

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

50 (4) • 2022

Уровень экспрессии микроРНК у кардиохирургических пациентов зависит от наличия полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде

Сравнительный анализ применения дорсопальмарного (модифицированного дистального) и трансрадиального доступов при первичных чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым коронарным синдромом

Успешная селективная стимуляция пучка Гиса у пациента с постоянной формой фибрилляции предсердий: клиническое наблюдение

Оптимизация наблюдения и лечения пациентов с акромегалией при помощи инструмента САГИТ

Особенности анализа магнитно-резонансной томографии для трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами в онкогинекологии

Антеградная эндобилиарная щипковая биопсия под контролем оптической когерентной томографии в диагностике опухоли Клацкина: предварительные результаты

Биохимические, коронароангиографические и эхокардиографические показатели при нижнем остром инфаркте миокарда с поражением правого желудочка

Модифицируемые факторы питания при гиперурикемии и подагре

# АЛЬМАНАХ КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

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

Том 50 • № 4 • 2022

## ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

**Глезер Мария Генриховна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, функциональной и ультразвуковой диагностики Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Сеченовского университета (Москва, Россия)

## Заместитель главного редактора

**Какорина Екатерина Петровна**, д-р мед. наук, профессор, заместитель директора ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского по науке и международным связям (Москва, Россия)

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Алексеев Сергей Алексеевич**, д-р мед. наук, профессор (Хабаровск, Россия)

**Базарный Владимир Викторович**, д-р мед. наук, профессор (Екатеринбург, Россия)

**Белоусова Елена Александровна**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, д-р мед. наук (Новосибирск, Россия)

**Васюк Юрий Александрович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Великанова Людмила Иосифовна**, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Галстян Гагик Радикович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Ганюков Владимир Иванович**, д-р мед. наук (Кемерово, Россия)

**Годков Михаил Андреевич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Голухова Елена Зеликовна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Григорьев Евгений Валерьевич**, д-р мед. наук, профессор, профессор РАН (Кемерово, Россия)

**Гуляева Людмила Федоровна**, д-р биол. наук, профессор (Новосибирск, Россия)

**Давыдов Михаил Михайлович**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Москва, Россия)

**Добрынина Лариса Анатольевна**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Драпкина Оксана Михайловна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Зыбина Наталья Николаевна**, д-р биол. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Киров Михаил Юрьевич**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Архангельск, Россия)

**Коков Леонид Сергеевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Котов Алексей Сергеевич**, д-р мед. наук, доцент (Москва, Россия)

**Кушлинский Николай Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Литвиненко Игорь Вячеславович**, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Россия)

**Лобзин Юрий Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Львов Андрей Николаевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Мельниченко Галина Афанасьевна**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

## Ответственный редактор

**Парпара Олеся Анатольевна** (Москва, Россия)

**Молочков Антон Владимирович**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Наймарк Олег Борисович**, д-р физ.-мат. наук, профессор (Пермь, Россия)

**Нероев Владимир Владимирович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Овезов Алексей Мурадович**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Пономаренко Геннадий Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Потекаев Николай Николаевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Проваторов Сергей Ильич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Пронин Игорь Николаевич**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Романко Юрий Сергеевич**, д-р мед. наук (Москва, Россия)

**Синицын Валентин Евгеньевич**, д-р мед. наук, профессор (Москва, Россия)

**Ситкин Станислав Игоревич**, канд. мед. наук, д-р медицины Латвийской Республики (Санкт-Петербург, Россия)

**Стилиди Иван Сократович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Трофимова Татьяна Николаевна**, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург, Россия)

**Шишацкая Екатерина Игоревна**, д-р биол. наук, канд. мед. наук, профессор РАН (Красноярск, Россия)

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**Баркан Ариель**, д-р мед. наук, профессор (Энн-Арбор, США)

**Брагин Анатолий Григорьевич**, д-р биол. наук (Лос-Анджелес, США)

**Бухфельдер Михаэль**, д-р мед. наук, профессор (Эрланген, Германия)

**Вольффенбюттель Брюс**, д-р мед. наук, профессор (Гронинген, Нидерланды)

**Густина Андреа**, д-р мед. наук, профессор, президент Европейского общества эндокринологов (Милан, Италия)

**Де Херт Стефан**, д-р мед. наук, профессор, председатель научного комплекса Европейского общества анестезиологии (Гент, Бельгия)

**Литвинов Рустем Игоревич**, д-р мед. наук, профессор (Филадельфия, США)

**Майр Йоханнес**, д-р мед. наук, профессор (Базель, Швейцария)

**Мурешану Дафин Ф.**, д-р мед. наук, профессор (Клуж-Напока, Румыния)

**Палеев Николай Романович**, д-р мед. наук, профессор, академик РАН (Москва, Россия)

**Райниш Уолтер**, д-р мед. наук (Вена, Австрия)

**Ян Чи**, д-р мед. наук, профессор (Шанхай, Китай)

## Содержание

## Оригинальные статьи

Григорьев Е.В., Понасенко А.В., Цепочкина А.В.,  
Ивкин А.А., Корнелюк Р.А.

**Уровень экспрессии микроРНК  
у кардиохирургических пациентов зависит  
от наличия полиорганной недостаточности  
в послеоперационном периоде** ..... 217

Звездкина Е.А., Кедрова А.Г., Лебедев Д.П.,  
Панченков Д.Н., Степанова Ю.А.

**Особенности анализа магнитно-резонансной  
томографии для трансартериальной  
химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми  
микросферами в онкогинекологии** ..... 226

Козлов А.В., Поликарпов А.А., Моисеенко А.В.,  
Таразов П.Г., Урбанский А.И., Латкин О.Е., Гранов Д.А.

**Антеградная эндобилиарная щипковая биопсия  
под контролем оптической когерентной  
томографии в диагностике опухоли Клацкина:  
предварительные результаты** ..... 237

Ахрамович Р.В., Семитко С.П., Азаров А.В.,  
Аналеев А.И., Мельниченко И.С., Чернышева И.Е.,  
Третьяков А.А., Иоселиани Д.Г.

**Сравнительный анализ применения  
дорсопальмарного (модифицированного  
дистального) и трансрадиального доступов  
при первичных чрескожных коронарных**

**вмешательствах у пациентов с острым коронарным  
синдромом** ..... 245

Власова Е.В., Акрамова Э.Г., Шарафутдинов Б.М.,  
Мирвалиев Р.С.

**Биохимические, коронароангиографические  
и эхокардиографические показатели при нижнем  
остром инфаркте миокарда с поражением правого  
желудочка** ..... 255

## Обзор

Георгинова О.А., Асташкевич П.Н., Краснова Т.Н.

**Модифицируемые факторы питания при  
гиперурикемии и подагре** ..... 264

## Лекция

Иловайская И.А.

**Оптимизация наблюдения и лечения пациентов  
с акромегалией при помощи  
инструмента САГИТ** ..... 274

## Клинические наблюдения

Замудряков С.С., Иваницкий Э.А., Вырва А.А.,  
Сакович В.А., Дробот Д.Б.

**Успешная селективная стимуляция пучка Гиса  
у пациента с постоянной формой фибрилляции  
предсердий: клиническое наблюдение** ..... 281

Подписной индекс 81988

Объединенный каталог «Пресса России»

Журнал индексируется в системе

Российского индекса научного цитирования

(РИНЦ): [www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)

Журнал индексируется в Russian Science

Citation Index на платформе Web of Science

© 2022 ГБУЗ МО МОНИКИ

им. М.Ф. Владимирского

[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

ISSN 2072-0505 (print)

ISSN 2587-9294 (online)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе

по надзору в сфере связи, информационных

технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство ПИ № ФС77-34730 от 23.12.2008.

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

- 3.1.18 – Внутренние болезни (медицинские  
науки) – с 01.02.2022  
3.1.19 – Эндокринология (медицинские науки) –  
с 01.02.2022  
3.1.20 – Кардиология (медицинские науки) –  
с 01.02.2022  
3.1.24 – Неврология (медицинские науки) –  
с 01.02.2022  
3.1.6 – Онкология, лучевая терапия (медицинские  
науки) – с 13.10.2022  
3.1.23 – Дерматовенерология (медицинские  
науки) – с 13.10.2022  
3.1.25 – Лучевая диагностика (медицинские  
науки) – с 13.10.2022  
3.1.30 – Гастроэнтерология и диетология  
(медицинские науки) – с 13.10.2022  
3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика  
(медицинские науки) – с 13.10.2022  
3.3.8 – Клиническая лабораторная диагностика  
(биологические науки) – с 13.10.2022

Редакция не несет ответственности за содержа-  
ние рекламных публикаций.

Статьи, опубликованные в журнале «Альманах  
клинической медицины», распространяются  
по Лицензии «С указанием авторства –  
некоммерческая» – Creative Commons  
Attribution-NonCommercial 4.0 International  
(CC BY-NC 4.0). Пользователи вправе  
читать, скачивать, копировать, делиться  
(распространять на любом носителе и в любом  
формате) и адаптировать материалы статьи  
(перерабатывать, видоизменять, создавать новые  
произведения) при соблюдении следующих  
условий: оформление ссылки на оригинальную  
публикацию в журнале «Альманах клинической  
медицины», указание на внесение изменений  
(в случае адаптации), использование  
исключительно в некоммерческих целях.  
По вопросам репринтов и коммерческого  
использования просьба обращаться в редакцию.

## Адрес редакции:

129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 8

Тел.: +7 (495) 688 32 41

Е-mail: [o.pargara@monikiweb.ru](mailto:o.pargara@monikiweb.ru)

[www.almclinmed.ru](http://www.almclinmed.ru)

# ALMANAC OF CLINICAL MEDICINE

The scientific and practical journal

Published since 1998

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

Publication frequency: 8 issues per year

Volume 50 • Number 4 • 2022

---

## EDITOR-IN-CHIEF

**Maria G. Glezer**, MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Functional and Ultrasonic Diagnostics, Institute of Clinical Medicine named after N.V. Sklifosovskiy, Sechenov University (Moscow, Russia)

## Deputy Chief Editor

**Ekaterina P. Kakorina**, MD, PhD, Professor, Deputy Director on Science and International Communications, MONIKI (Moscow, Russia)

## EDITORIAL BOARD

**Sergei A. Alekseenko**, MD, PhD (Khabarovsk, Russia)

**Vladimir V. Bazarnyi**, MD, PhD, Professor (Yekaterinburg, Russia)

**Elena A. Belousova**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Alexandr V. Bogachev-Prokophiev**, MD, PhD (Novosibirsk, Russia)

**Mikhail M. Davydov**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Larisa A. Dobrynina**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Oksana M. Drapkina**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Gagik R. Galstyan**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Vladimir I. Ganyukov**, MD, PhD (Kemerovo, Russian)

**Mikhail A. Godkov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Elena Z. Golukhova**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Evgeny V. Grigoryev**, MD, PhD, Professor, Professor of Russ. Acad. Sci. (Kemerovo, Russia)

**Lyudmila F. Gulyaeva**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Novosibirsk, Russia)

**Mikhail Yu. Kirov**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Arkhangelsk, Russia)

**Leonid S. Kokov**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Alexey S. Kotov**, MD, PhD, Associate Professor (Moscow, Russia)

**Nikolay E. Kushlinskii**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Igor V. Litvinenko**, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg, Russia)

**Yurii V. Lobzin**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

**Andrey N. Lvov**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Galina A. Mel'nichenko**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Anton V. Molochkov**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Oleg B. Naimark**, ScD in Phys.-Math., Professor (Perm, Russia)

**Vladimir V. Neroev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Alexey M. Ovezov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Gennadiy N. Ponomarenko**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

## Managing Editor

**Olesya A. Parpara** (Moscow, Russia)

**Nikolay N. Potekaev**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Igor N. Pronin**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Sergei I. Provatorov**, MD, PhD (Moscow, Russia)

**Yury S. Romanko**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Ekaterina I. Shishatskaya**, ScD in Biology, PhD, Professor of Russ. Acad. Sci. (Krasnoyarsk, Russia)

**Valentin E. Sinitsyn**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Stanislav I. Sitkin**, Dr. med., PhD (Saint Petersburg, Russia)

**Ivan S. Stilidi**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Tatyana N. Trofimova**, MD, PhD, Professor, Corr. Member of Russ. Acad. Sci. (Saint Petersburg, Russia)

**Yury A. Vasyuk**, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

**Ludmila I. Velikanova**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

**Natalia N. Zybina**, Doctor of Biol. Sci., Professor (Saint Petersburg, Russia)

## EDITORIAL COUNCIL

**Ariel L. Barkan**, MD, Professor of Medicine, Professor of Neurosurgery (Ann Arbor, USA)

**Anatol J. Bragin**, PhD (Los Angeles, USA)

**Michael Buchfelder**, MD, PhD, Professor (Erlangen, Germany)

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

**Andrea Giustina**, MD, Professor, President of European Society of Endocrinology, Professor of Endocrinology (Milan, Italy)

**Rustem I. Litvinov**, MD, PhD, Professor (Philadelphia, USA)

**Johannes Mayr**, MD, Professor of Pediatric Surgery (Basel, Switzerland)

**Dafin F. Muresanu**, MD, PhD, MBA, FANA, Professor (Cluj-Napoca, Romania)

**Nikolay R. Paleev**, MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci. (Moscow, Russia)

**Walter Reinisch**, MD (Vienna, Austria)

**Bruce H.R. Wolffenbittel**, MD, PhD, Professor of Endocrinology and Metabolism (Groningen, Netherlands)

**Chi Yang**, DDS, PhD, Professor (Shanghai, PRC)

## Content

### Articles

*E.V. Grigoryev, A.V. Ponasenko, A.V. Tsepokina, A.A. Ivkin, R.A. Kornelyuk*

**The level of microRNA expression in cardiac surgery patients depends on postoperative multiorgan failure** ..... 217

*E.A. Zvezdkina, A.G. Kedrova, D.P. Lebedev, D.N. Panchenkov, Yu.A. Stepanova*

**Specific characteristics of the magnetic resonance imaging for transarterial chemoembolization with drug-saturated microspheres in oncogynecology** ..... 226

*A.V. Kozlov, A.A. Polikarpov, A.V. Moiseenko, P.G. Tarazov, A.I. Urbanskiy, O.E. Latkin, D.A. Granov*

**Antegrade endobiliary forceps biopsy under the optical coherence tomography control in the diagnosis of Klatskin tumor: preliminary results** ..... 237

*R.V. Akhramovich, S.P. Semitko, A.V. Azarov, A.I. Analeev, I.S. Melnichenko, I.E. Chernysheva, A.A. Tretyakov, D.G. Ioseliani*

**Comparative analysis of the dorsopalmar (modified distal) and transradial access in primary percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome** ..... 245

*E.V. Vlasova, E.G. Akramova, B.M. Sharafutdinov, R.S. Mirvaliev*

**Biochemical, coronary angiographic and echocardiographic parameters in inferior acute myocardial infarction with right ventricle injury** .... 255

### Review Article

*O.A. Georginova, P.N. Astashkevich, T.N. Krasnova*

**Modifiable nutritional factors in hyperuricemia and gout** ..... 264

### Lecture

*I.A. Ilovayskaya*

**Optimization of the follow-up and treatment of patients with acromegaly with the SAGIT® tool** ..... 274

### Clinical Cases

*S.S. Zamudriakov, E.A. Ivanitskiy, A.A. Vyrva, V.A. Sakovich, D.B. Drobot*

**The successful selective His bundle pacing to the patient with permanent atrial fibrillation** ..... 281

Subscription index 81988  
in the united Pressa Rossii catalogue

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

The journal is indexed by Russian Science Citation Index based on the Web of Science platform

© 2022 MONIKI  
[www.monikiweb.ru](http://www.monikiweb.ru)

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

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

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

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

“Almanac of Clinical Medicine” is an open access journal which means that everybody can read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles in accordance with Creative Commons Attribution – NonCommercial 4.0 International License (CC BY-NC 4.0).

