



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 9 № 1 / 2022

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

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто



ПЕТРУ ПЕРВОМУ
ЕКАТЕРИНА ВТОРАЯ
1713



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

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 9 № 1 / 2022

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

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

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



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шлякто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Смолина Н. А.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

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

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

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

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

Тематическая рассылка по специалистам.

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

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

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

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

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

e-mail: buletten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

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

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

Все права защищены. © 2022.

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

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

V. A. Almazov National
Medical Research Centre

Ministry of Health of the Russian Federation

ISSN 2311-4495 (printed)
ISSN 2410-5155 (online)



EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

TECHNICAL EDITOR

Natalya Smolina

EDITORIAL BOARD:

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

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
G. Hansson (Sweden)
R. Hehlmann (Germany)
D. Kerr (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
O. Berkovich (St. Petersburg)
M. Chernyavsky (St. Petersburg)
S. Dzemeshevich (Moscow)
V. Fadeev (Moscow)
A. Golovkin (St. Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
A. Gudkova (St. Petersburg)
I. Guryeva (Moscow)
A. Kaluev (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
R. Karpov (Tomsk)
S. Kozyrev (St. Petersburg)
G. Kukharchik (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
L. Maslov (Tomsk)
V. Mazurok (St. Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
E. Mikhailov (St. Petersburg)
M. Mosoyan (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Neumark (St. Petersburg)
I. Poddubny (Moscow)
V. Puzyrev (Tomsk)
G. Salogub (St. Petersburg)
K. Samochemnykh (St. Petersburg)
M. Shevtsov (St. Petersburg)
S. Sidorkevich (St. Petersburg)
V. Tkachuk (Moscow)
G. Trufanov (St. Petersburg)
S. Villevalde (St. Petersburg)
E. Zaklyazmenskaya (Moscow)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
N. Zvartau (St. Petersburg)

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

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

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

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

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION»

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

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

All rights reserved. © 2022.

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

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CARDIOVASCULAR MEDICINE

5 Соколова Л. А., Горлова И. А., Омельченко М. Ю., Бондаренко Б. Б.
COMMOTIO CORDIS КАК ПРИЧИНА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ, СВЯЗАННОЙ С ТРАВМОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

5 Lyudmila A. Sokolova, Irina A. Gorlova, Marina Yu. Omelchenko, Boris B. Bondarenko
COMMOTIO CORDIS AS CAUSE OF SUDDEN CARDIAC DEATH ASSOCIATED WITH CHEST TRAUMA

12 Гончаров М. Д., Гринштейн Ю. И., Савченко А. А.
ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ТРОМБОЦИТАМИ И НЕЙТРОФИЛАМИ В ФОРМИРОВАНИИ НЕДОСТАТОЧНОГО ОТВЕТА НА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВУЮ КИСЛОТУ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

12 Maxim D. Goncharov, Yury I. Grinshtein, Andrei A. Savchenko
FEATURES OF THE REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION BY PLATELETS AND NEUTROPHILS IN THE FORMATION OF AN INSUFFICIENT RESPONSE TO ACETYLSALICYLIC ACID IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

РАДИОЛОГИЯ

RADIOLOGY

29 Усов В. Ю., Сухов В. Ю., Бабиков В. Ю., Бородин О. Ю., Ворожцова И. Н., Лишманов Ю. Б., Удут В. В., Кривоногов Н. Г.
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТКАНЕВОГО КРОВОТОКА МИОКАРДА МЕТОДОМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПО ДАННЫМ АБСОЛЮТНОЙ ОЦЕНКИ НАКОПЛЕНИЯ ^{99m}ТС-ТЕХНЕТРИЛА

29 Wladimir Yu. Ussov, Vyacheslav Yu. Soukhov, Viktor Yu. Babikov, Oleg Yu. Borodin, Irina N. Vorozhtsova, Yuri B. Lishmanov, Vladimir V. Udut, Nikolay G. Krivonogov
QUANTITATIVE SPECT MEASUREMENT OF THE TISSUE BLOOD FLOW IN MYOCARDIUM BY THE ABSOLUTE UPTAKE OF ^{99m}Tc-TECHNETRIL

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

PAIN, CRITICAL CARE, AND ANESTHESIA

39 Главатских Р. А., Давыдова Н. С., Лейдерман И. Н., Собетова Г. В.
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДАПТИВНОГО РЕЖИМА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ОТЛУЧЕНИИ ОТ РЕСПИРАТОРА ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

39 Roman A. Glavatskih, Nadezhda S. Davidova, Ilya N. Leyderman, Galina V. Sobetova
CLINICAL EFFECTS OF ADAPTIVE LUNG VENTILATION REGIME DURING WEANING OF MIXED ICU PATIENTS

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

CANCER STUDY

49 Воинов Н. Е., Улитин А. Ю., Читанова Т. В., Скляр С. С., Петров А. В.
ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА В ТЕРАПИИ

49 Nikita E. Voinov, Aleksey Yu. Ulitin, Tamara V. Chitanava, Sofya S. Sklyar, Aleksey V. Petrov
PRIMARY LYMPHOMAS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. QUESTIONS OF EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT. CLINICAL EXAMPLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THERAPY

60 Сафаров Б. И., Мельченко С. А., Улитин А. Ю., Скляр С. С., Забродская Ю. М., Воинов Н. Е.
АДАМАНТИНОПОДОБНАЯ КРАНИОФАРИНГИОМА МОСТО-МОЗЖЕЧКОВОГО УГЛА, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ ГАРДНЕРА

60 Bobir I. Safarov, Semyon A. Melchenko, Aleksey Ju. Ulitin, Sofya S. Sklyar, Julia M. Zabrodskaya, Nikita E. Voinov
ADAMANTINOMATOUS CRANIOPHARYNGIOMA OF CEREBELLOPONTINE ANGLE IN ASSOCIATION WITH GARDNER'S SYNDROME

COMMOTIO CORDIS КАК ПРИЧИНА ВНЕЗАПНОЙ СЕРДЕЧНОЙ СМЕРТИ, СВЯЗАННОЙ С ТРАВМОЙ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

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

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

Контактная информация:

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

Статья поступила в редакцию 27.12.2021
и принята к печати 22.02.2022.

Резюме

В литературном обзоре описывается редко встречающееся состояние commotio cordis (CC) — фибрилляция желудочков (ФЖ), индуцированная обычно непреднамеренным тупым ударом в область передней грудной стенки при отсутствии структурного повреждения сердца. В основе развития ФЖ лежит совпадение времени закрытой травмы груди с травматически уязвимым периодом во время ранней реполяризации (так называемым «окном уязвимости»). Как правило, смерть наступает мгновенно или в ближайшие минуты после травмы. Возникновение CC чаще свойственно подросткам мужского пола и является второй ведущей причиной внезапной смерти у молодых спортсменов. Спасти пострадавшего с помощью кардиореспираторной реанимации или дефибрилляции удается только в 25–28 % случаев. Высокая смертность обусловлена тем, что пострадавшие часто не успевают получить немедленную врачебную помощь, прежде всего, в связи с отсутствием информированности населения о том, как важно избегать ударов в область сердца. Как превентивную меру во многих видах спорта усовершенствуют спортивное оборудование, применяют индивидуальные средства защиты грудной клетки. Наличие доступа к дефибрилляторам на спортивных мероприятиях, обучение персонала использованию дефибрилляторов и приемам сердечно-легочной реанимации может помочь улучшить выживаемость пострадавших от CC.

Ключевые слова: внезапная смерть у молодых спортсменов, дефибриллятор, профилактика, сердечно-легочная реанимация, фибрилляция желудочков, commotio cordis.

Для цитирования: Соколова Л.А., Горлова И.А., Омельченко М.Ю., Бондаренко Б.Б. Commotio cordis как причина внезапной сердечной смерти, связанной с травмой грудной клетки. Трансляционная медицина. 2022;9(1):5-11. DOI: 10.18705/2311-449-2022-9-1-5-11.

COMMOTIO CORDIS AS CAUSE OF SUDDEN CARDIAC DEATH ASSOCIATED WITH CHEST TRAUMA

Lyudmila A. Sokolova, Irina A. Gorlova, Marina Yu. Omelchenko, Boris B. Bondarenko

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

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

Received 27 December 2021; accepted
22 February 2022.

Abstract

The review describes a rarely occurring state of commotio cordis (CC) — ventricular fibrillation (VF), associated with unintentional blunt impact on the anterior thoracic wall in the absence of structural damage to the heart. The development of VF is based on the coincidence of the time of a closed breast trauma with a vulnerable period during early repolarization (the so-called "vulnerability window"). More often, death occurs instantly or in the coming minutes of a post-traumatic period. CC is more common in male adolescents and seems to be the second leading cause of sudden death in young athletes. It is possible to save the victim with cardiorespiratory resuscitation or defibrillation only in 25–28 % of cases. High mortality is explained by the fact that victims often do not have time to receive immediate medical care. It is necessary to inform the population, medical community and athletes about importance to avoid hitting the heart. As a preventive measure in some sports, chest protectors are used. Information about the potential danger of blows to the heart area should be provided to the attention of athletes involved, since even an unintentional mild blow can provoke a life-threatening arrhythmia. Having access to defibrillators at sporting events, teaching people to use them and to realize the cardio-pulmonary resuscitation measures can improve the survival of the CC victims.

Key words: cardiopulmonary resuscitation, commotio cordis, defibrillator, preventive measure, sudden death in young athletes, ventricular fibrillation.

For citation: Sokolova LA, Gorlova IA, Omelchenko MYu, Bondarenko BB. Commotio cordis as cause of sudden cardiac death associated with chest trauma. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(1):5-11. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-449-2022-9-1-5-11.

Список сокращений: ВСС — внезапная сердечная смерть, СЛР — сердечно-легочная реанимация, ЭКГ — электрокардиограмма, СС — commotio cordis, NCCR — National Commotio Cordis Registry.

Событие, известное как commotio cordis (СС) — «сотрясение сердца», «возбуждение сердца», «волнение сердца» (лат.), характеризуется фибрилляцией желудочков, чаще всего приводящей к внезапной смерти, вызванной тупым, непроникающим и часто непреднамеренным ударом в грудную клетку без повреждения ребер, груди-

ны или сердца (при отсутствии другого кардиоваскулярного заболевания) [1]. Термин commotio cordis впервые был использован в XIX веке, хотя появление СС описано ранее в рассказах о древнекитайском боевом искусстве Дим Мак, когда удары слева от грудины вызывали внезапную смерть у противников («прикосновение смерти») [2].

До середины 1990-х годов в медицинской литературе случаи СС описывались спорадически, в основном в контексте несчастных случаев на производстве и данных, базирующихся на сведениях средств массовой информации. Со времени появления систематической отчетности, на основе

данных Национального регистра Commotio Cordis (National Commotio Cordis Registry — NCCR), СС стало осознаваться как одна из причин внезапной сердечной смерти (ВСС). Наибольший опыт в этом вопросе признается за университетом Миннеаполиса (США), куда в основном стекается вся информация по этой патологии [3, 4, 5]. Ограниченность информации о распространенности СС связывается не столько с «редкостью» и спорадичностью этих наблюдений, сколько с недостаточной информированностью медицинской общественности, отсутствием систематических сообщений, определяющих «малую распознаваемость» данной патологии [6].

Согласно литературным данным, в большинстве случаев СС даже на секции не выявляются видимые следы поражения сердца. При описании такого рода наблюдений в западной литературе используется термин *autopsy-negative sudden unexplained death* (необъяснимая внезапная смерть с отсутствием аутопсийных изменений) [7]. Отсутствие структурного повреждения сердца отличает *commotio cordis* от *contusio cordis* («ушиб сердца» — лат.), при котором удар приводит к травматическому повреждению миокарда и структур грудной клетки [8]. При СС в большинстве случаев смерть наступает мгновенно или в ближайшие минуты после травмы [9]. Результаты анализа материалов относительно клинического профиля СС, по данным регистра NCCR, послужили основой для того, что за последние 11 лет удалось сократить смертность при СС с 98 % до 64 % [10]. Сохраняющаяся высокая смертность связывается с тем, что пострадавшие часто не успевают получить немедленную врачебную помощь. Более того, оказалось, что в протоколах патологоанатомических вскрытий диагноз СС обычно отсутствует, так как он не предусмотрен в официальном реестре патологии ряда стран Европы, в том числе и России. Из отечественных источников о распространенности СС обращает на себя внимание статистика травмы грудной клетки клиники хирургии Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького за период 2013–2019 гг. Согласно приводимым данным, из 792 пострадавших с тяжелой травмой груди, находившихся в стационаре, летальный исход, по данным аутопсии, мог быть напрямую связан с СС у 20 пациентов (в 2,5 % случаев) [8].

СС на фоне перенесенной миокардиопатии и врожденных артерио-кардиальных аномалий признается самой частой причиной внезапной сердечной смерти у молодых спортсменов. Чаще всего это событие регистрируется у лиц в возрас-

те от 10 до 18 лет (средний возраст 15 лет), однако случаи заболевания были документированы в возрастном диапазоне от 7 недель до 51 года. Из числа пострадавших 95 % жертв СС были мальчики и мужчины. При этом отмечено, что самая частая причина СС — результат удара по грудной клетке при занятиях различными видами спорта (бейсбол, футбол, крикет, хоккей). В 25 % случаев СС возникает без участия в спортивных играх (например, удар в грудь качелями, удар копытом лошади) [4].

СС обычно, но не всегда, заканчивается летально, несмотря на то, что при этом отсутствуют структурные повреждения сердца. Спасти пострадавшего с помощью кардиореспираторной реанимации или дефибриляции удается только в 25–28 % случаев. Исход зависит от обстоятельств, при которых развивается событие СС, присутствия при этом свидетеля, способного оценить угрожающую жизни природу коллапса и начать энергичные и своевременные реанимационные мероприятия [5].

Обращает на себя внимание, что, хотя кардиоваскулярный коллапс является в сущности мгновенным, 20 % жертв столкновения остаются физически активными в течение нескольких секунд после удара (продолжают ходить, бегать, кататься, бросать мяч и даже говорить), что объясняется индивидуальной толерантностью к устойчивой желудочковой тахикардии. Так, в сообщении Landon Jones и соавторов [9] описан случай СС с выраженным ритмом желудочковой тахикардии, подтвержденной данными телеметрии, у 15-летнего, ранее здорового подростка. Он был доставлен в отделение неотложной помощи после перенесенной остановки сердца во время игры в лакросс (вариант индейской традиционной командной игры с плотным небольшим мячом, который бросают с помощью маленьких корзин, укрепленных на длинной палке). Удар пришелся в передненижнюю область грудной клетки слева. Со слов зрителей, пациент оставался в сознании в течение нескольких секунд, а затем упал в обморок. Присутствующие медики констатировали апноэ и отсутствие пульса. Была начата сердечно-легочная реанимация и подключен автоматический внешний дефибриллятор. Вскоре больной самостоятельно начал дышать, восстановилась сердечная деятельность, и он пришел в сознание. По прибытии в отделение интенсивной терапии пациент жалоб не предъявлял, был бодр, все жизненные показатели при обследовании были стабильными. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм с ЧСС 74 удара в минуту, лабораторные и инструментальные исследования были в пределах нормы.

Особенность данного наблюдения заключается в том, что с самого начала развития СС удалось зарегистрировать развивающиеся нарушения сердечного ритма. В течение 18 секунд, на протяжении которых пациент оставался в сознании, была зафиксирована полиморфная желудочковая тахикардия, купированная разрядом дефибрилляции с восстановлением синусового ритма. В отличие от большинства случаев СС, характеризующихся развитием фибрилляции желудочков, у описываемого подростка имело место возникновение полиморфной желудочковой тахикардии, потребовавшее срочных реанимационных мероприятий.

В последнее время частота выживания пострадавших от СС достигает 30 % [10]. Эта положительная динамика, как полагают, связана с возросшей осведомленностью медицинского персонала различного профиля о данной патологии, доступностью автоматической внешней дефибрилляции, своевременным началом кардиореспираторной реанимации и других мер жизнеобеспечения. В некоторых случаях возможно abortивное течение, когда удар не вызывает длительной аритмии. В этом плане, помимо приведенного примера с 15-летним подростком, остававшимся в сознании в течение нескольких минут на фоне желудочковой тахикардии, заслуживает внимания случай с профессиональным хоккеистом, который был доставлен в больницу сразу после удара в грудную клетку в связи с развитием коллапса на фоне брадиаритмии. В течение нескольких минут пострадавший вышел из коллапса, и его состояние нормализовалось [11].

Изучение проблемы СС привело к заключению, что анализируемое явление следует рассматривать как исключительно патофизиологический процесс, ассоциируемый с воздействием на переднюю грудную стенку внезапной травмы низкой интенсивности. В результате индукции энергии такого воздействия мгновенно возникает фибрилляция желудочков сердца, чаще всего приводящая пострадавшего к скоростижной смерти. Наиболее ранние и полные экспериментальные физиологические исследования по выяснению причин смерти у пострадавших СС были выполнены в Боннском университете Георгом Шломкой [12]. Для выяснения механизмов, посредством которых быстрое механическое воздействие на грудную клетку вызывает фибрилляцию желудочков, были разработаны различные биологические и биомеханические экспериментальные модели СС. Исследования на животных подтвердили наличие в сердечном цикле сравнительно небольшого травматически уязвимого периода во время ранней реполяризации желудочков [13, 14]. Полученные

данные свидетельствуют о существовании нижнего и верхнего пределов кардиальной уязвимости, воздействие во время которых индуцирует фибрилляцию желудочков. Мгновенное повышение давления в левом желудочке, вызванное ударом в грудную клетку, опосредует электрофизиологические последствия СС — «сотрясение», «волнение», «возбуждение» сердца.

Установлено, что механическая сила, создаваемая прекардиальными ударами во время реполяризации, вызывает мгновенное повышение внутриполостного давления левого желудочка до 250–450 мм рт. ст. Наиболее важной переменной в развитии фибрилляции желудочков при СС, по-видимому, является совпадение времени закрытой травмы груди с так называемым «окном риска», «окном уязвимости» в течение сердечного цикла (рис. 1) [15]. Признается, что фибрилляция желудочков является следствием возникающего при ударе в ограниченном во времени окне сердечного цикла от 10–15 до 30–35 миллисекунд перед пиком Т-волны [16, 17]. Этот период происходит в восходящей фазе Т-волны, когда миокард желудочков находится в начале фазы реполяризации, во время перехода систолы в диастолу. Малыми временными размерами окна уязвимости определяется, видимо, и то, что СС — столь редкое клиническое событие. При обычном ритме (60–80 ударов в минуту) этот уязвимый период составляет всего 2–3 % времени сердечного цикла, тогда как при повышении ритма до 120 ударов в минуту и более — до 20 %. Поэтому спортсмены во время нагрузки, а также дети с исходно более высокой частотой сердечных сокращений более уязвимы перед этим грозным осложнением [18]. При этом, чтобы вызвать остановку сердца при ударе в прекардиальную зону в этот ограниченный временной отрезок, требуется, как оказалось, воздействие энергии не менее 50 джоулей (для сравнения — энергия удара карате может достигать 900–1400 джоулей) [19]. Клеточные и субклеточные механизмы, отвечающие за СС, представляются многофакторными и сложными и требуют дальнейшего уточнения. В частности, выдвинута гипотеза, что повышение внутриполостного давления левого желудочка вызывает растяжение клеточных мембран, активируя ионные каналы и увеличивая трансмембранный ток. При этом включается АТФ-чувствительный калиевый канал, который способствует возникновению фибрилляции желудочков при СС, как это имеет место при ишемии и инфаркте миокарда [20, 21].

Энергия воздействия, ассоциированная с СС, включает в себя широкий спектр таких показателей, как скорость травмирующего объекта, точеч-

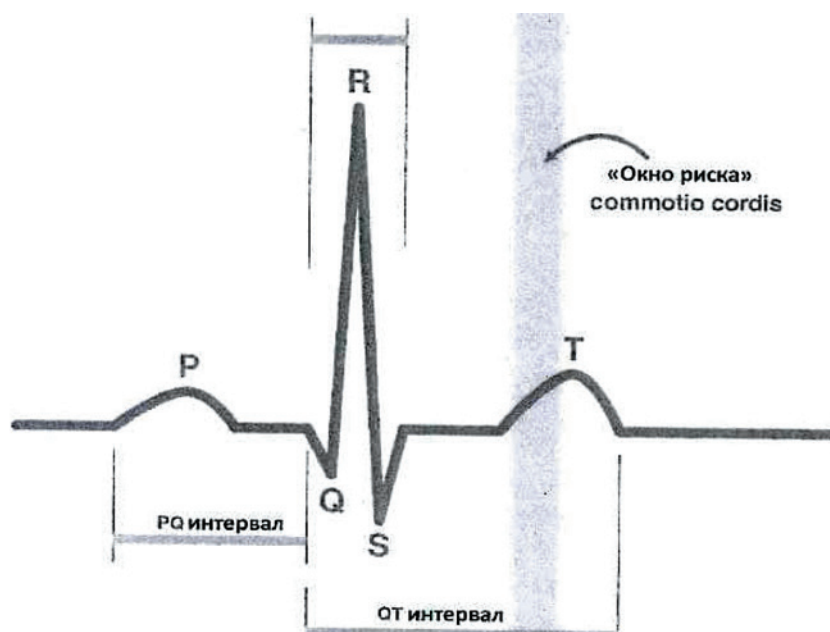


Рис. 1. «Окно риска» в развитии фибрилляции желудочков в сердечном цикле ЭКГ [15]

Figure 1. Commotio cordis risk zone [15]

ная локализация удара, общая площадь его воздействия, направление и угол удара, степень плотности травмирующего объекта, возраст пациента, его общее состояние, клиническое состояние сердца в момент удара. В эксперименте показано, что точно рассчитанные удары бейсбольными мячами, хоккейными шайбами индуцировали у животных фибрилляцию желудочков сердца в среднем в 35 % случаев [22]. Недавно установлено, что даже бессимптомно протекающий синдром ранней реполяризации желудочков нередко сам по себе является патофизиологическим субстратом в развитии СС при внезапном, относительно небольшом внешнем воздействии на грудную клетку [8]. Продолжает изучаться и вопрос о том, насколько вероятность СС зависит и от индивидуальной вариабельности длины интервала QT [13, 16].

Несмотря на свое травматическое происхождение, внезапная смерть, связанная с СС, по-видимому, является первичным жизнеопасным нарушением ритма сердца — «электрическим» заболеванием, когда фибрилляция желудочков происходит непосредственно при ударе о грудную стенку [22, 23].

Как отмечалось, СС обычно, хотя и не всегда, заканчивается летально. По материалам регистра NCCR, сердечно-легочная реанимация или дефибриляция привели к увеличению выживаемости пострадавших до 28 %. Эти регистрационные данные выявили связь между ранней реанимацией и выживаемостью: при начале сердечно-легочной

реанимации (СЛР) менее чем за 3 минуты от развития клинической смерти, выживаемость составила 40 %, и только 5 %, если она была начата через 3 минуты [24].

Таким образом, высокая смертность при СС связана, прежде всего, с тем, что у большинства жертв не осуществляется своевременно начатая эффективная реанимация и дефибриляция — два ключевых вмешательства, которые улучшают исходы внебольничной внезапной смерти. Нанесение прекардиального удара уступает по эффективности внешней электрической дефибрилляции, и он не должен задерживать ее осуществление.

Одним из наиболее эффективных средств профилактики является просвещение общественности и медицинского сообщества о СС как одной из причин внезапной сердечной смерти, в первую очередь, у молодых спортсменов [25, 26]. Организованные виды спорта предоставляют наибольшие возможности для достижения этой цели. Информация о потенциальной опасности ударов в область сердца должна доводиться до спортсменов, занятых в любых видах спорта, поскольку даже непреднамеренный, без злого умысла, несильный удар может спровоцировать возникновение жизнеугрожающей аритмии. Профилактика СС включает использование более мягких мячей в таких видах спорта, как бейсбол, баскетбол, применение защитных средств, прикрывающих левую половину грудной клетки в контактных видах спорта. Так, риск СС может быть значительно уменьшен посред-

ством обучения молодых игроков в бейсбол способам уклоняться от летящего мяча. Хоккеистам следует разъяснить, что опасно блокировать броски, подставляя свою грудь. Усовершенствование спортивного оборудования также может помочь предотвратить СС. Как превентивную меру в некоторых видах спорта применяют грудные протекторы, которые постоянно совершенствуются. Жизненно важным признается обеспечение доступа к дефибриляторам на спортивных мероприятиях, обучение персонала их использованию, как и технике выполнения сердечно-легочной реанимации.

Заключение

Commotio cordis — редкое событие, вызванное часто непреднамеренным тупым ударом в область передней стенки грудной клетки в уязвимую фазу сердечного цикла, вызывающее жизнеугрожающие аритмии сердца. Наиболее распространенным исходом СС является внезапная сердечная смерть, связанная с фибрилляцией желудочков. СС чаще встречается у подростков мужского пола и является второй ведущей причиной внезапной смерти у молодых спортсменов после травмы грудной клетки. Распространение знаний о патофизиологических механизмах развития этого опасного осложнения и соответствующих методах профилактики среди спортсменов, медицинского сообщества, широкой общественности в целом рассматривается как основа для улучшения прогноза выживаемости пациентов с СС.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Maron BJ, Estes NA 3rd. Commotio cordis. *N Engl J Med.* 2010; 362(10):917-27. DOI: 10.1056/NEJMra0910111.
2. Kelli M. Death touch: science behind the legend of Dim-Mak. Boulder, CO: Paladin Press, 2001. P. 184.
3. Maron BJ, Poliac LC, Kaplan JA, et al. Blunt impact to the chest leading to sudden death from cardiac arrest during sports activities. *N Engl J Med.* 1995; 333(6):337-342. DOI: 10.1056/NEJM199508103330602.
4. Maron BJ, Gohman TE, Kyle SB, et al. Clinical profile and spectrum of commotio cordis. *JAMA.* 2002; 287(9):1142-1146. DOI: 10.1001/jama.287.9.1142.
5. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al. Sudden deaths in young competitive athletes: analysis of 1866 deaths in the United States, 1980-2006. *Circulation.* 2009; 119(8):1085-1092. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.804617.
6. Maron BJ, Ahluwalia A, Haas TS, et al. Global epidemiology and demographics of commotio cordis. *Heart Rhythm.* 2011; 8(12):1969-1971. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.07.014.
7. Harmon KG, Drezner JA, Maleszewski JJ, et al. Pathogenesis of sudden cardiac death in national collegiate athletic association athletes. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014; 7(2):198-204. DOI: 10.1161/CIRCEP.113.001376.
8. Kolkin YG, Vatutin NT, Momot NV, et al. «Contusio» and «commotio» cordis. The similarities and differences. *Archive of Clinical and Experimental Medicine.* 2020; 29(3):300-308. In Russian [Колкин Я.Г., Ватутин Н.Т., Момот Н.В. и др. «Contusio» и «commotio» сердца. Подобия и отличия. Архив клинической и экспериментальной медицины. 2020; 29(3):300-308].
9. Jones LA, Sullivan RW. Ventricular Tachycardia: A Rare Commotio Cordis Presentation. *Pediatr Emerg Care.* 2017; 33(2):109-111. DOI: 10.1097/PED.0000000000000685.
10. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al. Increasing survival rate from commotio cordis. *Heart Rhythm.* 2013; 10(2):219-223. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.10.034.
11. Maron BJ, Pelliccia A. The heart of trained athletes: cardiac remodeling and the risks of sports, including sudden death. *Circulation.* 2006; 114(15):1633-1644. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.613562.
12. Schlomka G. Expertise on a case of commotio cordis. *Dtsch. Gesundheitsw.* 1953; 8(1):11-12. In German [Schlomka G. Begutachtung eines Falles von Commotio cordis [Expertise on a case of commotio cordis]. *Dtsch Gesundheitsw.* 1953 Jan 1;8(1):11-12].
13. Link MS. Commotio cordis: ventricular fibrillation triggered by chest impact-induced abnormalities in repolarization. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012; 5(2):425-432. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962712.
14. Madias C, Maron BJ, Weinstock J, et al. Commotio cordis--sudden cardiac death with chest wall impact. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2007; 18(1):115-122. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00684.x.
15. Guthrie K. Case of Commotio Cordis. Life in the Fast Lane (LITFL) Library, 2019.
16. Link MS, Maron BJ, Wang PJ, et al. Upper and lower limits of vulnerability to sudden arrhythmic death with chest-wall impact (commotio cordis). *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(1):99-104. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02669-4.
17. Kalin J, Madias C, Alsheikh-Ali AA, et al. Reduced diameter spheres increases the risk of chest blow-induced ventricular fibrillation (commotio cordis). *Heart Rhythm.* 2011; 8(10):1578-1581. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.009.
18. Makarov LM. Sport and sudden death in children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017; 62(1):40-46. In Russian [Макаров Л.М. Спорт и внезапная смерть детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017; 62(1):40-46]. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-1-40-46.
19. Kohl P, Nesbitt AD, Cooper PJ, Lei M. Sudden cardiac death by Commotio cordis: role of mechano-electric feedback. *Cardiovasc Res.* 2001; 50(2):280-289. DOI: 10.1016/s0008-6363(01)00194-8.
20. Bode F, Franz MR, Wilke I, et al. Ventricular fibrillation induced by stretch pulse: implications for sudden death due to commotio cordis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2006; 17(9):1011-1017. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2006.00547.x.
21. Madias C, Maron BJ, Supron S, et al. Cell membrane stretch and chest blow-induced ventricular fibrillation:

commotio cordis. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2008; 19(12):1304–1309. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2008.01267.x.

22. Link MS, Maron BJ, Wang PJ, et al. Reduced risk of sudden death from chest wall blows (commotio cordis) with safety baseballs. *Pediatrics*. 2002; 109(5):873–877. DOI: 10.1542/peds.109.5.873.

23. Lupariello F, Di Vella G. The role of the autopsy in the diagnosis of commotio cordis lethal cases: Review of the literature. *Leg Med (Tokyo)*. 2019; 38:73–76. DOI: 10.1016/j.legalmed.2019.04.007.

24. Geddes LA, Roeder RA. Evolution of our knowledge of sudden death due to commotio cordis. *Am J Emerg Med*. 2005; 23(1):67–75. DOI: 10.1016/j.ajem.2003.12.023.

25. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, et al. Increasing survival rate from commotio cordis. *Heart Rhythm*. 2013; 10(2):219–23. DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.10.034.

26. Link MS, Estes NAM 3rd, Maron BJ. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 13: Commotio Cordis: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(21):2439–2443. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.09.045.

