** To propose radiological semiotics of the small and large intestine strictures based on the results of multi-axial computed tomography (MACT) and magnetic resonance imaging (MRI). **Materials and methods:** MACT and MRI visualization was performed in 40 patients with a stenotic type of Crohn's disease. **Results:** The radiological signs of the strictures were classified into two main groups: intestinal and extra-intestinal. They were systematized according to nine criteria, such as character of formation, etiology, number, inflammation grade, extension, shape, and location, presence of ileus and presence of other complications. The inflammation activity in the intestinal wall was evaluated during the post-contrast assessment: active inflammation in the arterial phase (at 25 seconds after administration of the contrast agent), chronic inflammation in the delayed phase (at 10 minutes). The MRI results were cross-checked with those of MACT. At the pre-contrast stage, MRI was more informative as per the width of the intestinal lumen, whereas MACT was preferential in the diagnosis of fat infiltration of the intestinal wall. Post-contrast MACT and MRI were diagnostically equivalent. The most indicative

for active inflammation were diffuse weighed MRI images, arterial phase MACT and MRI, whereas chronic inflammation and wall fibrosis were better diagnosed at the delayed phase (at 10 minutes) of MACT and MRI. Both methods (MACT and MRI) could not differentiate between the submucous and muscular layers of the intestinal wall. Mixed type of inflammation was seen in the walls of intestinal strictures: chronic inflammation dominated in the intermediate, most extensive part of a stricture and remained stable during the dynamic follow-up, whereas active inflammation was found in the marginal parts of the strictures, which were most susceptible to changes during the follow-up. **Conclusion:** Based on a set of certain signs obtained by radiological visualization, we propose a registry for stricture assessment based on evaluation of the inflammation activity.

Key words: Crohn's disease, intestinal stricture, computed tomography, magnetic resonance imaging

For citation: Dubrova SE, Stashuk GA, Nikitina NV, Bogomazov YuK. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of the small and large intestine strictures in Crohn's disease. Radiological semiotics and assessment of the inflammation activity. *Almanac of Clinical Medicine.* 2018;46(7):725–33. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-7-725-733.

Received 08 October 2018;
accepted 20 November 2018

Sofya E. Dubrova – MD, PhD, Radiologist, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging Unit, Department of Radiology¹
✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 681 66 42.
E-mail: dubrova.sofya@gmail.com

Galina A. Stashuk – MD, PhD, Chief of the 2nd Radiology Unit, Department of Radiology¹

Natalia V. Nikitina – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Gastroenterology and Hepatology¹

Yuriy K. Bogomazov – MD, PhD, Coloproctologist, Department of Abdominal Surgery¹

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation



Журнал
«Альманах клинической медицины»
доступен на сайте:

almclinmed.ru

План выпусков на 2019 год

Том 47. № 1. Тема номера: **клиническая генетика, орфанные заболевания**

Том 47. № 2. Тема номера: **анестезиология и реаниматология**

Том 47. № 3. Тема номера: **эндокринология**

Том 47. № 4. Тема номера: **сердечно-сосудистая хирургия**

Том 47. № 5. Тема номера: **ревматология**

Том 47. № 6. Тема номера: **гастроэнтерология и гепатология**

Том 47. № 7. Тема номера: **онкология**

Том 47. № 8. Тема номера: **биомедицинские технологии**

Подача рукописей только через
сайт журнала almclinmed.ru