### Editorial Office

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



Оригинальная статья

# Уровень экспрессии микроРНК у кардиохирургических пациентов зависит от наличия полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде

Григорьев Е.В.<sup>1</sup> • Понасенко А.В.<sup>1</sup> • Цепочкина А.В.<sup>1</sup> • Ивкин А.А.<sup>1</sup> • Корнелюк Р.А.<sup>1</sup>

**Цель** – оценить уровень экспрессии микроРНК в сыворотке пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, в зависимости от осложнений послеоперационного периода (наличия или отсутствия полиорганной недостаточности – ПОН).

**Материал и методы.** В группу исследования вошли 87 пациентов, оперированных на сердце в условиях искусственного кровообращения. Первую группу составили пациенты, не имевшие осложнений (n=51), 2-ю – пациенты с развитием ПОН (n=36). У всех пациентов проводился сбор крови в двух временных точках: до операции и спустя 36–48 часов после операции. Для исследования отобраны следующие микроРНК: hsa-miR-486-5p (478128\_miR), hsa-miR-191-5p (477952\_miR), hsa-miR-192-5p (478262\_miR), hsa-miR-146a-5p (478399\_miR), hsa-miR-26a-5p (477995\_miR), hsa-miR-30d-5p (478606\_miR), hsa-miR-23a-3p (478532\_miR), hsa-miR-320a-5p (481049\_miR). Нормализацию результатов полимеразной цепной реакции выполняли при помощи hsa-miR-16-5p (4427975).

**Результаты.** *Up-регулирующие микроРНК.* В обеих группах отмечено статистически значимое увеличение экспрессии микроРНК miR-486-5p в послеоперационном периоде по сравнению с исходными показателями: медиана [верхний; нижний квартили] для 1-й группы была до операции 41,83 [19,86; 74,6] и после операции 940 [434,7; 1212,0]; для 2-й группы – 72,55 [21,37; 100,2] и 492,4 [201,2; 998,0] соответственно;  $p < 0,001$  для обоих сравнений. Повышение экспрессии miR-192-5p в послеоперационном периоде наблюдали как в группе без ПОН (0,39 [0,16; 1,07] до операции против 5,96 [3,74; 10,35] после операции,  $p=0,002$ ), так и в группе с ПОН (1,74

[0,45; 3,35] против 17,16 [4,70; 24,96],  $p=0,003$ ) со статистически значимым более высоким уровнем экспрессии в послеоперационном периоде у пациентов 2-й группы ( $p=0,028$ ). Аналогичную динамику показали уровни экспрессии miR-30d-5p: в 1-й группе – 1,61 [0,47; 4,36] до операции против 5,03 [2,93; 6,56] после операции,  $p=0,002$ ; во 2-й группе – 0,89 [0,32; 4,27] и 6,63 [3,92; 12,82] соответственно,  $p=0,0045$ .

*Down-регулирующие микроРНК.* Для семейств miR-191-5p и miR-146a-5p наблюдали статистически значимое увеличение экспрессии после операции в 1-й группе (3,85 [1,64; 5,6] против 7,7 [5,48; 9,68],  $p=0,021$ , и 18,1 [6,52; 19,9] против 37,27 [29,13; 47,07],  $p=0,016$  соответственно) и статистически значимое снижение уровня экспрессии после операции во 2-й группе (3,67 [2,60; 7,61] против 1,66 [0,52; 2,36],  $p=0,023$ , и 14,75 [12,79; 21,77] против 5,96 [2,8; 8,2],  $p=0,034$  соответственно), показатель послеоперационной экспрессии между группами также статистически значимо различался. В отношении семейств miR-26a-5p и miR-23a-3p отмечена схожая тенденция: группа с неосложненным течением послеоперационного периода характеризовалась практически полным отсутствием какой-либо динамики уровня экспрессии (незначительное повышение показателя), тогда как для группы с наличием ПОН послеоперационный показатель семейства микроРНК был ниже в точке после операции. При этом межгрупповые различия в точке «после операции» были статистически значимыми: для miR-26a-5p показатель в 1-й группе составил 6,79 [3,38; 8,46], во 2-й – 0,26 [0,18; 1,9],  $p=0,037$ ; для miR-23a-3p – 14,14 [11,92; 26,63] и 2,0 [1,02; 4,18],  $p < 0,001$ .

**Заключение.** В ходе сопоставления экспрессии микроРНК до оперативного вмешательства мы не нашли статистически значимых различий между группами пациентов без ПОН и с наличием ПОН. При исследовании экспрессии микроРНК в группе без признаков ПОН после операции наблюдали увеличение экспрессии микроРНК, отвечающих как за up-регуляцию (miR-486-5p, miR-192-5p, miR-30d-5p), так и за down-регуляцию (miR-191-5p, miR-146a-5p). Для группы с осложненным течением послеоперационного периода при наличии ПОН динамика up-регулирующих микроРНК характеризовалась увеличением экспрессии (miR-486-5p, miR-192-5p, miR-30d-5p), тогда как для down-регулирующих микроРНК (miR-191-5p, miR-146a-5p) экспрессия статистически значимо снижалась, отличаясь от группы без ПОН, и от показателей до операции.

**Ключевые слова:** кардиохирургия, системная воспалительная реакция, микроРНК, полиорганная недостаточность

**Для цитирования:** Григорьев ЕВ, Понасенко АВ, Цепочкина АВ, Ивкин АА, Корнелюк РА. Уровень экспрессии микроРНК у кардиохирургических пациентов зависит от наличия полиорганной недостаточности в послеоперационном периоде. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):217–225. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-036.

Поступила 23.09.2022; доработана 03.10.2022; принята к публикации 10.10.2022; опубликована онлайн 20.10.2022



Операции на сердце с применением искусственного кровообращения (ИК) продолжают оставаться в зоне риска осложнений, связанных как с выполнением агрессивных вмешательств с использованием стернотомии, вероятной кровопотерей, так и с необходимостью создания условий для ИК. Несмотря на значительный прогресс в области операций из мини-доступов, катетерных процедур, роботизированных систем и иные попытки снизить травматичность операций, «агрессивность» кардиохирургических вмешательств сохраняется. Помимо самого операционного доступа негативный вклад вносят травма вследствие кардиолиза, забора крови с тканевыми факторами в кардиотомный резервуар, активация оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники», нейроэндокринная активация системной воспалительной реакции [1]. По мере роста распространенности хронической медикации препаратами, действующими на различные компоненты системы гемостаза (антикоагулянты, антиагреганты, новейшие пероральные антикоагулянты), увеличивается потребность в послеоперационных трансфузионных операциях и вероятность острых массивных кровопотерь и шока [2–5]. Актуальна и проблема формирования специфического посткардиотомного синдрома малого сердечного выброса за счет гипертонии миокарда на фоне неадекватной кардиоплегии, неполной или неэффективной реваскуляризации и/или исходной систолической и диастолической дисфункций миокарда [6, 7].

Понятие системной воспалительной реакции (СВР) как ведущего компонента формирования полиорганной недостаточности (ПОН) обоснованно подвергается активной критике с позиции клинических признаков в силу их невысокой специфичности, чувствительности, явного маскирования проявлений СВР технологиями экстракорпорального кровообращения. Вместе с тем патофизиологические компоненты модели danger являются неотъемлемой частью СВР, в том числе и после кардиохирургических операций, выполняемых в условиях ИК. Медиаторы, вовлеченные в реализацию СВР, могут рассматриваться как кандидатные маркеры диагностики и терапевтические мишени для модуляции СВР [8].

Микрорибонуклеиновые кислоты (микроРНК) – некодирующие эндогенные РНК, целью которых выступает информационная или матричная РНК, переносимая, в свою очередь, информацию о структуре белка в рибосомы [9]. МикроРНК характеризуются вовлеченностью в пролиферацию клеток, дифференциацию

**Григорьев Евгений Валерьевич** – д-р мед. наук, профессор, вед. науч. сотр. лаборатории анестезиологии, реаниматологии и патофизиологии критических состояний<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083> ✉ 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, Российская Федерация. Тел.: +7 (3842) 34 53 90. E-mail: [grigev@kemcardio.ru](mailto:grigev@kemcardio.ru)

**Понасенко Анастасия Валериевна** – канд. мед. наук, заведующая лабораторией геномной медицины<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>. E-mail: [ponaav@kemcardio.ru](mailto:ponaav@kemcardio.ru)

**Цепочкина Анна Викторовна** – канд. биол. наук, науч. сотр. лаборатории геномной медицины<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>. E-mail: [tzepav@kemcardio.ru](mailto:tzepav@kemcardio.ru)

**Ивкин Артем Александрович** – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. лаборатории анестезиологии, реаниматологии и патофизиологии критических состояний<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3899-1642>. E-mail: [ivkiaa@kemcardio.ru](mailto:ivkiaa@kemcardio.ru)

**Корнелиюк Роман Александрович** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаборатории анестезиологии, реаниматологии и патофизиологии критических состояний<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2654-2727>. E-mail: [kornra@kemcardio.ru](mailto:kornra@kemcardio.ru)

и апоптоз, участием в ремоделировании, в том числе и остром, миокарда после ишемического/реперфузионного каскада [10]. Ведущая роль микроРНК – посттранскрипционная регуляция. Молекула секретируется за пределы клетки, является тканеспецифической и легко детектируется в различных биологических жидкостях. МикроРНК и дисрегуляция деятельности этой молекулы – составная часть реализации СВР в различных критических состояниях (сепсис, ишемия и реперфузия, тяжелая травма) с позиции регуляции врожденного иммунитета, реакции эндотелия, выброса цитокинов путем ингибирования экспрессии провоспалительных цитокинов и активации индуцированной иммуносупрессии, прямого связывания с интерлейкинами [11–13]. Принимая во внимание такие признаки микроРНК, как достаточная стабильность в биологических жидкостях и устойчивость к внешним воздействиям, было предложено использовать их как биомаркеры в составе диагностических и прогностических панелей для прогнозирования/диагностики критических состояний, включая послеоперационные кардиохирургические осложнения [14]. Однако выбор кандидатных микроРНК сложен из-за исключительного разнообразия семейства данных молекул [15, 16].

Мы инициировали исследование по установлению роли кандидатных микроРНК в развитии одного из наиболее значимых осложнений после операции на сердце – полиорганной недостаточности, в частности, в отношении соотношения up- и down-регулирующих микроРНК при наличии или отсутствии ПОН.

Цель исследования – оценить уровень экспрессии микроРНК в сыворотке пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство, в зависимости от осложнений послеоперационного периода (наличия или отсутствия ПОН).

## Материал и методы

В проспективное пилотное наблюдательное исследование включено 87 пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (протокол заседания № 3 от 01.08.2020). Все пациенты или их законные представители подписали форму информированного добровольного согласия.

Критерии включения: оперативные вмешательства на сердце; операции, выполненные в условиях ИК; возраст пациента более 18 лет.

<sup>1</sup> ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, Российская Федерация



Критерии исключения: декомпенсированная коморбидная патология, в том числе наличие хронической болезни почек; онкологическое заболевание как коморбидная патология; повторные операции.

Характеристика исследуемой группы

В исследование включены пациенты, подвергшиеся хирургическому лечению на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» в период с 2020 по 2022 г. Подробная клиническая характеристика пациентов дана в табл. 1.

Все пациенты были оперированы в условиях непульсирующего ИК с использованием нормотермического режима с перфузионным индексом 2,3 л/мин/м<sup>2</sup>. При операциях по клапанной коррекции и сочетанной коррекции (коронарное шунтирование в сочетании с коррекцией клапанной патологии) миокард защищали кристаллоидной кардиopleгией (раствор Кустодиол, Dr. F. Kohler Chemie GmbH, Германия), в случае проведения изолированной коронарной реваскуляризации – тепловой кровяной кардиopleгией. Доставка раствора для кардиopleгии была антеградная либо ретроградная в зависимости от выраженности гипертрофии миокарда и коронарных стенозов. Операции проходили в условиях эндотрахеального наркоза: вводный наркоз – пропофол (3 мг/кг), далее поддержание – ингаляционный наркоз севофлураном 0,8–1,3 МАК до начала основного этапа, на основном этапе использовали пропофол внутривенно в дозе 2 мг/кг/ч, после снятия зажима с аорты повторно возобновляли подачу севофлурана. Анальгезия выполнялась с использованием фентанила в дозе 5–7 мкг/кг/ч. Интраоперационный мониторинг системной гемодинамики включал в себя инвазивный контроль артериального давления, сердечного выброса (с использованием катетера Свана – Ганца или интраоперационной чреспищеводной эхокардиографии). Тяжесть ПОН в послеоперационном периоде определяли по шкале SOFA (Sequential Organ Failure Assessment). При представлении структуры органной недостаточности использовали следующие критерии: для острого респираторного дистресс-синдрома – «берлинские» дефиниции, для острого повреждения почек – шкалу ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative), для центральной нервной системы – оценку по шкале комы Глазго и/или определяли наличие делирия по шкале CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit).

Таблица 1. Клинические характеристики включенных в исследование пациентов

Показатель	Пациенты без осложнений (группа 1, n = 51)	Пациенты с осложненным течением послеоперационного периода и развитием ПОН (группа 2, n = 36)
Возраст, годы, Me [LQ; UQ]	59,9 [54,0; 68,0]	61,9 [58,0; 69,4]
Мужчины, абс. (%)	30 (58,8)	30 (83,3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me [LQ; UQ]	37,4 [32,1; 39,0]	35,4 [32,0; 39,6]
АКШ, абс. (%)	15 (29,4)	8 (22,2)
Операции на клапанах сердца, абс. (%)	19 (37,3)	17 (47,2)
Сочетанные операции (АКШ + протезирование / пластика клапанов), абс. (%)	9 (17,6)	5 (13,9)
Протезирование восходящего отдела аорты	8 (15,7)	6 (16,7)
Ведущая причина формирования ПОН, абс. (%)		
кардиогенный шок, интраоперационный синдром малого сердечного выброса	Не применимо	19 (52,7)
геморрагический шок, острая массивная кровопотеря	Не применимо	17 (47,3)
Время ИК, мин, Me [LQ; UQ]	90 [81; 98,5]	168 [144; 189]
Время окклюзии аорты, мин, Me [LQ; UQ]	57,7 [40,1; 72,7]	118 [103,7; 178,9]
Сахарный диабет, абс. (%)	11 (21)	9 (25)
Гипертоническая болезнь, абс. (%)	44 (86)	36 (100)
Мультифокальный атеросклероз, абс. (%)	34 (66,6)	23 (63,8)
Индекс коморбидности Чарлсона, баллы, Me [LQ; UQ]	1,2 [0,5; 1,4]	3,1 [2,9; 4,0]

АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИК – искусственное кровообращение, ИМТ – индекс массы тела, ПОН – полиорганная недостаточность

Пациенты в группах не имели статистически значимых различий по основной и сопутствующей патологии, за исключением параметров «Время ИК», «Время окклюзии аорты» и «Индекс коморбидности Чарлсона»

#### Методология исследования микроРНК

У всех пациентов проводился сбор крови в двух временных точках: до операции и в среднем через 36–48 часов после ее завершения. Кровь собирали в пробирку с K<sub>3</sub> ЭДТА, после чего ее центрифугировали при 15 тыс. об/10 мин. Затем полученную плазму аликвотировали в пробирки и хранили при -80 °С до момента выделения микроРНК. Использовали коммерческий набор для выделения микроРНК из плазмы и сыворотки (Qiagen, кат. № 217184). Качество и количество микроРНК определяли при помощи прибора Qubit 4 (ThermoFisher Scientific, США).