Информация об авторах:

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

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

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

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

Author information:

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

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

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

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

ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ АКТИВНЫХ ФОРМ КИСЛОРОДА ТРОМБОЦИТАМИ И НЕЙТРОФИЛАМИ В ФОРМИРОВАНИИ НЕДОСТАТОЧНОГО ОТВЕТА НА АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВУЮ КИСЛОТУ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Гончаров М. Д.¹, Гринштейн Ю. И.², Савченко А. А.^{2,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора

В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красноярск, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Россия

Контактная информация:

Гончаров Максим Дмитриевич,
ФГБУ «ФЦССХ» Минздрава России,
ул. Караульная, д. 45, Красноярск,
Россия, 660020.
E-mail: adimax07@mail.ru

*Статья поступила в редакцию
16.12.2021 и принята к печати
22.02.2022.*

Резюме

Актуальность. Аспиринорезистентность может привести к тромбозу. Тромбоциты взаимодействуют с нейтрофилами в очаге атеросклеротического повреждения. Уровни синтеза активных форм кислорода (АФК) характеризует их функциональный потенциал. Резистентность тромбоцитов к ацетилсалициловой кислоте (АСК) может влиять на синтез АФК. **Цель.** Выявить особенности синтеза АФК тромбоцитами и нейтрофилами в рамках их межклеточного взаимодействия у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) после операции коронарного шунтирования (КШ) в зависимости от чувствительности к АСК и от антиагрегантной терапии. **Материалы и методы.** В исследование включено 104 пациента с ИБС и 36 здоровых доноров. За 5 дней до КШ больные прекращали получать антиагреганты, с первого дня после операции назначалось 100 мг/сут. АСК, пациентам на двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) к принимаемой АСК на 2–3 сутки добавлялось 75 мг/сут. клопидогрела. Резистентность к АСК определяли при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой $\geq 20\%$. Уровни синтеза АФК исследовали хемилюминесцентным методом (ХЛ). **Результаты.** 31,7 % пациентов оказались резистентными к АСК (рАСК). У чувствительных к АСК пациентов (чАСК) показатели ХЛ выше, чем в контрольной группе. У рАСК, находящихся на ДАТ, показатели ХЛ возросли относительно контрольной группы и не отличались от чАСК. В группах чАСК и рАСК на терапии АСК выявлены взаимосвязи между показателями ХЛ нейтрофилов и тромбоцитов. **Заключение.** Наличие или отсутствие взаимодействия тромбоцитов и нейтрофилов на уровне рецепторов и/или микровезикул может приводить к резистентности тромбоцитов к АСК у пациентов с ИБС. В ряде случаев данный феномен можно преодолеть путем назначения ДАТ вместо монотерапии АСК.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, ишемическая болезнь сердца, межклеточное взаимодействие, нейтрофил, резистентность, тромбоцит.

Для цитирования: Гончаров М.Д., Гринштейн Ю.И., Савченко А.А. Особенности продукции активных форм кислорода тромбоцитами и нейтрофилами в формировании недостаточного ответа на ацетилсалициловую кислоту у пациентов с ишемической болезнью сердца после операции коронарного шунтирования. *Трансляционная медицина*. 2022;9(1):12-28. DOI: 10.18705/2311-449-2022-9-1-12-28.

FEATURES OF THE REACTIVE OXYGEN SPECIES PRODUCTION BY PLATELETS AND NEUTROPHILS IN THE FORMATION OF AN INSUFFICIENT RESPONSE TO ACETYLSALICYLIC ACID IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

Maxim D. Goncharov¹, Yury I. Grinshtein², Andrei A. Savchenko^{2,3}

¹ Federal Center of Cardiovascular Surgery, Krasnoyarsk, Russia

² Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

³ Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS, Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk, Russia

Corresponding author:

Maxim D. Goncharov,
Federal Center of Cardiovascular Surgery,
Karaul'naya str., 45, Krasnoyarsk, Russia,
660020.
E-mail: adimax07@mail.ru

Received 16 December 2021; accepted
22 February 2022.

Abstract

Background. Aspirin resistance can lead to thrombosis. Platelets interact with neutrophils in the focus of atherosclerotic damage. The levels of synthesis of reactive oxygen species (ROS) characterize their functional potential. Platelet resistance to acetylsalicylic acid (ASA) can affect the synthesis of ROS. **Objective.** To reveal the features of ROS synthesis by platelets and neutrophils in patients with coronary heart disease (CHD) after coronary artery bypass grafting (CABG) depending on sensitivity to ASA and antiplatelet therapy. **Design and methods.** There were 104 patients with CHD and 36 healthy donors. Patients stopped receiving antiplatelet agents 5 days before CABG, ASA was prescribed after surgery, patients on dual antiplatelet therapy (DAT) clopidogrel were added to ASA for 2–3 days. Resistance to ASA was determined at a level of platelet aggregation with arachidonic acid $\geq 20\%$. The ROS synthesis levels were examined by the chemiluminescent method (CL). **Results.** 31.7 % of patients were resistant to ASA (rASA). In ASA-sensitive patients (sASA), CL values were increased. In rASA on DAT, CL parameters were increased, but did not differ from sASA. In the sASA and rASA groups on ASA therapy, correlations between neutrophil and platelet CL parameters were revealed. **Conclusion.** The presence or absence of interaction between platelets and neutrophils at the level of receptors and/or microvesicles can lead to platelet resistance to ASA in patients with coronary artery disease. Sometimes, this effect could be compensated by DAT.

Key words: acetylsalicylic acid, coronary artery disease, intercellular interaction, neutrophil, platelet, resistance.

For citation: Goncharov MD, Grinshtein YuI, Savchenko AA. Features of the reactive oxygen species production by platelets and neutrophils in the formation of an insufficient response to acetylsalicylic acid in patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(1):12-28. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-449-2022-9-1-12-28.

Список сокращений: АДФ — аденозиндифосфат, АСК — ацетилсалициловая кислота, АФК — активные формы кислорода, ДАТ — двойная антитромбоцитарная терапия, ИА — индекс активации, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КШ — коронарное шунтирование, рАСК — резистентные к ацетилсалициловой кислоте, ХЛ — хемилюминесценция, ЦОГ — циклооксигеназа, чАСК — чувствительные к ацетилсалициловой кислоте, I_{max} — максимальное значение интенсивности хемилюминесценции, S — площадь под кривые хемилюминесценции, T_{max} — время выхода на максимум интенсивности хемилюминесценции.

Введение

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается ведущей причиной смерти во всем мире. В США на ИБС приходится 48 % всей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний или примерно одна из каждых семи смертей [1].

Известно, что повреждение атеросклеротической бляшки в результате разрыва или эрозии приводит к атеротромбозу с клиникой острого коронарного синдрома или внезапной смерти. У пациентов с ИБС, перенесших коронарное шунтирование (КШ), зачастую возникают риски тромбоза шунтов даже при условиях использования маммарных артерий. Активация тромбоцитов в местах повреждения сосудов является ключевым шагом в образовании тромба [2]. Поэтому антитромбоцитарные препараты являются основным средством вторичной профилактики тромбозов при ИБС и после КШ, в том числе с применением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) [3].

Однако часть пациентов не реагирует должным образом на антитромбоцитарные препараты в результате гетерогенного явления, известного как «устойчивость к антиагрегантам», или резистентность. Это может привести к тромбозу шунтов ввиду недостаточного подавления агрегационной активности тромбоцитов, в частности, ацетилсалициловой кислотой (АСК), резистентность к которой наблюдается до 50 % случаев [4, 5]. Выявлен ряд генетических, клинических и молекулярных возможных причин такого явления [6]. Помимо всего прочего, отсутствует единая стандартизованная методика определения чувствительности тромбоцитов к АСК, что оставляет данный вопрос открытым для дискуссий и дальнейшего изучения [7].

Чувствительность тромбоцитов к АСК напрямую связана с уровнем их остаточной активности после воздействия лекарственного препарата, а также от окружающих тромбоциты клеток и активных молекул. Атеросклероз коронарных арте-

рий сопровождается хроническим воспалением в эндотелии сосудов, соответственно в очаге повреждения, помимо тромбоцитов, присутствуют и другие клетки, в частности нейтрофилы. Тромбоциты и нейтрофилы способны взаимодействовать друг с другом с помощью рецепторов и/или посредством передачи метаболитов и сигналов с помощью микровезикул [8]. О функциональном потенциале клеток (в том числе и тромбоцитов) можно судить по синтезу ими активных форм кислорода (АФК), которые выполняют не только деструктивную функцию в организме, но и роль сигнальных молекул, вторичных мессенджеров в различных процессах жизнедеятельности. К одним из источников АФК в тромбоцитах относятся реакции метаболизма арахидоновой кислоты (которую они могут получать и от нейтрофилов), где основную роль играет циклооксигеназа-1 (ЦОГ-1), являющаяся точкой приложения для АСК [9]. Соответственно резистентность тромбоцитов к АСК может проявляться в изменении продукции ими АФК. Детектировать АФК можно с помощью хемилюминесцентного (ХЛ) метода, прибегая к использованию дополнительных стимуляторов и индукторов, дающих картину не только базовой продукции активных радикалов, но и резервного потенциала клеток.

В связи с этим вызывает огромный интерес изучение влияния операции КШ, применяемой антиагрегантной терапии (монотерапия АСК или ДАТ АСК и клопидогрелом) и межклеточных взаимодействий на продукцию АФК нейтрофилами и тромбоцитами у резистентных и чувствительных к АСК пациентов с ИБС.

Поэтому целью нашего исследования явилось выявление особенностей и закономерностей в продукции АФК тромбоцитами и нейтрофилами в рамках их межклеточного взаимодействия у пациентов с ИБС после операции КШ в зависимости от их чувствительности к АСК и от антиагрегантной терапии.

Материалы и методы

В исследование включены 104 пациента (79 мужчин и 25 женщин) с ИБС в возрасте от 35 до 76 лет (средний возраст $61 \pm 5,5$ года) со II–III функциональным классом стабильной стенокардии согласно Канадской классификации, которым проводилась операция КШ (табл. 1). Атеросклеротическое поражение коронарных артерий подтверждалось коронароангиографией. Критериями исключения были хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин/1,73 м²), печеночная недостаточность (превы-

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ИБС (Me (C₂₅-C₇₅)).
 p_1 — уровень статистической значимости различий между группами пациентов чАСК и рАСК (монотерапия АСК); p_2 — уровень статистической значимости различий между группами пациентов рАСК (монотерапия АСК) и рАСК (ДАТ); p_3 — уровень статистической значимости различий между группами пациентов чАСК и рАСК (ДАТ). При $p < 0,05$ отличия между группами считались значимыми

Table 1. Clinical and anamnestic characteristics of patients with coronary artery disease (Me (C₂₅-C₇₅)).
 p_1 is the level of statistical significance of differences between groups of patients with hASA and rASA (ASA monotherapy); p_2 is the level of statistical significance of differences between the groups of patients with rASA (ASA monotherapy) and rASA (DAT); p_3 is the level of statistical significance of differences between groups of patients with hASA and rASA (DAT). At $p < 0.05$, differences between groups were considered significant

Характеристика	чАСК (n = 71)	рАСК (монотерапия АСК) (n = 18)	рАСК (ДАТ) (n = 15)	p-уровень
Пол, n жен/муж	14/57	10/8	1/14	0,002 $p_1 = 0,006$ $p_2 = 0,010$ $p_3 = 0,404$
Возраст (годы), Me (C ₂₅ -C ₇₅)	64,0 (58,0-65,0)	65,0 (57,5-68,0)	58,0 (54,5-62,5)	0,105
Курение, %	46,5	38,9	26,7	0,659
Общий холестерин, ммоль/л	4,5 (3,79-5,66)	3,8 (3,42-4,53)	4,67 (3,68-5,76)	0,184
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	7,58 (6,7-8,64)	7,38 (6,36-8,28)	7,10 (6,0-8,84)	0,871
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	225,0 (203,0-274,5)	228,5 (203,5-259,5)	234,0 (218,0-289,0)	0,577
Эритроциты, 10 ¹² /л	5,03 (4,73-5,31)	4,98 (4,69-5,13)	4,82 (4,73-5,25)	0,754
Гемоглобин, г/л	141,0 (133,5-154,5)	141,0 (131,25-148,25)	141,0 (134,5-147,0)	0,687
Креатинин, ммоль/л	109,0 (98,5-118,5)	103,0 (91,0-112,75)	118,0 (102,0-124,0)	0,196
Стабильная стенокардия, класс II, %	66,2	44,5	40,0	0,236
Стабильная стенокардия, класс III, %	33,8	55,5	60,0	0,236
Постинфарктный кардиосклероз, %	64,8	44,4	80,0	0,099
Ожирение, %	26,8	55,5	40	0,060
Время искусственного кровообращения, мин	66,0 (57,0;87,0)	62,0 (61,8;87,5)	81,0 (66,3;103,0)	0,323
Количество операций на работающем сердце,%	25,4	11,1	100	0,001 $p_1 = 0,329$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,001$
Количество шунтов, шт.	2 (1;3)	3 (2;3)	2 (1,5;3)	0,215
Плеврит в послеоперационном периоде, %	28,2	22,2	33,3	0,775

шение норм активности печеночных трансаминаз в 3 и более раз), язвенная болезнь желудка и/или 12-перстной кишки в стадии обострения, непереносимость АСК и клопидогрела. На терапии АСК находились 64 пациента, на ДАТ (АСК + клопидогрел) — 40 пациентов. За 5 дней перед КИШ пациенты прекращали получать антиагреганты, а с первого дня после операции им назначалось 100 мг/сут. кишечнорастворимой формы АСК. В группе 40 пациентов, которые принимали ДАТ еще до операции ввиду перенесенного ранее острого инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, после КИШ назначалась ДАТ с добавлением к АСК клопидогрела в дозе 75 мг/сут. на 2–3 день после операции. Измерения продукции АФК тромбоцитами и нейтрофилами у каждого пациента проводили трижды (до операции, в первые сутки после операции и на 8–10 сутки после операции), что позволяет установить влияние операции и антиагрегантной терапии на исследуемые параметры. Контрольную группу составили 36 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту.

Протокол проведения исследования был одобрен локальным этическим комитетом Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол 76/2016 от 04.05.2017). Исследование было выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании.

В качестве материала использовали венозную кровь. Определение резистентности тромбоцитов к АСК проводили в плазме, полученной после предварительного 15-минутного центрифугирования крови (3400 оборотов в минуту) с 3,2 % цитратом натрия в соотношении 9:1, на оптическом агрегометре Chronolog 490 (США) при добавлении арахидоновой кислоты (0,5 мМ) CHRONO-PAR (США). До начала терапии АСК (до и в 1 сутки после КИШ), агрегация тромбоцитов с арахидоновой кислотой определялась после их инкубации с АСК (3,36 мМ, чистота $\geq 99.0\%$, A5376 Sigma Aldrich) *in vitro* в течение 3 минут при температуре 37 °С [10]. Затем агрегация тромбоцитов определялась на 8–10 сутки после КИШ. Резистентность к АСК определялась при уровне агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой равной или более 20 % хотя бы в одной точке наблюдения.

Для определения продукции АФК ХЛ методом тромбоциты выделяли согласно Савченко Е. А. и соавторам [11]. Для исследования использовали тромбоциты в количестве 2×10^7 клеток на пробу. Реакционная смесь для определения спонтанного уровня синтеза АФК тромбоцитами включала 50 мкл люцигенина или люминола в концентрации 50 мкг/мл и 250 мкл буфера (0,13 М NaCl, 0,02 М Трис-HCl буфера, 0,03 М ЭДТА, 0,015 М глюкозы, pH = 7,4). Реакционная смесь для определения АДФ-индуцированного уровня синтеза АФК включала 50 мкл люцигенина или люминола в концентрации 50 мкг/мл, 50 мкл АДФ 0,1 М и 200 мкл буфера (0,13 М NaCl, 0,02 М Трис-HCl буфера, 0,03 М ЭДТА, 0,015 М глюкозы, pH = 7,4). Измерение спонтанного и индуцированного синтеза АФК запускалось введением по 200 мкл взвеси тромбоцитов, содержащей их в количестве 2×10^7 [12].

Выделение нейтрофилов осуществляли из крови с гепарином лития по общепринятому методу в градиенте плотности фиколл-урографина с последующей очисткой от прилипающих клеток [13]. Реакционная смесь для определения спонтанного уровня синтеза АФК нейтрофильными гранулоцитами включала 20 мкл донорской сыворотки АВ(IV)Rh(-), 50 мкл люминола или люцигенина (Sigma, США) в концентрации 10^{-5} М и 240 мкл раствора Хэнкса («ПанЭко», Россия). Реакционная смесь для определения зимозан-индуцированного уровня синтеза АФК включала 50 мкл люминола или люцигенина (Sigma, США) в концентрации 10^{-5} М, 40 мкл опсонизированного зимозана, 20 мкл донорской сыворотки АВ(IV)Rh(-) и 200 мкл раствора Хэнкса. Измерение спонтанного и индуцированного синтеза АФК запускалось введением по 200 мкл взвеси нейтрофилов, содержащей их в количестве 4×10^5 .

Оценку спонтанной и индуцированной ХЛ осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном биофлюориметрическом анализаторе БЛМ-3607 (ООО «МедБиоТех», Россия). Определяли следующие характеристики: время выхода на максимум (Tmax), максимальное значение интенсивности (Imax), а также площадь под кривой (S) ХЛ. Усиление ХЛ, индуцированной АДФ и зимозаном, оценивали отношением площади под кривой индуцированной ХЛ к площади под кривой спонтанной (Синд/Сспонт) и определяли, как индекс активации (ИА).

Статистический анализ проведен с помощью пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). На основании применения критерия Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov–Smirnov test) гипотеза о нормальном (Гауссовском) распределении была отвергнута.

Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни, зависимых выборок — по критерию Вилкоксона. С целью выявления функциональных взаимосвязей между группами изучаемых параметров применяли корреляционный анализ путем вычисления коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman rank R, r). Результаты представлены в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го процентилей (Q_{25} и Q_{75}).

При сравнении клинико-anamnestических характеристик между группами пациентов использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий χ^2 , при количестве наблюдений менее 5 использовался точный критерий Фишера.

Результаты

По итогам исследования все пациенты с ИБС были разделены на две группы в зависимости от результата агрегации тромбоцитов с арахидоновой кислотой. Это группа чувствительных к АСК пациентов (чАСК, $n = 71$) и группа резистентных к АСК пациентов (рАСК, $n = 33$). Резистентные к АСК пациенты были также разделены на 2 группы: 18 пациентов с ИБС на терапии АСК и 15 на ДАТ (АСК + клопидогрел).

Чувствительность к АСК большинства пациентов с ИБС в разные периоды исследования изменялась. Количество рАСК пациентов оказалось переменным, таковых до начала терапии было 12 (11,5 %), после КШ — 7 (6,7 %), а через 8–10 суток после КШ на терапии АСК — 25 (24 %) не отвечали на дезагрегант. Таким образом, 30 рАСК пациентов с ИБС на протяжении всего времени меняли свою чувствительность к АСК.

По результатам исследования было обнаружено, что у чАСК пациентов статистически значимо выше значение многих показателей ХЛ тромбоцитов и нейтрофилов по сравнению с контрольной группой. Причем такая картина наблюдается как до операции КШ, так и после нее, в спонтанных и индуцированных тестах с люминолом и с люцигенином (табл. 2–5).

В группе рАСК (терапия АСК) по сравнению с контрольной группой выше оказался лишь показатель Tmax тромбоцитов в АДФ-индуцированном тесте с люминолом до операции КШ (табл. 3). В группе рАСК (ДАТ) по сравнению с контрольной группой выше оказались следующие показатели ХЛ тромбоцитов: Imax в спонтанном тесте с люцигенином, Imax в АДФ-индуцированном тесте и S в спонтанном тесте с люминолом (в пер-

вые сутки после операции КШ), Imax в спонтанном и АДФ-индуцированном тесте с люминолом (на 8–10 сутки после операции КШ) (табл. 2, 3).

В группе рАСК (терапия АСК) по сравнению с группой чАСК значения показателей тромбоцитов S в АДФ-индуцированном тесте с люминолом и Imax в спонтанном тесте с люцигенином до операции КШ оказались достоверно ниже. Такая же тенденция наблюдалась и в первые сутки после операции КШ в отношении Imax тромбоцитов в спонтанном и АДФ-индуцированном тесте с люцигенином, а также на 8–10 сутки после операции КШ в отношении Imax в АДФ-индуцированном тесте с люминолом и люцигенином и S в АДФ-индуцированном тесте с люцигенином. В группе рАСК (ДАТ) по сравнению с группой чАСК значения показателей ИА в тесте с люцигенином в первые сутки после операции КШ, а также Tmax в АДФ-индуцированном тесте с люминолом и Tmax в спонтанном тесте с люцигенином на 8–10 сутки после операции КШ были достоверно ниже. Статистически значимые различия между группами рАСК на терапии АСК и ДАТ были обнаружены лишь по показателю S в АДФ-индуцированном тесте тромбоцитов с люминолом до операции КШ. Он оказался выше в группе рАСК (ДАТ). У чАСК пациентов по сравнению с периодом до КШ в первые сутки после КШ снизились S в АДФ-индуцированном тесте тромбоцитов с люминолом, Tmax в АДФ-индуцированном тесте с люцигенином и повысилась Imax в спонтанном тесте с люцигенином. К 8–10 суткам после операции повысились S в спонтанном тесте тромбоцитов с люминолом и ИА с люцигенином, снизилось Tmax в спонтанном тесте с люминолом по сравнению с периодом до КШ. В группе рАСК (монотерапия АСК) на 8–10 сутки после операции снизилась S в АДФ-индуцированном тесте тромбоцитов с люцигенином по сравнению с периодом до КШ (табл. 2, 3).

В группе рАСК (терапия АСК) по сравнению с контрольной группой, касаясь нейтрофилов, выше оказались показатели Tmax в спонтанном и зимозан-индуцированном тесте с люцигенином до операции КШ и ИА в тесте с люминолом до КШ, а также в первые сутки после КШ. В группе же рАСК (ДАТ) по сравнению с контрольной группой были повышены такие показатели ХЛ нейтрофилов, как Tmax в зимозан-индуцированном тесте с люцигенином (до КШ), Imax в зимозан-индуцированном тесте с люминолом (в первые сутки после КШ), Tmax в спонтанном и зимозан-индуцированном тесте с люминолом, а также Imax и S в зимозан-индуцированном тесте с люминолом и люцигенином (на 8–10 сутки после КШ) (табл. 4, 5).

Таблица 2. Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люцигенином у пациентов с ИБС (Me (C₂₅-C₇₅)). p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями ЧАСК пациентов с ИБС; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК); p₄ — уровень статистической значимости различий по сравнению с соответствующими показателями периода наблюдения до КШ у пациентов с ИБС. При p < 0,05 отличия между группами считались значимыми

Table 2. Chemiluminescent activity of platelets with lucigenin in patients with coronary artery disease (Me (C₂₅-C₇₅)). p₁ is the level of statistical significance of differences in comparison with the indicators of the control group. p₂ is the level of statistical significance of differences in comparison with the hASA indices in patients with coronary artery disease. p₃ is the level of statistical significance of differences compared with the rASA parameters in patients with coronary artery disease (ASA monotherapy). p₄ is the level of statistical significance of differences compared with the corresponding indicators of the observation period before CABG in patients with coronary artery disease. At p < 0.05, differences between groups were considered significant

Показатели	Контроль (n = 36) 1	ЧАСК (n = 71) 2	рАСК (монотерапия АСК) (n = 18) 3	рАСК (ДАТ) (n = 15) 4
До КШ				
Спонтанная хемилюминесценция				
Тmax, сек.	219 (80-799)	713 (79-2581); p ₁ = 0,027	611 (286-1782)	212 (70-560)
Imax, о.е. × 10 ³	0,074 (0,059-0,087)	0,08 (0,072-0,35) p ₁ = 0,006	0,061 (0,045-0,078) p ₂ = 0,006	0,088 (0,07-0,096)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	0,225 (0,171-0,266)	0,28 (0,16-0,55);	0,136 (0,11-0,29)	0,227 (0,162-0,233)
Индукцированная хемилюминесценция				
Тmax, сек.	319 (71-1410)	887 (346-2965); p ₁ = 0,004	764 (509-1928)	636 (287-1201)
Imax, о.е. × 10 ³	0,076 (0,061-0,082)	0,1 (0,059-0,4); p ₁ = 0,013	0,071 (0,05-0,16)	0,1 (0,075-0,132)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	0,241 (0,161-0,298)	0,31 (0,14-0,7);	0,234 (0,175-0,408)	0,27 (0,202-0,312)
ИА	1,03 (0,96-1,25)	1,05 (0,89-1,18)	1,13 (0,98-1,35)	0,98 (0,93-1,65)
Первые сутки после КШ				
Спонтанная хемилюминесценция				
Тmax, сек.	219 (80-799)	555 (261-1978); p ₁ = 0,008	408 (95-710)	212 (89-382)
Imax, о.е. × 10 ³	0,074 (0,059-0,087)	0,09 (0,069-0,132); p ₁ = 0,036; p ₄ = 0,04	0,065 (0,05-0,077); p ₂ = 0,006	0,097 (0,086-0,117); p ₁ = 0,049
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	0,225 (0,171-0,266)	0,259 (0,145-0,534);	0,182 (0,12-0,246)	0,36 (0,22-0,4)
Индукцированная хемилюминесценция				
Тmax, сек.	319 (71-1410)	435 (137-981); p ₄ = 0,004	509 (66-799)	282 (178-2519)

I_{\max} , о.е. $\times 10^3$	0,076 (0,061-0,082)	0,09 (0,063-0,286)	0,058 (0,054-0,08); $p_2 = 0,006$	0,09 (0,072-0,097)
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	0,241 (0,161-0,298)	0,276 (0,145-0,61)	0,176 (0,162-0,218)	0,314 (0,156-0,354)
ИА	1,03 (0,96-1,25)	1,03 (0,96-1,17)	0,92 (0,81-1,02)	0,89 (0,79-0,99); $p_2 = 0,006$
8–10 сутки после КШ на фоне терапии АСК				
Спонтанная хемилюминесценция				
T_{\max} , сек.	219 (80-799)	714 (180-2042) $p_1 = 0,015$	212 (88-713)	124 (0-464); $p_2 = 0,006$
I_{\max} , о.е. $\times 10^3$	0,074 (0,059-0,087)	0,1 (0,078-0,295) $p_1 = 0,002$	0,064 (0,055-0,092)	0,085 (0,078-0,111)
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	0,225 (0,171-0,266)	0,251 (0,115-0,658)	0,172 (0,155-0,214)	0,31 (0,215-0,335)
Индукцированная хемилюминесценция				
T_{\max} , сек.	319 (71-1410)	716 (78-2708)	574 (51-1147)	302 (35-1232)
I_{\max} , о.е. $\times 10^3$	0,076 (0,061-0,082)	0,11 (0,08-0,316); $p_1 = 0,001$	0,058 (0,050-0,097); $p_2 = 0,006$	0,086 (0,076-0,118)
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	0,241 (0,161-0,298)	0,33 (0,18-0,48); $p_1 = 0,037$	0,136 (0,075-0,323); $p_2 = 0,006$; $p_4 = 0,037$	0,244 (0,124-0,329)
ИА	1,03 (0,96-1,25)	1,10 (0,88-2,01); $p_4 = 0,025$	1,02 (0,43-1,38)	0,92 (0,5-1,1)

При анализе нейтрофилов в группе рАСК (терапия АСК) по сравнению с группой чАСК достоверно ниже оказались такие показатели, как I_{\max} в спонтанном тесте с люцигенином (до КШ), I_{\max} и S в спонтанном тесте с люминолом и люцигенином, а также I_{\max} и S в зимозан-индуцированном тесте с люцигенином (в первые сутки после КШ). В группе рАСК (ДАТ) по сравнению с группой чАСК оказалось выше лишь T_{\max} в спонтанном тесте с люминолом на 8–10 сутки после операции КШ. В группе рАСК (ДАТ) по сравнению с рАСК (терапия АСК) на 8–10 сутки после КШ были выше такие показатели, как T_{\max} в спонтанном и зимозан-индуцированном тесте с люминолом, а также S в зимозан-индуцированном тесте с люцигенином. У чАСК по сравнению с периодом до КШ в первые сутки после КШ наблюдалось повышение таких показателей, как I_{\max} и S в спонтанном и зимозан-индуцированном тесте нейтрофилов с люминолом и I_{\max} в спонтанном тесте с люцигенином, при этом T_{\max} в спонтанном и зимозан-индуцированном тесте снизились, а к 8–10 суткам после операции было лишь снижение T_{\max} в зимозан-индуцированном тесте с люцигенином. В группе рАСК (терапия АСК) в первые сутки после КШ снизилось T_{\max}

в спонтанном тесте с люцигенином, а на 8–10 сутки после операции снизились T_{\max} в зимозан-индуцированном тесте и ИА с люцигенином. В группе рАСК (ДАТ) в первые сутки после КШ снизилось T_{\max} в зимозан-индуцированном тесте с люцигенином, а на 8–10 сутки после операции в зимозан-индуцированном тесте с люминолом повысились такие показатели, как T_{\max} и I_{\max} (табл. 4, 5).

В контрольной группе наблюдались обратные умеренные корреляции между такими ХЛ показателями нейтрофилов и тромбоцитов, как I_{\max} и S в спонтанном тесте с люминолом ($r = -0,46$, $p = 0,01$ и $r = -0,45$, $p = 0,015$ соответственно). В группе чАСК выявлены прямые взаимосвязи между показателями ХЛ нейтрофилов и тромбоцитов и в спонтанных, и в АДФ-индуцированных тестах с люцигенином до КШ и в первые сутки после КШ (табл. 6).

В группе рАСК (монотерапия АСК) также обнаружены прямые взаимосвязи и в спонтанных и в АДФ-индуцированных тестах с люцигенином, но уже не только в первые сутки после КШ, но и на 8–10 сутки после КШ (табл. 7). В группе рАСК (ДАТ) корреляций между показателями ХЛ нейтрофилов и тромбоцитов обнаружено не было.