**Таблица 2.** Характеристика исследуемых микроРНК

МикроРНК	Критическая нозология как модель	Источник	Фенотип и свойства
hsa-miR-486-5p (478128_miR)	Сепсис	[17]	Установлено наличие корреляции между сывороточным содержанием микроРНК и цифровыми индикаторами тяжести критического состояния – шкалами и воспалительными биомаркерами (возможный диагностический маркер сепсиса)
hsa-miR-191-5p (477952_miR)	Сепсис-индуцированное острое повреждение почек	[18]	Ингибитор воспалительных медиаторов, цитокинов и маркеров апоптоза (на экспериментальной модели и клеточной культуре)
hsa-miR-192-5p (478262_miR)	Острое повреждение почек	[19]	Уровень в моче данного маркера статистически значимо увеличивался у крыс с ишемически-реперфузионным повреждением почек в течение 72 часов после операции, статистически значимо отличаясь от сроков выброса биомаркера – молекулы, ассоциированной с повреждением почек
hsa-miR-146a-5p (478399_miR)	Системное воспаление, индуцированная иммуносупрессия, эндотелиоз	[20]	Экспрессия генов в ответ на провоспалительные стимулы. Негативная обратная связь в ответ на избыточное воспаление. Нарушенная экспрессия связана с рядом воспалительных нозологий. Регуляция системного воспаления путем прямого воздействия на толл-подобный рецептор 4. Отрицательная регуляция ответа на стимуляцию ФНО. Оказывает влияние на миокардиальную депрессию при сепсисе
hsa-miR-26a-5p (477995_miR)	Острое повреждение легких, индуцированное ЛПС	[21]	Регуляторная функция микроРНК изучалась на ЛПС-индуцированном остром повреждении легких у крыс. Гиперэкспрессия микроРНК снижает интенсивность повреждения легких за счет уменьшения уровней цитокинов в бронхоальвеолярном лаваже, целевым белком авторы считают фактор роста соединительной ткани
hsa-miR-30d-5p (478606_miR)	Сепсис, неинфекционная системная воспалительная реакция	[22]	Сопоставление пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, тяжелым неинфекционным системным воспалительным ответом и пациентов без системного воспаления. Наблюдала up-регуляцию микроРНК у пациентов с инфекцией и высокие показатели чувствительности и специфичности в отношении диагностической значимости маркера при сепсисе
hsa-miR-23a-3p (478532_miR)	Сепсис-индуцированное острое повреждение почек	[23]	Сопоставление профиля экспрессии у пациентов с сепсис-индуцированным ОПП, несептическим ОПП и у здоровых добровольцев. Показана статистически значимая более низкая экспрессия микроРНК, что было связано с участием в регуляции окислительного ответа, проницаемостью мембраны митохондрий и уровнями цитокинов

ЛПС – липополисахарид, ОПП – острое повреждение почек, ФНО – фактор некроза опухоли

**Таблица 3.** Экспрессия up-регулирующих микроРНК у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода

Группа	Уровень экспрессии up-регулирующей микроРНК, Me [LQ; UQ]									
	miR-486-5p		Значение $p^*$	miR-192-5p		Значение $p^*$	miR-30d-5p		Значение $p^*$	
	до операции	после операции		до операции	после операции		до операции	после операции		
1	41,83 [19,86; 74,6]	940 [434,7; 1212,0]	< 0,001	0,39 [0,16; 1,07]	5,96 [3,74; 10,35]	0,002	1,61 [0,47; 4,36]	5,03 [2,93; 6,56]	0,002	
2	72,55 [21,37; 100,2]	492,4 [201,2; 998,0]	< 0,001	1,74 [0,45; 3,35]	17,16 [4,70; 24,96]	0,003	0,89 [0,32; 4,27]	6,63 [3,92; 12,82]	0,0045	
Значение $p^{**}$	0,16	0,28		0,23	0,028		0,25	0,56		

1 – пациенты без осложнений (группа 1, n = 51); 2 – пациенты с осложненным течением послеоперационного периода и развитием полиорганной недостаточности (группа 2, n = 36)

\* Сравнение внутри группы до и после операции

\*\* Сравнение между группами

**Таблица 4.** Экспрессия down-регулирующих микроРНК у пациентов с различными вариантами течения послеоперационного периода

Группа	Уровень экспрессии down-регулирующей микроРНК, Ме [LQ; UQ]											
	miR-191-5p		Значение <i>p</i> *	miR-146a-5p		Значение <i>p</i> *	miR-26a-5p		Значение <i>p</i> *	miR-23a-3p		Значение <i>p</i> *
	до опера- ции	после опе- рации		до опера- ции	после опе- рации		до опера- ции	после опе- рации		до опера- ции	после опе- рации	
1	3,85 [1,64; 5,6]	7,7 [5,48; 9,68]	0,021	18,1 [6,52; 19,9]	37,27 [29,13; 47,07]	0,016	4,62 [2,1; 6,38]	6,79 [3,38; 8,46]	0,13	12,61 [4,45; 16,97]	14,14 [11,92; 26,63]	0,23
2	3,67 [2,60; 7,61]	1,66 [0,52; 2,36]	0,023	14,75 [12,79; 21,77]	5,96 [2,8; 8,2]	0,034	0,76 [0,45; 1,26]	0,26 [0,18; 1,9]	0,18	7,5 [3,69; 8,75]	2,0 [1,02; 4,18]	0,19
Значение <i>p</i> **	0,37	0,021		0,19	0,029		0,036	0,037		0,019	< 0,001	

1 – пациенты без осложнений (группа 1, n = 51); 2 – пациенты с осложненным течением послеоперационного периода и развитием полиорганной недостаточности (группа 2, n = 36)

\* Сравнение внутри группы до и после операции

\*\* Сравнение между группами

Для выявления наиболее релевантных молекул микроРНК в отношении системного воспаления, кардиохирургии, ИК и сепсиса, ПОН был проведен поиск и анализ источников литературы. Принцип отбора кандидатных микроРНК описан в табл. 2. Для исследования были отобраны следующие микроРНК: hsa-miR-486-5p (478128\_miR), hsa-miR-191-5p (477952\_miR), hsa-miR-192-5p (478262\_miR), hsa-miR-146a-5p (478399\_miR), hsa-miR-26a-5p (477995\_miR), hsa-miR-30d-5p (478606\_miR), hsa-miR-23a-3p (478532\_miR), hsa-miR-320a-5p (481049\_miR). Уровень микроРНК определяли методом количественной полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Нормализацию результатов полимеразной цепной реакции проводили при помощи hsa-miR-16-5p (4427975). Относительный уровень экспрессии рассчитывали по методу  $\Delta\Delta Ct$ .

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программы GraphPad Prism 8 (GraphPad Software). Значимость различий между двумя независимыми группами оценивали при помощи U-критерия Манна – Уитни, а внутри групп – при помощи критерия Вилкоксона. Данные представлены как медиана и интерквартильный размах [25Q; 75Q]. Проверку на нормальность распределения проводили при помощи тестов Колмогорова – Смирнова и Шапиро – Уилка. Сравнительный анализ экспрессии между двумя группами осуществляли по критерию Манна – Уитни. Различия признавались статистически значимыми при вероятности отклонить верную нулевую гипотезу  $p < 0,05$ .

## Результаты

Основным критерием для разделения пациентов на группы послужило наличие осложнений в раннем послеоперационном периоде, в частности развитие ПОН, определяемой по значениям шкалы SOFA в динамике после операции как «более 4 баллов». Подробную характеристику динамики экспрессии микроРНК по группам и по точкам «до операции» и «после операции» см. в табл. 3 и 4.

### Up-регулирующие микроРНК

Мы отметили статистически значимое увеличение показателя экспрессии микроРНК miR-486-5p в послеоперационном периоде – в 1-й группе он превышал аналогичный показатель до операции в 22,5 раза, во 2-й – в 6,8 раза, однако межгрупповые различия в точке «после операции» не были статистически значимыми. Аналогичную динамику регистрировали и в отношении уровней экспрессии miR-30d-5p: статистически значимое увеличение экспрессии в обеих группах в точке «после операции» по сравнению с исходными показателями без статистически значимого различия между группами после операции (см. табл. 3). Статистически значимое повышение экспрессии miR-192-5p в послеоперационном периоде по сравнению с исходным значением до операции наблюдали и в 1-й группе, и во 2-й, при этом в точке «после операции» межгрупповые различия были статистически значимыми ( $p = 0,028$ ). Таким образом, для всех up-регулирующих микроРНК было характерно повышение уровня экспрессии после операции по сравнению с дооперационным



уровнем, с наибольшим подобным ростом для семейства miR-486-5p.

#### Down-регулирующие микроРНК

В отношении экспрессии miR-191-5p в послеоперационном периоде по сравнению с исходными значениями наблюдали статистически значимые увеличение уровней в 1-й группе ( $p=0,021$ ) и снижение уровней во 2-й группе ( $p=0,021$ ), послеоперационные показатели между группами также различались ( $p=0,023$ ). Та же динамика отмечена для семейства miR-146a-5p: статистически значимое увеличение показателя экспрессии в 1-й группе после операции ( $p=0,016$ ) и статистически значимое снижение уровня экспрессии во 2-й группе после операции ( $p=0,034$ ), межгрупповое сравнение показало различие в уровнях экспрессии в точке «после операции» в 6,25 раза ( $p=0,029$ ). Что касается семейства miR-26a-5p, в группе с неосложненным течением отмечено статистически незначимое повышение, а в группе с ПОН – статистически незначимое снижение уровней экспрессии микроРНК, при этом при сопоставлении данных групп в послеоперационном периоде различия были статистически значимыми ( $p=0,037$ ). Аналогичная динамика наблюдалась для семейства miR-23a-3p (см. табл. 4). Таким образом, для всех представителей down-регулирующих микроРНК в группе с наличием ПОН мы отметили статистически значимое снижение уровня экспрессии после операции по сравнению с группой без осложнений, в которой экспрессия практически не менялась.

#### Обсуждение

Для своего исследования мы отобрали те кандидатные микроРНК, изменение экспрессии которых было показано рядом авторов как прогностическое в плане формирования органной недостаточности, то есть повреждения и нарушения функции отдельных органов и систем. Мы также учитывали наличие патофизиологической взаимосвязи с СВР, характеризующейся разнонаправленной экспрессией провоспалительных и противовоспалительных медиаторов [24]. Важнейшую роль в реализации данного сигнального пути играют толл-подобные рецепторы, в частности, опосредованная через толл-подобный рецептор 4 активация ядерного фактора каппа В (NF-κB). МикроРНК могут рассматриваться с позиции ключевых регуляторных молекул, отвечающих за балансирование СВР, предположительно, по принципу обратной связи [25]. Некоторые из молекул микроРНК обеспечивают

отрицательную регуляцию для профилактики активации NF-κB [26]. Наш выбор кандидатных микроРНК, которые связаны с реализацией и балансом медиаторов системного воспаления, может быть использован для создания прогностической и диагностической панели развития ПОН в критическом состоянии [27].

МикроРНК – некодирующие РНК, играющие важную роль в процессе пролиферации клеток, апоптозе, остром ремоделировании и реализации СВР. Дисрегуляция различных микроРНК описана в отношении популяции периферических полиморфноядерных клеток, сыворотки крови, а также в ткани отдельных органов (легкие, почки) экспериментальных животных. При этом получены различные результаты: от отсутствия разницы в экспрессии микроРНК до достоверного снижения экспрессии в зависимости от тяжести сепсиса или стадии критического состояния, исхода (выжил/умер) для популяции взрослых и неонатальных пациентов [17, 26, 27]. Различия в динамике экспрессии микроРНК наблюдались в основном в зависимости от выбора кандидатной молекулы микроРНК.

В исследовании диагностической и прогностической значимости miR-486-5p, аналогичном нашему, показано, что у пациентов с сепсисом экспрессия увеличивается и уровень экспрессии выше при сепсисе по сравнению с локальной инфекцией. Для miR-486-5p целевым геном служит *SIRT-1*, и данная микроРНК выступает как один из ингибиторов СВР не только у пациентов с сепсисом, но и у пациентов с миокардиальной ишемией-реперфузией [17].

На экспериментальной модели септического острого повреждения почек другая кандидатная молекула – miR-191-5p – показала защитный эффект в виде ингибирования воспаления и ограничения индукции апоптоза за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6β), белков-индукторов апоптоза (Вах и каспаза-3) [18], что согласуется с данными нашего исследования.

Экспрессия miR-146a-5p происходит в ответ на провоспалительные стимулы, при этом реализуется принцип отрицательной обратной связи (выше уровень «воспалительной» стимуляции – ниже экспрессия). Важнейшее значение имеет NF-κB, повышенная экспрессия которого подавляет miR-146a. Регуляция воспалительного процесса осуществляется путем прямого связывания с толл-подобными рецепторами, негативной регуляцией ответа фактора некроза опухоли, экспрессии ИЛ-2. М. Gao и соавт. описывают



роль данной микроРНК в отношении ослабления тяжести сепсис-индуцированной депрессии миокарда вследствие предотвращения активации NF-κB, воспалительной инфильтрации клеток миокарда и продукции цитокинов за счет действия в отношении IRAK-1. Аналогичные эффекты наблюдаются в клетках альвеолярного эпителия [28].

В ходе нашего исследования возникли вопросы, которые ожидают своего прояснения: возможно ли объединить воедино экспрессии множества микроРНК, оценить их роль в выраженности ПОН как синдрома, состоящего из множества органных дисфункций, в наложении ишемии и реперфузии вследствие ИК, и отдельно – в развитии вероятного кардиогенного шока с повреждением миокарда и геморрагического шока с системным воспалением на фоне острой кровопотери и массивной трансфузии. Каждый из перечисленных компонентов ПОН является значимым в плане выброса и нарушения экспрессии микроРНК. В обзоре E. Właźejowska и соавт. сделаны акценты на прогностической и диагностической значимости кандидатных микроРНК в периоперационном периоде аортокоронарного шунтирования с позиции прогнозирования периоперационного инфаркта миокарда и периоперационной фибрилляции предсердий [16]. Ранее предпринимались попытки выбрать из довольно большого числа микроРНК кандидатные, экспрессия которых позволила бы с достаточной силой прогнозировать подобное осложнение. Однако среди имеющихся

публикаций мы не нашли работ, аналогичных нашей, когда бы ставилась задача не только прогноза осложнений, специфических для оперативных вмешательств на сердце с позиции ишемии и реперфузии, но и поиска предикторов ПОН. Вероятно, решением поставленных задач может стать расширение спектра включенных в исследование микроРНК, во-первых, увеличение выборки пациентов для точной валидации лабораторной панели маркеров, во-вторых, и проведение корреляции «цитокины – микроРНК – биохимические маркеры» – в-третьих [29].

## Заключение

В ходе сопоставления экспрессии микроРНК до оперативного вмешательства мы не нашли статистически значимых различий между группами пациентов без ПОН и с наличием ПОН. При исследовании экспрессии микроРНК в группе без признаков ПОН после операции наблюдали увеличение экспрессии микроРНК, отвечающих как за up-регуляцию (miR-486-5p, miR-192-5p, miR-30d-5p), так и за down-регуляцию (miR-191-5p, miR-146a-5p). Для группы с осложненным течением послеоперационного периода и при наличии ПОН динамика up-регулирующих микроРНК характеризовалась увеличением экспрессии (miR-486-5p, miR-192-5p, miR-30d-5p), тогда как для down-регулирующих микроРНК (miR-191-5p, miR-146a-5p) экспрессия статистически значимо снижалась, отличаясь и от группы без ПОН, и от показателей до операции. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена в рамках реализации программы поисковых научных исследований ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» по теме «Алармины – кандидатные маркеры прогнозирования и оценки эффективности превентивной интенсивной терапии персистирующей полиорганной недостаточности».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Е.В. Григорьев – концепция и дизайн исследования, подготовка финального варианта статьи; А.В. Понасенко – выполнение генетических исследований, написание текста; А.В. Цепкина – выполнение и анализ генетических исследований, редактирование

текста; А.А. Ивкин – сбор и анализ клинического материала, написание текста; Р.А. Корнелиук – сбор и анализ клинического материала, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Кричевский ЛА, Рыбаков ВЮ, Дворядкин АА, Проценко ДН. Системный воспалительный ответ в кардиохирургии. Анестезиология и реаниматология. 2021;(3):94–102. doi: 10.17116/anaesthesiology202103194. [Krichevsky LA, Rybakov VYu, Dvoryadkin AA, Protsenko DN. [Systemic inflammatory response in cardiac surgery]. Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology. 2021;(3):94–102. Russian. doi: 10.17116/anaesthesiology202103194.]
2. Bowdish ME, D'Agostino RS, Thourani VH, Schwann TA, Krohn C, Desai N, Shahian DM, Fernandez FG, Badhwar V. STS Adult Cardiac Surgery Database: 2021 Update on Outcomes, Quality, and Research. Ann Thorac Surg. 2021;111(6):1770–1780. doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.03.043.
3. Иванова ЛН, Болтенкова ВИ, Иванова ЕВ, Евсеев ЕП. Факторы риска посткардиотомного синдрома после коррекции пороков сердца. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2021;14(4):308–313. doi: 10.17116/kardio202114041308. [Ivanova LN, Boltenkova VI, Ivanova EV, Evseev EP. [Risk factors of postpericardiotomy syndrome after heart valve surgery]. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya [Cardiology and Cardiovascular Surgery]. 2021;14(4):308–313. Russian. doi: 10.17116/kardio202114041308.]