Таблица 3. Хемилюминесцентная активность тромбоцитов с люминолом у пациентов с ИБС (Me (C₂₅-C₇₅)). p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями чАСК пациентов с ИБС; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК); p₄ — уровень статистической значимости различий по сравнению с соответствующими показателями периода наблюдения до КШ у пациентов с ИБС. При p < 0,05 отличия между группами считались значимыми

Table 3. Chemiluminescent activity of platelets with luminol in patients with coronary artery disease (Me (C₂₅-C₇₅)). p₁ is the level of statistical significance of differences in comparison with the indicators of the control group. p₂ is the level of statistical significance of differences in comparison with the hASA indices in patients with coronary artery disease. p₃ is the level of statistical significance of differences compared with the rASA parameters in patients with coronary artery disease (ASA monotherapy). p₄ is the level of statistical significance of differences compared with the corresponding indicators of the observation period before CABG in patients with coronary artery disease. At p < 0.05, differences between groups were considered significant

Показатели	Контроль (n = 36) 1	чАСК (n = 71) 2	рАСК (монотерапия АСК) (n = 18) 3	рАСК (ДАТ) (n = 15) 4
До КШ				
Спонтанная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	141 (0-738)	349 (45-1666)	255 (74-1748)	95 (71-319);
I _{max} , о.е. × 10 ³	0,077 (0,057-0,085)	0,1 (0,07-0,385); p ₁ = 0,01	0,06 (0,047-0,273)	0,081 (0,079-0,339)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	0,226 (0,11-0,287)	0,27 (0,125-0,812)	0,142 (0,084-0,258)	0,3 (0,21-0,35)
Индукцированная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	95 (0-637)	349 (0-1653);	710 (88-2197); p ₁ = 0,024	776 (61-1426)
I _{max} , о.е. × 10 ³	0,07 (0,059-0,081)	0,092 (0,067-0,417); p ₁ = 0,008	0,06 (0,051-0,093)	0,1 (0,072-0,434)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	0,222 (0,146-0,258)	0,28 (0,18-0,594) p ₁ = 0,041	0,148 (0,115-0,260) p ₂ = 0,006	0,313 (0,182-0,367); p ₃ = 0,025
ИА	1 (0,86-1,1)	0,98 (0,86-1,13)	1,09 (0,98-1,19)	1,02 (0,67-1,11)
Первые сутки после КШ				
Спонтанная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	141 (0-738)	267 (0-1120)	159 (90-2189)	141 (51-976)
I _{max} , о.е. × 10 ³	0,077 (0,057-0,085)	0,11 (0,069-0,33); p ₁ = 0,012	0,072 (0,049-0,088)	0,093 (0,084-0,185)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	0,226 (0,11-0,287)	0,262 (0,165-0,763); p ₁ = 0,043	0,21 (0,085-0,329)	0,34 (0,299-0,445); p ₁ = 0,015
Индукцированная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	95 (0-637)	533 (71-1653); p ₁ = 0,046	89 (0-1514)	71 (0-266)

I_{max} , о.е. $\times 10^3$	0,07 (0,059-0,081)	0,096 (0,067-0,3); $p_1 = 0,011$	0,077 (0,053-0,103)	0,083 (0,078-0,293); $p_1 = 0,024$
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	0,222 (0,146-0,258)	0,237 (0,138-0,61); $p_4 = 0,014$	0,17 (0,114-0,234)	0,326 (0,155-0,36)
ИА	1 (0,86-1,1)	0,96 (0,83-1,1)	0,96 (0,84-1,17)	0,99 (0,81-1,19)
8–10 сутки после КШ на фоне терапии АСК				
Спонтанная хемилюминесценция				
T_{max} , сек.	141 (0-738)	238 (26-1484); $p_4 = 0,046$	382 (0-1018)	71 (0-699)
I_{max} , о.е. $\times 10^3$	0,077 (0,057-0,085)	0,11 (0,079-1,1); $p_1 = 0,001$	0,06 (0,056-0,125)	0,135 (0,081-0,157); $p_1 = 0,035$
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	0,226 (0,11-0,287)	0,38 (0,236-1,88); $p_1 < 0,001$; $p_4 = 0,041$	0,19 (0,17-0,34)	0,304 (0,17-0,388)
Индукцированная хемилюминесценция				
T_{max} , сек.	95 (0-637)	564 (85-1902); $p_1 = 0,01$	355 (71-2007)	36 (0-468); $p_2 = 0,006$
I_{max} , о.е. $\times 10^3$	0,07 (0,059-0,081)	0,1 (0,08-1,23); $p_1 < 0,001$	0,062 (0,048-0,107); $p_2 = 0,006$	0,118 (0,077-0,135); $p_1 = 0,041$
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	0,222 (0,146-0,258)	0,34 (0,15-2,04); $p_1 = 0,038$	0,19 (0,103-0,383)	0,247 (0,129-0,36)
ИА	1 (0,86-1,1)	0,88 (0,56-1,42)	0,92 (0,5-1,06)	0,83 (0,55-1,26)

Обсуждение

В литературе встречаются исследования, согласующиеся с полученными нами данными по варибельности чувствительности тромбоцитов к АСК, в которых такой феномен связывают с условиями искусственного кровообращения, назначением дополнительных лекарственных препаратов в послеоперационном периоде, почечной дисфункцией, сниженной биодоступностью кишечнорастворимой формы АСК, воспалительным ответом и т.д. Так, например, антиагрегантное действие АСК может быть сведено к нулю приемом селективных нестероидных противовоспалительных препаратов за счет подавления продукции простаглицина и за счет конкуренции с АСК за связывание с активным центром ЦОГ-1 [14]. Также в послеоперационном периоде аортокоронарного шунтирования наблюдается снижение эффекта АСК на тромбоциты, а именно: чувствительные до операции пациенты становятся резистентными сразу после нее, и только к 10 дню после операции возвращается восприимчивость к АСК, что может быть связано с индуцибельной изоформой ЦОГ в тромбоцитах, увеличивающейся после операции, а также повышенным оборотом тромбоцитов после применения аппарата искусственного кровообращения и воспалением [15]. При этом отсутствие

реакции на АСК чаще встречается в периоперационном периоде и при тяжелых иммуновоспалительных заболеваниях [16, 17]. Резистентность к АСК может являться отражением замедленного и сниженного всасывания лекарственного средства при приеме кишечнорастворимой формы (а также уменьшение биодоступности у лиц с сахарным диабетом и с избыточной массой тела за счет увеличения объема распределения препарата), что нивелируется при использовании аспирина немедленного высвобождения [18, 19]. Все эти триггерные факторы носят временный характер, соответственно, их исчезновение может вернуть чувствительность тромбоцитов к АСК [20].

У чАСК активация тромбоцитов приводит к выделению CD40L, что вызывает образование хемоаттрактантов, дополнительно увеличивающих экспрессию молекул клеточной адгезии, высвобождение миелопероксидазы и экстравазацию нейтрофилов, что сказывается на повышенной продукции клетками АФК, полученной в нашем исследовании [21, 22, 23]. Контакты клеток в очаге между собой (тромбоциты, эндотелиальные клетки, клетки лейкоцитарного ряда) приводят к дополнительной стимуляции, в результате чего в 1 сутки после КШ тромбоциты функционально и метаболически истощены в индуцированном

Таблица 4. Хемилюминесцентная активность нейтрофилов с люцигенином у пациентов с ИБС (Ме (C₂₅-C₇₅)). p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями ЧАСК пациентов с ИБС; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК); p₄ — уровень статистической значимости различий по сравнению с соответствующими показателями периода наблюдения до КШ у пациентов с ИБС. При p < 0,05 отличия между группами считались значимыми

Table 4. Chemiluminescent activity of neutrophils with lucigenin in patients with coronary artery disease (Ме (C₂₅-C₇₅)). p₁ is the level of statistical significance of differences in comparison with the indicators of the control group. p₂ is the level of statistical significance of differences in comparison with the hASA indices in patients with coronary artery disease. p₃ is the level of statistical significance of differences compared with the rASA parameters in patients with coronary artery disease (ASA monotherapy). p₄ is the level of statistical significance of differences compared with the corresponding indicators of the observation period before CABG in patients with coronary artery disease. At p < 0.05, differences between groups were considered significant

Показатели	Контроль (n = 36) 1	ЧАСК (n = 71) 2	рАСК (монотерапия АСК) (n = 18) 3	рАСК (ДАТ) (n = 15) 4
До КШ				
Спонтанная хемилюминесценция				
Тmax, сек.	1344 (837-1731)	1512 (1130-1935)	1730 (1155-2571); p ₁ = 0,026	1585 (1282-2185)
Иmax, о.е. × 10 ³	2,3 (1,12-4,36)	3,5 (1,3-7,6)	1,2 (0,43-2,9); p ₂ = 0,026	4,9 (1,26-18,3)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	5,39 (3,19-13,68)	12,2 (3,9-27,3)	4,44 (1,65-9,99)	14,92 (4,05-51,33)
Индукцированная хемилюминесценция				
Тmax, сек.	996 (622-1447)	1541 (1147-1784); p ₁ < 0,001	1237 (1065-1807); p ₁ = 0,035	1548 (1130-2026); p ₁ = 0,016
Иmax, о.е. × 10 ³	5,55 (3,03-10,29)	9,5 (3,8-16,9)	3,32 (1,14-11,3)	12,41 (3,59-32,13)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	13,77 (5,75-25,22)	32,22 (10,5-48,3); p ₁ = 0,016	11,41 (3,38-33,8)	39,56 (9,77-120,15)
ИА	2,39 (1,6-3,39)	2,28 (1,24-4,68)	3,31 (2,65-4,37)	2,9 (1,22-5,61)
Первые сутки после КШ				
Спонтанная хемилюминесценция				
Тmax, сек.	1344 (837-1731)	1272 (916-1809); p ₄ = 0,008	1375 (955-1935); p ₄ = 0,049	1530 (1155-2072)
Иmax, о.е. × 10 ³	2,3 (1,12-4,36)	6,45 (2,8-13,08); p ₁ < 0,001; p ₄ = 0,036	2,76 (1,16-5,51); p ₂ = 0,022	4,04 (2,99-4,95)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	5,39 (3,19-13,68)	19,43 (8,5-31,94); p ₁ < 0,001	5,6 (3,07-10,16); p ₂ = 0,009	15,51 (4,85-17,27)
Индукцированная хемилюминесценция				
Тmax, сек.	996 (622-1447)	1201 (888-1482); p ₄ < 0,001	1222 (1107-1629)	1341 (977-1509); p ₄ = 0,048

I_{max} , о.е. $\times 10^3$	5,55 (3,03-10,29)	15,08 (7,9-23,02); $p_1 < 0,001$	3,42 (3,18-14,1); $p_2 = 0,038$	9,88 (4,36-17,93)
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	13,77 (5,75-25,22)	37,84 (20,33-65,9); $p_1 < 0,001$	11,48 (8,98-36,78); $p_2 = 0,022$	31,91 (15,31-66,24)
ИА	2,39 (1,6-3,39)	2,18 (1,38-3,42)	2,54 (2-3,86)	2,45 (0,98-3,31)
8–10 сутки после КШ на фоне терапии АСК				
Спонтанная хемилюминесценция				
T_{max} , сек.	1344 (837-1731)	1321 (1147-1816)	1221 (956-2130)	1377 (1100-1695)
I_{max} , о.е. $\times 10^3$	2,3 (1,12-4,36)	3,55 (2,23-9,65); $p_1 = 0,035$	5,24 (1,43-9,38)	9,14 (1,64-15,6)
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	5,39 (3,19-13,68)	11,8 (6,52-26,63); $p_1 = 0,018$	19,9 (4,95-30,27)	22,61 (5,32-49,57)
Индукцированная хемилюминесценция				
T_{max} , сек.	996 (622-1447)	1271 (1066-1509); $p_1 = 0,011$; $p_4 = 0,026$	1120 (956-1412); $p_4 = 0,037$	1214 (974-1742)
I_{max} , о.е. $\times 10^3$	5,55 (3,03-10,29)	9,45 (4,85-22,3); $p_1 = 0,027$	4,7 (1,35-12,59)	16,2 (5,88-36,5); $p_1 = 0,039$
S , о.е. \times сек. $\times 10^6$	13,77 (5,75-25,22)	27,44 (16,37-53,01); $p_1 = 0,01$	14,77 (4,06-35,53)	47,53 (17,85-153,5); $p_1 = 0,01$; $p_3 = 0,032$
ИА	2,39 (1,6-3,39)	2,01 (1,2-3,67)	1,11 (0,65-2,63); $p_4 = 0,049$	2 (0,82-13,8)

тесте *in vitro* с люминолом и, наоборот, активированы в спонтанном тесте с люцигенином [24]. Однако операционная активация нейтрофилов, характеризующаяся повышенной продукцией АФК, сохраняется дольше, что видно по увеличению ХЛ нейтрофилов в первые сутки после КШ *in vitro* с угасанием до дооперационных уровней на 8–10 сутки, тогда как на 8–10 сутки (данный период совпадает со средней продолжительностью жизни тромбоцитов) активность тромбоцитов восстанавливается, вероятно, в результате поступления в кровоток молодых форм с высоким потенциалом, что характеризуется повышенной продукцией всех форм АФК как в спонтанном, так и в АДФ-индуцированном тесте.

В группе рАСК (терапия АСК) уровень и интенсивность продукции всех АФК тромбоцитами и нейтрофилами не отличается от контрольной группы практически по всем показателям, а в группе рАСК (ДАТ), наоборот, продукция АФК нейтрофилами и тромбоцитами выше, на уровне чАСК.

Полученные нами данные по продукции АФК могут указывать на то, что рАСК тромбоциты инертны не только по отношению к самому лекарственному препарату, но и к другим факторам (не эндотелиальная поверхность контуров аппа-

рата искусственного кровообращения, активация окружающими нейтрофилами и др.), так как на продукцию АФК тромбоцитами у таких пациентов не влияет операция КШ, в отличие от чАСК. Но при полном нарушении межклеточных контактов у рАСК (терапия АСК), проявляющемся в продукции тромбоцитами и нейтрофилами АФК на уровне контрольной группы, у рАСК (ДАТ) может сохраняться межклеточное взаимодействие на уровне микровезикул, в которых нейтрофилы способны передавать арахидоновую кислоту тромбоцитам, вследствие чего у них наблюдается повышенная продукция АФК тромбоцитами и нейтрофилами. Это может быть связано с продолжающимся метаболизмом арахидоновой кислоты ввиду повышенного количества субстрата и резистентности ЦОГ-1 к АСК, а основной антиагрегантный эффект, таким образом, у данной группы пациентов с ИБС достигается, очевидно, благодаря терапии клопидогрелом.

Вышеизложенный предполагаемый механизм межклеточного взаимодействия подтверждается данными корреляционного анализа между показателями ХЛ тромбоцитов и нейтрофилов. Больше всего положительных связей выявлено среди чАСК до операции и на первые сутки после КШ, что сви-

Таблица 5. Хемилюминесцентная активность нейтрофилов с люминолом у пациентов с ИБС (Me (C₂₅-C₇₅)). p₁ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями контрольной группы; p₂ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями чАСК пациентов с ИБС; p₃ — уровень статистической значимости различий по сравнению с показателями рАСК пациентов с ИБС (монотерапия АСК); p₄ — уровень статистической значимости различий по сравнению с соответствующими показателями периода наблюдения до КШ у пациентов с ИБС.

При p < 0,05 отличия между группами считались значимыми

Table 5. Chemiluminescent activity of neutrophils with luminol in patients with coronary artery disease (Me (C₂₅-C₇₅)). p₁ is the level of statistical significance of differences in comparison with the indicators of the control group. p₂ is the level of statistical significance of differences in comparison with the hASA indices in patients with coronary artery disease. p₃ is the level of statistical significance of differences compared with the rASA parameters in patients with coronary artery disease (ASA monotherapy). p₄ is the level of statistical significance of differences compared with the corresponding indicators of the observation period before CABG in patients with coronary artery disease. At p < 0.05, differences between groups were considered significant

Показатели	Контроль (n = 36) 1	чАСК (n = 71) 2	рАСК (монотерапия АСК) (n = 18) 3	рАСК (ДАТ) (n = 15) 4
До КШ				
Спонтанная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	354 (226-1510)	642 (208-1565)	255 (93-1417)	414 (172-964)
Imax, о.е. × 10 ³	17,21 (4,3-33,07)	13,43 (4,33-30,66)	6,87 (3,39-21,9)	17,1 (9,16-47,1)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	39,26 (9,74-77,93)	32,26 (13,19-79-76)	19,95 (4,64-33,06)	45,57 (22,79-80,1)
Индукцированная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	526 (268-977)	904 (660-1382); p ₁ = 0,002	735 (489-1107)	719 (391-845)
Imax, о.е. × 10 ³	34,29 (13,04-58,47)	48,72 (13,3-94,84)	30,78 (8,7-65,04)	60,17 (14,63-108,93)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	81,17 (26,64-157,5)	141,55 (40,32-255)	79,67 (16,64-135,55)	181,5 (30,93-373)
ИА	2,29 (1,61-2,66)	2,58 (1,86-4,33); p ₁ = 0,044	3,4 (2,3-6,73); p ₁ = 0,019	2,72 (1,46-8,22)
Первые сутки после КШ				
Спонтанная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	354 (226-1510)	888 (255-1510)	662 (204-1624)	285 (95-1477)
Imax, о.е. × 10 ³	17,21 (4,3-33,07)	30,25 (14,69-41,68); p ₁ = 0,027; p ₄ = 0,01	10,13 (6,33-18,67); p ₂ = 0,003	43,1 (10,55-76,88)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	39,26 (9,74-77,93)	65,31 (37,03-103,3); p ₁ = 0,02; p ₄ = 0,006	21,33 (6,79-38,73); p ₂ = 0,001	73,5 (27,13-285,4)
Индукцированная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	526 (268-977)	755 (478-1169)	662 (611-1276)	888 (764-1018)
Imax, о.е. × 10 ³	34,29 (13,04-58,47)	98,74 (31,02-176,5); p ₁ < 0,001; p ₄ < 0,001	47,39 (15-88,8)	82,57 (46,7-144,5); p ₁ = 0,027
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	81,17 (26,64-157,5)	250,1 (83,81-439,9); p ₁ < 0,001; p ₄ < 0,001	132,4 (38,24-178,3)	266,1 (97,79-430,4)
ИА	2,29 (1,61-2,66)	2,77 (1,68-4,93)	4,6 (2,1-6,2); p ₁ = 0,029	3,02 (1,69-5,44)

8–10 сутки после КШ на фоне терапии АСК				
Спонтанная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	354 (226-1510)	788 (253-1264)	267 (203-1816)	1801 (1106-2350); p ₁ = 0,015; p ₂ = 0,01; p ₃ = 0,032
I _{max} , о.е. × 10 ³	17,21 (4,3-33,07)	16,5 (7,5-37,6)	16,5 (4,8-36,3)	27,87 (11,98-65,86)
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	39,26 (9,74-77,93)	36,82 (21,55-94,72)	23,91 (14,59-100,7)	85,18 (45,96-146,7)
Индукцированная хемилюминесценция				
Tmax, сек.	526 (268-977)	895 (695-1139); p ₁ = 0,009	621 (444-1271)	1165 (755-1384); p ₁ = 0,021; p ₃ = 0,04; p ₄ = 0,043
I _{max} , о.е. × 10 ³	34,29 (13,04-58,47)	52,64 (14,29-150,7)	52,05 (34,16-92,16)	66,97 (42,9-145,9); p ₁ = 0,042; p ₄ = 0,043
S, о.е. × сек. × 10 ⁶	81,17 (26,64-157,5)	142,3 (37,8-390,15)	132,2 (58,18-232,1)	178,7 (122,83-337,65); p ₁ = 0,036
ИА	2,29 (1,61-2,66)	2,42 (1,72-4,32)	3,93 (1,31-4,94)	2,3 (1,55-3,72)

Таблица 6. Корреляция между показателями хемилюминесценции нейтрофилов и тромбоцитов с люцигенином в группе чувствительных к АСК пациентов с ИБС (n = 71)

Table 6. Correlation between chemiluminescence indices of neutrophils and platelets with lucigenin in the group of ASA-sensitive patients with coronary artery disease (n = 71)

Показатель		Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)
До КШ			
I _{max}	Спонтанная ХЛ	0,4	0,008
	Индукцированная ХЛ	0,34	0,008
S	Спонтанная ХЛ	0,27	0,036
	Индукцированная ХЛ	0,34	0,008
Первые сутки после КШ			
I _{max}	Спонтанная ХЛ	0,4	0,003
	Индукцированная ХЛ	0,44	0,002
S	Спонтанная ХЛ	0,43	0,002
	Индукцированная ХЛ	0,41	0,004

детельствует о налаженном контакте тромбоцитов и нейтрофилов, когда высокая активность по синтезу АФК одних клеток стимулирует синтез АФК другими клетками, а антиромбоцитарные препараты приводят к разрушению таких связей ввиду чувствительности клеток к терапии. У группы рАСК (ДАТ), наоборот, отсутствуют какие-либо корреляции, что свидетельствует о нарушении контактов между нейтрофилами и тромбоцитами на уров-

не сигнального влияния АФК. Наличие же положительных связей в группе рАСК (терапия АСК) между показателями ХЛ по продукции супероксид анион-радикала на первые и 8–10 сутки после КШ может быть связано со стабильной, не меняющейся во времени продукцией АФК по сравнению с чАСК. При этом активность ферментов по наработке АФК остается одинаково низкой и в тромбоцитах, и в нейтрофилах из-за рефрактерности клеток к акти-

Таблица 7. Корреляция между показателями хемилюминесценции нейтрофилов и тромбоцитов с люцигенином в группе резистентных к АСК пациентов с ИБС на монотерапии АСК (n = 18)

Table 7. Correlation between the indices of chemiluminescence of neutrophils and platelets with lucigenin in the group of ASA-resistant patients with coronary artery disease on ASA monotherapy (n = 18)

Показатель		Коэффициент корреляции (r)	Уровень значимости (p)
Первые сутки после КШ			
I _{max}	Спонтанная ХЛ	0,6	0,03
	АДФ-индуцированная ХЛ	0,68	0,01
ИА		0,64	0,019
8–10 сутки после КШ			
I _{max}	АДФ-индуцированная ХЛ	0,64	0,023
S	АДФ-индуцированная ХЛ	0,78	0,003



Рис. 1. Взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов в формировании резистентности к АСК у пациентов с ИБС после КШ

Примечание: АК — арахидоновая кислота, АСК — ацетилсалициловая кислота, АФК — активные формы кислорода, МВ — микровезикулы, ЦОГ-1 — циклооксигеназа 1, чАСК — чувствительные к АСК пациенты с ИБС, рАСК-резистентные к АСК пациенты с ИБС

Figure 1. Interaction of platelets and neutrophils during of the resistance formation to ASA in patients with CHD after CABG

вирующим агентам и дезагрегантам, что и проявляется в корреляционных связях.

Одной из причин недостаточного ответа на антиагрегантные препараты может быть налаженное или нарушенное межклеточное взаимодействие между тромбоцитами и нейтрофилами. Предполагается, что наличие или отсутствие таких связей на уровне рецепторов и/или микровезикул может приводить к возникновению феномена резистентности тромбоцитов к АСК у пациентов с ИБС, который в ряде случаев можно преодолеть путем

назначения ДАТ вместо монотерапии АСК (рис. 1). Ведь благодаря такой терапии блокируются сразу 2 пути активации тромбоцитов, что может компенсироваться усиленным их контактом с нейтрофилами посредством передачи активных веществ через микровезикулы, но не через рецептор-опосредованное образование клеточных комплексов, так как количество таких агрегатов существенно снижается вместе с провоспалительными функциями тромбоцитов на терапии клопидогрелом у больных с ИБС [25].

Таким образом, выявлены особенности в продукции АФК тромбоцитами и нейтрофилами у пациентов с ИБС в зависимости от их чувствительности к АСК и ДАТ (АСК + клопидогрел). Дальнейшее изучение влияния межклеточных контактов на резистентность тромбоцитов к АСК может помочь в поиске новых точек приложения для преодоления данного явления.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Gillette M, Morneau K, Hoang V, et al. Antiplatelet Management for Coronary Heart Disease: Advances and Challenges. *Curr Atheroscler Rep.* 2016; 18(6):35. DOI: 10.1007/s11883-016-0581-6.
- Parker WA, Storey RF. Long-term antiplatelet therapy following myocardial infarction: implications of PEGASUS-TIMI 54. *Heart.* 2016; 102(10): 783–789. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307858.
- Capodanno D, Angiolillo DJ. Antithrombotic Therapy for Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Mitigation in Patients With Coronary Artery Disease and Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2020; 142(22):2172–2188. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.045465.
- Bij de Weg JM, Abheiden CNH, Fuijkschot WW, et al. Resistance of aspirin during and after pregnancy: A longitudinal cohort study. *Pregnancy Hypertens.* 2020; 19:25–30. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.11.008.
- Yassin AS, Abubakar H, Mishra T, et al. Aspirin Resistance: Cardiovascular Risk Game Changer. *Am J Ther.* 2019; 26(5):593–599. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000780.
- Floyd CN, Ferro A. Antiplatelet drug resistance: Molecular insights and clinical implications. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015; 120:21–27. DOI: 10.1016/j.prostaglandins.2015.03.011.
- Van Oosterom N, Barras M, Cottrell N, et al. Platelet function assays for the diagnosis of aspirin resistance. *Platelets.* 2021; 24:1–10. DOI: 10.1080/09537104.2021.1942816.
- Soehnlein O. Decision shaping neutrophil-platelet interplay in inflammation: From physiology to intervention. *Eur J Clin Invest.* 2018 Feb; 48 (2). DOI: 10.1111/eci.12871.
- Dzhatdoeva AA, Proskurnina EV, Nesterova AM. Mitochondria as sources of superoxide radical anion in platelets. *Biologicheskie membrany.* 2017; 34 (6): 116–123. In Russian [Джхатдоева, А.А., Проскурнина Е.В., Нестерова А.М. и др. Митохондрии как источники супероксидного анион-радикала в тромбоцитах. Биологические мембраны. 2017; 34(6):116–123]. DOI: 10.7868/S0233475517060056.
- Grinshtein YuI, Filonenko IV, Savchenko AA, et al. A method for diagnosing acetylsalicylic acid resistance. Patient on the application № 2009131242/15, 17.08.2009. In Russian [Гринштейн Ю.И., Филоненко И.В., Савченко А.А. и др. Способ диагностики резистентности к ацетилсалициловой кислоте. Патент по заявке № 2009131242/15 от 17.08.2009].
- Savchenko EA, Savchenko AA, Gerasimchuk AN, et al. Assessment of the metabolic status of platelets in health and in ischemic heart disease. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2006; 5:33–36. In Russian [Савченко Е.А., Савченко А.А., Герасимчук А.Н. и др. Оценка метаболического статуса тромбоцитов в норме и при ишемической болезни сердца. Клиническая лабораторная диагностика. 2006; 5:33–36]
- Savchenko AA, Goncharov MD, Grinsthein YI, et al. Chemiluminescent Analysis of Reactive Oxygen Species Synthesis by Platelets from Patients with Coronary Heart Disease. *Bull Exp Biol Med.* 2020; 169(4):535–538. DOI: 10.1007/s10517-020-04924-4.
- Savchenko AA, Zdzitoveckij DE, Borisov AG, et al. Chemiluminescent and enzymatic activity of neutrophilic granulocytes in patients with widespread purulent peritonitis, depending on the outcome of the disease. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk — Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2014; 69(5–6):23–28. In Russian [Савченко А.А., Здзитовецкий Д.Э., Борисов А.Г. и др. Хемилюминесцентная и энзиматическая активность нейтрофильных гранулоцитов у больных распространенным гнойным перитонитом в зависимости от исхода заболевания. Вестник РАМН. 2014; 69(5–6):23–28].
- Zapovalnaya OE, Tripolka SA. Aspirin resistance and the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in cardiac practice. *Mir Mediciny i Biologii.* 2012; 2(33):35–39. In Russian [Заповальная О.Е., Триполка С.А. Аспиринорезистентность и применение нестероидных противовоспалительных препаратов в кардиологической практике. Світ медицини та біології. 2012; 2(33):35–39].
- Wand S, Adam EH, Wetz AJ, et al. The Prevalence and Clinical Relevance of ASA Nonresponse After Cardiac Surgery: A Prospective Bicentric Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018; 24(1):179–185. DOI: 10.1177/1076029617693939.
- Modica A, Karlsson F, Mooe T. Platelet aggregation and aspirin non-responsiveness increase when an acute coronary syndrome is complicated by an infection. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007; 5(3):507–511. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2007.02378.x.
- Boucher AA, Francisco BJ, Pfeiffer A, et al. Urinary 11-dehydrothromboxane B2 aspirin efficacy testing is sensitive to perioperative inflammation in pediatric solid-organ transplant patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2022; 69(2):e29413. DOI: 10.1002/psc.29413.
- Grosser T, Fries S, Lawson JA, et al. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation.* 2013; 127(3):377–385. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.117283.
- Bhatt DL, Grosser T, Dong JF, et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(6):603–612. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.050.
- Grinshtein YI, Savchenko AA, Kosinova AA, et al. Resistance to Acetylsalicylic Acid in Patients with Coronary Heart Disease Is the Result of Metabolic Activity of Platelets. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020; 13(8):178. DOI: 10.3390/ph13080178.
- Rahman M, Zhang S, Chew M, et al. Platelet-derived CD40L (CD154) mediates neutrophil upregulation of Mac-1 and recruitment in septic lung injury. *Ann Surg.* 2009; 250(5):783–790. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181bd95b7.

22. Rahman M, Roller J, Zhang S, et al. Metalloproteinases regulate CD40L shedding from platelets and pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis. *Inflamm Res.* 2012; 61(6):571–579. DOI: 10.1007/s00011-012-0446-6.

23. Maugeri N, Rovere-Querini P, Baldini M, et al. Oxidative stress elicits platelet/leukocyte inflammatory interactions via HMGB1: a candidate for microvessel injury in systemic sclerosis. *Antioxid Redox Signal.* 2014; 20(7):1060–1074. DOI: 10.1089/ars.2013.5298.

24. Schrottmaier WC, Mussbacher M, Salzman M, et al. Platelet-leukocyte interplay during vascular disease. *Atherosclerosis.* 2020; 307:109–120. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.04.018.

25. Wang XL, Deng HF, Li T, et al. Clopidogrel reduces lipopolysaccharide-induced inflammation and neutrophil-platelet aggregates in an experimental endotoxemic model. *J Biochem Mol Toxicol.* 2019; 33(4):e22279. DOI: 10.1002/jbt.22279.

Информация об авторах:

Гончаров Максим Дмитриевич, соискатель, кафедры терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, врач лабораторной диагностики, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России г. Красноярска;

Гринштейн Юрий Исаевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии Института последипломного образования, КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого;

Савченко Андрей Анатольевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии, КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого, руководитель лаборатории клеточно-молекулярной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр СО РАН».

Author information:

Maxim D. Goncharov, MD Student, Department of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University; Doctor of Laboratory Diagnosis, Federal Center of Cardiovascular Surgery;

Yury I. Grinshtein, MD, PhD, professor, Head of Chair of Therapy, Krasnoyarsk State Medical University;

Andrei A. Savchenko, MD, professor, Head of the Department of Physiology, Krasnoyarsk State Medical University, Head of laboratory of the cellular-molecular physiology and pathology, Research Institute for Medical Problems in the North, Federal Research Center Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the RAS.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТКАНЕВОГО КРОВОТОКА МИОКАРДА МЕТОДОМ ОДНОФОТОННОЙ ЭМИССИОННОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ ПО ДАННЫМ АБСОЛЮТНОЙ ОЦЕНКИ НАКОПЛЕНИЯ ^{99m}Tc -ТЕХНЕТРИЛА

Усов В. Ю.^{1,2}, Сухов В. Ю.³, Бабилов В. Ю.², Бородин О. Ю.^{1,2,4},
Ворожцова И. Н.², Лишманов Ю. Б.¹, Удут В. В.²,
Кривоногов Н. Г.²

Контактная информация:

Усов Владимир Юрьевич,
ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», НИИ
кардиологии,
ул. Киевская, д. 12, Томск, Россия, 634012.
E-mail: mritomsk@yandex.ru

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

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

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А. М. Никифорова» Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

Статья поступила в редакцию 22.12.2021
и принята к печати 28.02.2022.