4. Del Rio JM, Jake Abernathy J 3<sup>rd</sup>, Taylor MA, Habib RH, Fernandez FG, Bollen BA, Lauer RE, Nussmeier NA, Glance LG, Petty JV 3<sup>rd</sup>, Mackensen GB, Vener DF, Kertai MD. The Adult Cardiac Anesthesiology Section of STS Adult Cardiac Surgery Database: 2020 Update on Quality and Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(1):22–34. doi: 10.1053/j.jvca.2020.08.005.
5. Jawitz OK, Gulack BC, Brennan JM, Thibault DP, Wang A, O'Brien SM, Schroder JN, Gaca JG, Smith PK. Association of postoperative complications and outcomes following coronary artery bypass grafting. *Am Heart J.* 2020;222:220–228. doi: 10.1016/j.ahj.2020.02.002.
6. Holm M, Biancari F, Khodabandeh S, Gherli R, Airaksinen J, Mariscalco G, Gatti G, Reichart D, Onorati F, De Feo M, Santarpino G, Rubino AS, Maselli D, Santini F, Nicolini F, Zanobini M, Kinnunen EM, Ruggieri VG, Perrotti A, Rosato S, Dalén M. Bleeding in Patients Treated With Ticagrelor or Clopidogrel Before Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg.* 2019;107(6):1690–1698. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.01.086.
7. Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(1):291–308. doi: 10.1053/j.jvca.2016.05.029.
8. Матвеева ВГ, Ханова МЮ, Ивкин АА, Корнелюк РА, Григорьев ЕВ. Иммуносупрессорный профиль пациентов, оперированных по поводу приобретенных пороков сердца в условиях искусственного кровообращения. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;3:74–87. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-74-87. [Matveeva VG, Khanova MYu, Ivkin AA, Grigoryev EV. [Immunosuppressive profile of patients operated for acquired heart diseases under artificial circulation. A prospective study]. *Annals of Critical Care.* 2020;3:74–87. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-74-87.]
9. Perron MP, Boissonneault V, Gobeil LA, Ouellet DL, Provost P. Regulatory RNAs: future perspectives in diagnosis, prognosis, and individualized therapy. *Methods Mol Biol.* 2007;361:311–326. doi: 10.1385/1-59745-208-4:311.
10. Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation. *Cell.* 2010;140(6):805–820. doi: 10.1016/j.cell.2010.01.022.
11. Zhou J, Chaudhry H, Zhong Y, Ali MM, Perkins LA, Owens WB, Morales JE, McGuire FR, Zumbun EE, Zhang J, Nagarkatti PS, Nagarkatti M. Dysregulation in microRNA expression in peripheral blood mononuclear cells of sepsis patients is associated with immunopathology. *Cytokine.* 2015;71(1):89–100. doi: 10.1016/j.cyt.2014.09.003.
12. Han Y, Dai QC, Shen HL, Zhang XW. Diagnostic value of elevated serum miRNA-143 levels in sepsis. *J Int Med Res.* 2016;44(4):875–881. doi: 10.1177/0300060516645003.
13. Tschöeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1225–1233. doi: 10.1097/01.CCM.0000208356.05575.16.
14. Song X, Wang CT, Geng XH. MicroRNA-29a promotes apoptosis of monocytes by targeting STAT3 during sepsis. *Genet Mol Res.* 2015;14(4):13746–13753. doi: 10.4238/2015.October.28.37.
15. Gaede L, Liebetrau C, Blumenstein J, Troidl C, Dörr O, Kim WK, Gottfried K, Voss S, Berkowitz A, Walther T, Nef H, Hamm CW, Möllmann H. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):760–766. doi: 10.1093/ndt/gfw007.
16. Błażejowska E, Urbanowicz T, Gąsecka A, Ołasińska-Wiśniewska A, Jaguszewski MJ, Targoński R, Szarpak Ł, Filipiak KJ, Perek B, Jermeliety M. Diagnostic and Prognostic Value of

## The level of microRNA expression in cardiac surgery patients depends on postoperative multiorgan failure

E.V. Grigoryev<sup>1</sup> • A.V. Ponassenko<sup>1</sup> • A.V. Tsepokina<sup>1</sup> • A.A. Ivkin<sup>1</sup> • R.A. Kornelyuk<sup>1</sup>

**Aim:** To assess the level of microRNA expression in the serum of patients who had undergone cardiac surgery depending on the postoperative complications (presence or absence of multiorgan failure, MOF).

**Materials and methods:** The study group included 87 patients who had undergone heart surgery with cardiopulmonary bypass. The patients without postoperative complications comprised group 1 (n=51), whereas those with postoperative MOF were in group 2 (n=36). In all patients, blood samples were collected at two time points: before surgery and at 36 to 48 hours after surgery. The following miRNAs were chosen for the study: hsa-miR-486-5p (478128\_miR), hsa-miR-191-5p (477952\_miR), hsa-miR-192-5p (478262\_miR), hsa-miR-146a-5p (478399\_miR), hsa-miR-26a-5p (477995\_miR), hsa-miR-30d-5p (478606\_miR), hsa-miR-23a-3p (478532\_miR), and

hsa-miR-320a-5p (481049\_miR). Polymerase chain reaction results were normalized to hsa-miR-16-5p (4427975).

**Results:** *Up-regulating miRNAs.* Compared to baseline, there was a significant postoperative increase in miR-486-5p microRNA expression (group 1, 41.83 [19.86; 74.6] vs 940 [434.7; 1212.0]; group 2, 72.55 [21.37; 100.2] vs 492.4 [201.2; 998.0]; both p<0.001). An increase in the of microRNA miR-192-5p expression in the postoperative period was found both in the no-MOF group (from 0.39 [0.16; 1.07] at baseline to 5.96 [3.74; 10.35] after surgery, p=0.002), and in the MOF group (from 1.74 [0.45; 3.35] at baseline to 17.16 [4.70; 24.96] after surgery, p=0.003), with a statistically higher level of expression in group 2 (p=0.028). Similar changes over time were observed for miR-30d-5p expression: group 1, 1.61 [0.47; 4.36] at baseline vs 5.03 [2.93; 6.56] after surgery (p=0.002), group 2, 0.89

[0.32; 4.27] at baseline and 6.63 [3.92; 12.82] after surgery, respectively (p=0.0045).

*Down-regulating miRNAs.* The miR-191-5 and miR-146a-5p families demonstrated a significant increase in group 1 after surgery (3.85 [1.64; 5.6] vs 7.7 [5.48; 9.68], p=0.021; and 18.1 [6.52; 19.9] vs 37.27 [29.13; 47.07], p=0.016, respectively) and a significant postoperative decrease in group 2 (3.67 [2.60; 7.61] vs 1.66 [0.52; 2.36], p=0.023; and 14.75 [12.79; 21.77] vs 5.96 [2.8; 8.2], p=0.034, respectively), with between-group difference in the postoperative expression levels being also significant. As regards to miR-26a-5p и miR-23a-3p families, there was a similar trend: the group with uncomplicated postoperative course was had virtually no changes over time in their expression (the increase was non-significant), whereas the MOF group had lower postoperative values for this microRNA family. The between-group differences



- miRNAs after Coronary Artery Bypass Grafting: A Review. *Biology (Basel)*. 2021;10(12):1350. doi: 10.3390/biology10121350.
17. Sun B, Guo S. miR-486-5p Serves as a Diagnostic Biomarker for Sepsis and Its Predictive Value for Clinical Outcomes. *J Inflamm Res*. 2021;14:3687–3695. doi: 10.2147/JIR.S323433.
  18. Qin Y, Wang G, Peng Z. MicroRNA-191-5p diminished sepsis-induced acute kidney injury through targeting oxidative stress responsive 1 in rat models. *Biosci Rep*. 2019;39(8):BSR20190548. doi: 10.1042/BSR20190548.
  19. Ren FJ, Yao Y, Cai XY, Fang GY. Emerging Role of MiR-192-5p in Human Diseases. *Front Pharmacol*. 2021;12:614068. doi: 10.3389/fphar.2021.614068.
  20. Sun Z, Zhang Q, Cui X, Yang J, Zhang B, Song G. Differential expression of miRNA and its role in sepsis. *Pediatrics*. 2018;142. doi: 10.1542/peds.142.1\_MeetingAbstract.563.
  21. Li H, Yang T, Fei Z. miR-26a-5p alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting the connective tissue growth factor. *Mol Med Rep*. 2021;23(1):5. doi: 10.3892/mmr.2020.11643.
  22. Caserta S, Kern F, Cohen J, Drage S, Newbury SF, Llewelyn MJ. Circulating Plasma microRNAs can differentiate Human Sepsis and Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS). *Ci Rep*. 2016;6:28006. doi: 10.1038/srep28006.
  23. Ge QM, Huang CM, Zhu XY, Bian F, Pan SM. Differentially expressed miRNAs in sepsis-induced acute kidney injury target oxidative stress and mitochondrial dysfunction pathways. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173292. doi: 10.1371/journal.pone.0173292.
  24. Понасенко АВ, Хуторная МВ, Головкин АС, Савостьянова ЮЮ, Григорьев ЕВ. Вклад провоспалительных цитокинов в формирование системного воспалительного ответа после операций протезирования клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013;(4):71–76. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-71-76. [Ponassenko AV, Khutornaya MV, Golovkin AS, Savostyanova YuYu, Grigorev EV. Potential role as a proinflammatory cytokines in postoperative severe systemic inflammatory response syndrome undergoing heart valve replacement surgery]. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2013;(4):71–76. Russian. doi: 10.17802/2306-1278-2013-4-71-76.]
  25. Vasilescu C, Rossi S, Shimizu M, Tudor S, Veronese A, Ferracin M, Nicoloso MS, Barbarotto E, Popa M, Stanculea O, Fernandez MH, Tulbure D, Bueso-Ramos CE, Negri M, Calin GA. MicroRNA fingerprints identify miR-150 as a plasma prognostic marker in patients with sepsis. *PLoS One*. 2009;4(10):e7405. doi: 10.1371/journal.pone.0007405.
  26. Lu YC, Yeh WC, Ohashi PS. LPS/TLR4 signal transduction pathway. *Cytokine*. 2008;42(2):145–151. doi: 10.1016/j.cyto.2008.01.006.
  27. Kawagoe T, Sato S, Matsushita K, Kato H, Matsui K, Kumagai Y, Saitoh T, Kawai T, Takeuchi O, Akira S. Sequential control of Toll-like receptor-dependent responses by IRAK1 and IRAK2. *Nat Immunol*. 2008;9(6):684–691. doi: 10.1038/ni.1606.
  28. Gao M, Wang X, Zhang X, Ha T, Ma H, Liu L, Kalbfleisch JH, Gao X, Kao RL, Williams DL, Li C. Attenuation of Cardiac Dysfunction in Polymicrobial Sepsis by MicroRNA-146a Is Mediated via Targeting of IRAK1 and TRAF6 Expression. *J Immunol*. 2015;195(2):672–682. doi: 10.4049/jimmunol.1403155.
  29. Радивилко АС, Григорьев ЕВ, Шукевич ДЛ, Плотников ГП. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности. Анестезиология и реаниматология. 2018;(6):15–21. doi: 10.17116/anaesthesiology201806115. [Radivilko AS, Grigor'ev EV, Shukevich DL, Plotnikov GP. Multiple organ failure: early diagnosis and prognosis]. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology*. 2018;(6):15–21. Russian. doi: 10.17116/anaesthesiology201806115.]

after surgery were significant for miR-26a-5p (group 1, 6.79 [3.38; 8.46], group 2, 0.26 [0.18; 1.9],  $p=0.037$ ) and for miR-23a-3p (14.14 [11.92; 26.63] and 2.0 [1.02; 4.18], respectively,  $p<0.001$ ).

**Conclusion:** When comparing microRNA expression before surgery, we did not find any significant differences between the patients groups without and with MOF. Assessment of microRNA expression in the no-MOF group after surgery showed an increase in the expression of microRNAs responsible both for up regulation (miR-486-5p, miR-192-5p, miR-30d-5p) and for down regulation (miR-191-5p, miR-146a-5p). In the group with a complicated postoperative course and with MOF, changes over time in the up-regulating microRNAs were characterized by increased expression (miR-486-5p, miR-192-5p, miR-30d-5p),

whereas the down-regulating microRNAs (miR-191-5p, miR-146a-5p) demonstrated significantly decreased expression, which was different both that in the no-MOF group and from the baseline values.

**Key words:** cardiac surgery, systemic inflammatory response, microRNA, multiple organ failure

**For citation:** Grigoryev EV, Ponassenko AV, Tsepokina AV, Ivkin AA, Kornelyuk RA. The level of microRNA expression in cardiac surgery patients depends on postoperative multiorgan failure. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(4):217–225. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-036.

Received 23 September 2022; revised 03 October 2022; accepted 10 October 2022; published online 20 October 2022

#### Funding

The study was performed as a part of an exploratory research by Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases "Alarmins as candidate markers for prediction and evaluation of the efficacy of preventive intensive therapy for persistent multiple organ failure".

#### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests.

#### Authors' contribution

E.V. Grigoryev, the study concept and design, the final version of the manuscript; A.V. Ponassenko, genetic studies, text writing; A.V. Tsepokina, genetic studies and their analysis, text editing; A.A. Ivkin, clinical data collection and analysis, text writing; R.A. Kornelyuk, clinical data collection and analysis, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Evgeny V. Grigoryev** – MD, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Laboratory of Anaesthesiology, Emergency and Pathophysiology of Critical Condition<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8370-3083>

✉ Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation. Tel.: +7 (3842) 34 53 90.  
E-mail: grigev@kemcardio.ru

**Anastasia V. Ponassenko** – MD, PhD, Head of Laboratory of Genomic Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3002-2863>.  
E-mail: ponaav@kemcardio.ru

**Anna V. Tsepokina** – PhD (in Biol.), Research Fellow, Laboratory of Genomic Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4467-8732>.  
E-mail: tzepav@kemcardio.ru

**Artem A. Ivkin** – MD, PhD, Junior Research Fellow, Laboratory of Anaesthesiology, Emergency and Pathophysiology of Critical Condition<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3899-1642>.  
E-mail: ivkiaa@kemcardio.ru

**Roman A. Kornelyuk** – MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Anaesthesiology, Emergency and Pathophysiology of Critical Condition<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2654-2727>.  
E-mail: kornra@kemcardio.ru

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases; Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation



Оригинальная статья

# Особенности анализа магнитно-резонансной томографии для трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами в онкогинекологии

Звездкина Е.А.<sup>1</sup> • Кедрова А.Г.<sup>2,3</sup> • Лебедев Д.П.<sup>2</sup> • Панченков Д.Н.<sup>4</sup> • Степанова Ю.А.<sup>5</sup>

**Звездкина Елена Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения амбулаторной медицины<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0277-9455>  
✉ 121165, г. Москва, ул. Студенческая, 40, Российская Федерация. Тел.: +7 (916) 338 73 54.  
E-mail: zvezdkina@yandex.ru

**Кедрова Анна Генриховна** – д-р мед. наук, профессор, заведующая отделением онкологии<sup>2</sup>, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>.  
E-mail: kedrova.anna@gmail.com

**Лебедев Дмитрий Петрович** – врач по рентгеноэндovasкулярным диагностике и лечению<sup>2</sup>.  
E-mail: lebedevdp@gmail.com

**Панченков Дмитрий Николаевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией минимально инвазивной хирургии<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>. E-mail: dnpnanchenkov@mail.ru

**Степанова Юлия Александровна** – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. отдела лучевых методов диагностики и лечения<sup>5</sup>. E-mail: stepanova.ua@mail.ru

**Актуальность.** Для стадирования и оценки результатов лечения опухолей малого таза у женщин применяется магнитно-резонансная томография (МРТ). Включение в схему лечения трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) лекарственно насыщаемыми микросферами ставит перед рентгенологом вопрос: какие особенности ТАХЭ надо учесть для корректной трактовки результатов лечения?