Резюме

Актуальность. Количественный расчет тканевого кровотока средствами радионуклидной эмиссионной томографии имеет большое значение при исследованиях кровоснабжения миокарда. Количественный расчет кровотока средствами позитронно-эмиссионной томографии требует наличия медицинского циклотрона. Уникальным радиофармпрепаратом (РФП) с высокой и примерно одинаковой фракцией экстракции (ФЭ) миокардом и другими тканями (кроме головного мозга) является ^{99m}Tc -Технетрил. **Цель.** Разработка методики расчета тканевого кровотока для количественной оценки кровоснабжения сердечной мышцы, по данным определения при однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) тканевого поглощения ^{99m}Tc -Технетрила. **Дизайн и методы.** Ранее было показано, что распределение РФП — химических микросфер ^{99m}Tc -Технетрила или сходного ^{99m}Tc -Тетрофосмина в организме пропорционально кровотоку. Определение величины накопления РФП в исследуемом регионе может быть прямо выполнено с помощью ОФЭКТ путем коррекции локального счета в области миокарда на томосрезу на чувствительность детектора, определенную тут же при ОФЭКТ градуированного фантома. Мы использовали данные обследования 14 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, которым

была проведена ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом с расчетом тканевого кровотока по представленному методу. **Результаты.** При расчете резерва кровотока миокарда в покое в области непораженного миокарда $r\text{МиоК} = 65 \pm 7$ мл/мин/100 г, в сегментах с наличием жизнеспособного миокарда, по данным ультразвуковой пробы с дипиридамолом, $r\text{МиоК} = 53 \pm 7$ мл/мин/100 г, в постинфарктных регионах трансмурального повреждения стенки левого желудочка без наличия жизнеспособного миокарда $r\text{МиоК} = 27 \pm 8$ мл/мин/100 г. **Заключение.** Расчет тканевого кровотока по данным ОФЭКТ может использоваться для патофизиологической оценки кровоснабжения сердечной мышцы при использовании гамма-камер с встроенной калибровкой и/или при калибровке по фантому.

Ключевые слова: количественная ОФЭКТ, кровоток миокарда, химические микросферы, ^{99m}Tc -МИБИ, ^{99m}Tc -Технетрил.

Для цитирования: Усов В.Ю., Сухов В.Ю., Бабилов В.Ю., Бородин О.Ю., Ворожцова И.Н., Лешманов Ю.Б., Удут В.В., Кривоногов Н.Г. Количественное определение тканевого кровотока миокарда методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии по данным абсолютной оценки накопления радиофармпрепарата ^{99m}Tc -Технетрила. Трансляционная медицина. 2022;9(1): 29-38. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-29-38.

QUANTITATIVE SPECT MEASUREMENT OF THE TISSUE BLOOD FLOW IN MYOCARDIUM BY THE ABSOLUTE UPTAKE OF ^{99m}Tc -TECHNETRIL

Wladimir Yu. Ussov^{1,2}, Vyacheslav Yu. Soukhov³,
Viktor Yu. Babikov², Oleg Yu. Borodin^{1,2,4}, Irina N. Vorozhtsova²,
Yuri B. Lishmanov¹, Vladimir V. Uдут², Nikolay G. Krivonogov²

¹ Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

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

³ The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Saint Petersburg, Russia

⁴ Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

Corresponding author:

Wladimir Yu. Ussov,
Tomsk National Research Medical Center of
the Russian Academy of Sciences, Cardiology
Research Institute,
Kievskaya str., 111a, Tomsk, Russia, 634012.
E-mail: ussov1962@yandex.ru

Received 22 December 2021; accepted 28
February 2022.

Abstract

Background. Quantitative calculation of tissue blood flow by means of radionuclide emission tomography is of great importance in studies of myocardial blood supply. Quantifying blood flow with PET requires a medical cyclotron. ^{99m}Tc -Technetrite is a unique radiopharmaceutical (rfp) with a high and approximately the same extraction fraction by the myocardium and other tissues — chemical microspheres. Objective. Development of a technique for calculating tissue blood flow for a quantitative assessment of the blood supply to the heart muscle, according to the determination of tissue absorption of ^{99m}Tc -Technetrite during CardioSPECT. **Design and methods.** The distribution of rfp — chemical microspheres ^{99m}Tc -Technetrite in the body is proportional to blood flow. Determining the amount of accumulation of rfp in different regions can be performed using SPECT. We used data of 14 patients with myocardial infarction, who underwent SPECT with ^{99m}Tc -Technetrite, with the calculation of tissue blood flow. **Results.** Evaluation of rMBF at rest in the area of unaffected myocardium revealed rMBF = 65 ± 7 ml/min/100 g, in segments with the presence of viable myocardium according to the ultrasound

test with dipyridamole rMBF = 53 ± 7 ml/min/100 g, in postinfarction regions of the transmural damage to the left ventricular wall without viable myocardium rMBF = 27 ± 8 ml/min/100 g. **Conclusion.** The calculation of tissue blood flow via CardioSPECT is useful for pathophysiological assessment of the blood supply to the heart muscle.

Key words: ^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -Technetrit, chemical microspheres, myocardial blood flow, quantitative SPECT.

For citation: Ussov WYu, Soukhov VYu, Babikov VYu, Borodin OYu, Vorozhtsova IN, Lishmanov YuB, Udut VV, Krivonogov NG. Quantitative spect measurement of the tissue blood flow in myocardium by the absolute uptake of radiopharmaceutical ^{99m}Tc -Technetrit. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022; 9(1):29-38. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-29-38.

Список сокращений: КардиОФЭКТ — кардиологический ОФЭКТ-протокол, МИБИ — метоксиизобутилизонитрил, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная томография, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография.

Введение

Количественная оценка на основе расчетов тканевого кровотока миокарда средствами радионуклидной эмиссионной томографии (позитронной — ПЭТ и однофотонной — ОФЭКТ) имеет исключительное значение в кардиологии — при исследованиях кровоснабжения сердечной мышцы в различных диагностических и лечебных ситуациях [1]. Методы ПЭТ с маркерами кровотока — ^{82}Rb [2] и H_2^{15}O [3] позволяют точно рассчитать кровоток в различных нормальных и патологических анатомических структурах, но при этом принципиально связаны с использованием дорогостоящих и до сих пор все же эксклюзивных в клинической практике ПЭТ-сканеров. Динамические кардиологические ОФЭКТ-протоколы (КардиОФЭКТ) для определения абсолютного миокардиального кровотока, разработанные еще в 90-х годах прошлого столетия [4], в особенности — требующие использования специализированных CZT-сканеров [5, 6], — так и не получили широкого распространения, оставаясь уделом меньшинства клиник, использующих ОФЭКТ как таковую. Между тем, потребность в общедоступной, методологически относительно несложной технологии определения тканевого кровотока миокарда постоянно возрастает.

Уникальным радиофармпрепаратом (РФП) с высокой и примерно одинаковой фракцией экстракции (ФЭ) как опухолями различных локализаций и гистологических типов, так и миокардом — химическими микросферами, является ^{99m}Tc -Технетрил (МИБИ — метоксиизобутилизонитрил) [7, 8]. Он широко используется для качественной и по-

луколичественной визуализации миокардиального кровотока и количественного расчета кровотока в мл/мин/100 г ткани для таких опухолей, как рак легкого [9], рак молочной железы [10], костно-мышечные опухоли [11]. Поэтому выглядит обоснованной разработка методов расчета абсолютных величин тканевого кровотока миокарда именно по данным КардиОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом.

Наиболее надежным и издавна апробированным методом расчета локального кровотока является использование меченых микросфер, органное накопление которых отражает органную фракцию сердечного выброса (% сердечного выброса, приходящийся на данный орган) [12]. Радиофармпрепараты, фракция экстракции которых всеми или большинством органов и систем является достаточно высокой (более 0,5) и примерно одинаковой для большинства или всех органов и систем человеческого организма, могут аналогичным образом быть использованы для такого же расчета [13, 14]. В ПЭТ-исследованиях органного кровотока именно так используется, например, H_2^{15}O [2, 15]. Кривоноговым Н. Г. [16] было показано, что такой препарат, как ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрил (МИБИ, первоначально — ^{99m}Tc -Техмикард, затем и до сегодняшнего дня — ^{99m}Tc -Технетрил), практически соответствует этому требованию. Им был предложен метод количественного расчета кровотока миокарда [16] с использованием принципа химических микросфер. Однако в рутинной практике этот подход даже в минимальной степени апробирован не был, в связи с трудностями количественной оценки абсолютного накопления РФП в тех или иных органах. Использование фантомов с известной активностью для расчета чувствительности гамма-камеры в каждом конкретном КардиОФЭКТ-исследовании [17], доведенное в современных гамма-камерах до полного автоматизма [18], позволяет решить задачу количественной аб-

солютной оценки органного и тканевого накопления РФП. При использовании гамма-камер, на которых такая возможность расчета как автоматическая не предусматривалась, эта цель достигается за счет выполнения ОФЭКТ с фантомами в том же режиме, что и исследование у пациентов, построения регрессионной зависимости «активность КБк/см³ — сцинтилляционный счет на воксел» и определения по ней истинного накопления РФП в ткани, как КБк/см³ [4, 17].

Поэтому мы попытались разработать методику расчета тканевого кровотока в мл/мин/100 г на основе принципа химических микросфер для количественной оценки кровоснабжения сердечной мышцы, по данным определения при КардиоОФЭКТ тканевого поглощения ^{99m}Tc-Технетрила в абсолютных единицах — в КБк/см³.

Дизайн и методы

Теория метода. В случае, если распределение РФП — химических микросфер (^{99m}Tc-Технетрила или сходного с ним по фармакокинетике ^{99m}Tc-Тетрофосмина [19]) в организме пропорционально распределению сердечного выброса по органам, то есть органные фракции поглощения РФП равны органным фракциям сердечного выброса, как было ранее показано для этих препаратов [16], то для миокарда тогда просто:

$$pMиoK = [(U_{myoc} / D_{99mTc - МИБИ}) \times 100 / V_{myoc}] \times MO \quad (1)$$

где *pMиoK* — регионарный миокардиальный кровоток, в мл/мин/100 г,

U_{myoc} — накопление ^{99m}Tc-Технетрила в исследуемом регионе миокарда, в МБк;

D_{99mTc - МИБИ} — полная доза введенного РФП, в МБк;

MO — минутный объем сердечного выброса, в мл/мин;

V_{myoc} — объем миокарда данного региона.

Более детально, как было показано в общем виде Наркевичем Б. Я. в классической работе [14] и также было использовано нами при расчете кровотока миокарда с «прямой» оценкой входной артериальной функции по данным радиометрии артериализированной венозной крови [17], локальный кровоток в органе или ткани в случае отсутствия обратной диффузии препарата из ткани в кровь (а это справедливо для случая ^{99m}Tc-Технетрила [7]) определяется как: $pMиoK = U_{myoc} / (E \times \int C_{arter}(t) dt)$, где *E* — фракция экстракции препарата при первом прохождении, *C_{arter}(t)* — зависимость концентрации препарата в крови от времени. При равенстве фракций экстрак-

ции *E* для различных органов и тканей и поскольку $\int C_{arter}(t) dt$ представляет собой отношение введенной дозы препарата к объему циркулирующей крови, как раз оказывается справедлива формула (1). Верифицирующие исследования с введением внутрижелудочково при катетеризационном ангиографическом исследовании микросфер альбумина, меченых ^{99m}Tc, как истинных микросфер — маркеров тканевого кровотока, подтвердили справедливость такого подхода [4, 16, 17]. Однако, будучи описан в качестве оригинальной методики Кривоноговым Н. Г. и соавторами [16], впоследствии метод в клинике не апробировался.

При использовании ^{99m}Tc-Технетрила метод, тем не менее, отличается от альбуминовых микросфер и изначально содержит некоторую систематическую ошибку за счет отсутствия в норме накопления ^{99m}Tc-Технетрила в структурах головного мозга, благодаря непроницаемости неповрежденного гематоэнцефалического барьера для этого РФП. В покое, когда величина фракции сердечного выброса для головного мозга составляет 4–7 %, этой систематической ошибкой допустимо на первом этапе пренебречь.

Определение величины *U_{myoc}* может быть прямо выполнено с помощью современных ОФЭКТ-гамма-камер типа КИД (НПФ «Электрон», Россия), AnyScanSC (Mediso, Венгрия) или Symbia T16 (Siemens Medical, Германия), обладающих возможностями пересчета величин сцинтилляционного счета в абсолютные величины накопления РФП, в единицах Бк/см³ или КБк/см³, либо путем коррекции локального счета в области миокарда или опухоли на томосрезе на чувствительность детектора, определенную тут же при ОФЭКТ градуированного фантома, как детально представлено ниже, или с использованием рабочих станций типа Hermes методом Монте-Карло [19, 20, 21, 22].

Пациенты. Мы использовали данные обследования 14 пациентов с перенесенным инфарктом миокарда в бассейне левой коронарной артерии (9 — в бассейне ее огибающей ветви и 5 — в бассейне ее передней нисходящей ветви), которым была проведена КардиоОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом, с расчетом тканевого миокардиального кровотока по представленному методу. Анализ величин локального кровотока в миокарде левого желудочка, рассчитанный по представленной методике, проводился в зависимости от результатов проведенной всем пациентам ультразвуковой функциональной фармакологической пробы с дипиридамолом — отдельно по зонам с нормальной сократимостью миокарда и в покое, и на пике пробы, зонам с наличием жизнеспособного миокарда, и зонам с транс-

муральными рубцовыми изменениями и отсутствием признаков наличия жизнеспособного миокарда.

В качестве контрольной группы послужили 7 пациентов без клинически значимой патологии сердечно-сосудистой системы, которым ОФЭКТ органов грудной клетки с ^{99m}Tc -Технетрилом выполнялась по поводу подозрения на рак легкого (4 мужчин, 48–75 лет) или на рак молочной железы (3 женщины 45–67 лет), и у которых диагноз онкологического заболевания также был отвергнут.

Методика проведения ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом. Препарат ^{99m}Tc -МИБИ (^{99m}Tc -Технетрил) приготавливался, как предписано производителем (НИИ биофизики ФМБА России), с использованием в качестве радиометки ^{99m}Tc , полученного из коммерческого молибденового генератора (В/О «Изотоп»). Пациент размещался таким образом, чтобы грудная клетка целиком оказывалась в пределах поля зрения детектора гамма-камеры (Gemini 700, производства Technicare Corp, или SymbiaT16, производства Siemens Medical). Локтевая вена пунктировалась канюлей типа «бабочка» N.21, и пациенту болюсно вводился РФП ^{99m}Tc -Технетрил в дозе 650–740 МБк. Вводимая пациенту активность РФП точно определялась путем радиометрии шприца

до и после введения пациенту в доз-калибраторе, и также при ОФЭКТ геометрического фантома, содержащего 1/10 объема введенной пациенту дозы, разведенной в двухлитровой пластиковой емкости с физраствором.

Вслед за этим пациенту проводилась ОФЭКТ сердца, в частности записывалось 32 планарных скана в матрицу 64 x 64 элемента изображения, 30 секунд на позицию, с оборотом детектора на 180° вокруг левой половины грудной клетки (РАО40° — ЛРО 140°), с набором не менее 50 000 импульсов сцинтилляционного счета на позицию.

В том же режиме также записывалось изображение фантома, содержавшего в флаконах с физраствором инъекционный ^{99m}Tc -Технетрил в количествах 1, 3, 5, 7, 9 КБк, для последующего пересчета сцинтилляционного локального счета ^{99m}Tc -Технетрила в ткани сердечной мышцы в абсолютную величину накопления РФП в них (рис. 1).

По данным планарных проекций восстанавливались поперечные срезы распределения радиофармпрепарата в грудной клетке, методом обратных фильтрованных проекций (фильтр Парзена) с использованием оригинального алгоритма программного пакета Сцинти 4.0 (НПФ «Гелмос»,

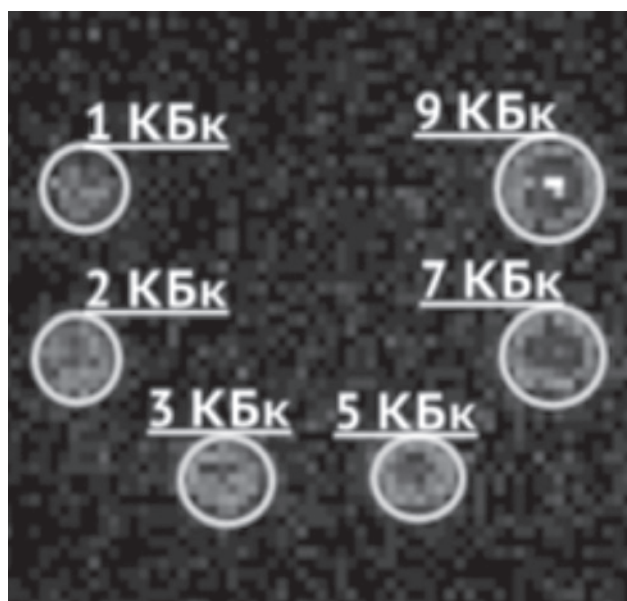


Рис. 1. Реконструированная ОФЭКТ (поперечные срезы) фантома, содержащего в стандартных флаконах по 15 мл активность ^{99m}Tc -Технетрила в количествах от 1 до 9 КБк, для последующего определения чувствительности гамма-камеры в каждом клиническом случае и пересчета показателей сцинтилляций в области миокарда в абсолютную величину накопления ^{99m}Tc -Технетрила в миокарде

Figure 1. Reconstructed SPECT cross sections of a phantom containing ^{99m}Tc -Technetrit activity in amounts from 1 to 9 KBq in standard 15 ml vials, for subsequent determination of the sensitivity of the gamma camera in each clinical case and recalculation of scintillation rates in the myocardium into the absolute values of accumulation of ^{99m}Tc -Technetrit in the myocardium

Россия). Затем восстанавливались срезы миокарда левого желудочка, анатомически ориентированные по его длиннику — в частности, в четырехкамерной позиции, как представлено на рисунке 2.

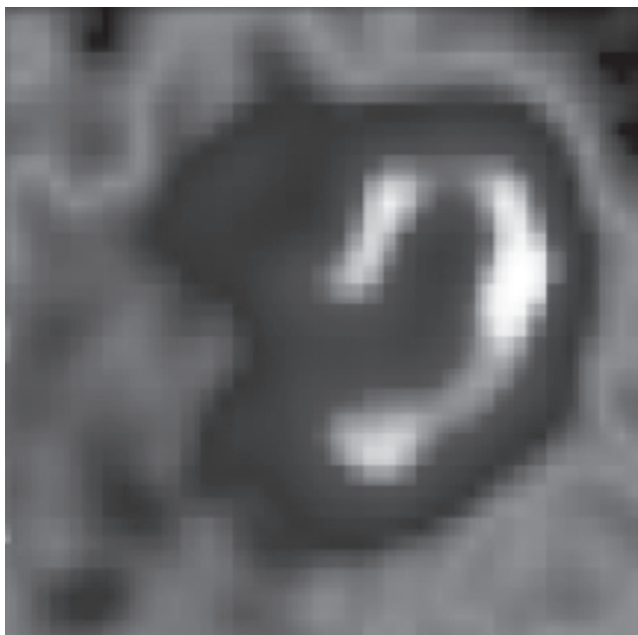


Рис. 2. Типичный перфузионный томосрез сердца при КардиОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом, реконструированный в четырехкамерной позиции по длинной оси. Хорошо можно видеть участки гипоперфузии в области верхушки и проксимальной боковой стенке левого желудочка

Figure 2. A typical perfusion slice of the heart obtained at CardioSPECT with ^{99m}Tc -Technetрил, reconstructed in a four-chamber position along the long axis. One can clearly see the areas of hypoperfusion in the apex and proximal lateral wall of the left ventricle

С учетом глубины залегания сердца относительно поверхности тела, принимая постоянную поглощения гамма-излучения тканями $\mu = 0,12$, определялось локальное поглощение ^{99m}Tc -Технетрила в регионах миокарда левого желудочка как (число импульсов)/мин/см³, которое затем пересчитывалось с учетом данных исследования фантома с градуированной активностью — в величины абсолютного тканевого накопления РФП, как КБк/см³. Все показатели локального накопления ^{99m}Tc -Технетрила корректировались с учетом радиоактивного распада ^{99m}Tc . На основе полученных значений кровотоков в различных регионах сердечной мышцы рассчитывался, как описано выше, по соотношению (1).

Результаты по группам сравнивались с использованием критерия Стьюдента для непарных выборок с использованием пакета прикладных программ для статистической обработки Orgin 6.1 (Origin Lab, Техас) и представлены как среднее \pm ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

По данным измерений фантомов, чувствительность использованных нами гамма-камер с коллиматорами высокого разрешения для ^{99m}Tc составила, соответственно, для Gemini 700 — 4800 (имп/с)/(МБк/мл), а для Symbia T16 — 12 000 (имп/с)/(МБк/мл).

Нормальные величины кровотока в различных регионах левого желудочка, полученные нами в контрольной группе лиц без заболеваний сердечно-сосудистой системы, во всех случаях превосходили 62 мл/мин/100 г ткани (в среднем 67 ± 3 мл/мин/100 г) и не отличались достоверно между различными бассейнами коронарного русла. Типичный пример представлен на рисунке 3.

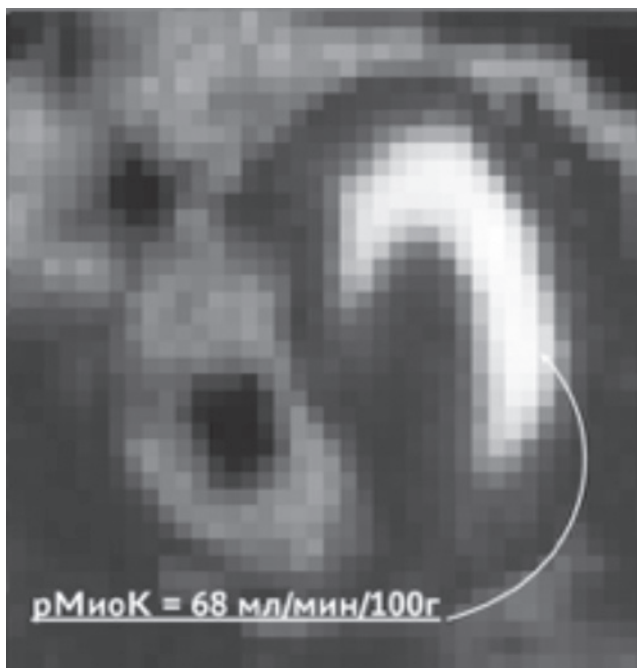


Рис. 3. Перфузионная КардиОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом у пациента контрольной группы — без признаков заболеваний сердечно-сосудистой системы, реконструированная по длинной оси левого желудочка. Визуализируется равномерный интенсивный кровоток миокарда, составляющий по расчету 68–72 мл/мин/100 г ткани в боковой стенке ЛЖ, верхушке и мышечной части межжелудочковой перегородки. Мембранозная часть межжелудочковой перегородки как таковая не накапливает ^{99m}Tc -Технетрил за отсутствием мышечной ткани и не видна на томосрезе

Figure 3. Perfusion CardioSPECT with ^{99m}Tc -Technetrit, in a control group patient without revealed diseases of the cardiovascular system, reconstructed along the long axis of the left ventricle. A uniform intensive myocardial blood flow is visualized, amounting to 68–72 ml/min/100 g of tissue in the lateral wall of the LV, the apex and the muscular part of the interventricular septum. The membranous part of the interventricular septum does not accumulate ^{99m}Tc -Technetrit due to the absence of muscle tissue and is not visible on the slice

Величины кровотока в различных участках сердечной мышцы у пациентов с перенесенным острым инфарктом миокарда представлены в таблице 1, а визуальная картина — на рисунке 4.

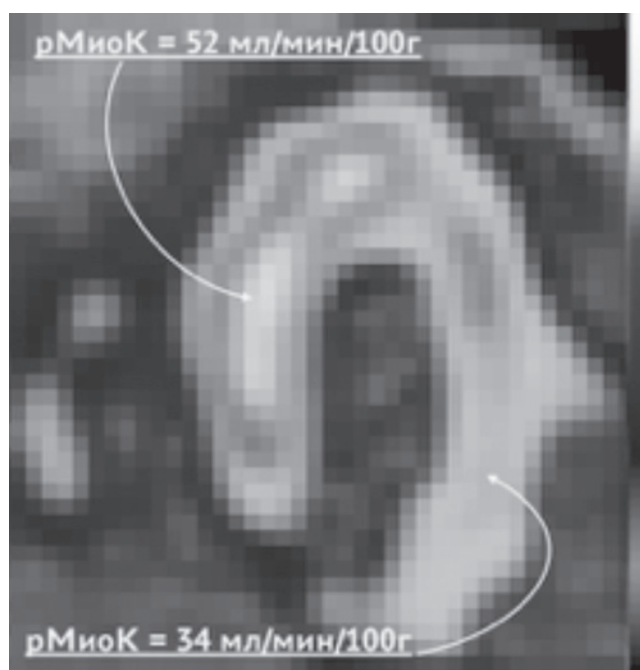


Рис. 4. Перфузионная КардиОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом у пациента, перенесшего 4 месяца перед этим острый трансмуральный инфаркт миокарда в бассейне левой огибающей ветви, реконструированная по длинной оси левого желудочка. Визуализируется обширная зона сниженного кровотока в области трансмурального повреждения боковой стенки, с расчетной величиной регионарного миокардиального кровотока 32–34 мл/мин/100 г ткани. В неповрежденной передней стенке и перегородке кровотоки 52–54 мл/мин/100 г ткани. В пограничной зоне между ними — жизнеспособный миокард на краю инфарктного региона — кровотоки 43–45 мл/мин/100 г ткани

Figure 4. Perfusion CardioSPECT with ^{99m}Tc -Technetrit, in a patient who suffered 4 months before acute transmural myocardial infarction in the basin of the left circumflex coronary artery, reconstructed along the long axis of the left ventricle. An extensive area of reduced blood flow is visualized in the area of transmural irreversible damage to the lateral wall, with regional myocardial blood flow as low as 32–34 ml/min/100 g of tissue. In an intact anterior wall and septum, the blood flow is 52–54 ml/min / 100 g of tissue. In the border zone between them — a viable myocardium at the edge of the infarct region — blood flow is 43–45 ml/min / 100 g of tissue

^{99m}Tc -Технетрил является хорошо зарекомендовавшим себя и широко распространенным РФП для КардиОФЭКТ-визуализации кровотока в самых разнообразных патологических и физиологических исследованиях [19, 20, 21]. Задержка его в клетке осуществляется за счет митохондриального расщепления молекулы ^{99m}Tc -Технетрила, быстрого и практически не имеющего порога насыщения [7, 8]. Поступление же ^{99m}Tc -Технетрила из обменных капилляров в ткань, за исключением головного мозга и тканей в пределах гематоэнцефалического барьера — через который в норме ^{99m}Tc -Технетрил не проходит, происходит по градиенту концентрации, с высокой фракцией захвата при первом прохождении [4, 11]. Поэтому органная или фракция поглощения ^{99m}Tc -Технетрила соответствует органной фракции сердечного выброса [16], что как раз в данном случае и использовано.

Реализация метода химических микросфер и практическое испытание на материале КардиОФЭКТ с ^{99m}Tc -Технетрилом в настоящем исследовании дало результаты, совершенно согласующиеся с ранее полученными другими исследователями методами ПЭТ и ОФЭКТ величинами миокардиального и опухолевого кровотока для нормально-го и ишемически поврежденного миокарда [19, 20, 23], с существенно большими трудозатратами и/или необходимостью отбора проб крови [4]. В частности, исчерпывающие исследования миокардиального кровотока в покое и при нагрузочных пробах методами ПЭТ с различными маркерами кровотока были выполнены у постинфарктных больных под руководством Рыжковой Д. В. [2, 15], и наши показатели с ними вполне согласуются. Поэтому представляется обоснованным предлагать рассмотренный здесь метод, в первую очередь, для оценки кровотока сердечной мышцы у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда [24]. В настоящее время мы пытаемся разработать методику

Таблица 1. Регионарный миокардиальный кровоток (pМиоК, как мл/мин/100 г) в регионах с различной жизнеспособностью миокарда после перенесенного ранее ОИМ в бассейне кровоснабжения ЛКА; n — количество сегментов миокарда с соответствующей картиной

Table 1. Regional myocardial blood flow (rMBF, as ml/min/100 g) in regions with different myocardial viability after previous AMI in the LCA blood supply basin; n is the number of myocardial segments with the corresponding pattern

	Интактный — неповрежденный миокард, (n = 153) Intact nonischemic myocardium	Сегменты с наличием жизнеспособного миокарда, (n = 38) Segments with the presence of a viable myocardium	Участки необратимого повреждения с трансмуральными рубцовыми изменениями (n = 47) Areas of irreversible damage with transmural scarring
pМиоК, мл/мин/100 rMBF, as ml/min/100g	65 ± 7	53 ± 7 p < 0,05	27 ± 8 p < 0,002

совмещения МРТ-изображений с парамагнитным контрастированием, характеризующих необратимое повреждение миокарда, и перфузионной КардиоОФЭКТ с ^{99m}Tc-Технетрилом.

Поскольку наше исследование носило пилотный характер, пока открытым остается вопрос о конкретных величинах резервов коронарного кровотока в нормальных и патологически пораженных регионах миокарда при фармакологических и физических нагрузочных функциональных тестах. Однако нет сомнений, что набор достаточного статистического массива данных решит его. Так, ранее полученные на обычных ОФЭКТ-гамма-камерах величины резервов кровотока в инфарктных рубцовых, стеноз-зависимых и нормальных неповрежденных регионах миокарда [4, 17] были затем подтверждены при использовании намного более современных CZT- томографов с точностью до 5–7 % [25].

Учитывая неспецифический характер накопления ^{99m}Tc-Технетрила в различных органах и тканях, представленный здесь подход, вероятно, окажется возможным распространить и на исследования кровотока в экстрамиокардиальных нормальных и патологических структурах. В то же время пока, очевидно, трудно рассчитывать на то, что наш метод явится полноценной альтернативой золотому стандарту — ПЭТ.

Заключение. Полученные результаты позволяют предлагать расчет тканевого кровотока в абсолютных физиологических единицах — как мл/мин/100 г ткани, по данным КардиоОФЭКТ тканевого поглощения химических микросфер —

^{99m}Tc-Технетрила, в качестве метода патофизиологической количественной оценки кровоснабжения сердечной мышцы в кардиологии и кардиохирургии, который в первую очередь применим при использовании современных двух- и трехдетекторных гамма-камер с встроенной калибровкой и возможностями абсолютной оценки локального тканевого накопления радиофармпрепарата.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Shlyakhto EV, Baranova EI. Central directions for reducing cardiovascular mortality: what can be changed today? Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(7):3983. In Russian [Шляхто Е.В., Баранова Е.И. Основные направления снижения сердечно-сосудистой смертности: что можно изменить уже сегодня? Российский кардиологический журнал. 2020; 25(7):3983]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3983.
2. Ryzhkova DV, Krasil'nikova LA, Nifontov EM, et al. Evaluation of coronary bed function by positron emission tomography using ¹³N-ammonium during cold stimulation. Vestn Rentgenol Radiol. 2010; (3):15–20. In Russian [Рыжкова Д.В., Красильникова Л.А., Нифонтов Е.М. и др. Оценка функционального состояния коронарного русла методом позитронной эмиссионной томографии с ¹³N-аммонием на фоне холодной пробы. Вестник рентгенологии и радиологии. 2010; (3): 15–20].
3. Stanzhevskiy AA, Panfilenko AF, Tyutin LA, et al. Role of positron emission tomography in the hemodynamic evaluation of brain tumors. Journal of radiology and nuclear medicine. 2014; 6:53–61. In Russian [Станжевский А.А., Панфиленко А.Ф., Тютин Л.А., Илющенко Ю.Р. Роль позитронной эмиссионной томографии в оценке гемодина-

- мики опухолей головного мозга. Вестник рентгенологии и радиологии. 2014; 6:53–61]. DOI: 10.20862/0042-4676-2014-0-6-53-61.
4. Ussov WYu, Garganeeva AA, Fedorov AYU, et al. Assessment of myocardial blood flow in absolute units by ^{99m}Tc -MIBI SPECT. Technique and clinical trial in coronary patients. Medical Radiology and Radiation safety=Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. 1998; 43(4): 30–36. In Russian [Усов В.Ю., Гарганеева А.А., Федоров А.Ю. и др. Оценка кровотока миокарда в абсолютных единицах методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -Технетрилом (МИБИ). Методика и клиническая апробация при ИБС. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1998; 43(4):30–36].
 5. Wu D, Zhang Z, Ma R, et al. Comparison of CZT SPECT and conventional SPECT for assessment of contractile function, mechanical synchrony and myocardial scar in patients with heart failure. J Nucl Cardiol. 2019; 26(2): 443–452. DOI: 10.1007/s12350-017-0952-6.
 6. Khaing T, Raymond CCW, Chan WX, et al. Quantification of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with SPECT imaging technique. J Nucl Cardiol. 2019; 26(1): 318–323. DOI: 10.1007/s12350-017-1152-0.
 7. Lishmanov YuB, Chernov VI, Krivonogov NG, et al. Experimental pharmacokinetic and scintigraphic studies of ^{99m}Tc -Techmicard/ Medicine of work and industrial ecology. 1995; (9):6–9. In Russian [Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г. и др. Фармакокинетические и скинтиграфические исследования ^{99m}Tc -Техмикарда в эксперименте. Медицина труда и промышленная экология. 1995; (9):6–9].
 8. Babushkina TA, Sergeev VV, Medvedeva EI, et al. ^1H NMR and Mössbauer studies of the main components of radiopharmaceutical “ ^{99m}Tc -Tekhnetril” preparation. Russian Journal of Coordination Chemistry. 1996; 22(9):639–641.
 9. Stukanov SL, Ussov WYu, Kolomiets SA, et al. SPECT with ^{99m}Tc -Techneteryl in lung cancer. Medical Radiology and Radiation Safety=Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. 1996; 41(6): 11–15.
 10. Ussov WYu, Riannel JE, Slonimskaya EM, et al. Quantification of breast cancer blood flow in absolute units using Gjedde-Rutland-Patlak analysis of ^{99m}Tc -MIBI uptake. Nucl Med Rev Cent East Eur. 1999; 2(1):4–9.
 11. Ussov WYu, Peters AM, Barysheva EV, et al. Quantification of tumor blood flow in musculoskeletal sarcomas from dynamic ^{99m}Tc -MIBI scintigraphy. Medical Visualization. 2003.; (4): 114–123. In Russian [Усов В.Ю., Питерс А.М., Барышева Е.В. и др. Количественная оценка кровотока злокачественных опухолей костей и мягких тканей по данным динамической скинтиграфии с ^{99m}Tc -МИБИ. Медицинская визуализация. 2003; 4:114–123].
 12. Eventov AZ, Chorgoliani TN, Oganov RG, et al. Method for determining organ blood flow. USSR Patent № 1410949, 06.01.1986. In Russian [Эвентов А.З., Чорголиани Т.Н., Оганов Р.Г. и др. Способ определения органного кровотока. А.С. Патент СССР. № 1410949 от 06.01.1986 г.].
 13. Narkevich BYa. Methodological aspects of planar scintigraphy of the cardiovascular system and lungs. Medical Radiology. 1993; 38(4):38–42. In Russian [Наркевич Б.Я. Методологические аспекты планарной скинтиграфии сердечно-сосудистой системы и легких. Медицинская радиология. 1993; 38(4):38–42].
 14. Narkevich BYa. Circulation models for functional radionuclide diagnosis with organotropic radiopharmaceuticals. Medical Radiology and Radiation safety=Medicinskaya radiologiya i radiacionnaya bezopasnost'. 1997; 42(3): 18–22. In Russian [Наркевич Б.Я. Циркуляционные модели в функциональной радионуклидной диагностике с органотропными радиофармпрепаратами. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1997; 42(3): 18–22].
 15. Ryzhkova DV. Myocardial perfusion scintigraphy. Cardiology: news, opinions, training. 2016; 4(11): 76–86. In Russian [Рыжкова Д.В. Перфузионная скинтиграфия миокарда. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2016; 4 (11): 76–86].
 16. Krivonogov NG, Lishmanov YuB, Donskoy MA, et al. A method of noninvasive quantitative measurement of myocardial blood flow for the detection of coronary insufficiency. Patent on the application № 2010114926/14, 13.04.2010. In Russian [Кривоногов Н.Г., Лишманов Ю.Б., Донской М.А. и др. Способ неинвазивного количественного определения миокардиального кровотока для выявления коронарной недостаточности. Патент по заявке № 2010114926/14 от 13.04.2010 г.].
 17. Ussov WYu, Solov'ev OV, Garganeeva AA, et al. Quantitative scintigraphic evaluation of molsidomine effects on myocardial blood flow of coronary patients during exercise test. Changjiang Liuyu Ziyuan Yu Huanjing. 1998; 7(4): 28–35.
 18. The equipment of Mediso AnyScan® Family. <https://mediso.com/global/en/product/group/clinical-products>
 19. Petretta M, Storto G, Pellegrino T, et al. Quantitative Assessment of Myocardial Blood Flow with SPECT. Prog Cardiovasc Dis. 2015; 57(6):607–614. DOI: 10.1016/j.pcad.2014.12.007.
 20. Moretti JL, Hauet N, Caglar M, et al. To use MIBI or not to use MIBI? That is the question when assessing tumour cells. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2005; 32(7):836–842. DOI: 10.1007/s00259-005-1840-x.
 21. Bailly M, Thibault F, Courtehoux M, et al. Added Value of Myocardial Blood Flow Quantification and Calcium Scoring During CZT SPECT Myocardial Perfusion Imaging for Coronary Artery Disease Screening. Clin Nucl Med. 2019; 44(11):e617–e619. DOI: 10.1097/RLU.0000000000002709.
 22. Hermes Medical solutions. <https://www.hermesmedicalsolutions.com/nm-processing>
 23. Slomka PJ, Berman DS, Germano G. Absolute myocardial blood flow quantification with SPECT/CT: is it possible? J Nucl Cardiol. 2014; 21(6): 1092–1095. DOI: 10.1007/s12350-014-0002-6.
 24. Alekseeva YV, Vyshlov EV, Ussov VYu, et al. Microvascular injury phenomena in myocardial infarction. The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2018; 33(4):19–26. In Russian [Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Усов В.Ю. и др. Феномены микрососудистого повреждения при остром инфаркте миокарда. Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2018; 33(4):19–26]. DOI: 10.29001/2073-8552-2018-33-4-19-26.
 25. Mochula AV, Zavadovsky KV, Andreev SL, et al. Coronary Flow Reserve Assessment in Patients with Cad by Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography. Medical Visualization. 2017; (4):72–81. In Russian [Мочу-

ла А.В., Завадовский К.В., Андреев С.Л. и др. Сцинтиграфическая оценка резерва миокардиального кровотока у больных ишемической болезнью сердца с различной выраженностью атеросклеротического поражения коронарных артерий. Медицинская визуализация. 2017; (4):72–81]. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-4-72-81.

Информация об авторах:

Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Сухов Вячеслав Юрьевич, к.м.н., врач-радиолог высшей квалификационной категории, руководитель отдела ядерной медицины ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России;

Бабилов Виктор Юрьевич, аспирант НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Бородин Олег Юрьевич, к.м.н., заведующий отделением лучевой диагностики ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Ворожцова Ирина Николаевна, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Лишманов Юрий Борисович, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, профессор-консультант лаборатории № 31 ядерного реактора, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский политехнический университет»;

Удут Владимир Васильевич, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии, заместитель директора по научной и лечебной работе НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Кривоногов Николай Георгиевич, д.м.н., профессор, старший научный сотрудник НИИ кардиологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН».

Professor of the Laboratory № 31 of the Nuclear Reactor, National Research Tomsk Polytechnic University;

Vladimir V. Udut, Dr. Sci., Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Vice-Director, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Medical Research Center;

Nikolay G. Krivonogov, Dr. Sci., Professor, Senior Researcher of the Laboratory of Radionuclide Methods, Cardiology research Institute, Tomsk National Medical Research Center.

Author information:

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

Vyacheslav Yu. Soukhov, Ph.D., M.D. Head of the Radiology Department, The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters;

Viktor Yu. Babikov, Ph.D. student, Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National medical Research Center;

Oleg Yu. Borodin, Ph.D., Head of the Department of Radiation Diagnostics, Tomsk Regional Oncology Center, Senior Researcher of the Department of X-ray and Tomographic Diagnostic Methods of the Research Institute of Cardiology, Tomsk National medical Research Center;

Irina N. Vorozhtsova, Dr. Sci., Professor, Cardiology research Institute, Tomsk National medical research Center;

Yuri B. Lishmanov, Dr. Sci., Correspondent Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Consultant

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДАПТИВНОГО РЕЖИМА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ ПРИ ОТЛУЧЕНИИ ОТ РЕСПИРАТОРА ПАЦИЕНТОВ МНОГОПРОФИЛЬНОГО ОТДЕЛЕНИЯ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Главатских Р. А.¹, Давыдова Н. С.², Лейдерман И. Н.³,
Собетова Г. В.¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 1», Екатеринбург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лейдерман Илья Наумович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Email: inl230970@gmail.com

Статья поступила в редакцию
21.01.2022 и принята к печати
25.02.2022.

Резюме

Актуальность. Одной из основных проблем интенсивной терапии является перевод пациента на самостоятельное дыхание — отлучение от искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Нерешенными остаются вопросы выбора оптимального режима вспомогательной ИВЛ, позволяющего ускорить процесс отлучения пациента. Перспективным направлением является применение новых адаптивных режимов ИВЛ. **Цель.** Сравнение клинической эффективности режима iSV с традиционным режимом CPAP+PS (PSV) у пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). **Материалы и методы.** Обследовано 45 пациентов ОРИТ в возрасте от 31 до 81 года. Пациенты находились на длительной ИВЛ (от 5 до 28 суток). В 1 группу вошли пациенты, у которых с целью адаптации к спонтанному дыханию использовался режим спонтанного дыхания с поддержкой давлением (PSV). Во 2 группу распределили пациентов, у которых использовался режим адаптивной вентиляции легких (iSV). **Результаты.** Оба режима вспомогательной вентиляции позволяли проводить эффективную респираторную поддержку. В режиме PSV на 3 и 5 сутки отлучения от ИВЛ отмечалась статистически значимая гипокапния, достоверно более высокая поддержка давлением (PS) и более высокая суточная потребность в энергии на 3 сутки. Средняя длительность пребывания в ОРИТ на фоне применения режима iSV была несколько меньше. **Заключение.** Режимы вспомогательной вентиляции легких PSV и iSV эффективны при адаптации пациентов к спонтанному дыханию после длительной ИВЛ. Режим iSV вызывает меньшее напряжение дыхательной системы в сравнении с режимом PSV. Режим iSV, в сравнении с режимом PSV, может способствовать сокращению длительности нахождения пациента в ОРИТ.

Ключевые слова: вентиляция с поддержкой давлением, интеллектуальная адаптивная вентиляция, искусственная вентиляция легких, отлучение от ИВЛ.

Для цитирования: Главатских Р.А., Давыдова Н.С., Лейдерман И.Н., Собетова Г.В. Эффективность адаптивного режима искусственной вентиляции легких при отлучении от респиратора пациентов многопрофильного отделения реанимации и интенсивной терапии. Трансляционная медицина. 2022;9(1):39-48. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-39-48.

CLINICAL EFFECTS OF ADAPTIVE LUNG VENTILATION REGIME DURING WEANING OF MIXED ICU PATIENTS

Roman A. Glavatski¹, Nadezhda S. Davidova², Ilya N. Leyderman³, Galina V. Sobetova¹

¹ Central City Clinical Hospital № 1, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ilya N. Leyderman,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: inl230970@gmail.com

Received 25 January 2022; accepted
25 February 2022.

Abstract

Background. Weaning from mechanical ventilation (MV) became one of the main problems of intensive care unit (ICU) physicians. Choosing the optimal mode of MV, which make possible to accelerate the process of weaning the patient, remain unresolved. A promising direction is the use of new adaptive ventilation modes. **Objective.** To compare the clinical efficacy of the iSV regimen with the traditional CPAP + PS (PSV) regimen in patients of a mixed ICU. **Design and methods.** 45 patients (age 31–81) were examined. Patients were on prolonged MV from 5 to 28 days. In group 1 pressure support (PSV) mode was used to adapt to spontaneous breathing. Group 2 consisted of patients in whom adaptive ventilation (iSV) mode was used. **Results.** Both modes of assisted ventilation provided effective respiratory support. In the PSV mode, on the 3rd and 5th days of weaning from MV, hypocapnia and a higher support by the pressure of spontaneous inspirations (PS) were noted. A higher daily energy requirement was revealed in PSV mode on day 3. The length of stay in ICU in iSV group was moderately decreased. **Conclusion.** Assisted ventilation modes PSV and iSV are effective in adapting patients to spontaneous breathing after prolonged MV. The iSV mode appears to cause less respiratory stress compared to the PSV mode. Assisted ventilation in iSV versus PSV can possibly reduce ICU length of stay.

Key words: adaptive ventilation, mechanical ventilation, pressure support ventilation, weaning.

For citation: Glavatski RA, Davidova NS, Leyderman IN, Sobetova GV. Clinical effects of adaptive lung ventilation regime during weaning of mixed ICU patients. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(1):39-48. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-39-48.

Список сокращений: ИВЛ — искусственная вентиляция легких, ИМТ — идеальная масса тела, МОД — минутный объем дыхания, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, ПДКВ — положительное давление в конце выхода, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Введение

Успехи медицины критических состояний неразрывно связаны с развитием респираторной медицины. Благодаря появлению современных аппаратов ИВЛ, новых режимов вентиляции, жизнь пациента в критическом состоянии стало возможным

продлить. Однако респираторная терапия обозначила серьезную проблему — адаптация к спонтанному дыханию после того, как необходимость в протезировании дыхательной функции исчезает. Данные литературы свидетельствуют, что у 20–30 % реципиентов ИВЛ не может быть прекращена одномоментно [1]. Нередко 20–30 % времени, затраченного на проведение ИВЛ, приходится на отлучение от респиратора [1, 2].

Продление ИВЛ за пределы необходимого срока приводит не только к материальным тратам, связанным с уходом за пациентами на ИВЛ, но и к формированию ряда интеркуррентных заболеваний, с которыми связано увеличение летальности в этой категории пациентов. К таковым относят вентилятор-ассоциированные инфекции дыхательных путей (трахеобронхит, пневмонию), кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, тромбозы, тромбоэмболические осложнения [3].

Для решения этой проблемы предлагаются различные методики. Все они учитывают, что адаптация к спонтанному дыханию — процесс многокомпонентный. Адекватная оценка возможности отлучения не только позволяет сократить длительность пребывания пациентов в отделениях реанимации и, в частности, на ИВЛ, но и избежать реинтубации. Повторная интубация, по данным литературы, ассоциируется с увеличением летальности в 5 [3], а, согласно некоторым исследованиям, и в 7–11 раз [1].

Профессиональные сообщества специалистов по респираторной терапии предлагают использовать различные критерии, являющиеся предикторами удачного отлучения от ИВЛ. Сначала оцениваются показатели, характеризующие стабильность основных функциональных систем пациента.

Следующим этапом является оценка респираторных показателей:

- pO_2 в артериальной крови не менее 80 мм рт. ст. при $FiO_2 = 0,4$ [4];
- SO_2 не менее 90 % при $FiO_2 = 0,4$ (3,5);
- спонтанная частота дыхания менее 35 в минуту [3–7];
- спонтанный дыхательный объем более 5 мл/кг [3–7];
- индекс поверхностного дыхания (индекс Тобина) (f/V_t) — отношение частоты дыхательных движений и дыхательного объема менее 100 [3], 105 [5, 6] или 120 [4];
- уровень положительного давления в конце выхода (ПДКВ) не более 5–8 см вод. ст. [1, 5, 7].

Предложены различные расчетные индексы, исследование респираторного паттерна, но практическую значимость, надежность ни одного из этих показателей установить не удается. В ряде исследова-

ний показано, что респираторных показателей, достоверно отражающих готовность пациента к отлучению от респиратора, на сегодняшний день не существует [1, 3, 4].

По мере готовности пациентов к отлучению от респиратора начинается тренировка спонтанного дыхания с помощью различных адаптивных режимов. До настоящего времени ведутся исследования с целью выявления оптимальных режимов вспомогательной вентиляции. Попытки применения неинвазивной вентиляции как этапа адаптации к спонтанному дыханию, к сожалению, оказались безуспешными [5, 6, 8]. Данные о сравнении эффективности режимов вспомогательной вентиляции IMV, PSV или спонтанной вентиляции через T-образный коннектор носят противоречивый характер [4, 9, 10].

Одним из изучаемых сегодня новых лечебных подходов является использование режима iSV — режима интеллектуальной адаптивной вентиляции, обеспечивающего целевой объем минутной вентиляции легких независимо от спонтанной дыхательной активности пациента [10–14]. Режим iSV является интегральным режимом вентиляции — с поддержкой пациентов с любым уровнем спонтанной дыхательной активности. Режим обеспечивает гарантированный минутный объем дыхания (МОД). При отсутствии собственного дыхания — вдохи аппаратные, с двойным контролем (PCV-VG). При наличии спонтанной дыхательной активности пациента режим становится идентичным CPAP+PS, причем уровень поддержки (PS) регулируется автоматически, обеспечивая заданный МОД. Режим iSV обеспечивает вентиляцию с минимально возможным давлением в дыхательных путях. Частота вентиляции RB рассчитывается по формуле Отиса (в модификации Кофмана Ю. В.). В отличие от обычно применяемой формулы Отиса, данный вариант не требует многократного повторения циклов итерации и не требует ввода начального значения частоты дыхания [15]. В уравнение включены параметры мониторинга состояния респираторной системы пациента: комплаенс, резистентность и постоянная времени. Эти параметры расчетные, аппарат напрямую измеряет давление, объем и поток. Компьютер аппарата ИВЛ на основе динамики потока, давления и объема рассчитывает комплаенс и резистентность вдоха и выдоха. Все эти режимы построены на способе согласования вдохов с целевым дыхательным объемом и для принудительных, и для спонтанных вдохов. Все вдохи, инициированные пациентом, выполняются в PSV, а давлением поддержки (PS) управляет аппарат ИВЛ. Если количество спон-

таных вдохов не обеспечивает целевой объем минутной вентиляции, то аппарат встраивает принудительные вдохи PCV, в которых давление и длительность вдоха задает аппарат ИВЛ [16, 17]. Таким образом, режим адаптивной вентиляции призван выборочно разгружать дыхательные мышцы от дополнительной нагрузки, вызванной повышенным сопротивлением и эластичностью дыхательной системы, а также сопротивлением эндотрахеальной трубки. Пациенты имеют возможность изменять дыхательный объем в ответ на изменения потребности в вентиляции, тем самым улучшая свое вза-

имодействие с аппаратом ИВЛ и комфорт дыхания по сравнению с PSV. Преимущество данного режима заключается в автоматической регулировке отношения I:E в реальном времени в соответствии с механикой дыхания пациента [18, 19].

Цель исследования: сравнение клинической эффективности режима iSV с традиционным режимом CPAP+PS у пациентов многопрофильного ОРИТ.

Материалы и методы. Работа выполнена в отделении анестезиологии-реанимации Центральной городской клинической больницы № 1 Октябрьско-

Таблица 1. Нозологическая структура пациентов в группах

Table 1. Nosological structure of patients in groups

Нозология	1 группа	2 группа
Хирургический сепсис	13	11
Внебольничная двухсторонняя пневмония. Госпитальная двухсторонняя пневмония. Сепсис	2	3
Экссудативный гнойный плеврит. Сепсис	1	-
Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу	5	3
Постгипоксическая энцефалопатия	1	-
ИБС. Аритмический вариант инфаркта миокарда без Q по переднеперегородочной области	1	2
Токсический гепатит. Цирроз печени. Варикозное расширение вен пищевода. Кровотечение, кровопотеря тяжелой степени	2	1
Итого	25	20

Таблица 2. Сопутствующая патология у пациентов в группах

Table 2. Comorbidity in patients in groups

Нозология	Код МКБ	Количество
Артериальная гипертензия II–III стадии	I 10	33
ИБС. Постинфарктный кардиосклероз. Состояние после АМКШ. ХСН IIА	I 11.0	7
ИБС. Аритмический вариант. Фибрилляция предсердий. Постоянная форма	I 48.2	13
Психоорганическое заболевание сосудистого генеза	F01	2
Последствия перенесенного ОНМК	I 64	4
ХОБЛ. Хронический обструктивный бронхит. Вне обострения. ДН 0	J44.8	9
Бронхиальная астма. Экзогенная. Легкое течение. Контролируемое течение. ДН 0	J45.0	2
Сахарный диабет II типа. Компенсация	E 11	9
Ожирение. Степень 2	E 66	9

го района г. Екатеринбурга, клинической базе ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», в период с 2016 года по 2018 год. Методом сплошной выборки нами обследовано 45 пациентов в возрасте от 31 до 81 года (медиана 65,5 лет), находившихся на лечении в отделении анестезиологии-реанимации. Пациенты находились на продленной искусственной вентиляции легких от 5 до 28 суток. Деление на 2 группы в зависимости от метода вспомогательной вентиляции для адаптации к спонтанному дыханию (случайная выборка).

Критерии включения в исследование:

1. Критическое состояние пациента;
2. ИВЛ более 72 часов;
3. Возраст 18–81 год.

Критерии исключения:

1. Терминальное состояние;
2. Декомпенсированная ВИЧ-инфекция;
2. Декомпенсированное онкологическое заболевание;
3. Хроническая патология системы дыхания, требующая постоянной респираторной поддержки;
4. Декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
5. Хроническая почечная недостаточность на постоянной почечно-заместительной терапии;
6. «Высокие» кишечные свищи;
7. Пациенты с невозможностью продуктивного контакта.

1 группа (n = 25) — пациенты, у которых с целью адаптации к спонтанному дыханию использовался режим спонтанного дыхания с поддержкой давлением (PSV).

2 группа (n = 20) — пациенты, у которых с целью адаптации к спонтанному дыханию использовался режим адаптивной искусственной вентиляции легких (iSV).

Нозологическая структура пациентов и коморбидный фон представлены в таблицах 1 и 2 соответственно.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, основной и сопутствующей патологии. Пациентам из обеих групп было показано протезирование дыхательной функции до стабилизации основного заболевания. ИВЛ проводилась аппаратами Puritan Bennett 840 и MV 200 Zisline.

Параметры вентиляции подбирались автоматически после введения идеальной массы тела (ИМТ). Идеальная масса тела рассчитывалась по методу Devine:

- мужчины: $ИМТ = 50 + 2,3 \times (0,394 \times \text{рост (см)} - 60)$;
- женщины: $ИМТ = 45,5 + 2,3 \times (0,394 \times \text{рост (см)} - 60)$.

Основными респираторными критериями готовности к прекращению респираторной поддержки принимали:

- PaO_2/FiO_2 более 300 мм рт. ст., SpO_2 при вдыхании воздуха 90 % и более;
- восстановление кашлевого рефлекса и кашлевого толчка;
- отсутствие бронхореи;
- индекс Тобины (f/Vt) менее 105.

Общие критерии готовности к прекращению респираторной поддержки:

- отсутствие угнетения сознания и патологических ритмов дыхания;
- полное прекращение действия миорелаксантов и других препаратов, угнетающих дыхание;
- отсутствие признаков шока (мраморность кожных покровов, сосудистое пятно более 3 с, холодные конечности), жизнеопасных нарушений ритма, стабильность гемодинамики.

Для пациентов с абдоминальным сепсисом специальными критериями начала отлучения от ИВЛ были: купирование органной дисфункции, обратное развитие синдрома системного воспалительного ответа, температура менее 38 °С, разрешение пареза ЖКТ.

Для пациентов с пневмониями — температура менее 38 °С, отсутствие отрицательной клинической динамики, обратное развитие синдрома системной воспалительной реакции.

Для пациентов с ИБС и ХСН — адекватный диурез, отсутствие клиники отека легких по рентгенографическому исследованию.

В ходе исследования оценивали следующие показатели: дыхательный объем, частота дыхания, $etCO_2$, ПДКВ, FiO_2 . Также нами оценивался индекс быстрого поверхностного дыхания (индекс Тобины), за удовлетворительный принимался менее 100.

Также с помощью прикроватного монитора Vismo PVM-2701 (Nihon Kohden, Япония) фиксировали следующие показатели гемодинамики: ЭКГ, ЧСС, АД, уровень SpO_2 .

Дополнительно проводили мониторинг состояния кислотно-щелочного состояния (каждые 6 часов) аппаратом RAPIDLab® 348 (Siemens, Германия).

Состояние пациентов оценивали по следующим шкалам: шкала APACHE II, шкала SOFA, шкала Глазго, шкала седации-возбуждения Ричмонда RASS, шкала Lung Injury score (LIS).

Сравнительный анализ тяжести состояния и оценки по шкалам пациентов в группах сравнения в первые сутки пребывания в ОРИТ представлен в таблице 3.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения

Таблица 3. Сравнительная оценка тяжести состояния и оценки по шкалам пациентов в сравниваемых группах на 1 сутки нахождения в ОРИТ. Данные представлены в виде медианы и 95 % доверительных интервалов

Table 3. Comparative assessment of the severity of the condition and scores on the scales of patients in the compared groups on the 1st day of stay in the ICU. Data are presented as median and 95 % confidence intervals

Параметры	ISV	PSV	p
Возраст, лет	60 (55,02; 64,98)	64,32 (58,61; 70,03)	0,098
Мужчины/женщины	13/8	13/12	
APACHE-II, баллы	16,57 (14,68; 18,46)	16,08 (14,91,82; 17,25)	0,706
SOFA, баллы	3,78 (2,71; 4,85)	5,60 (4,18; 7,02)	0,143
Шкала комы Глазго, баллы	14,22 (13,71; 14,73)	13,40 (11,98; 14,82)	0,1
Шкала Lung Injury Score (LIS), баллы	0,36 (-0,59; 0,78)	0,10 (-0,18; 0,38)	0,167
Шкала возбуждения-седации Ричмонда (RASS), баллы	-1,78 (-2,70; -0,85)	-1,60 (-4,46; 1,26)	0,715

IBM SPSS Statistics 25. Для всех показателей были рассчитаны такие описательные статистики, как математическое ожидание и доверительный интервал для математического ожидания. Далее при помощи критерия Колмогорова–Смирнова было определено, что распределение данных не подчиняется закону нормального распределения, поэтому для оценки значимости различий между двумя группами использовался непараметрический критерий Манна–Уитни, позволяющий сравнить средние ранги показателей двух независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При анализе показателей общего состояния пациентов обеих групп в динамике различий выявить не удалось. При сравнительной оценке по шкалам APACHE II, SOFA, Глазго, RASS или LIS в течение всего времени нахождения на ИВЛ различий между группами 1 и 2 выявлено не было. Показатели системного воспалительного ответа в исследуемых группах не различались. Следовательно, при одинаковой тяжести состояния на респираторную механику в нашем исследовании могли повлиять режим вентиляции или характер основной патологии.

Исследование некоторых показателей респираторной механики позволило выявить тенденцию к увеличению коэффициента оксигенации в режиме iSV на 5 сутки ($p = 0,066$). Анализ динамики

в течение 10 суток таких показателей, как уровень ПДКВ, дыхательный объем, частота дыханий, минутная вентиляция легких, достоверных различий не выявил (табл. 4).

Оба режима вспомогательной вентиляции продемонстрировали способность обеспечивать адекватную вентиляцию и газообмен. Параметры респираторной механики были сопоставимы, и динамика этих показателей была однонаправленной.

При анализе полученных данных отмечено некоторое напряжение респираторной мускулатуры, что выражается в умеренной гипокании и необходимости повышенной поддержки давлением спонтанных вдохов в режиме PSV на 3 и 5 сутки отлучения от ИВЛ. Изменения соответствуют срокам перевода пациентов с принудительной перемежающейся вентиляции на вспомогательные режимы, что приводит к повышению работы дыхательной мускулатуры [15]. Сравнительная оценка некоторых метаболических показателей, отражающих стабильность системы гомеостаза пациентов из групп iSV и PSV, представлена в таблице 5.