**Цель** – выделить основные параметры МРТ, которые характеризуют результаты ТАХЭ в лечении женщин с первичными и рецидивными опухолями малого таза.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное наблюдательное исследование 80 пациенток с первичными опухолями (1-я группа) и 20 пациенток с рецидивными опухолями (2-я группа) малого таза, осложненными опухолевым кровотечением, которым выполнена 121 ТАХЭ лекарственно насыщаемыми микросферами за период с 01.09.2015 по 01.12.2021 и отслежена динамика на 31.05.2022. Критерием включения было соблюдение утвержденного протокола и сроков МРТ-обследования малого таза. Оценка результатов ТАХЭ выполнялась по RECIST 1.1.

**Результаты.** Гемостаз в 1-й и 2-й группах был достигнут в течение суток в 100% случаев. В 1-й группе частичный ответ зарегистрирован в 48% (n=38), полный ответ – в 15% (n=12), стабилизация – в 37% (n=30), прогрессирование не наблюдалось. Во 2-й группе частичный ответ отмечен в 27% (n=5), полный ответ – в 11% (n=2), стабилизация – в 62% (n=13), прогрессирования так же не было. При сравнении объема новообразования зафиксировано, что рецидивные опухоли статистически значимо

чаще в большей степени отвечали на ТАХЭ. Тип роста опухоли был инфильтративным (n=25), экспансивным (n=55), смешанным (n=20). При этом статистически значимых различий в изменении объема опухоли в зависимости от типа ее роста не отмечено. У 8 женщин была нецелевая эмболизация яичников, связанная с кровоснабжением. Случаев нецелевой эмболизации органов брюшной полости и мочевого пузыря не отмечалось, даже при патологических коллатералях.

**Заключение.** По нашим данным, результаты ТАХЭ при первичных и рецидивных опухолях малого таза у женщин характеризуют следующие МРТ-параметры: 1) гемостатический и цитостатический эффекты ТАХЭ проявляются независимо друг от друга; 2) изменения после ТАХЭ в большей степени отражает объем опухоли, чем линейные размеры; 3) имеются случаи нецелевой эмболизации яичников.

**Ключевые слова:** химиоэмболизация, рецидивная опухоль, рак шейки матки, рак тела матки, кровотечение, магнитно-резонансная томография, лекарственно насыщаемая микросфера

**Для цитирования:** Звездкина ЕА, Кедрова АГ, Лебедев ДП, Панченков ДН, Степанова ЮА. Особенности анализа магнитно-резонансной томографии для трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами в онкогинекологии. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):226–236. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-033.

Поступила 20.07.2022; доработана 01.08.2022; принята к публикации 15.09.2022; опубликована онлайн 07.10.2022

<sup>1</sup> ФГБУ «Научно-практический центр лазерной медицины им. О.К. Скобелкина» ФМБА России; 121165, г. Москва, ул. Студенческая, 40, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России; 115682, г. Москва, Ореховый бульвар, 28, Российская Федерация

<sup>3</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий» ФМБА России; 125371, г. Москва, Волоколамское шоссе, 91, Российская Федерация

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России; 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1, Российская Федерация

<sup>5</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Минздрава России; 115093, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, 27, Российская Федерация



**Т**рансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) – рентгенохирургический метод, который хорошо зарекомендовал себя в онкогинекологии, особенно в ситуации опухолевого кровотечения [1–3]. Одним из вариантов выполнения этой методики служит использование полимерных гранул – лекарственно насыщаемых микросфер (ЛНМ). Они способны впитывать цитостатик, увеличивая свой объем в десятки раз. Попадая в сосуды злокачественного новообразования, микросферы закупоривают их, а при взаимодействии с плазмой крови в опухоли в течение 21 дня высвобождается цитостатик. Сами ЛНМ при этом уменьшаются в размере и покидают сосудистое русло [4, 5]. Таким образом, использование ЛНМ позволяет решить сразу несколько проблем онкогинекологии: добиться циторедуктивного эффекта за счет ишемизации опухоли и локальной химиотерапии; остановить опухолевое кровотечение путем механической закупорки сосудов опухоли; получить возможность комбинировать противоопухолевые методы без риска осложнений с учетом восстановления проходимости артериального русла при применении ЛНМ.

Для стадирования опухолей малого таза и динамического наблюдения за женщинами в процессе лечения применяется магнитно-резонансная томография (МРТ) [6, 7]. Технологическое совершенствование методов хирургического и химиолучевого лечения нередко сопряжено с изменениями лучевой семиотики и алгоритмов анализа, что в реальной практике вызывает затруднения и ошибки, особенно в ситуациях на стыке специальностей [8]. Это актуально и для ТАХЭ, ведь перед врачом-рентгенологом встает ряд вопросов: как правильно оценить противоопухолевый эффект с учетом двухкомпонентного воздействия; какие признаки являются закономерным следствием операции, а какие указывают на послеоперационные осложнения. Эти вопросы поднимаются лишь в единичных публикациях [9, 10], систематизированных исследований, в которых бы давались исчерпывающие ответы, пока нет.

Цель исследования – выделить основные параметры МРТ, которые характеризуют результаты ТАХЭ в лечении женщин с первичными и рецидивными опухолями малого таза.

## Материал и методы

Характеристика пациенток

Мы приводим данные ретроспективного наблюдательного неконтролируемого исследования

**Таблица 1.** Характеристика пациенток с первичными опухолями малого таза (n = 80)

Стадия по классификации FIGO	Количество пациенток	Лечение в течение 6 месяцев после 1-й процедуры ТАХЭ	Количество повторных ТАХЭ
<b>Рак шейки матки (40%; n = 32)</b>			
IB2	3	Хирургическое (n = 3)	
IIA	3	Хирургическое (n = 3) + ХТ (n = 1)	
IIB	5	Хирургическое (n = 3), ЛТ (n = 3), ХТ (n = 1)	
IIIA	12	ЛТ, ХТ (n = 8), ХЛТ (n = 5)	3
IIIB	7	ЛТ, ХТ (n = 3), ХЛТ (n = 5)	3
IVA	2	ХТ (n = 1), ХЛТ (n = 2)	1
<b>Рак тела матки (25%; n = 20)</b>			
IB	1	Хирургическое (n = 1)	
IC	3	Хирургическое (n = 3) + ХТ (n = 1)	2
IIA	5	ХТ (n = 5)	3
IIB	11	ХТ (n = 12)	3
<b>Рак яичников (15%; n = 12)</b>			
II	4	Комбинированное (n = 4)	
III	3	Комбинированное (n = 3)	2
IV	5	Комбинированное (n = 5)	1
<b>Саркомы (20%; n = 16)</b>			
тело матки	10	Хирургическое (n = 10)	
шейка матки	3	Хирургическое (n = 3)	
влагалище	3	Комбинированное (n = 3)	

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация гинекологов и акушеров), Комбинированное лечение – циторедуктивная операция + химиотерапия + таргетная терапия, ЛТ – лучевая терапия, ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация, ХЛТ – химиолучевая терапия, ХТ – химиотерапия

80 пациенток с первичными опухолями (1-я группа) и 20 пациенток с рецидивными опухолями (2-я группа) малого таза, осложненными опухолевым кровотечением. За период с сентября 2015 по декабрь 2021 г. им была выполнена 121 ТАХЭ ЛНМ в Федеральном научно-клиническом центре специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, динамика отслежена по состоянию на 31.05.2022. Возраст пациенток составлял от 26 до 94 лет.



Характеристики опухолей и данные катамнеза обобщены в табл. 1 и 2.

Во всех случаях показанием к первой процедуре ТАХЭ было имеющееся опухолевое кровотечение с некорригируемым снижением гемоглобина менее 90 г/л в течение 5–7 дней либо профузное некорригируемое кровотечение при любых показателях гемоглобина. Однако при получении противоопухолевого эффекта в виде частичного ответа по RECIST 1.1 (Response evaluation criteria in solid tumours – Критерии оценки ответа солидных опухолей) ряду женщин были выполнены повторные операции уже с циторедуктивной целью для стабилизации их соматического состояния, коррекции гемодинамических показателей и продолжения лечения по основной схеме.

Все больные осматривались онкогинекологом, им проводили забор и морфологическое исследование биопсийного материала, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и малого таза, компьютерную томографию или рентгенографию органов грудной полости для оценки поражений легких, определяли маркеры СА 125, SCC, СА 19-9. Для выбора схемы лечения и планирования ТАХЭ всем больным выполняли МРТ органов малого таза.

Общее состояние 92 пациенток по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group – Восточная кооперативная онкологическая группа) оценивали в 0–1 балл, 8 больных – в 2 балла.

Решение о выполнении ТАХЭ принималось на онкологическом консилиуме. Все пациентки подписывали добровольное информированное согласие на проведение процедуры. Протокол выполнения манипуляции и программа обследования пациентов утверждены на заседании ученого совета и одобрены этическим комитетом Научно-практического центра лазерной медицины им. О.К. Скобелкина от 18.12.2019, протокол № 310.

Магнитно-резонансная томография малого таза  
Критерием включения в исследование было соблюдение сроков и протокола МРТ малого таза, которая выполнялась не позднее 14 дней до ТАХЭ, через 2–3 недели после операции, далее через 1–3 месяца (в зависимости от последующей схемы лечения). Исследования проводились в центрах системы ФМБА России на магнитно-резонансных (МР)-томографах 1,5 Тл и 3 Тл, а также по месту жительства пациенток с дистанционным консультированием результатов одним рентгенологом.

**Таблица 2.** Характеристика пациенток с рецидивными опухолями малого таза (n = 20)

Стадия первичной опухоли по классификации FIGO	Количество пациенток	Лечение в течение 6 месяцев до 1-й процедуры ТАХЭ	Количество повторных ТАХЭ
<b>Рак шейки матки (30%; n=6)</b>			
IIB	1	Хирургическое (n = 1)	
IIIA	2	Хирургическое (n = 2), ЛТ (n = 2), ХТ (n = 2)	
IIIB	2	ЛТ, ХТ (n = 1), ХЛТ (n = 1)	
IVA	1	Комбинированное (n = 1)	
<b>Рак тела матки (30%; n=6)</b>			
IIA	3	Хирургическое (n = 2) + ХТ (n = 3)	
IIB	3	ХТ (n = 3)	2
<b>Рак яичников (15%; n = 3)</b>			
III	1	Комбинированное (n = 4)	
IV	2	Комбинированное (n = 3)	1
<b>Саркомы (15%; n = 3)</b>			
тело матки	2	Хирургическое (n = 2)	
влагалище	1	Хирургическое (n = 1)	
<b>Рак влагалища (10%; n = 2)</b>			
II	1	ЛТ, ХТ (n = 1)	
III	1	ЛТ, ХТ (n = 1)	

FIGO – International Federation of Gynecology and Obstetrics (Международная федерация гинекологов и акушеров), Комбинированное лечение – циторедуктивная операция + химиотерапия + таргетная терапия, ЛТ – лучевая терапия, ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация, ХЛТ – химиолучевая терапия, ХТ – химиотерапия

Минимальные требования, предъявляемые к МРТ малого таза и включенные нами в протокол № 1, были сформулированы на основе данных литературы [11, 12] и рекомендаций радиологических сообществ [13–15]:

- 1) МР-томограф не менее 1,5 Тл;
- 2) обязательные программы сканирования: T2-взвешенные изображения (ВИ) в трех взаимно перпендикулярных плоскостях, T1-ВИ в аксиальной плоскости, диффузионно-взвешенная импульсная последовательность в аксиальной плоскости с построением карт измеряемого коэффициента диффузии;
- 3) зона сканирования: верхняя граница с захватом бифуркации аорты, нижняя – на уровне



ягодичной складки, правая и левая – с захватом боковых поверхностей костей таза.

Данный протокол выполнялся всем пациенткам и был условием включения в исследование. Протокол МРТ № 2, основные параметры которого приведены ниже, был выполнен 60 пациенткам.

*Протокол обследования женщин с опухолями малого таза, применяемый в Федеральном научно-клиническом центре специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий для магнитно-резонансного томографа 1,5 Тл*

Толщина среза: 4 мм, 3 мм для импульсных последовательностей с высоким разрешением.

Поле обзора (англ. field of view, FOV): 24–32 см.

Программа сканирования Localizer в 3 плоскостях:

- аксиальная T2 TSE (поперечное сечение малого таза): TR 6500 мс, TE 120 мс, толщина среза 4 мм;
- сагиттальная T2 TSE: TR 5000 мс, TE 135 мс, толщина среза 4 мм;
- косая T2 TSE с высоким разрешением (перпендикулярно опухоли): TR 6300 мс, TE 110 мс, толщина среза 3 мм;
- косая DWI EPI (b = 50, 800; перпендикулярно опухоли): толщина среза 4 мм.

Динамическое болюсное внутривенное контрастирование – косая 3D FSPGR до и после

внутривенного контрастирования: TR 7,8 мс, TE 2,8 мс, толщина среза 3 мм.

Время сбора данных: до 45 с, 6 повторов. Сканирование в артериальную фазу исследования производилось с задержкой 25 с.

Контрастный препарат: гадолиний-содержащий (гадобутрол, гадопентетовая кислота) 0,1 ммоль/кг.

Коронарная 3D fat-sat T1 после внутривенного контрастирования: TR 8 мс, TE 2,8 мс, толщина среза 3 мм.

Сагиттальная 3D fat-sat T1 после внутривенного контрастирования: TR 8,4 мс, TE 2,7 мс, толщина среза 3 мм.

На МРТ малого таза измеряли максимальные размеры опухоли, динамика которых оценивалась по RECIST 1.1. Методом сегментации рассчитывали объем опухоли, использовали базовые программы постобработки рабочей станции МР-томографа.