При оценке некоторых метаболических показателей отмечается более высокая потребность в энергии в режиме PSV, статистически значимая на 3 сутки, что подтверждает более активную дыхательную нагрузку в этот период. Также следует отметить более выраженное статистически значимое снижение потребления кислорода к 7 суткам ИВЛ в режиме iSV. Это согласуется с результатами

Таблица 4. Динамика основных респираторных показателей в сравниваемых группах.
Данные представлены в виде медианы и 95 % доверительных интервалов

Table 4. Dynamics of the main respiratory parameters in the compared groups.
Data are presented as median and 95 % confidence intervals

Параметры	ISV	PSV	p
PaO₂/FiO₂			
1 сутки	294,78 (252,83; 336,73)	321,90 (205,53; 438,27)	0,627
3 сутки	288,97 (255,53; 322,42)	294,77 (262,08; 327,46)	0,886
5 сутки	362,18 (313,82; 410,54)	340,16 (317,86; 362,46)	0,066
7сутки	381,33 (337,87; 424,79)	370,82 (338,67; 402,97)	0,209
10 сутки	382,67 (320,30; 445,03)	324,50 (102,14; 546,86)	0,089
pCO₂, мм рт. ст.			
1 сутки	34,24 (26,67; 41,82)	33,58 (17,87; 49,29)	0,501
3 сутки	36,76 (33,90; 39,62)	33,36 (30,44; 36,28)	0,168
5 сутки	36,69 (33,58; 39,81)	32,84 (30,22; 35,45)	0,023*
7сутки	36,91 (35,21; 38,61)	35,05 (31,78; 38,33)	0,219
10 сутки	37,67 (35,87; 39,46)	36,00 (-14,82; 86,82)	0,118
SO₂ арт, %			
1 сутки	93,11 (90,00; 96,22)	95,80 (94,18; 97,42)	0,471
3 сутки	95,42 (93,89; 96,95)	96,58 (95,73; 97,44)	0,282
5 сутки	97,12 (96,18; 98,06)	97,69 (97,02; 98,35)	0,892
7сутки	98,33 (97,67; 99,00)	98,27 (97,67; 99,00)	0,697
10 сутки	98,67 (97,23; 100,10)	96,00 (70,59; 121,41)	0,018*
ЧД, 1/мин			
5 сутки	19 (17,51; 20,48)	22 (20,36; 23,64)	0,024*
7 сутки	20 (19,25; 20,74)	20 (18,73; 21,26)	0,864
Дыхательный объем, мл			
1 сутки	455,44 (415,88; 495,01)	472,00 (404,33; 539,67)	0,962
3 сутки	463,05 (440,32; 485,79)	460,00 (438,38; 481,62)	0,087
5 сутки	432,00 (408,19; 455,8)	–	–
ПДКВ, см вод. ст.			
1 сутки	7,67 (6,65; 8,68)	7,80 (6,18; 9,42)	0,309
3 сутки	7,52 (6,81; 8,24)	7,25 (6,85; 7,65)	0,724
5 сутки	6,59 (6,04; 7,14)	6,69 (6,26; 7,11)	0,783
7сутки	6,11 (5,51; 6,71)	6,27 (5,96; 6,59)	0,495
10 сутки	6,67 (3,80; 9,54)	5,00 (-7,71; 17,71)	0,400
Поддержка давлением (PS), см вод. ст.			
1 сутки	15,22 (14,3; 16,15)	14,80 (12,41; 17,19)	0,635
3 сутки	14,00 (13,21; 14,79)	15,13 (14,61; 15,64)	0,049*
5 сутки	13,59 (12,82; 14,36)	14,81 (13,87; 15,75)	0,002*
7сутки	12,56 (11,53; 13,58)	13,18 (12,52; 13,84)	0,181
10 сутки	12,67 (11,23; 14,10)	15,00 (2,29; 27,71)	0,200

других исследователей [20, 21], а также с основным предположением уравнения Отиса о том, что оптимальный режим дыхания идентичен тому, который пациент выбрал бы естественным образом в состоянии покоя [15]. Использование адаптивных режимов вентиляции в других исследованиях приводило к уменьшению асинхронности, улучшению диафрагмального восстановления и ограничению чрезмерного дыхательного объема [22].

Положительный гидробаланс при проведении вентиляции в режиме PSV на протяжении всего периода наблюдения можно объяснить более высоким положительным давлением в грудной клетке и некоторой задержкой жидкости. При использовании режима iSV с 3 по 5 сутки у пациентов выявили отрицательный гидробаланс, что может быть связано с перераспределением водных секторов и удалением излишков жидкости, а на 7–10 сутки — незначительное смеще-

Таблица 5. Динамика реальной энергопотребности, потребления кислорода, рН, HCO₃, альбумина, глюкозы крови и гидробаланса у пациентов в сравниваемых группах. REE — реальная энергопотребность, VO₂ — потребление кислорода. Данные представлены в виде медианы и 95 % доверительных интервалов

Table 5. Dynamics of real energy demand, oxygen consumption, pH, HCO₃, albumin, blood glucose and hydrobalance in patients in the compared groups

Параметры	ISV	PSV	p
REE, ккал/сутки			
1 сутки	1820,00 (1528,21; 2111,79)	1955,00 (1300,44; 2609,56)	0,956
3 сутки	1751,57 (1647,29; 1855,85)	1958,92 (1737,90; 2179,94)	0,256
5 сутки	1718,57 (1624,47; 1812,67)	2100,52 (1858,29; 2342,75)	0,002
7 сутки	1703,00 (1620,26; 1785,74)	1902,22 (1785,59; 2018,85)	0,085
10 сутки	1850,00 (1590,65; 2109,35)	1915,00 (1766,58; 2063,42)	0,400
VO₂, мл/мин			
1 сутки	293,44 (224,20; 362,69)	310,00 (194,23; 425,77)	0,213
3 сутки	314,76 (282,17; 347,35)	301,52 (263,12; 339,92)	0,427
5 сутки	337,29 (315,26; 359,31)	314,72 (276,43; 353,01)	0,100
7 сутки	333,40 (309,28; 357,52)	286,89 (249,96; 323,82)	0,019
10 сутки	417,67 (310,06; 525,27)	260,00(143,24; 376,76)	0,050
рН артериальной крови			
1 сутки	7,37 (7,29; 7,45)	7,31 (7,22; 7,41)	0,348
3 сутки	7,36 (7,33; 7,39)	7,39 (7,35; 7,43)	0,395
5 сутки	7,06 (6,37; 7,75)	7,38 (7,35; 7,41)	0,825
7 сутки	7,39 (7,37; 7,41)	7,39 (7,37; 7,41)	0,338
10 сутки	7,40 (7,36; 7,44)	7,39 (7,34; 7,43)	0,871
HCO₃⁻, ммоль/л			
1 сутки	18,89 (15,82; 20,56)	15,50 (11,49; 19,51)	0,270
3 сутки	21,68 (19,84; 23,51)	20,75 (18,36; 23,14)	0,234
5 сутки	22,61 (21,34; 23,89)	20,68 (18,78; 22,57)	0,094
7 сутки	22,21 (19,97; 24,46)	22,09 (20,66; 23,53)	0,352
10 сутки	22,63 (20,24; 27,02)	22,87 (13,20; 32,55)	0,222
Альбумин, г/л			
1 сутки	37,80 (33,75; 41,85)	34,14 (28,19; 40,09)	0,683
3 сутки	32,62 (29,85; 35,39)	34,32 (31,97; 36,66)	0,164
5 сутки	32,69 (30,32; 35,06)	34,53 (32,65; 36,41)	0,260
7 сутки	32,61 (28,40; 36,81)	33,83 (32,09; 35,56)	0,112
10 сутки	29,00 (16,58; 41,42)	33,40 (29,92; 36,88)	0,009
Глюкоза, ммоль/л			
1 сутки	8,38 (6,02; 10,73)	7,30 (3,89; 10,71)	0,659
3 сутки	6,71 (5,83; 7,60)	7,40 (6,29; 8,49)	0,559
5 сутки	7,63 (6,93; 8,32)	7,93 (7,07; 8,88)	0,724
7 сутки	7,31 (6,37; 8,25)	7,22 (6,28; 8,16)	0,510
10 сутки	7,60 (4,16; 11,04)	6,56 (3,86; 9,26)	0,579
Гидробаланс, мл\сутки			
1 сутки	1044,44 (348,27; 1740,62)	1400,00 (571,71; 2228,29)	0,148
3 сутки	-285,57 (-977,51; 406,37)	405,20 (-236,40; 1046,80)	0,036*
5 сутки	-302,38 (-1190,32; 585,55)	337,60 (8,29; 666,91)	0,433
7 сутки	465,00 (31,81; 898,19)	670,00 (389,09; 950,91)	0,019
10 сутки	433,33 (-2054,94; 2921,61)	625,00(-487,91;1737,91)	0,720

ние в положительную сторону, что требует более детального изучения, поскольку есть данные о задержке жидкости на фоне ИВЛ даже при использовании такого традиционного режима, как CPAP+PS [23].

При анализе физиологических показателей выявили, что режим iSV представляется более близким к оптимальному, чем режим PSV, так как приводит к меньшей нагрузке на дыхательную си-

Таблица 6. Средний койко-день в ОРИТ и длительность ИВЛ у пациентов в сравниваемых группах. Данные представлены в виде медианы и 95 % доверительных интервалов

Table 6. Average bed-day in the ICU and the duration of mechanical ventilation in patients in the compared groups. Data are presented as median and 95 % confidence intervals

Параметры	iSV	PSV	p
Койко-день в ОРИТ, сутки	9,62 (8,16; 11,08)	10,76 (9,70; 11,82)	0,062
Длительность ИВЛ, сутки	7,50 (6,32; 8,67)	8,52 (7,61; 9,43)	0,128

стему пациента, а также более быстрому снижению потребления кислорода при прочих равных показателях [15].

Сравнительный анализ длительности пребывания пациентов из 1 и 2 групп в отделении анестезиологии-реанимации представлен в таблице 6.

Продолжительность вспомогательной вентиляции легких не зависела от выбранного режима ИВЛ, в то время как длительность пребывания в реанимации при адаптации пациентов к спонтанному дыханию с помощью режима iSV была в среднем на 1 койко-день меньше, однако, эти данные были статистически не достоверны ($p = 0,062$), по-видимому, из-за небольшого объема выборки.

Заключение

Режимы вспомогательной вентиляции PSV и iSV эффективны при адаптации пациентов к спонтанному дыханию после длительной ИВЛ. Режим iSV вызывает меньшее напряжение дыхательной системы в сравнении с режимом PSV и меньшую асинхронию, что подтверждает его большую физиологичность при адаптации пациентов к спонтанному дыханию. Вспомогательная вентиляция, проводимая в режиме iSV, в сравнении с режимом PSV, по-видимому, позволяет сократить время нахождения пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

- Nickson C. Weaning from mechanical ventilation. *Life in the Fast Lane • LITFL*. <https://litfl.com/weaning-from-mechanical-ventilation/> (9 October 2021)
- Lellouche F, Brochard L. Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009; 23(1):81–93. DOI: 10.1016/j.bpa.2008.08.001.

- Nitta K, Okamoto K, Imamura H, et al. A comprehensive protocol for ventilator weaning and extubation: a prospective observational study. *J Intensive Care*. 2019; 7:50. DOI: 10.1186/s40560-019-0402-4.

- Завертайло Л.Л., Ермаков Е.А., Семенова Г.В. и др. Прекращение длительной искусственной вентиляции легких. Обзор литературы. *Журнал «Интенсивная терапия»*, 2007. <http://icj.ru/journal/number-3-2007/129-prekraschenie-dlitelnoy-iskusstvennoy-ventilyacii-legkih-obzor-literatury.html>

- Zein H, Baratloo A, Negida A, et al. Ventilator Weaning and Spontaneous Breathing Trials; an Educational Review. *Emerg (Tehran)*. 2016 Spring; 4(2):65–71.

- El-Khatib MF, Bou-Khalil P. Clinical review: liberation from mechanical ventilation. *Crit Care*. 2008; 12(4):221. DOI: 10.1186/cc6959.

- Полупан А.А., Горячев А.С., Савин И.А. и др. Показатель р 0.1 как предиктор успешной экстубации у пациентов после удаления опухолей задней черепной ямки. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 4:54–57.

- Sengupta S, Chakravarty C, Rudra A. Evidence-based practice of weaning from ventilator: a review. *Medicine, Engineering*. 6 February 2018. <https://intensiveclub.org/wp-content/uploads/2018/02/Evidence-Based-Practice-of-Weaning-from-Ventilator-A-Review.pdf>

- Ladeira MT, Vital FM, Andriolo RB, et al. Pressure support versus T-tube for weaning from mechanical ventilation in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014(5):CD006056. DOI: 10.1002/14651858.CD006056.pub2.

- Teixeira SN, Osaku EF, Costa CR, et al. Comparison of Proportional Assist Ventilation Plus, T-Tube Ventilation, and Pressure Support Ventilation as Spontaneous Breathing Trials for Extubation: A Randomized Study. *Respir Care*. 2015; 60(11):1527–1535. DOI: 10.4187/respcare.03915.

- Botha J, Green C, Carney I, et al. Proportional assist ventilation versus pressure support ventilation in weaning ventilation: a pilot randomised controlled trial. *Crit Care Resusc*. 2018; 20(1):33–40.

- Bosma KJ, Read BA, Bahrgard Nikoo MJ, et al. A Pilot Randomized Trial Comparing Weaning From Mechanical Ventilation on Pressure Support Versus Proportional Assist Ventilation. *Crit Care Med*. 2016; 44(6):1098–108. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001600.

- Salama S, Mohamed-Hussein AAR, Gamal W. Proportional assist ventilation (pav+) versus pressure support ventilation (psv) for weaning and patient ventilator interaction in chronic obstructive pulmonary disease.

Eur Respir J. 2018 52: OA3295; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.OA3295.

14. Xirouchaki N, Kondili E, Vaporidi K, et al. Proportional assist ventilation with load-adjustable gain factors in critically ill patients: comparison with pressure support. *Intensive Care Med.* 2008; 34(11):2026–2034. DOI: 10.1007/s00134-008-1209-2.

15. OTIS AB. The work of breathing. *Physiol Rev.* 1954; 34(3):449–58. DOI: 10.1152/physrev.1954.34.3.449.

16. Polupan AA, Goryachev AS. Asynchrony and ventilator graphics. A guide for physicians. Moscow, Russia; 2020. P. 369. In Russian [Полупан А.А., Горячев А.С. Асинхронии и графика ИВЛ. Руководство для врачей. Москва, Россия; 2020. С. 369].

17. Petter AH, Chioloro RL, Cassina T, et al. Automatic “respirator/weaning” with adaptive support ventilation: the effect on duration of endotracheal intubation and patient management. *Anesth Analg.* 2003; 97(6):1743–1750. DOI: 10.1213/01.ANE.0000086728.36285.BE.

18. Wrigge H, Varelmann D, Zinserling J, et al. Proportional assist ventilation combined with automatic tube compensation. A promising concept of augmented spontaneous breathing? *Anaesthesist.* 2003; 52(4):341–348. In German [Proportional assist ventilation” kombiniert mit “automatic tube compensation”. Ein viel versprechendes Konzept der augmentierten Spontanatmung? *Anaesthesist.* 2003; 52(4):341–3348]. DOI: 10.1007/s00101-003-0470-6.

19. Jonkman AH, Rausedo M, Carreaux G, et al. Proportional modes of ventilation: technology to assist physiology. *Intensive Care Med.* 2020; 46(12):2301–2313. DOI: 10.1007/s00134-020-06206-z.

20. Hsu HW, Chen YH, Hsiao HF, et al. Comparison of the Metabolic Load in Patient Ventilated with Pressure Support Ventilation and Adaptive Support Ventilation Mode with the Same Minute Ventilation. A104. *Critical care: invasive, non-invasive, conventional, and non-conventional ventilation in acute respiratory failure.* 2018: A2550-A2550.

21. Chen YH, Hsiao HF, Hsu HW, et al. Comparisons of Metabolic Load between Adaptive Support Ventilation and Pressure Support Ventilation in Mechanically Ventilated ICU Patients. *Can Respir J.* 2020; 2020:2092879. DOI: 10.1155/2020/2092879.

22. Vaporidi K. NAVA and PAV+ for lung and diaphragm protection. *Curr Opin Crit Care.* 2020; 26(1):41–46. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000684.

23. Карпова А.Л. Влияние респираторной поддержки на системную гемодинамику. 2017. https://neonatalspb.ru/f/karpova_ivl_i_gemodinamika.pdf

Информация об авторах:

Главатских Роман Алексеевич, врач – анестезиолог-реаниматолог реанимационно-анестезиологического отделения ГБУЗ Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 1»;

Давыдова Надежда Степановна, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и токсикологии ФГБУ ВО УГМУ Минздрава России;

Лейдерман Илья Наумович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Собетова Галина Вячеславовна, к.м.н., заведующий реанимационно-анестезиологическим отделением ГБУЗ Свердловской области «Центральная городская клиническая больница № 1».

Author information:

Roman A. Glavatskih, physician, ICU Department, Central City Clinical Hospital № 1;

Nadezhda S. Davidova, MD, PhD, prof., Anesthesiology, Critical Care and Toxicology Chair, Ural State Medical University;

Ilya N. Leyderman, MD, PhD, prof., Anesthesiology and Critical Care Chair, Almazov National Medical Research Center;

Galina V. Sobetova Central, MD, Chief, ICU Department, City Clinical Hospital № 1.

ПЕРВИЧНЫЕ ЛИМФОМЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ВОПРОСЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И ЛЕЧЕНИЯ. КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОГО ПОДХОДА В ТЕРАПИИ

Воинов Н. Е.¹, Улитин А. Ю.¹, Читанова Т. В.², Скляр С. С.¹,
Петров А. В.²

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Воинов Никита Евгеньевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: nik_voin@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.12.2021
и принята к печати 21.02.2022.

Резюме

Актуальность. В настоящее время в мире отмечается возрастание частоты возникновения новообразований. В структуре общей онкологии опухоли головного мозга встречаются редко (0,7–1,5 %). Однако высокая летальность, инвалидизация, ограниченная продолжительность жизни больных, значительный экономический и социальный ущерб вызывают озабоченность вопросами организации медицинской помощи, реабилитации и социальной адаптации. Особое значение среди причин увеличения числа больных первичными опухолями головного мозга имеет врожденный или приобретенный иммунодефицит. Рост количества наркозависимых обусловил возникновение на Западе в конце 1970-х годов эпидемии ВИЧ и увеличение числа пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), одним из проявлений которого стало значительное распространение случаев опухолей мозга в этой популяционной группе. В последние десятилетия в России также число пациентов с лимфомой неуклонно растет. **Цель.** Рассмотреть показательный клинический случай, отражающий необходимость преемственности в лечении пациентов с первичной лимфомой ЦНС. **Материалы и методы.** Было проведено обследование пациентки 50 лет с умеренной потерей памяти с помощью различных методов, в том числе МРТ, ПЭТ-КТ. **Результаты.** На основании гистологического и иммуногистохимического исследований был поставлен диагноз диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС. По результатам МРТ наблюдалась положительная динамика по уменьшению размера опухоли после лучевой терапии. **Заключение.** Первичная лимфома ЦНС остается сложной эпидемиологической проблемой общества, требующей комплексного мультидисциплинарного подхода в лечении. Только высокая настороженность в плане лимфомы и слаженная работа неврологов, нейрохирургов, онкологов и инфекционистов может помочь в своевременной постановке правильного диагноза и верной маршрутизации пациента на этапах лечения.

Ключевые слова: ВИЧ, иммунодефицит, лимфома, опухоль головного мозга, СПИД, ЦНС.

Для цитирования: Воинов Н.Е., Улитин А.Ю., Читанова Т.В., Скляр С.С., Петров А.В. Первичные лимфомы центральной нервной системы. Вопросы эпидемиологии и лечения. Клинический пример междисциплинарного подхода в терапии. Трансляционная медицина. 2022;9(1):49-59. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59.

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

PRIMARY LYMPHOMAS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM. QUESTIONS OF EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT. CLINICAL EXAMPLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH IN THERAPY

Nikita E. Voinov¹, Aleksey Yu. Ulitin¹, Tamara V. Chitanava², Sofya S. Sklyar¹, Aleksey V. Petrov²

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, Saint Petersburg, Russia

² Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikita E. Voinov,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: nik_voin@mail.ru

Received 13 December 2021; accepted
21 February 2022.

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

Abstract

Background. Currently, the frequency of occurrence of neoplasms is emerging in the world. Under conditions of a general tumor, brain tumors are rare (0.7–1.5 %). However, high mortality, disability, limited life expectancy of patients, high economic and social inferiority, raise concerns about the medical organization of care, development and social adaptation. Of particular importance among the causes of primary brain tumors is the congenital or acquired growth of immunodeficiency. The growth in the number of drug addicts led to the elimination of the annual epidemic at the end of the 70s and the increase in the number of patients with immunodeficiency syndrome (AIDS), due to which the growth of a brain tumor began to develop in this population group. The number of Russian patients with lymphoma is also steadily increasing. **Objective.** Consider an illustrative clinical case that reflects the expected continuity in patients with ordinary CNS lymphoma. **Design and methods.** A 50-year-old patient with moderate memory loss was examined using various methods: MRI, PET-CT and etc. **Results.** Based on histological and immunohistochemical studies, diffuse large B-cell lymphoma of the CNS was diagnosed. There was a positive trend in the reduction of tumor size after radiation therapy. **Conclusion.** Primary CNS lymphoma is becoming an active epidemiological problem of society, requiring comprehensive multidisciplinary monitoring. Only high vigilance in terms of lymphoma and well-coordinated work of multidisciplinary specialists can help to perform the correct diagnostics and patient management.

Key words: AIDS, brain tumor, central nervous system, HIV, immunodeficiency, lymphoma.

For citation: Voinov NE, Ulitin AYu, Chitanava TV, Sklyar SS, Petrov AV. Primary lymphomas of the central nervous system. Questions of epidemiology and treatment. Clinical example of multidisciplinary approach in therapy. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(1):49-59. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-49-59.

Список сокращений: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИН — индекс накопления, КТ — компьютерная томография, ЛТ — лучевая терапия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЛЦНС — первичная лимфома центральной нервной системы, ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография, РОД — разовая очаговая доза, РФП — радиофармпрепарат, СОД — суммарная очаговая доза, СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита, ЦНС — центральная нервная система.

Эпидемиология церебральных лимфом

Первичные лимфомы центральной нервной системы (ПЛЦНС) — это опухоли с высокой степенью дифференцировки, которые в подавляющем большинстве возникают у иммунонекомпетентных пациентов. Среди экстранодальных (вне лимфатических узлов) локализаций у взрослых ПЛЦНС занимают 2-е место после лимфом желудка [1]. Хотя лимфома является редкой опухолью головного и спинного мозга — не более 2–3 % всех первичных опухолей, — частота их стремительно возрастает в течение последних десятилетий: в последнем отчете CBTRYS, по данным 2014–2018 гг., они составили уже 6,7 % среди всех злокачественных опухолей ЦНС [2]. С 1995 года более чем в 2 раза увеличилось число лимфом у лиц старше 60 лет без выявленного иммунодефицита (CBTRUS). Данный вид опухолей стал объектом пристального изучения с конца 1980-х годов, когда N. L. Eby и соавторы (1988 г.) отметили резкое увеличение их численности [3]. Впервые лимфома была описана в 1929 году P. Bailey под названием «перителиальная саркома» из-за ее периваскулярной локализации, а несколько позднее (1938 г.) более подробное описание опухоли (как ретикулярно-клеточной саркомы из-за сходства с опухолями из лимфатического узла) дал С. Yuille и коллеги [4]. Однако впервые заговорили об уникальной природе этого новообразования только после доклада J. Henry и соавторов (1974 г.) [5].

Чаще всего лимфомы диагностируются у лиц в возрасте от 30 до 65 лет и редко встречаются у детей. К примеру, в Японии в период 1969–1990 гг. выявлено 596 лимфом и из них только 9 (1,5 %) у детей. Считается, что всего 1 % всех лимфом приходится на возраст моложе 19 лет. L. G. Esptein и коллеги (1988 г.), исследуя лимфомы у детей, приводят случай развития опухоли у ребенка с приобретенным иммунодефицитом в возрасте 2 лет [6].

Следует подчеркнуть, что у иммунокомпетентных и иммуносупрессивных больных возрастные категории болезни сильно отличаются: среди иммунокомпетентных пациентов средний возраст со-

ставляет 60 лет, и отмечается значительное возрастание частоты заболевания в старших возрастных группах. Типичный же возраст для больных с приобретенным иммунодефицитом (главным образом речь идет о СПИД) — 30–40 лет. Соотношение заболевших мужчин и женщин составляет 2:1–1,2:1.

Теории возникновения лимфом ЦНС

На данный момент существуют две основные теории, пытающиеся представить механизм возникновения лимфом в тканях центральной нервной системы, в которых, как известно, отсутствуют лимфатические сосуды. Согласно первой теории, незлокачественные реактивные популяции лимфоцитов привлекаются в ЦНС в связи с возникшим воспалительным процессом, а затем трансформируются в неопластические клоны (трансформирующим фактором предполагается вирус); данные клоны могут проявлять специфичность к тканям ЦНС или к эндотелию сосудов мозга.

Другая теория строится на предположении, что клон лимфоцитов, обладающий специфичностью к ЦНС, пролиферирует вне нервной системы, трансформируясь затем в неопластические клетки, и попадает в ЦНС. Данная теория может в некоторой степени объяснить частую мультифокальность поражения головного мозга — в 60 % лимфомы представлены единичными, а в 40 % — множественными очагами.

В литературе обсуждаются генетические факторы в возникновении ПЛЦНС, такие как клональные аномалии в хромосомах 1, 6, 7 и 14, а также транслокации в (1;14), (6;14), (13;18) и (14;21) [6]. Секвенирование нового поколения (NGS) показало, что в ПЛЦНС выявляются мутации MYD88 и CD79B, влияющие на сигнальный путь рецептора В-клеток (BCR). Также в качестве важного фактора патогенеза церебральных лимфом может рассматриваться инактивация генов p14ARF и p16INK4a.

Существуют факторы риска в развитии лимфом ЦНС: синдром приобретенного иммунодефицита, трансплантация органов, врожденный иммунодефицит, аутоиммунные болезни (миастения, ревматоидный артрит, волчанка, саркоидоз), васкулиты (тромбоцитопеническая пурпура), демиелинизирующие заболевания (мультифокальная лейкоэнцефалопатия, рассеянный склероз), мультиформная глиобластома, системный рак, инфицирование вирусом гепатита С и вирусом герпеса.

Частота возникновения лимфом у лиц с иммунодефицитом обусловлена (почти всегда) неконтролируемой пролиферацией В-клеток при латентной инфекции, связанной с вирусом Эпштейна-Барр, который инфицирует В-лимфоциты. Геном вируса

Эпштейна-Барр присутствует в опухолевых клетках у более чем 95 % иммунокомпрометированных пациентов, и только в 0–20 % у лиц с нормальным иммунным статусом. Лимфомы пациентов с латентной инфекцией вируса Эпштейна-Барр постоянно экспрессируют EBNA 1-6, LMP1, главный онкопротеин вируса Эпштейна-Барр, 2a, 2b EBV1 и EBV2 (латентные ядерные белки, кодируемые РНК вируса Эпштейна-Барр). Экспрессия этих белков сопровождается большим разнообразием эффектов, включая активацию пути NF-κB. Появление опухоли у иммунокомпетентных лиц пока не нашло должного объяснения [8]. Кроме того, существуют исследования, говорящие о частичной соэкспрессии Т-антигена полиомавируса JCV с LMP1 вируса Эпштейна-Барр. Это дает основание предполагать, что JCV может служить кофактором онкогенеза при некоторых ПЛЦНС [9].

Следует отметить, что в последние годы в связи с увеличением числа оперативных вмешательств по поводу трансплантации органов (в основном, сердца и почек) возросло число лимфом в этой группе больных — считается, что опухоль возникает у 1 % реципиентов. Это связано с проводимой в послеоперационном периоде иммуносупрессивной терапией. Среднее время появления лимфомы составляет 9 месяцев.

Выделяют несколько основных типов лимфом ЦНС. Подавляющее большинство (более 90 %) составляют диффузные В-клеточные крупноклеточные лимфомы (на остальные типы приходится оставшиеся 10 %). В частности, к ним относится так называемая low-grade lymphoma — опухоль, отличающаяся более низкой агрессивностью. В литературе описано немного случаев данной опухоли, большинство — у больных с иммунодефицитом. Т-клеточные лимфомы также редки. T.N. Shenkier и соавторы (2005 г.) в своем обзоре отслежили 45 случаев, диагностированных в 12 центрах, расположенных в 7 странах [10]. Для Т-клеточных лимфом свойственно более частое распространение по оболочкам мозга. Лимфома Burkitta — опухоль, характерная для детского возраста, которая обычно поражает органы брюшной полости; вовлечение ЦНС в данном случае, как правило, вторично и является проявлением системного процесса. В литературе описано лишь несколько случаев у иммунодефицитных больных.

При иммуногистохимическом исследовании клетки опухолей представлены CD20-позитивными В-лимфоцитами с частой коэкспрессией других пан-В-клеточных маркеров (CD19, CD22 или CD79a). Экспрессия CD10 выявлена в 10–20 %, BCL6 — в 60–80 % и яркая экспрессия IRF4/

MUM1 — в 90 % случаев. Экспрессия BCL2 встречается часто и не связана с t(14;18) [1].

Клиническое течение

Наиболее частое расположение церебральных лимфом — супратенториальное, особенно лобная доля (20–43 %), и базальные ганглии (13–20 %). Ствол мозга и мозжечок поражаются редко, в 9–13 % случаев. Спинной мозг поражается в 1–2 % случаев [11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Существует несколько основных клинических форм заболевания, связанных с поражением центральной нервной системы: 1) краниальная форма (связана с появлением в головном мозге одного или нескольких опухолевых очагов); 2) спинальная форма (встречается чрезвычайно редко); 3) интраокулярная форма (обусловлена поражением сетчатки, стекловидного тела, зрительных нервов); 4) первичная дуральная лимфома; 5) центральный лимфоматоз; 6) нейролимфоматоз (инфильтрация периферических и/или черепных нервов В-лимфоцитами).

Следует особо подчеркнуть различный характер течения ПЛЦНС у больных СПИДом. Интракраниальная лимфома развивается у 3 % больных СПИДом, являясь самым частым интракраниальным неинфекционным объемным образованием у этой категории пациентов, в подавляющем большинстве — мужчин. До начала применения активной терапии СПИДа лимфома диагностировалась у 5 % больных с неврологическими проявлениями в поздней стадии болезни. Характерна множественность поражения мозга — до 90 %. Для больных СПИДом с лимфомой характерно быстрое развитие неврологической симптоматики и редкое возникновение лептоменингитов. У пациентов с врожденным иммунодефицитом данная опухоль диагностируется в 4 % случаев.

Неблагоприятными факторами, влияющими на прогноз заболевания, считаются следующие: наличие интраокулярной лимфомы, множественные интракраниальные очаги, повышение уровня белка в ликворе, возраст более 60 лет, индекс Карновского менее 70 %, вовлечение в процесс мозговых оболочек.

Лечение ПЛЦНС

Лечение лимфом с 1960-х годов претерпело значительные изменения. Совершенствование методик лучевой терапии (ЛТ) и разработка новых химических препаратов и новых, более агрессивных, схем химиотерапии позволило отказаться от активной хирургической тактики в отношении данного вида опухолей. В настоящее время в странах

Западной Европы и в США существует строгий протокол в отношении тактики лечения лимфом, который предполагает проведение стереотаксической биопсии, с последующим применением химиотерапии и лучевой терапии.

В ряде случаев — при больших размерах новообразования и развитии угрожающего жизни дислокационного синдрома — может быть оправдана резекция опухоли, тем не менее, следует подчеркнуть, что большинством клиницистов стереотаксическая биопсия рассматривается как единственно приемлемая хирургическая процедура при лимфоме, направленная на установление точного гистологического диагноза. Это объясняется очень быстрым ответом лимфомы на проведение адьювантных методов терапии, а также быстрой регрессией опухоли всего за несколько дней (вплоть до исчезновения на КТ или МРТ) на фоне применения кортикостероидов в связи с выраженным онколитическим эффектом последних. Применение кортикостероидов до биопсии может даже привести к неправильному диагнозу — гистологические находки могут интерпретироваться как воспаление или демиелинизация.

Основным компонентом комплексного лечения следует считать химиотерапию. Активными в отношении лимфомы являются высокодозный цитарабин (HD-AraC), метотрексат (MTX), прокарбазин, кармустин, винкристин, ломустин, тиотепа, топотекан, циклофосфамид, ритуксимаб [18]. Ведущая роль в настоящее время принадлежит метотрексату — применение данного препарата в больших дозах (3–8 мг/м²) позволило увеличить среднюю выживаемость больных до 50 месяцев. Влияние высоких доз цитарабина (HD-AraC) было определено в исследовании IELSG20 [19]. Пациентам назначали четыре курса MTX (3,5 г/м²) отдельно или в сочетании с HD-AraC (2 г/м²) два раза в день в дни 2–3. Добавление HD-AraC привело к значительному улучшению результатов: частота полных ответов составила 18 % и 46 % (p = 0,006), а 3-летняя выживаемость 32 % и 46 % (p = 0,07), соответственно. Таким образом, добавление HD-AraC к MTX значительно улучшает непосредственные и отдаленные результаты лечения больных ПЛЦНС. Данное лечение возможно только в условиях гематологического или онкологического стационара, располагающего возможностью контролировать уровень метотрексата в крови и корректировать возможные осложнения терапии (в первую очередь, поражение костного мозга). У пациентов молодого возраста (до 50 лет) может рассматриваться метод высокодозной ХТ (на основе метотрексата) с пересадкой стволовых клеток

крови. В случае полной ремиссии заболевания, сохраняющейся в течение года от момента верификации диагноза, пациент может быть оставлен под наблюдением [20].

Поскольку лимфомы являются высокорadioчувствительными опухолями, ЛТ также является обязательным компонентом в схеме их лечения. Первые попытки лечения, собственно, и были основаны на сочетании ЛТ и кортикостероидов, но результаты оказались неутешительными: средняя выживаемость составила 10–18 месяцев, а 5-летняя — менее 5 %. В настоящее время ЛТ обычно следует после химиотерапевтического лечения и включает облучение всего мозга (доза 40 Гр) и облучение опухолевого очага (20 Гр).

Применение моноклональных антител у больных с лимфомой считается неэффективным в связи с низкой проницаемостью гематоэнцефалического барьера для высокомолекулярных агентов.

При адекватно проведенном лечении средняя выживаемость у иммунокомпетентных пациентов достигает 40–60 месяцев, 2-летняя выживаемость составляет 65–87 %, а 5-летняя — 30–43 %. У больных с лимфомой ТМО прогноз значительно лучше — 5-летняя выживаемость составляет 86 %. К сожалению, несмотря на быстрый и хороший ответ лимфом на проведение адекватного комплексного лечения, все они через некоторое время рецидивируют. При рецидивировании опухоли у 93 % больных заболевание принимает диссеминированную форму, и прогноз в данном случае весьма пессимистичен — 5-летняя выживаемость составляет не более 2–5 %.

Отдельную проблему представляют пациенты со СПИД. Срок жизни их при отсутствии лечения, по данным R. Bashir и соавторов (1989 г.), составляет 27 дней [21]. При проведении соответствующей терапии средняя выживаемость редко превышает 20 месяцев. Проведение у этой группы больных только ЛТ дает среднюю выживаемость 4,5 месяца, в то время как лечение метотрексатом позволяет увеличить эту цифру до 22 месяцев.

Клинический случай

В марте 2020 года в клинику нейрохирургического лечения опухолей головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова обратилась женщина 50 лет. Жалобы и анамнез заболевания из-за снижения памяти и ухудшения общего состояния достоверно сообщить не могла, сведения были уточнены в беседе с мужем.

Из анамнеза известно, что в 2017 году у больной появилось онемение в левой стопе и левой руке. При обследовании выявлено объемное об-

разование в области моста и правой ножки мозга, а также очаги накопления контраста в стволовых структурах.

Пациентка проходила лечение с диагнозом: демиелинизирующее заболевание головного мозга, CLIPPERS-синдром. Проводилась терапия метилпреднизолоном 20 мг/сутки, однако, неврологическая симптоматика сохранялась.

На ПЭТ-КТ головного мозга с ¹¹C-метионином в декабре 2017 года регистрируется очаг патологически повышенного неоднородного накопления РФП (ИН = 1,53), совпадающий с участком измененного сигнала и контрастирования на МРТ.

В связи с подозрением на опухоль ствола в январе 2018 года пациентке проведено 27 сеансов стереотаксической лучевой терапии в режиме IMRT на линейном ускорителе TrueBeam STx (энергия 6 МэВ, РОД 1.7 Гр, СОД 54 Гр). После лечения оставалась небольшая неловкость движений в левых конечностях, умеренные по амплитуде произвольные движения в пальцах левой кисти, но состояние оставалось стабильным. В дальнейшем больной в рамках динамического наблюдения несколько раз в год выполнялись нейровизуализационные исследования, на которых отмечалась тенденция к уменьшению зон патологических очагов.

Ухудшение состояния произошло в начале 2020 года. Стали возникать произвольные подергивания в правой ноге и в пальцах левой кисти. Во время ходьбы стала «заваливаться в сторону», отмечала головокружение, narosла слабость в правой ноге. Развился судорожный припадок, начавшийся с клонических судорог в правых конечностях, сопровождающийся потерей сознания.

По данным МРТ головного мозга в марте 2020 года — в проекции свода мозолистого тела, с преимущественным суправентрикулярным распространением на оба полушария головного мозга, определяется многоузловое объемное образование солидной структуры. Образование накапливает контраст и имеет размеры 50 x 44 x 25 мм. Аналогичные изменения в виде фокусов и узлов накопления контраста в парасагиттальных отделах левых лобной и теменной долей, размерами до 19 x 13 x 17 мм. В структуре моста мозга, правых ножек мозга и мозжечка сохраняется неправильной формы зона структурных изменений, прежних сигнальных характеристик (рис. 1).

При поступлении в РНХИ: сознание ясное, память умеренно снижена (достоверно сведения о болезни сообщить не может). Недооценивает тяжесть своего заболевания. По шкале Карновского 50 %. Считает себя правшой, пробы выполняет преимущественно как амбидекстр. Зрачки D = S, движения глазных яблок ограничены вверх. Умеренная асимметрия носогубных складок. Язык отклоняется вправо. Непроизвольные атетодные движения в пальцах левой кисти. В положении сидя возникает туловищная дистония. Сила в правой руке 4 балла, в правой ноге 2,5 балла. Убедительного снижения силы в левых конечностях не выявлено. Мышечный тонус в конечностях умеренно повышен по пирамидному типу (больше справа). Глубокие рефлексы высокие с обеих сторон. Двусторонний верхний симптом Россолимо. Симптом Бабинского более выражен справа. Снижение суставно-мышечного чувства в пальцах правой ноги. Интенция умеренно выражена в левой руке при выполнении пальценосовой пробы. Умеренная атак-

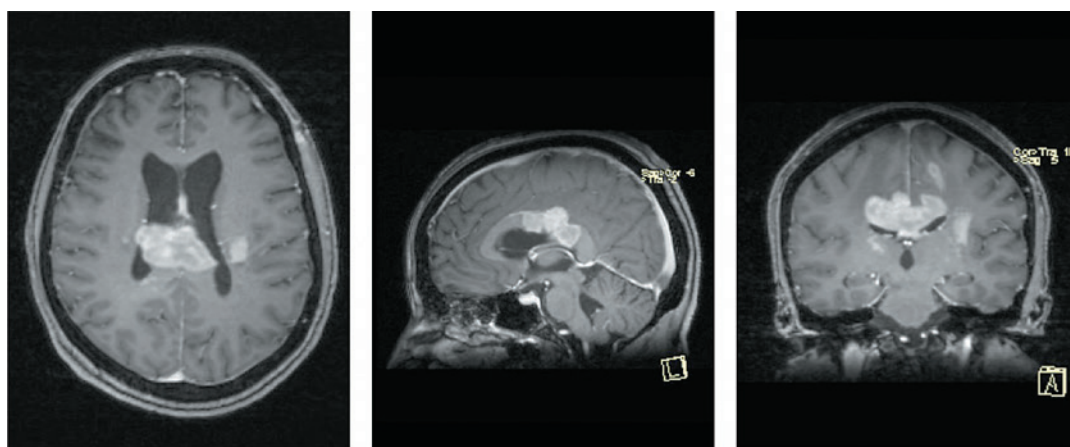


Рис. 1. МРТ головного мозга. T1-постконтрастные ВИ. Опухоль в области свода мозолистого тела, активно накапливающая контраст

Figure 1. MRI of the brain. T1-post-contrast VI. Tumor in the area of the fornix of the corpus callosum, actively collecting contrast

сия в левой ноге. Самостоятельно не может стоять. Тазовые нарушения отсутствуют.

17.03.2020 г. больной выполнена стереотаксическая биопсия опухоли.

Гистологически определяются фрагменты ткани головного мозга с выраженной диффузной и периваскулярной инфильтрацией атипичными лимфоидными клетками преимущественно крупных размеров, с центробластоподобной морфологией. Встречаются клетки с фигурами митозов, в том числе и атипичными. Среди опухолевого инфильтрата определяются немногочисленные рассеянные малые лимфоциты со зрелой морфологией ядер.

При иммуногистохимическом исследовании практически на всех опухолевых клетках выявлена яркая мембранная экспрессия CD20 (L26). На опухолевых клетках выявлена мембранная экспрессия Vcl-2, ядерная экспрессия Vcl-6 и MUM1. Опухолевые клетки негативны к CD5, CD3 и CD10. Индекс пролиферативной активности в опухолевых клетках по Ki-67 (ядерное окрашивание) составляет ~ 70 %. Среди опухолевого инфильтрата определяются немногочисленные рассеянные малые Т-лимфоциты с мембранной экспрессией CD3 и CD5.

С верифицированным на основании гистологического и иммуногистохимического исследований диагнозом: диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома ЦНС, non-GCB вариант, низкий риск по MSKCC (возраст менее 50 лет), больная поступает в гематологическое отделение Центра Алмазова.

Учитывая вероятную ассоциацию первичного события в 2017 году и прогрессию в 2020 году, а также наивность к химиотерапии, пациентке, согласно российским и международным клиниче-

ским рекомендациям (NCCN 2020 и ESMO 2020), инициировано лечение по протоколу MATRix (ритуксимаб 375 мг/м² (D0), метотрексат 3,5 г/м² (D1), цитарабин 2 г/м² (D2,3), тиотепа 30 мг/м² (D5)) [18].

В связи с достижением частичного ответа (субтотальная редукция опухолевой массы (90 %), по данным контрольных МРТ головного мозга, рис. 2) в первом рецидиве заболевания и высоким риском прогрессии было выполнено проведение консолидирующего этапа лечения с предпочтительным использованием высокодозной химиотерапии/аутотрансплантации костного мозга.

В июле 2020 года проведено кондиционирование в режиме LEAM (ломустин 200 мг/м² (D-6), этопозид 200 мг/м² (D-5-2), цитарабин 200 мг/м² (D-5-2), мелфалан 140 мг/м² (D-1)); 30.07.2020 г. выполнена реинфузия гемопоэтических стволовых клеток в объеме 3,77 млн кл/кг, которую больная перенесла удовлетворительно.

По данным МРТ-исследования, после аутотрансплантации костного мозга — картина без существенной динамики. Отмечается менее интенсивное накопление контрастного препарата патологическими очагами. Сохраняется частичный ответ на терапию.

По данным ПЭТ-КТ в ноябре 2020 года — картина метаболически активного образования варолиева моста (рис. 3). По сравнению с ПЭТ-исследованием 2018 года, отмечается тенденция к уменьшению размеров и метаболической активности образования. Таким образом, полного метаболического ответа достигнуть не удалось.

Впоследствии была выполнена поддерживающая схема химиотерапии темозоломидом 150 мг/м² в течение 5 дней каждые 3 месяца.

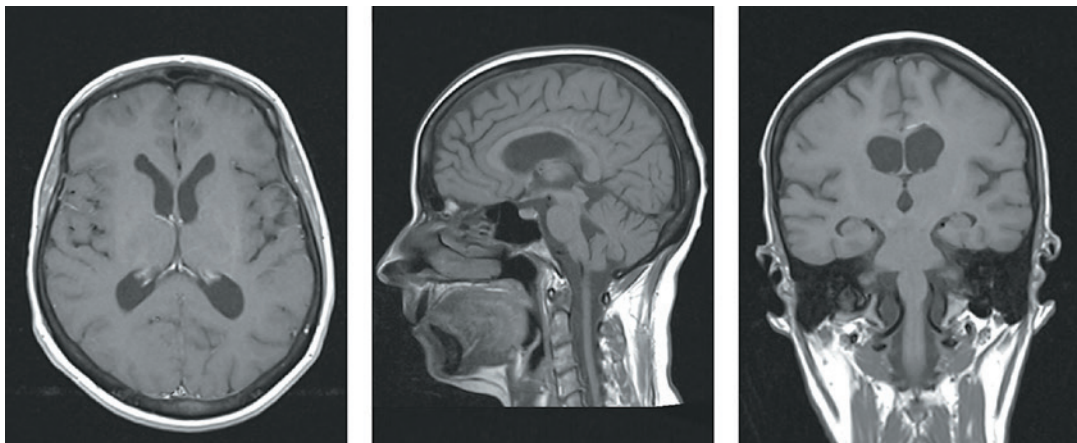


Рис. 2. МРТ головного мозга. T1 В1. Картина частичного ответа (субтотальная редукция опухолевой массы (90 %))

Figure 2. MRI of the brain. T1 V1. Picture of a partial response (subtotal reduction of the tumor mass (90 %))

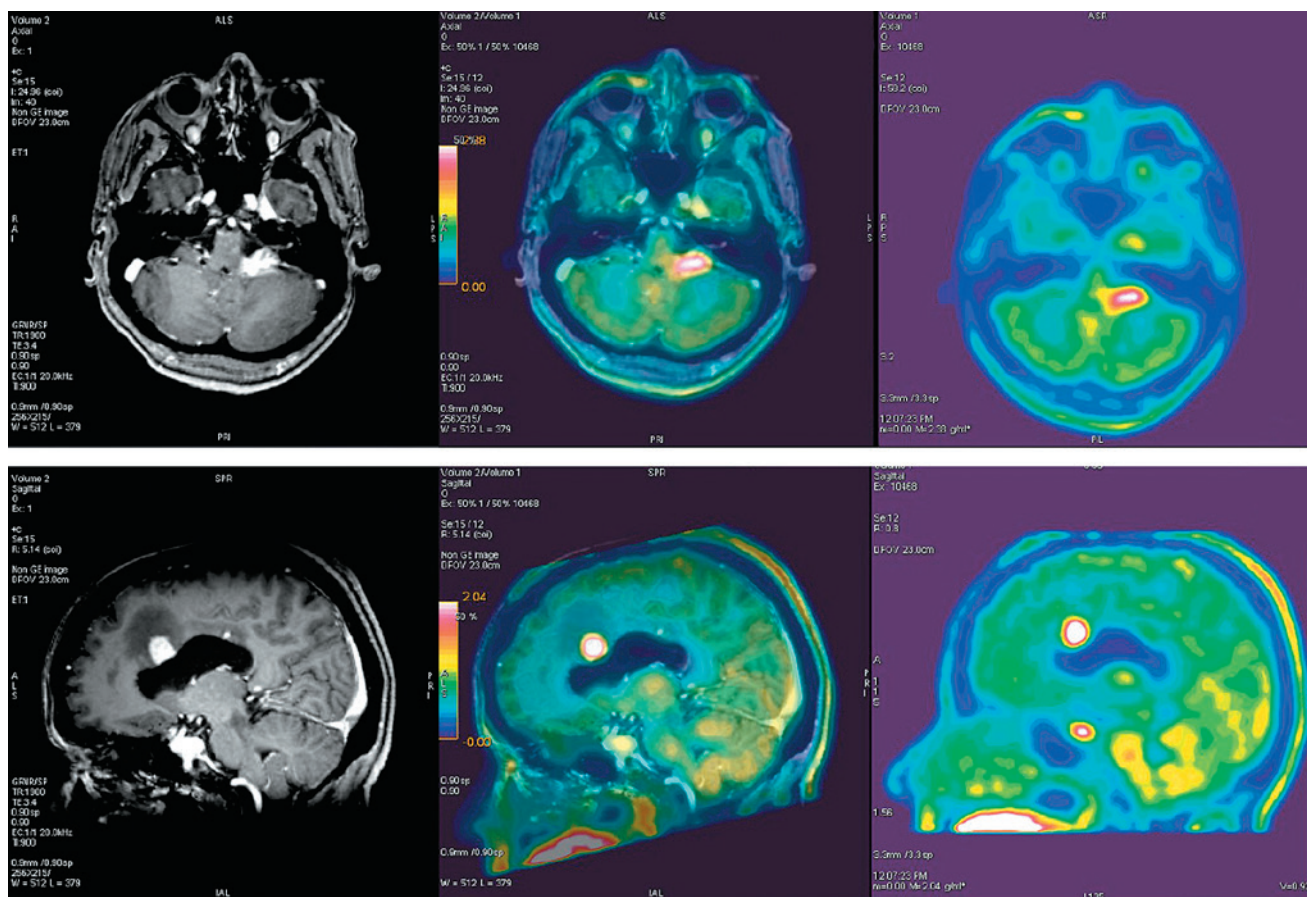


Рис. 3. Лучевая картина (ПЭТ и МРТ) метаболически активных образований мозолистого тела с распространением на суправентрикулярные отделы лобных долей, в правой затылочной доле и левой средней ножке мозжечка с распространением на мост (изображения любезно предоставлены руководителем Центра ПЭТ, д.м.н., проф. РАН Рыжковой Д. В.)

Figure 3. X-ray image (PET and MRI) of metabolically active formations of the corpus callosum with extension to the supraventricular parts of the frontal lobes, in the right occipital lobe and left middle cerebellar peduncle with extension to the pons (images are kindly provided by the head of the PET Center, MD, Prof. RAS Ryzhkova D. V.)

Однако спустя 10 месяцев, в апреле 2021 года, произошел второй рецидив заболевания (подтвержденный нейровизуализационно, рис. 3).

Проведен курс лучевой терапии в объеме облучения головного мозга (РОД 2 Гр, СОД 20 Гр) с последовательным локальным бустом на область поражения в полушариях (РОД 6,8 Гр, СОД 40 Гр) и очаг в левой ножке мозжечка и хиазме (РОД 5 Гр, СОД 35 Гр), на фоне противоотечной терапии дексаметазоном.

Достигнута положительная динамика, по данным МРТ от июня 2021 года, в виде уменьшения размеров образований — ранее визуализируемое образование правой затылочной доли не определяется.

После проведения лучевой терапии была предпринята попытка сдерживающей паллиативной те-

рапии ингибитором тирозинкиназы Брутона ибрутинибом + анти-CD20 моноклональным антителом ритуксимабом. Общая схема лечения представлена на рисунке 4.

Обсуждение

ПЛЦНС поражает особенно уязвимую часть населения (иммуносупрессивных больных), отрицательно сказывается на качестве жизни вследствие ее калечащего влияния на когнитивные способности, память, речь и адаптивные навыки. Эти проявления усиливаются в связи с пожилым возрастом среднего пациента и высокой нейротоксичностью стандартной терапии. ПЛЦНС хорошо отвечает на лечение, а агрессивная тактика может привести к длительной ремиссии. Тем не менее, существу-



Рис. 4. Схема проведенной терапии

Figure 4. Scheme of the therapy

ющие методы терапии не увеличивают процент излечившихся больных, а качество жизни остается достаточно низким. Очевидно, что для этой потенциально излечимой опухоли требуются более эффективные и менее токсичные режимы терапии.

В нашей стране диагностируется значительно меньшее количество лимфом, чем в странах Запада, хотя число иммуносупрессивных людей (в первую очередь речь идет о ВИЧ-инфицированных пациентах) непрерывно растет. Тем не менее, их удельный вес в структуре нейроонкологической заболеваемости в России ощутимо вырос. В РНХИ им. проф. А. Л. Поленова с 1960 по 1990 годы выявлено лишь три случая лимфомы ЦНС, а начиная с 2000 года опухоль диагностируется у 3–4 пациентов каждый год. Так, в 2020 году в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга было выявлено 6 случаев лимфомы ЦНС. Данная ситуация объясняется отсутствием подобной, скажем, как в США, программы лечения больных СПИДом, низкой осведомленностью и настороженностью в отношении лимфом врачей поликлинического звена, меньшей доступностью для населения методов современной нейровизуализации (МРТ, КТ).

Заключение

Учитывая данные факторы, а также низкую продолжительность жизни иммуносупрессивных больных с церебральными лимфомами, можно предположить, что своевременная диагностика и, соответственно, адекватная медицинская помощь этой группе больных не предоставляется.

В план подготовки врачей-терапевтов, неврологов, нейрохирургов, онкологов и инфекционистов в свя-

зи с распространением ВИЧ-инфекции необходимо включать сведения по клинической картине и методах диагностики лимфом. Требуется также ранняя компьютерная и МРТ-диагностика, так как при своевременном лечении лимфом можно достигнуть удовлетворительного качества жизни пациентов.

Профилактическими мероприятиями против растущей заболеваемости лимфомами следует считать борьбу с наркоманией, создание действенной программы помощи ВИЧ-инфицированным больным, тщательный контроль за учреждениями, могущими служить источниками передачи ВИЧ и гепатитов В и С (медицинские учреждения, салоны пирсинга и татуировки, косметологические салоны), повышение санитарной грамотности населения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Авторы выражают свою глубокую признательность д.м.н., проф. РАН Рыжковой Дарье Викторовне за любезно предоставленные из личного архива исследования ПЭТ-КТ. Также выражаем свою благодарность Алексеевой Юлии Алексеевне, к.м.н., заведующему отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2, Осипову Юрию Сергеевичу, врачу-гематологу, заведующему отделением химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 1, врачу-гематологу отделения химиотерапии онкогематоло-

гических заболеваний и трансплантации костного мозга № 1 Михайлову Евгению Сергеевичу, врачу-гематологу отделения гематологии и онкологии консультативно-диагностического центра клиники ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Сбитяковой Евгении Игоревне за предоставленные данные о терапии пациентки на всех этапах.

Список литературы / References

1. Komratova KA, Abugova YuG, Ozerov SS, et al. Primary diffuse large B-cell lymphoma of the central nervous system (case report and literature review). *Oncohematology*. 2017;12(1):10–16. In Russian [Комратова К.А., Абугова Ю.Г., Озеров С.С. и др. Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома центральной нервной системы (клинический случай и обзор литературы). *Онкогематология*. 2017;12(1):10–16]. DOI: 10.17650/1818-8346-2017-12-1-10-16.
2. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013–2017. *Neuro Oncol*. 2020; 22(12 Suppl 2):iv1-iv96. DOI: 10.1093/neuonc/noaa200.
3. Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, et al. Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer*. 1988;62(11):2461–2465. DOI: 10.1002/1097-0142(19881201)62:11<2461::aid-cn-cr2820621135>3.0.co;2-m.
4. Bailey P. Intracranial sarcomatous tumors of leptomeningeal origin. *Arch Surg*. 1929;18:1359–1402.
5. Henry JM, Heffner RR Jr, Dillard SH, et al. Primary malignant lymphomas of the central nervous system. *Cancer*. 1974;34(4):1293–1302. DOI: 10.1002/1097-0142(197410)34:4<1293::aid-cn-cr2820340441>3.0.co;2-p.
6. Epstein LG, DiCarlo FJ Jr, Joshi VV, et al. Primary lymphoma of the central nervous system in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatrics*. 1988;82(3):355–63.
7. Itoyama T, Sadamori N, Tsutsumi K, et al. Primary central nervous system lymphomas. Immunophenotypic, virologic, and cytogenetic findings of three patients without immune defects. *Cancer*. 1994;73(2):455–463. DOI: 10.1002/1097-0142(19940115)73:2<455::aid-cn-cr2820730234>3.0.co;2-o.
8. Zhang L, Zhang J, Lambert Q, et al. Interferon regulatory factor 7 is associated with Epstein-Barr virus-transformed central nervous system lymphoma and has oncogenic properties. *J Virol*. 2004;78(23):2987–12995. DOI: 10.1128/JVI.78.23.2987-12995.2004.
9. Del Valle L, Enam S, Lara C, et al. Primary central nervous system lymphoma expressing the human neurotropic polyomavirus, JC virus, genome. *J Virol*. 2004;78(7):3462–9. DOI: 10.1128/jvi.78.7.3462-3469.2004.
10. Shenkier T, Connors J. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. In: Canellos GP, Lister TA, Young B. *The lymphomas*, 2nd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2006:325–347.
11. Mohile NA, Abrey LE. Primary central nervous system lymphoma. *Neurol Clin*. 2007;25(4):1193–1207, xi. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.07.001.
12. Gliemroth J, Kehler U, Gaebel C, et al. Neuroradiological findings in primary cerebral lymphomas of non-AIDS patients. *Clin Neurol Neurosurg*. 2003;105(2):78–86. DOI: 10.1016/s0303-8467(02)00105-1.
13. Hayakawa T, Takakura K, Abe H, et al. Primary central nervous system lymphoma in Japan—a retrospective, co-operative study by CNS-Lymphoma Study Group in Japan. *J Neurooncol*. 1994;19(3):197–215. DOI: 10.1007/BF01053274.
14. Bataille B, Delwail V, Menet E, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg*. 2000;92(2):261–166. DOI: 10.3171/jns.2000.92.2.0261.
15. Bühring U, Herrlinger U, Krings T, et al. MRI features of primary central nervous system lymphomas at presentation. *Neurology*. 2001;57(3):393–396. DOI: 10.1212/wnl.57.3.393.
16. Haldorsen IS, Krossnes BK, Aarseth JH, et al. Increasing incidence and continued dismal outcome of primary central nervous system lymphoma in Norway 1989–2003: time trends in a 15-year national survey. *Cancer*. 2007;110(8):1803–1814. DOI: 10.1002/cncr.22989.
17. Olson JE, Janney CA, Rao RD, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer*. 2002;95(7):1504–1510. DOI: 10.1002/cncr.10851.
18. Poddubnaya IV, Savchenko VG. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases: standards of patient management for physicians. Moscow: Buki Wedi, 2018. P. 470. In Russian [Поддубная И.В., Савченко В.Г. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний: стандарты ведения больных для врачей. Москва: Буки Веди; 2018. С. 470].
19. Ferreri AJ, Reni M, Foppoli M, et al. High-dose cytarabine plus high-dose methotrexate versus high-dose methotrexate alone in patients with primary CNS lymphoma: a randomised phase 2 trial. *Lancet*. 2009;374(9700):1512–1520. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61416-1.
20. Kobayakov GL, Bekyashev AH, Golanov AV, et al. Practical recommendations for drug treatment of primary tumors of the Central nervous system. Malignant tumors: RUSSCO practical recommendation. 2018;8:83–99. In Russian [Кобяков Г.Л., Бекашев А.Х., Голанов А.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению первичных опухолей центральной нервной системы. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018;8:83–99]. DOI: 10.18 027 / 2224–5057–2018–8–3s2–83–99.
21. Bashir R, Freedman A, Harris N, et al. Immunophenotypic profile of CNS lymphoma: a review of eighteen cases. *J Neurooncol*. 1989; 7(3):249–254. DOI: 10.1007/BF00172918.

Информация об авторах:

Воинов Никита Евгеньевич, врач-нейрохирург, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной онкологии», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Читанова Тамара Вангельевна, аспирант кафедры внутренних болезней, врач-гематолог, младший науч-

ный сотрудник НЦМУ «Центр персонализированной онкологии», младший научный сотрудник НИЛ онкогематологии Института онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скляр Софья Сергеевна, врач-нейрохирург, младший научный сотрудник РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной онкологии», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Петров Алексей Владиленович, врач-гематолог высшей квалификационной категории отделения химиотерапии онкогематологических заболеваний и трансплантации костного мозга № 2, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nikita E. Voinov, neurosurgeon, Polenov Neurosurgical Institute a branch of the Almazov Almazov National Medical Research Centre, resident of the Department of Neurosurgery with a course in neurophysiology, Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre, specialist in scientific and analytical work, World-Class Research Centre, “Center for Personalized Oncology”;

Tamara V. Chitanava, hematologist, junior researcher, Research Laboratory of Immuno-Oncology Research Institute of Immuno-Oncology and Cell Therapy, Almazov National Medical Research Centre;

Sofya S. Sklyar, neurosurgeon, junior researcher, Polenov Neurosurgical Institute a branch of the Almazov National Medical Research Centre, specialist in scientific and analytical work, World-Class Research Centre “Center for Personalized Oncology”;

Aleksey Yu. Ulitin, MD, professor, neurosurgeon, head of the Department of Neurosurgery with a course of neurophysiology of Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Centre;

Aleksey V. Petrov, hematologist of the Department of chemotherapy of hematological diseases and bone marrow transplantation №2, Almazov National Medical Research Centre.

АДАМАНТИНОПОДОБНАЯ КРАНИОФАРИНГИОМА МОСТО-МОЗЖЕЧКОВОГО УГЛА, АССОЦИИРОВАННАЯ С СИНДРОМОМ ГАРДНЕРА

Сафаров Б. И.¹, Мельченко С. А.², Улитин А. Ю.¹, Скляр С. С.¹,
Забродская Ю. М.¹, Воинов Н. Е.¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н. Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

Контактная информация:

Скляр Софья Сергеевна,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: sklyar2017@yandex.ru

*Статья поступила в редакцию 14.12.2021
и принята к печати 25.02.2022.*

Резюме

Актуальность. Краниофарингиомы — доброкачественные эпителиальные опухоли. Существуют две теории о происхождении краниофарингиом. Согласно первой, эти новообразования развиваются из остатков клеток кармана Ратке, соединяющего в эмбриональном периоде полости первичной ротовой трубки с гипофизом. Эмбриогенетическая гипотеза объясняет появление адамантиноподобных краниофарингиом, чаще встречающихся в детском возрасте. Метапластическая теория предполагает возникновение краниофарингиом в результате метаплазии эпителиальных клеток в хиазмально-селлярной области и хорошо согласуется с данными по свойствам краниофарингиом у взрослых пациентов. **Цель.** Представить описание клинического случая эктопической адамантиноподобной краниофарингиомы правого мосто-мозжечкового угла, ассоциированной с синдромом Гарднера. **Материалы и методы.** Проведен анализ СКТ, МРТ, гистологического, гистохимического и других специальных исследований, а также данных других четырех аналогичных наблюдений, опубликованных в литературе. **Результаты.** Описан редкий случай эктопической адамантиноподобной краниофарингиомы правого мосто-мозжечкового угла, ассоциированной с синдромом Гарднера (семейный аденоматозный полипоз, множественные остеомы черепа и опухоли мягких тканей), выявленный у пациента 27 лет. Отмечается, пока необъяснимая, корреляция краниофарингиом у больных с синдромом Гарднера в области мосто-мозжечкового угла. **Выводы.** Рассмотренный в статье клинический случай позволяет рекомендовать пациентам с адамантиноподобными краниофарингиомами, особенно при их эктопической локализации, включать в комплекс лечебно-диагностических мероприятий целенаправленный сбор семейного анамнеза и специальные исследования для исключения аденоматозного полипоза кишечника и синдрома Гарднера.

Ключевые слова: аденоматозный полипоз толстой кишки, опухоли мосто-мозжечкового угла, синдром Гарднера, эктопическая краниофарингиома.