Трансартериальная химиоэмболизация опухолей малого таза

Последовательность выполнения ТАХЭ была следующей. Вначале подготавливали раствор цитостатика, которым насыщались микросферы. Количество цитостатика рассчитывалось онкологом по формулам. Объем микросфер для насыщения выбирался в зависимости от предполагаемой емкости сосудистого русла, с ориентиром на

**Таблица 3.** Абсолютные размеры первичных и рецидивных опухолей до и после трансартериальной химиоэмболизации

Группа / статистический показатель	Размеры опухоли до ТАХЭ, см				Размеры опухоли после ТАХЭ			
	передне-задний	верх – низ	билатеральный	сумма max размеров	Передне-задний	Верх – низ	Билатеральный	Сумма max размеров
<b>Первичные опухоли (n = 80)</b>								
мода	2	5	3	11	2	3	2	7,25
медиана	3	4	3	10	2	2	1,5	5,5
максимум	8	10	6	24	7	8	6	19
минимум	1	2	1	2	0,5	1	0,5	0
<b>Рецидивные опухоли (n = 20)</b>								
мода	2	5	3	11	2	3	2	7,25
медиана	3	4	3	10	2	2	1,5	5,5
максимум	8	10	6	24	7	8	6	19
минимум	1	2	1	2	0,5	1	0,5	0

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

**Таблица 4.** Относительные размеры первичных и рецидивных опухолей до и после трансартериальной химиоэмболизации

Группа / статистический показатель	Относительные размеры опухоли до и после ТАХЭ, %			
	Передне-задний	Верх – низ	Билатеральный	Сумма max размеров
<b>Первичные опухоли (n = 80)</b>				
мода	80	50	75	77,2
медиана	75	75	66,7	72,7
максимум	100	100	100	100
минимум	25	37,5	0	0
<b>Рецидивные опухоли (n = 20)</b>				
мода	50	100	50	81,8
медиана	66,7	66,7	50	67,1
максимум	100	100	100	87,5
минимум	33	16,7	12,5	26,7

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

**Таблица 5.** Влияние типа опухоли на снижение объема при трансартериальной химиоэмболизации

Параметр, Me [LQ; UQ]	Опухоль		Значение <i>p</i> (критерий Манна – Уитни)
	первичная	рецидивная	
Объем до ТАХЭ, см <sup>3</sup>	18,72 [8,32; 31,2]	6,63 [2,925; 10,92]	< 0,001
Объем после ТАХЭ, см <sup>3</sup>	6,63 [2,34; 14,04]	0,91 [0,52; 3,12]	< 0,001
Снижение объема, %	-62,5 [-77,8; -48]	-70,85 [-84,35; -65,65]	0,015

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

**Таблица 6.** Влияние типа роста на уменьшение объема опухоли после трансартериальной химиоэмболизации

Параметр, Me [LQ; UQ]	Тип роста			Значение <i>p</i> (критерий Краскела – Уоллиса)
	смешанный	инфильтративный	экспансивный	
Объем до ТАХЭ, см <sup>3</sup>	12,48 [7,41; 29,64]	10,4 [6,24; 23,4]	17,55 [8,32; 31,2]	0,338
Объем после ТАХЭ, см <sup>3</sup>	4,16 [1,365; 14,04]	3,12 [0,78; 9,36]	4,42 [2,275; 9,36]	0,442
Снижение объема, %	-62,5 [-80; -44,7]	-66,2 [-86,7; -50]	-64,6 [-78,35; -50]	0,735

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

объем основной опухоли, вычисленный по МРТ малого таза.

Первым этапом ТАХЭ выполнялась селективная ангиография ветвей внутренней подвздошной артерии в соответствии с данными дооперационной МРТ. На этом этапе определялись источники афферентов опухоли. Вторым этапом выполняли суперселективную катетеризацию опухолевых афферентов и введение в них насыщенных цитостатиком микросфер. Обработка опухоли осуществлялась до достижения контрольной точки, что оценивалось на ангиографии.

Микросферы представляют собой мелкий эмболизирующий материал с размером после насыщения 200–400 мкм, поэтому необходимо использование микрокатетерной техники.

#### Статистическая обработка данных

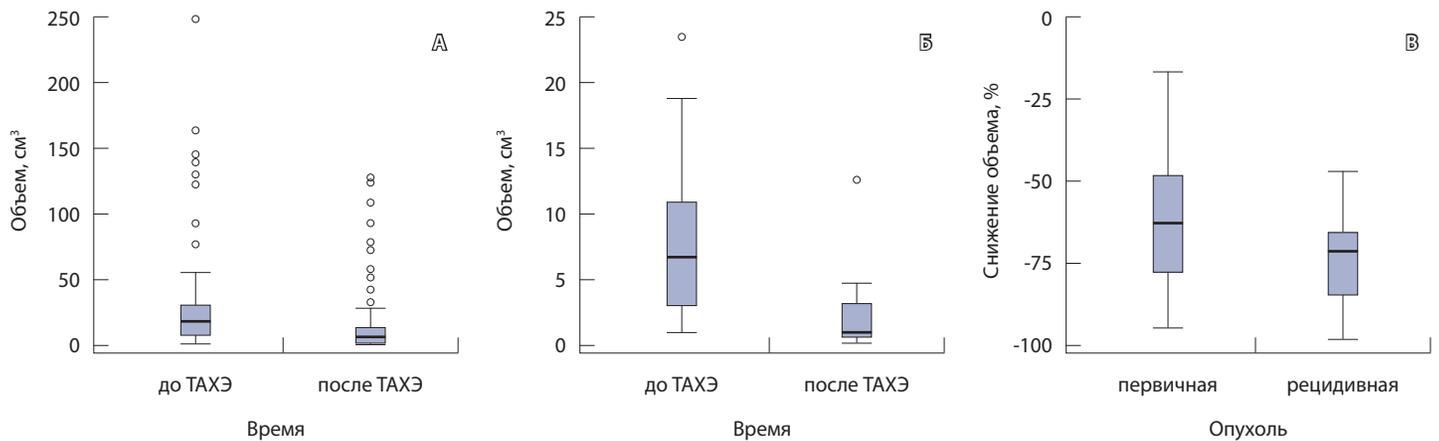
Статистический анализ выполняли в среде разработки RStudio 2022.02.1 build 461 (Rstudio PBC) с помощью языка программирования R версии 4.2.0. Нормальность распределения количественных переменных проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с тем что распределение переменных отличалось от нормального, в ходе анализа применяли непараметрические методы. Для количественных переменных рассчитывали медианы и квартили. Сравнение количественных переменных в двух группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни. Для сравнения трех групп применяли критерий Краскела – Уоллиса. Вероятность ошибки первого рода была установлена на уровне 0,05. Нулевые гипотезы отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Гемостатический эффект в группах первичных и рецидивных опухолей был достигнут в течение суток в 100% случаев.

#### Основная опухоль

В 1-й группе полный ответ отмечался в 15% (n = 12) случаев, во 2-й группе – в 11% (n = 2). МРТ-критерии полного ответа включают: 1) отсутствие визуализации опухоли в шейке, теле матки, влагалище, прилежащих анатомических областях на T1- и T2-ВИ; 2) гомогенную гипоинтенсивную цервикальную строму, восстановление дифференцировки слоев эндометрия и миометрия; 3) отсутствие участков ограничения диффузии в шейке, теле матки, прилежащих анатомических областях; 4) однородное внутривенное контрастирование шейки матки и миометрия.



**Рис. 1.** Снижение объема опухоли после ТАХЭ (трансартериальной химиоэмболизации): **А** – при первичной опухоли; **Б** – при рецидивной опухоли; **В** – разница в снижении объема в % для первичных и рецидивных опухолей

При наличии остаточной опухоли измеряли ее максимальные размеры по трем осям и рассчитывали сумму 3 размеров. Результаты по обеим группам суммированы в табл. 3 и 4.

Если ориентироваться на сумму размеров опухоли, то согласно RECIST 1.1 в 1-й группе пациентов частичный ответ был достигнут в 48% (n = 38), стабилизация – в 37% (n = 30), прогрессирования ни в одном случае не наблюдалось. Во 2-й группе частичный ответ был достигнут в 27% (n = 5), полный ответ – в 11% (n = 2), стабилизация в 62% (n = 13), прогрессирования так же не отмечалось ни в одном случае.

Однако более показательным параметром оказался объем опухоли, динамика которого отражена на рис. 1 и в табл. 5.

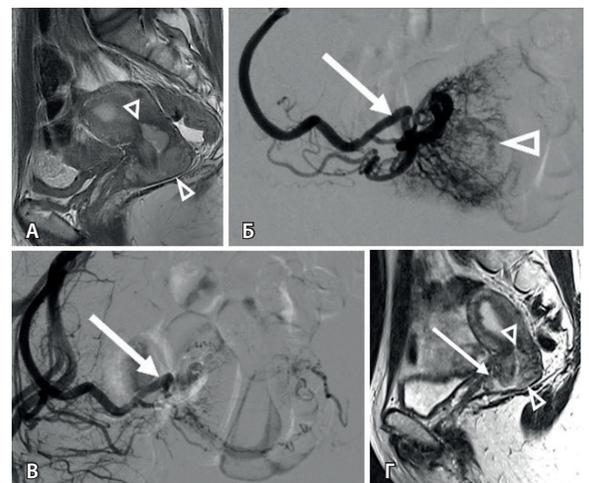
Тип роста опухоли у 25 женщин был инфильтративным, у 55 – экспансивным, у 20 – смешанным. Статистически значимых различий в динамике изменений объема в зависимости от типа роста опухоли в нашем исследовании не отмечено (табл. 6).

Вместе с тем изменения, происходящие внутри опухоли, влияли на тактику ведения пациенток. Так, за счет уменьшения толщины опухолевой массы в 17% всех случаев (n = 17) формировались участки истончения стенки органа до 1,5–2 мм (рис. 2), что потребовало коррекции сроков хирургического лечения.

У 9 женщин имелась опухолевая инвазия мышц тазового дна, прямой и сигмовидной кишки. Во время ангиографии у них отмечался ретроградный заброс контрастного препарата в ветви нижней брыжеечной артерии, что потребовало суперселективной работы на афферентах опухоли с использованием микрокатетерной техники.

Клинико-лабораторных и МР-признаков нецелевой эмболизации органов брюшной полости в этой категории мы не получили.

При достижении опухолью боковой стенки малого таза (7 наблюдений) отмечалась дополнительная сеть афферентов от подвздошно-поясничной



**Рис. 2.** Женщина 31 года, первичный рак шейки матки: **А** – магнитно-резонансная томография в сагиттальной проекции: опухоль с инфильтративным ростом, вовлекающая шейку матки, нижнюю половину тела матки, передний свод влагалища (треугольные стрелки); **Б** – этап трансартериальной химиоэмболизации: на ангиограмме определяется сеть опухолевых афферентов (треугольная стрелка), отходящих от маточной артерии (стрелка); **В** – результат эмболизации: опухолевые афференты не контрастируются, проходимость маточной артерии сохранена (стрелка); **Г** – магнитно-резонансная томография в сагиттальной проекции через 14 дней: уменьшение протяженности и толщины опухоли (треугольные стрелки) с резким истончением стенки переднего свода влагалища (стрелка)

артерии, которая в норме не участвует в кровоснабжении тазовых органов (рис. 3).

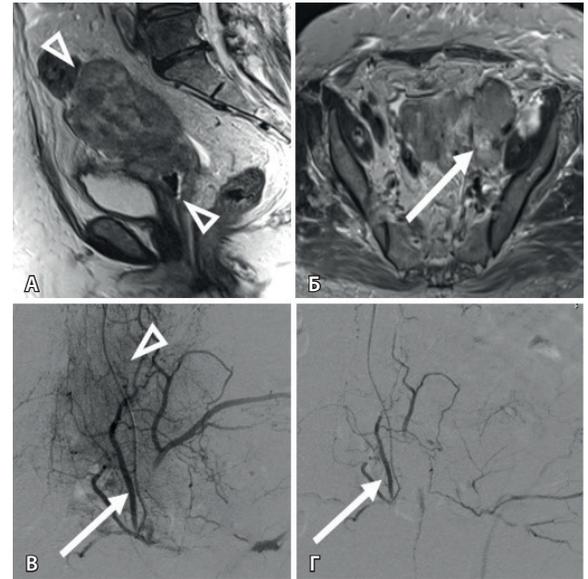
При наличии выраженного канцероматоза брюшины (8 женщин) формировались опухолевые афференты, отходящие от проксимального отдела внутренней подвздошной артерии и отсутствующие в норме. Кроме того, у данных пациенток при ангиографии отмечался заброс контрастного препарата в ветви нижней брыжеечной артерии. При этом клинико-лабораторных и МР-признаков нецелевой эмболизации органов брюшной полости при динамическом контроле не наблюдалось.

#### Реакция других органов малого таза

При наличии миом матки ( $n = 35$ ) сначала выполнялся перераспределительный этап ТАХЭ партикулярным эмболизатом, в связи с тем что емкость сосудистого русла этих доброкачественных образований гораздо выше емкости афферентов опухоли (в противном случае вводимый объем ЛНМ придется на миому и не попадет в опухоль). Как следствие перераспределительной эмболизации, после ТАХЭ в 20% ( $n = 7$ ) выявляемые ранее миомы не визуализировались ни на одной импульсной последовательности, в 15% ( $n = 5$ ) в миомах происходили изменения структуры в виде гетерогенного повышения МР-сигнала на T2-ВИ, неоднородного контрастирования, появления участков ограничения диффузии, в 40% ( $n = 14$ ) миомы уменьшались в размерах на 20% и более без изменения МР-сигнала от паренхимы.

У 8% ( $n = 8$ ) женщин после ТАХЭ отмечались отек, гетерогенное повышение МР-сигнала на T2-ВИ от паренхимы яичников, локальный выпот вокруг них, неоднородное ограничение диффузии. При динамическом контрастировании в паренхиме яичников визуализировались участки дефектов контрастирования. Сопоставление с ангиографией показало, что имелась гипоплазия или аплазия яичниковых артерий, которая компенсировалась сетью анастомозов с маточными артериями. По морфологическим данным после пангистерэктомии в яичниках определялись участки кровоизлияний и некрозов на фоне химиоэмболов в кровеносных сосудах. МР-семиотика изменений была очень схожа с метастатическим поражением, что стало причиной ошибки при встрече с таким состоянием первый раз.

Инвазия переднего параметрия с вовлечением стенки мочевого пузыря отмечалась у 18% ( $n = 14$ ) женщин 1-й группы, 20% ( $n = 4$ ) 2-й группы. При этом только у 2 пациенток после ТАХЭ



**Рис. 3.** Женщина 64 лет, рак шейки матки, рецидив через 8 месяцев после системной химиотерапии, профузное маточное кровотечение: **А** – магнитно-резонансная томография в сагиттальной проекции: опухоль распространяется от дна тела матки до средней трети влагалища (треугольные стрелки); **Б** – магнитно-резонансная томография в аксиальной проекции демонстрирует опухолевый фрагмент, достигающий боковой стенки малого таза (стрелка); **В** – этап трансартериальной химиоэмболизации: на ангиограмме определяется сеть опухолевых афферентов (треугольная стрелка), отходящих от подвздошно-поясничной артерии (стрелка); **Г** – результат эмболизации: опухолевые афференты не контрастируются, проходимость подвздошно-поясничной артерии сохранена (стрелка)

сформировались пузырьно-влагалищные свищи на месте протяженной опухолевой инвазии мочевого пузыря. Наличие предшествующего буллезного отека слизистой мочевого пузыря не усугублялось после ТАХЭ, некроза стенки вне опухолевого процесса ни в одном случае мы не получили.

#### Обсуждение и заключение

Мониторинг ответа опухоли на лечение – неотъемлемая часть визуализации в онкологии. S.H. Choi и соавт. в метаанализе, включившем 3254 пациентки в 40 статьях, показали более высокую чувствительность МРТ в стадировании опухолей малого таза у женщин по сравнению с клиническим обследованием [16]. Последующие работы указывают на 78% точность МРТ в оценке ответа опухоли на лечение, при этом отмечается, что нет единого мнения относительно показаний к динамическому МР-наблюдению при химиолучевом и хирургическом лечении [17]. Для женской



репродуктивной системы отсутствуют рекомендации, как оценивать степень ответа на терапию остаточной опухоли. Имеющиеся в литературе МР-критерии характеризуют только полный ответ. Внедрение в практику динамического контрастирования улучшило визуализацию остаточной и рецидивной опухоли, однако не привело к созданию единой шкалы [18].