Для цитирования: Сафаров Б.И., Мельченко С.А., Улитин А.Ю., Скляр С.С., Забродская Ю.М., Воинов Н.Е. Адамантиноподобная краниофарингиома мосто-мозжечкового угла, ассоциированная с синдромом Гарднера. Трансляционная медицина. 2022;9(1):60-67. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-60-67.

ADAMANTINOMATOUS CRANIOPHARYNGIOMA OF CEREBELLOPONTINE ANGLE IN ASSOCIATION WITH GARDNER'S SYNDROME

Bobir I. Safarov¹, Semyon A. Melchenko², Aleksey Yu. Ulitin¹, Sofya S. Sklyar¹, Julia M. Zabrodskaya¹, Nikita E. Voinov¹

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, Saint Petersburg, Russia

² Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh, Russia

Corresponding author:

Sofya S. Sklyar,
Polenov Neurosurgical Institute,
Mayakovskaya str., 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014.
E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Received 14 December 2021; accepted 25 February 2022.

Abstract

Background. Craniopharyngiomas are benign epithelial tumors. According to embryogenetic theory, these neoplasms develop from the remains of the cells of Rathke's pouch, which connects the cavities of the primary oral tube with the pituitary gland in the embryonic period. The metaplastic theory assumes the occurrence of craniopharyngiomas as a result of metaplasia of epithelial cells in the chiasmal-sellar region. **Objective.** To present a clinical case of ectopic adamantium-like craniopharyngioma of the right cerebellopontine angle associated with Gardner's syndrome. **Design and methods.** The analysis of SCT, MRI, histological, histochemical and other special studies, as well as data from four other similar observations published in the literature, was carried out. **Results.** We describe a case of a rare case of ectopic adamantium-like craniopharyngioma of the right cerebellopontine angle associated with Gardner's syndrome (familial adenomatous polyposis, multiple skull osteomas and soft tissue tumors) diagnosed in a 27-year-old patient. It is noted, while inexplicable, the correlation of craniopharyngiomas in patients with Gardner's syndrome in the region of the cerebellopontine angle. **Conclusions.** In the case of patients with adamantine-like craniopharyngiomas, the including of collection of a family history and special studies to exclude adenomatous intestinal polyposis and Gardner syndrome in the complex of treatment and diagnostics is highly recommended.

Key words: adenomatous polyposis coli, ectopic craniopharyngioma, Gardner syndrome, tumors of cerebellopontine angle.

For citation: Safarov BI, Melchenko SA, Ulitin AJu, Sklyar SS, Zabrodskaya JuM, Voinov NE. Adamantinomatous craniopharyngioma of cerebellopontine angle in association with Gardner's syndrome. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(1):60-67. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-1-60-67.

Список сокращений: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МРТ — магнитно-резонансная томография, СКТ — спиральная компьютерная томография, ЭЭГ — электроэнцефалография.

Введение

Краниофарингиомы — доброкачественные эпителиальные опухоли, развивающиеся из остатков клеток кармана Ратке, соединяющего в эмбри-

ональном периоде полости первичной ротовой трубки с гипофизом. Другая теория предполагает развитие краниофарингиом в результате метаплазии эпителиальных клеток в хиазмально-селлярной области [1].

Пики выявляемости краниофарингиом приходятся на 5–14 и 45–74 года, составляя, соответственно, 5,6–13 % и 2–5 % всех первичных церебральных опухолей в каждой из данных возрастных групп [2, 4].

Существуют две признанные теории образования краниофарингиом — эмбриогенетическая и метапластическая. Согласно первой теории, предполагается, что остатки фарингеального эпителия и/или кармана Ратке претерпевают опухолевую трансформацию в процессе развития передней доли гипофиза (аденогипофиза). Предположительно, именно такой механизм способствует формированию адамантиноподобных краниофарингиом, чаще встречающихся в детском возрасте. Вторая теория подразумевает развитие метаплазии остатков многослойного плоского эпителия, что приводит к формированию папилломатозных краниофарингиом у взрослых [4, 5, 6, 7].

Патогенез краниофарингиом объясняет их локализацию в зоне инфундибуло-гипофизарной оси, тем не менее, имеются сообщения о редких случаях первичных эктопических краниофарингиом в пазухе клиновидной кости и глотке, в пинеальной области, в области мосто-мозжечкового угла (описано 12 случаев) [3, 4, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

Как правило, краниофарингиомы не связаны ни с одним из синдромов, которые предрасполагают к развитию опухолей, однако, особенностью эктопических краниофарингиом, возникающих в области мосто-мозжечкового угла, является их сочетание с синдромом Гарднера. Данный факт описан в четырех сообщениях в доступной нам литературе [9, 17, 18, 19, 20].

В 1951 году Gardner E. J. сообщил о связи мягкотканых опухолей с полипами толстой кишки, склонными к злокачественному перерождению [21]. В 1952 году Gardner E. J. и Plenk H. P. описали наследственный характер множественных остеоом, ассоциированных с полипозом толстой кишки [22]. Годом позже Gardner E. J. и Richards R. C. сообщили о синдроме, который характеризовался триадой клинико-патологических проявлений: 1) семейный диффузный полипоз толстой кишки с тенденцией к малигнизации и развитию рака; 2) остеоомы, часто множественные, особенно костей лицевого черепа с деформацией лица и смещением зубов; 3) опухоли мягких тканей, такие как

эпителиальные кисты, трихоэпителиомы, кератоакантомы, липомы, фибромы, нейрофибромы, лейомиомы [23, 24, 25].

Считается, что синдром Гарднера и семейный аденоматозный полипоз (FAP) — это варианты одного заболевания, развивающегося в результате общей генетической альтерации. Повреждение располагается в плече хромосомы 5q21-q22 в локусе аденоматозного полипоза толстой кишки (APC-ген). Было описано более 1400 случаев мутаций данного гена. Также во множестве случаев описаны проявления в пределах одной семьи, при этом отмечен аутосомно-доминантный тип наследования, хотя в 1/3 наблюдений мутация была спонтанной. Доказано, что предрасполагающими факторами к развитию аденоматозного полипоза и, возможно, синдрома Гарднера являются неправильное питание, курение, физические нагрузки [17]. Определенную диагностическую значимость имеет врожденная гипертрофическая пигментация сетчатки глаз [25].

Судя по результатам специальных исследований, эктопические краниофарингиомы могут служить одним из гетерогенных проявлений синдрома Гарднера, однако, редкость данного феномена вызывает интерес к публикации каждого подобного наблюдения [18, 19].

Целью настоящей работы является описание частного случая из практики у пациента с эктопической краниофарингиомой, расположенной в области правого мосто-мозжечкового угла, у которого был диагностирован синдром Гарднера.

Описание случая

Пациент М., 27 лет, при поступлении в РНХИ предъявлял жалобы на выраженную шаткость при ходьбе (не передвигался даже с поддержкой), выраженный тремор и неловкость движений в руках (практически не мог себя обслуживать), поперхивание при глотании жидкой пищи, нарушение четкости речи, снижение звучности голоса, отсутствие контроля функции тазовых органов.

Из анамнеза известно, что 4 месяца назад пациент находился на лечении в городской больнице по месту жительства, куда был доставлен с улицы в состоянии глубокого оглушения. Клиническая картина была представлена выраженным синдромом внутрочерепной гипертензии, астазией, абазией, двусторонней пирамидной недостаточностью. При осмотре нейроофтальмологом выявлены застойные диски зрительных нервов с исходом в атрофию. На СКТ головного мозга выявлена опухоль правого мосто-мозжечкового угла, грубо компримирующая правое полушарие мозжечка и по-

лость IV желудочка, вызывая развитие окклюзионной тривентрикулярной гидроцефалии (рис. 1).

05.04.2010 г. пациенту выполнена операция — частичное удаление опухоли правосторонним ретросигмовидным доступом. Гистологический ответ: гемангиобластома. Пациент был выписан в компенсированном состоянии, но 02.05.2010 г. он повторно поступил в городскую больницу в тяжелом состоянии, в глубоком оглушении. По данным СКТ выявлен продолженный рост опухоли, нарастание тривентрикулярной окклюзионной гидроцефалии. 05.05.2010 г. выполнено повторное удаление опухоли. Гистологический диагноз был изменен: метастаз рака с очагами эпидермальной дифференцировки. В дальнейшем гистологический диагноз был дважды пересмотрен: 1) ангиоматозная менингиома с фокусами высокой клеточности с атипией (21.06.2010 г.), 2) краниофарингиома с выраженной кератоидной дегенерацией эпителия (17.08.2010 г.). Со слов опекуна, пациент после выписки из стационара в течение недели пытался встать и ходить с поддержкой. В последующем состояние пациента прогредиентно ухудшалось, нарастала мозжечковая и гипертензионно-гидроцефальная симптоматика, появилось нарушение функции тазовых органов по центральному типу.

При поступлении в РНХИ (18.08.2010 г.) пациент находился в ясном сознании. Клиническая картина была представлена умеренно выраженным гипертензионно-гидроцефальным синдромом, синдромом поражения четверохолмия (расходящееся косоглазие, ограничение движения глазных яблок

вверх, парез взора вниз), двусторонней пирамидной недостаточностью, бульбарным синдромом, статической и динамической атаксией.

На МРТ головного мозга с контрастным усилением выявлены признаки продолженного роста опухоли правого мосто-мозжечкового угла, распространяющейся в полость IV желудочка, размером 25 × 28 мм, тривентрикулярная гидроцефалия, обусловленная окклюзией опухолью водопровода (рис. 2).

При осмотре нейроофтальмологом выявлена атрофия зрительных нервов, больше выраженная слева. Данные ЭЭГ указывали на грубую дисфункцию ствола головного мозга.

Первым этапом 30.08.2010 г. пациенту выполнена установка вентрикуло-перитонеального шунта. Вторым этапом 08.09.2010 г. выполнено повторное удаление опухоли из правостороннего ретросигмовидного доступа.

Во время операции в латеральных отделах правого полушария мозжечка визуализирована послеоперационная киста, которая была опорожнена и иссечена. Опухоль серого цвета, мягко-эластичной консистенции, умеренно кровоснабжаемая, с множественными мелкими петрификатами диаметром до 1 мм, имела четкие границы с мозговым веществом, грубо компримировала правое полушарие мозжечка и распространялась в полость четвертого желудочка. Оставлен участок опухоли, окклюзирующий водопровод в верхнем отделе четвертого желудочка, плотно спаянный в этом месте со стволом.

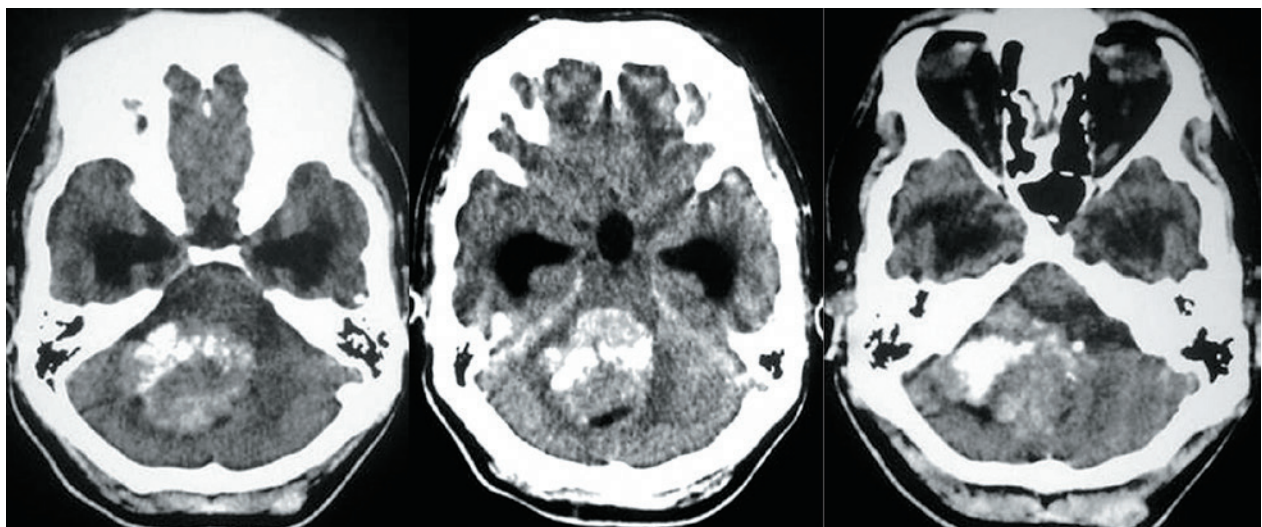


Рис. 1. СКТ головного мозга. Выявляется опухоль правого полушария и червя мозжечка с очагами обызвествления

Figure 1. CT scan of the brain. A tumor of the right hemisphere and cerebellar vermis with foci of calcification is revealed

Пациент выписан в компенсированном состоянии для последующего прохождения реабилитационной терапии.

Тщательный сбор семейного анамнеза позволил установить, что у родственников пациента также выявлены множественные подкожные новообразования головы, туловища и конечностей. Мать пациента страдала полипозом ЖКТ и умерла от рака желудка (малигнизовавшегося полипа желудка).

При осмотре и по данным СКТ головного мозга, у пациента выявлены множественные остеомы черепа. Кроме того, обнаружены множественные эпителиальные кисты кожных покровов головы, туловища, конечностей (рис. 3).

При проведении фиброколоноскопии во всех отделах кишки (преимущественно, в прямой и сигмовидной) выявлено множество (больше 50)

разнокалиберных полипов от 0,2 до 1,0 см в диаметре. Таким образом, в связи с наличием характерной триады симптомов (множественные остеомы черепа, множественные эпителиальные кисты кожных покровов головы, конечностей и туловища, полипоз толстой кишки) пациенту установлен сопутствующий диагноз — синдром Гарднера.

Патоморфологическое заключение

В исследованном операционном материале опухоль характеризуется наличием сквамозного (плоского) эпителия, строящего нерегулярные дольчатые и трабекулярные структуры с базальной окантовкой клетками призматической формы и кератинизацией во внутреннем и поверхностном клеточных слоях, где образуются узелки «размокшего кератина» и кисты разной величины, запол-

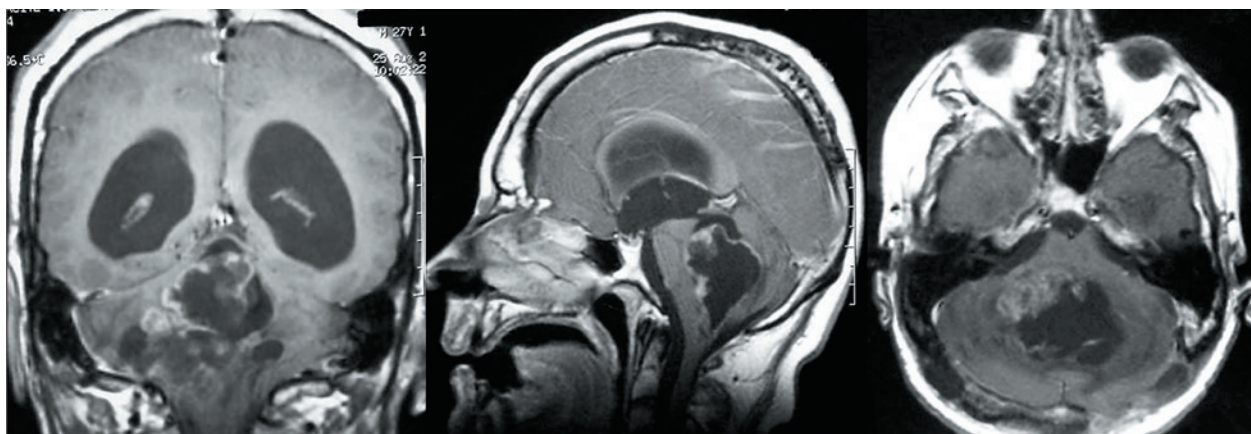


Рис. 2. МРТ головного мозга с контрастным усилением. Последствия хирургического лечения и признаки продолженного роста опухоли (пояснения в тексте)

Figure 2. MRI of the brain with contrast enhancement. Consequences of surgical treatment and signs of continued tumor growth



Рис. 3. Эпителиальная киста тыльной поверхности правой кисти

Figure 3. Epithelial cyst of the dorsal surface of the right hand.

ненные роговыми чешуйками, подвергающимся аутолизу (рис. 4а). В целом это соответствует каноническому описанию адамантиноподобной краниофарингиомы, которая типично располагается в хиазмально-селлярной области [3, 8]. Проведение ИГХ-исследования показало, что опухолевые клетки отличались высокой ядерной экспрессией онкогенного маркера P53, распределявшегося преимущественно диффузно (рис. 4б), и MIB-1 — в основном, в клетках базального слоя (рис. 4с), где индекс пролиферативной активности по Ki67 оказался довольно высоким и составил, в среднем, 6–7 %, очагами достигая до 15 %. Однако эта особенность не является исключительной, поскольку индексы

пролиферативной активности в краниофарингиомах, особенно в адамантиноподобных, отличаются высокой индивидуальной вариабельностью и, как правило, более высоки, чем принято ожидать от таких опухолей. В специальных исследованиях какой-либо связи между этими индексами и частотой рецидивирования установлено не было [2, 26, 27]. Окончательное гистологическое заключение: адамантиноподобная краниофарингиома с высокой пролиферативной активностью.

Заключение

Важное значение в онкогенезе адамантиноподобных краниофарингиом отводят нарушениям

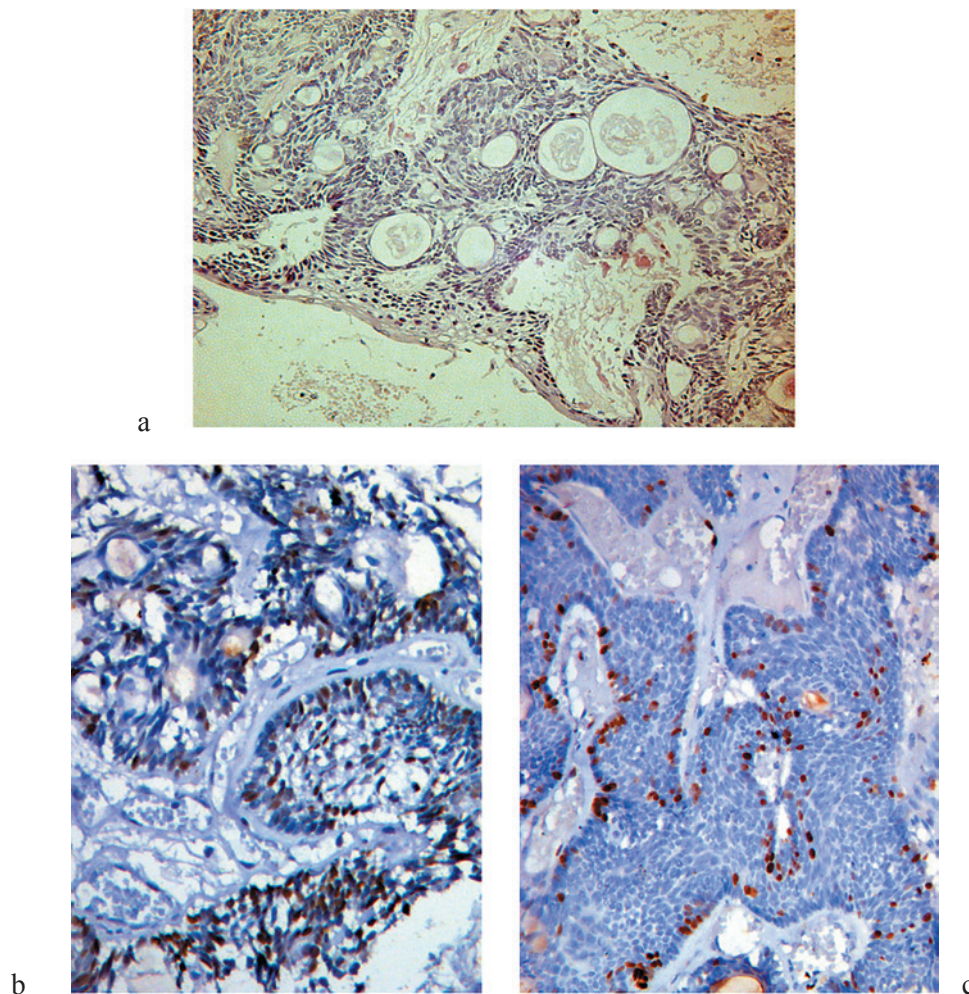


Рис. 4. Адамантиноподобная краниофарингиома мосто-мозжечкового угла:

а — типичная дольчато-трабекулярная структура опухоли с кистозными проявлениями кератоидной дегенерации (окраска гематоксилином и эозином $\times 200$); б — иммуногистохимическая экспрессия P53; в — Ki67 $\times 200$ (объяснения в тексте)

Figure 4. Adamantine-like craniopharyngioma of the cerebellopontine angle:

а — typical lobular-trabecular structure of the tumor with cystic manifestations of keratoid degeneration (stained with hematoxylin and eosin $\times 200$); б — immunohistochemical expression of P53; в — Ki67 $\times 200$. Explanations in the text

деградации и внутриядерному накоплению белка β -катенина, что является результатом мутации CTNNB1 (гена β -катенина). В совокупности с другими частыми генетическими нарушениями это принципиально отличает адамантиноподобный вариант опухоли от папиллярной краниофарингиомы, для которой генетические нарушения вовсе не характерны [8, 28].

Segditsas S. (2006 г.) считает, что нарушения обмена β -катенина с его внутриядерным накоплением могут быть также одним из ассоциированных проявлений мутации APC-гена аденоматозного полипоза кишечника [29]. По мнению Soo Kim Myoung (2014 г.), это является ключевым моментом для объяснения ассоциации адамантиноподобных краниофарингиом с семейным аденоматозным полипозом кишечника и синдромом Гарднера [19]. Последнее согласуется также с тем, что во всех известных нам, включая наш, пяти случаях краниофарингиом, ассоциированных с синдромом Гарднера, встречался только адамантиноподобный вариант опухоли [9, 17, 18, 19]. Остается неясной кондициональная природа предрасположенности краниофарингиом у этих больных к эктопическому местоположению в области мосто-мозжечкового угла, что требует дальнейшего накопления клинического материала и его обобщения. Имеется достаточно оснований, чтобы рекомендовать пациентам с адамантиноподобными краниофарингиомами, особенно при их эктопической локализации, включать в комплекс лечебно-диагностических мероприятий целенаправленный сбор семейного анамнеза и специальные исследования для исключения аденоматозного полипоза кишечника и синдрома Гарднера.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Kononov AN, Kalinin PL, Kutin MA, et al. Transsphenoidal surgery of craniopharyngioma: form palliative surgery to radical removal. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko=Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2013; 3:3–12. In Russian [Конювалов А.Н., Калинин П.Л., Кутин М.А. и др. Трансфеноидальная хирургия краниофарингиом: от паллиативных операций к радикальному удалению. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2013; 3:3–12].
2. Kutin MA, Rotin DL, Shishkina LV, et al. Current opinion on the craniopharyngioma biology. Zhurnal Voprosy Neurokhirurgii Imeni N. N. Burdenko=Burdenko's Journal of Neurosurgery. 2013; 77(1):53–61. In Russian: [Кутин М.А., Ротин Д.Л., Шишкина Л.В. и др. Биоло-

гия краниофарингиом. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. 2013; 77(1):53–61].

3. Matsko DE, Korshunov AG. Atlas of tumours of the central nervous system. Saint-Petersburg, edition of the RNSI named after prof. A. L. Polenova, 1998. P. 200. In Russian [Мацко Д.Е., Коршунов А.Г. Атлас опухолей центральной нервной системы: гистологическое строение. СПб, издание РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, 1998. С. 200].
4. Bunin GR, Surawicz TS, Witman PA, et al. The descriptive epidemiology of craniopharyngioma. J Neurosurg. 1998; 89(4):547–551. DOI: 10.3171/jns.1998.89.4.0547.
5. Miller DC. Pathology of craniopharyngiomas: clinical import of pathological findings. Pediatr Neurosurg. 1994; 21 Suppl:11–7. DOI: 10.1159/000120855.
6. Park YS, Ahn JY, Kim DS, et al. Late development of craniopharyngioma following surgery for Rathke's cleft cyst. Clin Neuropathol. 2009; 28(3):177–181. DOI: 10.5414/npp28177.
7. Xin W, Rubin MA, McKeever PE. Differential expression of cytokeratins 8 and 20 distinguishes craniopharyngioma from rathke cleft cyst. Arch Pathol Lab Med. 2002; 126(10):1174–1178. DOI: 10.5858/2002-126-1174-DEOCAD.
8. Rushing EJ. Craniopharyngioma in Rushing EJ, Giangaspero F, Paulus W, et al. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed, Lion: IARC, 2007:238–240.
9. Link MJ, Driscoll CL, Giannini C. Isolated, giant cerebellopontine angle craniopharyngioma in a patient with Gardner syndrome: case report. Neurosurgery. 2002; 51(1):221–225. DOI: 10.1097/00006123-200207000-00033.
10. Koral K, Weprin B, Rollins NK. Sphenoid sinus craniopharyngioma simulating mucocele. Acta Radiol. 2006; 47(5):494–496. DOI: 10.1080/02841850600557133.
11. Solariski A, Panke ES, Panke TW. Craniopharyngioma in the pineal gland. Arch Pathol Lab Med. 1978; 102(9):490–491.
12. Usanov EI, Hatomkin DM, Nikulina TA, et al. Craniopharyngioma of the pineal region. Childs Nerv Syst. 1999; 15(1):4–7. DOI: 10.1007/s003810050316.
13. Powers CJ, New KC, McLendon RE, et al. Cerebellopontine angle craniopharyngioma: case report and literature review. Pediatr Neurosurg. 2007; 43(2):158–163. DOI: 10.1159/000098394.
14. Khalatbari MR, Borghei-Razavi H, Samadian M, et al. Isolated primary craniopharyngioma in the cerebellopontine angle. J Clin Neurosci. 2012; 19(11):1516–1519. DOI: 10.1016/j.jocn.2011.09.029.
15. Sharma M, Mally R, Velho V, et al. Primary isolated cerebellopontine angle papillary craniopharyngioma. Neurol India. 2012; 60(4):438–439. DOI: 10.4103/0028-3886.100727.
16. Yan Y, Tang WY, Yang G, et al. Isolated cerebellopontine angle craniopharyngioma. J Clin Neurosci. 2009; 16(12):1655–1657. DOI: 10.1016/j.jocn.2009.02.029.
17. Aquilina K, O'Brien DF, Farrell MA, et al. Primary cerebellopontine angle craniopharyngioma in a patient with gardner syndrome. Case report and review of the literature. J Neurosurg. 2006; 105(2):330–333. DOI: 10.3171/jns.2006.105.2.330.
18. Bozbuga M, Turan Suslu H, Hicdonmez T, et al. Primary cerebellopontine angle craniopharyngioma in

a patient with Gardner syndrome. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(2):300–301. DOI: 10.1016/j.jocn.2010.06.006.

19. Kim MS, Kim YS, Lee HK, et al. Primary intracranial ectopic craniopharyngioma in a patient with probable Gardner's syndrome. *J Neurosurg*. 2014; 120(2):337–341. DOI: 10.3171/2013.10.JNS131401.

20. Bigorgne JC, Fanello S, Rohmer V, et al. Craniopharyngioma associated with rectocolonic polyposis: Turcot's syndrome? *Gastroenterol Clin Biol*. 1983; 7(12):1047. In French [Bigorgne JC, Fanello S, Rohmer V, et al. Craniopharyngiome associé à une polypose rectocolique: syndrome de Turcot? *Gastroenterol Clin Biol*. 1983; 7(12):1047].

21. Gardner EJ. A genetic and clinical study of intestinal polyposis, a predisposing factor for carcinoma of the colon and rectum. *Am J Hum Genet*. 1951; 3(2):167–176.

22. Gardner EJ, Plenk HP. Hereditary pattern for multiple osteomas in a family group. *Am J Hum Genet*. 1952; 4(1):31–36.

23. Gardner EJ, Richards RC. Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occurring simultaneously with hereditary polyposis and osteomatosis. *Am J Hum Genet*. 1953; 5(2):139–147.

24. Rammohan A, Wood JJ. Desmoid tumour of the breast as a manifestation of Gardner's syndrome. *Int J Surg Case Rep*. 2012; 3(5):139–142. DOI: 10.1016/j.ijscr.2012.01.004.

25. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10 ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. P. 2280

26. Dickey T, Raghaven R, Rushing E. MIB-1 (Ki-67) immunoreactivity as predictor of the risk of recurrence of craniopharyngiomas. *J. Neuropath. Exp. Neurol*. 1999; 58:567–567. DOI:10.1097/00005072-199905000-00243.

27. Duò D, Gasverde S, Benech F, et al. MIB-1 immunoreactivity in craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis. *Clin Neuropathol*. 2003; 22(5):229–234.

28. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, et al. Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol*. 2005; 109(6):589–597. DOI: 10.1007/s00401-005-1004-x.

29. Segditsas S, Tomlinson I. Colorectal cancer and genetic alterations in the Wnt pathway. *Oncogene*. 2006; 25(57):7531–7537. DOI: 10.1038/sj.onc.1210059.

30. Kristopaitis T, Thomas C, Petruzzelli GJ, et al. Malignant craniopharyngioma. *Arch Pathol Lab Med*. 2000; 124(9):1356–1360. DOI: 10.5858/2000-124-1356-MC.

Информация об авторах:

Сафаров Бобир Ибрагимович, к.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением опухолей головного и спинного мозга № 4, РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мельченко Семен Андреевич, аспирант, врач-нейрохирург ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нейрохирургии с курсом нейрофизиологии, ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Скляр Софья Сергеевна, врач-нейрохирург, младший научный сотрудник НИЛ нейроонкологии РНХИ им. проф. А. Л. Поленова; специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Забродская Юлия Михайловна, д.м.н., заведующий НИЛ патоморфологии нервной системы, заведующий референс-центром иммуногистохимических, патоморфологических и онкологических заболеваний ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Воинов Никита Евгеньевич, аспирант кафедры нейрохирургии с курсом нейрофизиологии ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-нейрохирург РНХИ им. проф. А. Л. Поленова, специалист по научно-аналитической работе НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Bobir I. Safarov, MD, the head of the department of brain and spine cord tumors №4, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Semyon A. Melchenko, neurosurgeon, PhD student, Burdenko Scientific Research Institute of Neurosurgery;

Aleksey Yu. Ulitin, MD, professor, neurosurgeon, head of the Department of Neurosurgery with a course of neurophysiology, Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre;

Sofya S. Sklyar, neurosurgeon, junior researcher Research Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery; specialist in scientific and analytical work, World-class research center "Center for Personalized Medicine";

Julia M. Zabrodskaya, the head of the Laboratory of Pathomorphology of the Nervous system, the head of the center for immunohistochemical, pathomorphological and Oncological diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Nikita E. Voinov, neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery; PhD student, Department of Neurosurgery with a course in neurophysiology, Institute of Medical Education Almazov National Medical Research Centre; specialist in scientific and analytical work, World-class research center "Center for Personalized Medicine".