Первой попыткой стандартизировать оценку противоопухолевого ответа солидных опухолей стала классификация Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization), созданная в 1979 г. и основанная на расчете суммы наибольшего диаметра опухоли и перпендикуляра к нему [19]. Однако данные крупных ретроспективных многоцентровых клинических исследований [20, 21] привели к пересмотру этой шкалы и появлению систем RECIST 1.0 (2000) и RECIST 1.1 (2009), где за основу взято одно измерение наибольшего диаметра, определены критерии выбора очагов для измерений, а в качестве методов визуализации указаны компьютерная и магнитно-резонансная томография [22].

Внедрение локорегионарной, таргетной и иммунотерапии, вызывающих не столько изменение размеров, сколько деструкцию и снижение метаболизма в опухоли, выявило ограничения RECIST 1.1, что привело к ее трансформации в системы mRECIST (2008), irRC (2009), irRECIST (2013) [23–25]. Основа этих шкал – измерение двух размеров контрастнакапливающей части опухоли по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии.

В дальнейшем выяснилось, что применение RECIST 1.1 возможно не при всех гистологических типах солидных опухолей. В частности, для лимфом, особенностью которых является слияние лимфоузлов в конгломераты, распад единой опухоли на отдельные очаги, экстранодальное поражение внутренних органов, применяется классификация Lugano (2011, 2013). Ее основа – сумма измерений очагов по короткой и длинной оси и 3 размера селезенки, что более достоверно отражает динамику процесса [26].

В нашем исследовании полный ответ наблюдался у небольшого числа женщин. В остальных случаях потребовалась градация остаточной опухоли на типы ответа, при этом единственной общепринятой шкалой оставалась RECIST 1.1.

Однако мы столкнулись с существенным ограничением этой системы. Если ориентироваться только на один линейный размер опухоли, как это указано в официальных рекомендациях, есть высокая вероятность неправильно

оценить результаты ТАХЭ. По нашим данным, изменение опухоли идет неравномерно по 3 направлениям, при этом спрогнозировать ось максимальной динамики невозможно. В первую очередь это связано с особенностями опухолей женской репродуктивной системы, имеющих афференты из анатомически разобщенных бассейнов кровоснабжения [27]. В связи с этим технически невозможно при ТАХЭ оказать одинаковое воздействие на все участки опухоли. На наш взгляд, расчет суммы максимальных линейных размеров по аналогии с классификацией Lugano стал простым и доступным решением, позволяющим частично преодолеть это ограничение.

До сих пор не решен вопрос со шкалой оценки ответа инфильтративных опухолей. Они рассматриваются как критерий исключения в перечисленных выше классификациях. Тем не менее этот тип роста часто встречался в нашем исследовании. В связи с этим использование метода сегментации представляется перспективным направлением [28], тем более что данная опция имеется в базовой комплектации рабочих станций МР- и компьютерных томографов. Мы применили эту функцию для расчета объема опухоли. Она достаточно трудоемка, но учитывает все аспекты ТАХЭ, приводящие к уменьшению опухолевой массы. Если ориентироваться на объем опухоли, при сравнении двух групп пациенток можно видеть, что рецидивные опухоли в большей степени отвечали на ТАХЭ, однако при оценке линейных размеров для RECIST 1.1 такая закономерность неочевидна.

Вопрос осложнений при эмболизации маточных артерий изучался в связи с применением метода для лечения миом матки, остановки послеродовых и дисфункциональных маточных кровотечений. В метаанализе J. Martin и соавт. в качестве редких осложнений указываются тромбоз эмболии легочной артерии, инфаркт миокарда, пузырно-влагалищный свищ, повреждение мочевого пузыря и анального сфинктера [29].

В нашей работе мы отметили наличие патологических коллатералей с бассейном нижней брыжеечной артерии при инвазии мышц тазового дна, прямой и сигмовидной кишки, канцероматозе брюшины, что потенциально могло привести к нецелевой эмболизации. Однако технически правильное выполнение ТАХЭ с учетом данных МРТ позволило ее предотвратить.

Формирование пузырно-влагалищного свища отмечалось только на месте распада опухоли, поэтому мы не рассматриваем эту ситуацию как нецелевую эмболизацию.



До сих пор идут дискуссии относительно нецелевой эмболизации яичников при лечении миом матки: одни авторы связывают ее с техническими погрешностями выполнения процедуры [30], другие указывают на особенности кровоснабжения [31]. Однако в разрезе онкогинекологии данный вопрос не изучался. Тем не менее случаи нецелевой эмболизации яичников при ТАХЭ в нашем исследовании присутствуют, что не следует ошибочно принимать за метастатическое поражение.

Как сказано выше, эмболизация маточных артерий успешно применяется для лечения миом матки. Есть публикации, где описана типичная МР-семиотика динамики процесса [32]. Но при подозрении на злокачественную опухоль данный вид лечения противопоказан. В нашем исследовании миомы были сопутствующей

доброкачественной патологией с высокой емкостью сосудистого русла, что определило применение партикулярного эмболизата и, как следствие, отразилось на результатах лечения. Этот момент надо учитывать рентгенологам при описании МРТ на до- и послеоперационном этапе.

В заключение отметим, что несмотря на достижения МРТ-диагностики в стадировании опухолей малого таза у женщин [33, 34], вопросы оценки противоопухолевого лечения до сих пор не решены. Это требует гибкости применения имеющихся классификаций с учетом двухкомпонентного механизма действия ТАХЭ. Имеются и технические нюансы операции, знание которых позволит предотвратить хирургические осложнения и правильно оценить ситуацию при их возникновении. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Е.А. Звездкина – выполнение и дистанционное консультирование всех диагностических магнитно-резонансных томографий, участие в медицинском консилиуме, анализ результатов исследования, анализ

литературы, написание текста; А.Г. Кедрова – отбор и обследование пациенток, хирургия на этапах после эмболизации, участие в медицинском консилиуме, анализ результатов исследования, редактирование текста; Д.П. Лебедев – выполнение химиоэмболизаций пациенток, анализ результатов исследования, редактирование текста; Д.Н. Панченков – хирургия на этапах после эмболизации, редактирование текста; Ю.А. Степанова – выполнение диагностических ультразвуковых исследований, редактирование текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Парсян ШГ, Лисянская АС, Куканов МА, Смирнова ОА, Шушания МС, Манихас ГМ. Сравнительная оценка методов неoadъювантной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации лекарственно-насыщаемыми микросферами с последующим хирургическим лечением при раке шейки матки II–IVa стадий. Опухоли женской репродуктивной системы. 2019;15(1):42–50. doi: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-42-50. [Parsyan SG, Lisyanskaya AS, Kukanov MA, Smirnova OA, Shushaniya MS, Manikhas GM. [Comparative evaluation of treatment methods of neoadjuvant intra-arterial chemotherapy and chemoembolization by drug-saturated embospheres in II–IVa stages cervical cancer]. Tumors of Female Reproductive System. 2019;15(1):42–50. Russian. doi: 10.17650/1994-4098-2019-15-1-42-50.]
2. Bi Y, Wang Y, Zhang J, Shi X, Wang Y, Xu M, Han X, Ren J. Clinical outcomes of uterine arterial chemoembolization with drug-eluting beads for advanced-stage or recurrent cervical cancer. *Abdom Radiol (NY)*. 2021;46(12):5715–5722. doi: 10.1007/s00261-021-03267-6.
3. Song J, Chen W, Zhu X, Zhao Z, Chen M, Huang L, Tu J, Zhou H, Zhou L, Ji J. Short-term efficacy, safety, and cost-effectiveness of transarterial chemoembolization with drug-eluting beads versus synchronous radiochemotherapy for cervical cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019;147(1):29–35. doi: 10.1002/ijgo.12888.
4. de Baere T, Plotkin S, Yu R, Sutter A, Wu Y, Cruise GM. An In Vitro Evaluation of Four Types of Drug-Eluting Microspheres Loaded with Doxorubicin. *J Vasc Interv Radiol*. 2016;27(9):1425–1431. doi: 10.1016/j.jvir.2016.05.015.
5. Kennoki N, Saguchi T, Sano T, Takara Y, Moriya T, Shiota N, Otaka J, Chiba N, Kawachi S, Serizawa H, Koizumi K, Tokuyue K. Long-term Histopathologic Follow-up of a Spherical Embolic Agent; Observation of the Transvascular Migration of HepaSphere™. *BJR Case Rep*. 2019;5(1):20180066. doi: 10.1259/bjrcr.20180066.
6. Хоружик СА, Косенко ИА, Матылевич ОП, Дулинец ИС, Литвинова ТМ. Возможности магнитно-резонансной томографии в стадировании рака шейки матки и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии. *Онкологический журнал*. 2010;4(1):54–60. [Khoruzhik SA, Kosenko IA, Matylevich OP, Dulinetz IS, Litvinova TM. [Possibilities of magnetic resonance imaging in cervical cancer staging and evaluating the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy]. *Journal of Oncology*. 2010;4(1):54–60. Russian.]
7. Берген ТА, Фокин ВА, Труфанов ГЕ. Систематизация протокола магнитно-резонансной томографии у женщин с первично-выявленными злокачественными новообразованиями органов таза. Лучевая диагностика и терапия. 2019;(4):41–48. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-41-48. [Bergen TA, Fokin VA, Trufanov GE. [Systematization of the magnetic resonance protocol for primarily identified pelvic malignant masses in women]. *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2019;(4):41–48. Russian. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-4-41-48.]
8. Balcacer P, Shergill A, Litkouhi B. MRI of cervical cancer with a surgical perspective: staging, prognostic implications and pitfalls. *Abdom Radiol (NY)*. 2019;44(7):2557–2571. doi: 10.1007/s00261-019-01984-7.
9. Alméciga A, Rodríguez J, Beltrán J, Sáenz J, Merchán A, Egurrola J, Burbano J, Trujillo L,



- Heredia F, Pareja R. Emergency Embolization of Pelvic Vessels in Patients With Locally Advanced Cervical Cancer and Massive Vaginal Bleeding: A Case Series in a Latin American Oncological Center. *JCO Glob Oncol*. 2020;6:1376–1383. doi: 10.1200/GO.20.00239.
10. Eleje GU, Eke AC, Igberase GO, Igwegbe AO, Eleje LI. Palliative interventions for controlling vaginal bleeding in advanced cervical cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD011000. doi: 10.1002/14651858.CD011000.pub3.
11. Lee SI, Atri M. 2018 FIGO Staging System for Uterine Cervical Cancer: Enter Cross-sectional Imaging. *Radiology*. 2019;292(1):15–24. doi: 10.1148/radiol.2019190088.
12. Рубцова НА, Новикова ЕГ, Пузаков КБ, Антипов ВА. Магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки. *Российский онкологический журнал*. 2012;(2):39–45. [Rubtsova NA, Novikova EG, Puzakov KB, Antipov VA. [Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the cervix uteri]. *Russian Journal of Oncology*. 2012;(2):39–45. Russian.]
13. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):28–44. doi: 10.1002/ijgo.13865.
14. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):45–60. doi: 10.1002/ijgo.13866.
15. Жук ЕГ. Современные представления о диагностических возможностях методов лучевой визуализации рака шейки матки. *Онкологический журнал*. 2020;14(1):61–71. [Zhuk EG. [Resent considerations on diagnostic possibilities of radiation imaging methods for cervical cancer]. *Journal of Oncology*. 2020;14(1):61–71. Russian.]
16. Choi SH, Kim SH, Choi HJ, Park BK, Lee HJ. Preoperative magnetic resonance imaging staging of uterine cervical carcinoma: results of prospective study. *J Comput Assist Tomogr*. 2004;28(5):620–627. doi: 10.1097/01.rct.0000138007.77725.0a.
17. Csutak C, Ordeanu C, Nagy VM, Pop DC, Bolboaca SD, Badea R, Chiorean L, Ducea SM. A prospective study of the value of pre- and post-treatment magnetic resonance imaging examinations for advanced cervical cancer. *Clujul Med*. 2016;89(3):410–418. doi: 10.15386/cjmed-558.
18. Vincens E, Balleyguier C, Rey A, Uzan C, Zarecki E, Gouy S, Pautier P, Duvillard P, Haie-Meder C, Morice P. Accuracy of magnetic resonance imaging in predicting residual disease in patients treated for stage IB2/II cervical carcinoma with chemoradiation therapy: correlation of radiologic findings with surgicopathologic results. *Cancer*. 2008;113(8):2158–2165. doi: 10.1002/cncr.23817.
19. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1979. 46 p.
20. James K, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, Vena D, Muldal A, Therasse P. Measuring response in solid tumors: unidimensional versus bidimensional measurement. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91(6):523–528. doi: 10.1093/jnci/91.6.523.
21. Bogaerts J, Ford R, Sargent D, Schwartz LH, Rubinstein L, Lacombe D, Eisenhauer E, Verweij J, Therasse P; RECIST Working Party. Individual patient data analysis to assess modifications to the RECIST criteria. *Eur J Cancer*. 2009;45(2):248–260. doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.027.
22. Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, Torkzad MR, Bodén K, Eriksson-Alm Y, Berg E, Fujii H, Kubo A, Blomqvist L. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *Radiographics*. 2008;28(2):329–344. doi: 10.1148/rg.282075068.
23. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J, Gores GJ; Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(10):698–711. doi: 10.1093/jnci/djn134.
24. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, Maio M, Binder M, Bohnsack O, Nichol G, Humphrey R, Hodi FS. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412–7420. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
25. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekas S, Lin NU, Litière S, Dancesy J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18(3):e143–e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
26. Johnson SA, Kumar A, Matasar MJ, Schöder H, Rademaker J. Imaging for Staging and Response Assessment in Lymphoma. *Radiology*. 2015;276(2):323–338. doi: 10.1148/radiol.2015142088.
27. Звездкина ЕА, Кедрова АГ, Лебедев ДП, Грехан ТА, Панченков ДН, Степанова ЮА. Предоперационное планирование трансартериальной химиоэмболизации лекарственно насыщаемыми микросферами при рецидивных опухолях малого таза у женщин с опухолевым кровотоком. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2021;17(4):80–89. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-80-89. [Zvezdkina EA, Kedrova AG, Lebedev DP, Greyan TA, Panchenkov DN, Stepanova YuA. [Preoperative planning of arterial chemoembolization with drug-saturated microspheres for women with recurrent pelvic tumors complicated by bleeding]. *Tumors of Female Reproductive System*. 2021;17(4):80–89. Russian. doi: 10.17650/1994-4098-2021-17-4-80-89.]
28. Kurata Y, Nishio M, Moribata Y, Kido A, Himoto Y, Otani S, Fujimoto K, Yakami M, Minami-guchi S, Mandai M, Nakamoto Y. Automatic segmentation of uterine endometrial cancer on multi-sequence MRI using a convolutional neural network. *Sci Rep*. 2021;11(1):14440. doi: 10.1038/s41598-021-93792-7.
29. Martin J, Bhanot K, Athreya S. Complications and reinterventions in uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids: a literature review and meta analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2013;36(2):395–402. doi: 10.1007/s00270-012-0505-y.
30. Payne JF, Robboy SJ, Haney AF. Embolic microspheres within ovarian arterial vasculature after uterine artery embolization. *Obstet Gynecol*. 2002;100(5 Pt 1):883–886. doi: 10.1016/s0029-7844(02)02270-6.
31. Савельева ГМ, Бреусенко ВГ, Капранов СА, Краснова ИА, Шиповский ВН, Бобров БЮ, Арютин ДГ, Аксенова ВБ, Ваганов ЕФ. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки. Современное состояние вопроса. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2010;59(2):81–87. [Saveljeva GM, Breusenko VG, Kapranov SA, Krasnova IA, Shipovskiy VN, Bobrov BU, Aryutin DG, Akseanova VB, Vaganov EF. [Uterine arteries embolization in treatment of fibroids. Current state of the problem]. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2010;59(2):81–87. Russian.]
32. deSouza NM, Williams AD. Uterine arterial embolization for leiomyomas: perfusion and volume changes at MR imaging and relation to clinical outcome. *Radiology*. 2002;222(2):367–374. doi: 10.1148/radiol.2222010584.
33. Рубцова НА, Новикова ЕГ, Синицын ВЕ. Возможности МРТ в предоперационной оценке местной распространенности рака эндометрия. *Радиология – практика*. 2012;(3):51–64. [Rubtsova NA, Novikova EG, Sinitsyn VE. [The usefulness of MRI for pretreatment local staging in endometrial carcinoma]. *Radiology – Practice*. 2012;(3):51–64. Russian.]
34. Тарачкова ЕВ, Стрельцова ОН, Панов ОВ, Базаева ИЯ, Тюрин ИЕ. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография в диагностике рака шейки матки. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2015;(6):43–55. doi: 10.20862/0042-4676-2015-0-6-43-55. [Tarachkova EV, Strel'tsova ON, Panov VO, Bazaeva IY, Tyurin IE. [Multiparameter magnetic resonance imaging in the diagnosis of cancer of the cervix uteri]. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2015;(6):43–55. Russian. doi: 10.20862/0042-4676-2015-0-6-43-55.]



## Specific characteristics of the magnetic resonance imaging for transarterial chemoembolization with drug-saturated microspheres in oncogynecology

E.A. Zvezdkina<sup>1</sup> • A.G. Kedrova<sup>2,3</sup> • D.P. Lebedev<sup>2</sup> •  
D.N. Panchenkov<sup>4</sup> • Yu.A. Stepanova<sup>5</sup>

**Background:** Magnetic resonance imaging (MRI) is used for the staging and assessment of treatment results of female pelvic tumors. The inclusion of transarterial chemoembolization (TACE) with drug-saturated microspheres into the treatment regimen puts a question to the radiologist: what TACE characteristics should be taken into account for the correct interpretation of the treatment results?

**Aim:** To determine the main MRI parameters that characterize the results of TACE in the treatment of women with primary and recurrent pelvic tumors.

**Materials and methods:** We performed a retrospective observational study of 80 patients with primary tumors (group 1) and 20 patients with recurrent tumors (group 2) of the small pelvis, complicated by tumor bleeding, who underwent 121 TACE procedures from 01.09.2015 to 01.12.2021 and were followed up to May 31, 2022. The study inclusion criteria were as follows: compliance with the approved protocol and time points for pelvic MRI. TACE results were evaluated according to RECIST 1.1.

**Results:** In 100% of the cases in the groups 1 and 2, bleeding was controlled within 24 hours. In group 1, partial response was achieved in 48% (n=38), complete response in 15% (n=12), stabilization in 37% (n=30), without any progression in all patients. In group 2, partial response was achieved in 27% (n=5), complete response in 11% (n=2), stabilization in 62% (n=13), without any progression, as well. When comparing the mass volumes, recurrent tumors were significantly more responsive to TACE. The type of tumor

growth was infiltrative (n=25), expansive (n=55), and mixed (n=20). No significant differences in volume changes depending on the type of tumor growth were found. Eight women had undergone non-targeted ovarian embolization related to the type of blood supply. There were no cases of non-targeted embolization of the abdominal organs and the bladder, even with existing abnormal collateral vasculature.

**Conclusion:** According to this data, the results of TACE for primary and recurrent pelvic tumors are characterized with the following MRI parameters: 1) hemostatic and cytostatic effects of TACE are manifested independently of each other; 2) tumor volume reflects changes after TACE to a greater extent than changes in linear dimensions; 3) there are cases of non-targeted ovarian embolization.

**Key words:** chemoembolization, recurrent tumor, cervical cancer, uterine body cancer, bleeding, magnetic resonance imaging, drug-saturated microspheres

**For citation:** Zvezdkina EA, Kedrova AG, Lebedev DP, Panchenkov DN, Stepanova YuA. Specific characteristics of the magnetic resonance imaging for transarterial chemoembolization with drug-saturated microspheres in oncogynecology. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(4):226–236. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-033.

Received 20 July 2022; revised 1 August 2022; accepted 15 September 2022; published online 7 October 2022

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

### Authors' contribution

E.A. Zvezdkina, all diagnostic magnetic resonance imaging procedures, including on-line counseling, participation in multidisciplinary team meetings, analysis of the results, literature analysis, text writing; A.G. Kedrova, patient selection and examination, post-embolization surgery, participation in multidisciplinary team meetings, analysis of the results, text editing; D.P. Lebedev, chemoembolization procedures, analysis of the results, text editing; D.N. Panchenkov, post-embolization surgery, text editing; Yu.A. Stepanova, diagnostic ultrasound procedures, text editing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Elena A. Zvezdkina** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Out-Patient Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0277-9455>  
✉ Ul. Studencheskaya 40, Moscow, 121165, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 338 73 54.  
E-mail: zvezdkina@yandex.ru

**Anna G. Kedrova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Oncology<sup>2</sup>, Head of Chair of Obstetrics and Gynaecology<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1031-9376>.  
E-mail: kedrova.anna@gmail.com

**Dmitriy P. Lebedev** – X-ray Endovascular Diagnostics and Treatment Physician<sup>2</sup>.  
E-mail: lebedevdp@gmail.com

**Dmitriy N. Panchenkov** – MD, PhD, Professor, Head of Laboratory of Minimal Invasive Surgery<sup>4</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8539-4392>.  
E-mail: dnpanchenkov@mail.ru

**Yulia A. Stepanova** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Radiological Methods for Diagnostics and Treatment<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Skobelkin Scientific and Practical Center for Laser Medicine; ul. Studencheskaya 40, Moscow, 121165, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies; Orekhovyy bul'var 28, Moscow, 115682, Russian Federation

<sup>3</sup> Academy of Postgraduate Education, Federal Research Clinical Center for Specialized Types of Health Care and Medical Technologies; Volokolamskoe shosse 91, Moscow, 125371, Russian Federation

<sup>4</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; ul. Delegatskaya 20/1, Moscow, 127473, Russian Federation

<sup>5</sup> National Medical Research Center of Surgery named after A. Vishnevsky; ul. Bol'shaya Serpukhovskaya 27, Moscow, 115093, Russian Federation



Оригинальная статья

# Антеградная эндобилиарная щипковая биопсия под контролем оптической когерентной томографии в диагностике опухоли Клацкина: предварительные результаты

Козлов А.В.<sup>1</sup> • Поликарпов А.А.<sup>1</sup> • Моисеенко А.В.<sup>1</sup> • Таразов П.Г.<sup>1</sup> • Урбанский А.И.<sup>1</sup> • Латкин О.Е.<sup>2</sup> • Гранов Д.А.<sup>1,3</sup>

**Козлов Алексей Владимирович** – д-р мед. наук, врач по рентгеноэндovasкулярной диагностике и лечению отделения ангиографии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-6762>

✉ 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Российская Федерация. Тел.: +7 (921) 921 55 72. E-mail: av\_kozlov@mail.ru

**Поликарпов Алексей Александрович** – д-р мед. наук, врач отделения ангиографии, профессор кафедры радиологии, хирургии и онкологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: pol1110@mail.ru

**Моисеенко Андрей Викторович** – врач по эндovasкулярной диагностике и лечению отделения ангиографии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>. E-mail: med\_moiseenko@mail.ru

**Таразов Павел Гадельгараевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением ангиографии, гл. науч. сотр. отдела интервенционной радиологии и оперативной хирургии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: tarazovp@mail.ru

**Урбанский Александр Иванович** – канд. мед. наук, заведующий отделением патологической анатомии<sup>1</sup>. E-mail: aurban1@mail.ru

**Латкин Олег Евгеньевич** – клинический ординатор кафедры сердечно-сосудистой хирургии факультета подготовки кадров высшей квалификации Института медицинского образования<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-5254>. E-mail: latkin97@gmail.com

**Гранов Дмитрий Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель<sup>1</sup>; заведующий кафедрой радиологии и хирургических технологий<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: dmitriigranov@gmail.com

**Актуальность.** Внутрпротоковая чрескожная чреспеченочная щипковая биопсия – общепринятый метод верификации внепеченочной холангиокарциномы, но показатель его чувствительности варьирует от 0 до 94%. В последние годы для диагностики различных онкологических заболеваний активно применяется оптическая когерентная томография (ОКТ).

**Цель** – определить диагностическую эффективность внутрпротоковой ОКТ-ассистированной щипковой биопсии у больных опухолью Клацкина.

**Материал и методы.** За период 2013–2021 гг. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России наблюдали 161 больного с предварительным диагнозом опухоли Клацкина. В ретроспективное исследование включены данные 48 больных, у которых выполнена 51 процедура щипковой биопсии. У 14 (29%) пациентов основной группы биопсию осуществляли с учетом данных ОКТ. Контрольную группу составили 34 (71%) пациента с биопсией без ОКТ.

**Результаты.** Технический успех процедур был достигнут во всех наблюдениях. В основной группе чувствительность составила 92,3%, в контрольной – 73,3% ( $p=0,32$ ), а специфичность – 100 и 85,7% ( $p=0,88$ ) соответственно. Злокачественное поражение желчевыводящих путей было выявлено при использовании ОКТ в 13 случаях против 23 в контрольной группе, при этом степень дифференцировки опухоли определена в 64,3% ( $n=9$ ) и 48,7% ( $n=18$ ) ( $p=0,89$ ) случаев соответственно. У пациентов основной группы не зафиксировано нежелательных явлений, связанных с выполнением ОКТ и забором материала. В контрольной

группе в 4 из 37 процедур (10,8%) развилась гемобилия, которая была купирована консервативными методами в течение 1 суток без увеличения срока госпитализации.

**Заключение.** Предварительные результаты исследования свидетельствуют о том, что антеградная эндобилиарная щипковая биопсия – безопасная и высокоинформативная методика. ОКТ-навигация перед забором опухолевого материала увеличивает показатели чувствительности и специфичности диагностики. Это дает возможность индивидуально подходить к выбору химиотерапии. ОКТ представляется перспективной методикой для дифференциальной диагностики стриктур желчных протоков. Требуется проведение дополнительных, больших по объему исследований для внедрения ее в повседневную практику.

**Ключевые слова:** внепеченочная холангиокарцинома, опухоль Клацкина, оптическая когерентная томография, щипковая биопсия, холангиодренирование

**Для цитирования:** Козлов АВ, Поликарпов АА, Моисеенко АВ, Таразов ПГ, Урбанский АИ, Латкин ОЕ, Гранов ДА. Антеградная эндобилиарная щипковая биопсия под контролем оптической когерентной томографии в диагностике опухоли Клацкина: предварительные результаты. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):237–244. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-017.

Поступила 23.03.2022; доработана 27.05.2022; принята к публикации 30.05.2022; опубликована онлайн 10.06.2022

<sup>1</sup> ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России; 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России; 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, Российская Федерация

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8, Российская Федерация



**Х**олангиокарцинома – наиболее распространенная злокачественная опухоль желчевыводящих путей [1, 2]. Опухоль Клацкина локализуется проксимальной места слияния общего печеночного и пузырного протоков [3].

Резекция печени признана методом лечения, позволяющим достичь наилучшего результата. Однако операбельны лишь 20–27% больных [4], при этом медиана выживаемости составляет 25–40 месяцев, а пятилетняя выживаемость не превышает 28% [2, 5]. Медиана выживаемости больных, получавших паллиативное лечение по поводу местнораспространенного рака, составляет 13,8–16,7 месяца, метастатического – 7,5–9,3 месяца [6].

Морфологическая верификация опухоли Клацкина считается непростой процедурой вследствие тяжелого состояния больных и особенностей анатомического расположения. Внутрипротоковая чрескожная чреспеченочная щипковая биопсия – один из лучших методов, но показатель его чувствительности находится в широком диапазоне от 0 до 94%. Большинство ложноотрицательных результатов связано с эндифитным ростом опухоли.

В последние годы для диагностики различных онкологических заболеваний активно применяется оптическая когерентная томография (ОКТ). С помощью этого метода можно получить изображение поверхностных тканей организма человека *in vivo* в ближнем инфракрасном диапазоне длин волн с пространственным разрешением 10–20 мкм в реальном масштабе времени [7–9].

Целью настоящего исследования было определение эффективности внутрипротоковой ОКТ-ассистированной щипковой биопсии в диагностике опухоли Клацкина.

## Материал и методы

За период 2013–2021 гг. в ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России наблюдали 161 больного (78 мужчин и 83 женщин) в возрасте от 31 до 91 года (средний возраст 62 года) с предварительным диагнозом опухоли Клацкина. Чрескожное чреспеченочное холангиодренирование до поступления в наш центр было выполнено у 143 (89%), в РНЦРХТ – у 11 (7%). Только у 7 (4%) пациентов опухоль не сопровождалась гипербилирубинемией.

Гистологическая верификация осуществлена в других клиниках ( $n=36$ ), на основании исследования послеоперационного материала (резекция печени без предварительной биопсии,  $n=25$ ), а также в ряде случаев не выполнялась из-за

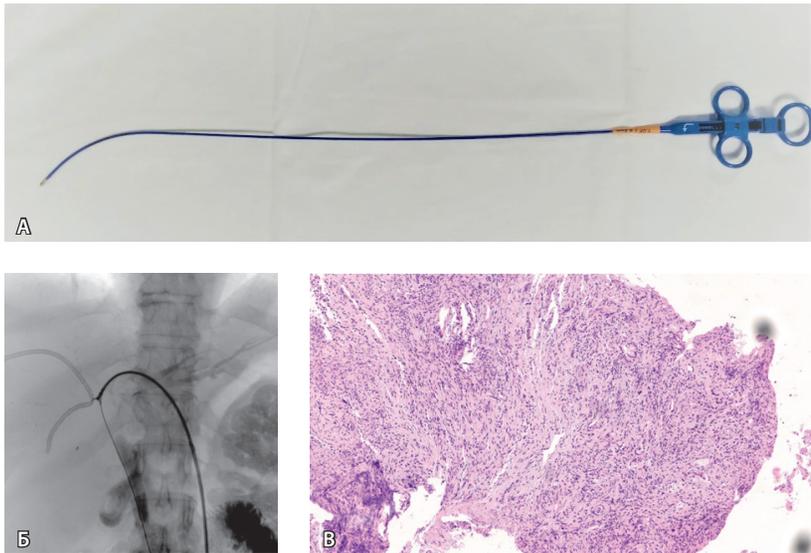
тяжести состояния больных (3–4 балла по шкале ECOG, нарушение свертываемости крови, рецидивирующий холангит,  $n=17$ ). У остальных 83 пациентов был произведен забор материала для морфологического исследования. Из окончательного анализа исключены 35 больных с браш-биопсией.

Таким образом, материалом контролируемого открытого одноцентрового нерандомизированного ретроспективного исследования были данные 48 пациентов, у которых выполнена 51 процедура щипковой биопсии. Больные проходили обследование перед радикальным удалением опухоли Клацкина. Наличие отрицательного результата биопсии не служило противопоказанием к проведению лапаротомии, так как в первую очередь на установление диагноза влияла клинко-рентгенологическая картина внепеченочной холангиокарциномы. Основную группу составили 14 (29%) больных (5 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 39 до 81 года (средний возраст 59 лет), которым биопсию осуществляли с учетом данных ОКТ, контрольную – 34 (71%) пациента (14 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 31 до 91 года (средний возраст 62 года) с биопсией без ОКТ. Морфологические результаты подтверждали последующим исследованием послеоперационного материала или клинко-рентгенологическими данными наблюдения (у больных с доброкачественными стриктурами; уровень достоверности доказательств 5).

Критерии включения в исследование были следующими: письменное добровольное согласие пациента на обследование и лечение; отсутствие морфологической верификации опухоли Клацкина; количество баллов по шкале ECOG 0–2; показатели крови: гемоглобин  $>90$  г/л, тромбоциты  $>100 \times 10^9$ /л, лейкоциты  $<18 \times 10^9$ /л, фибриноген  $<10$  г/л; отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации.

Проводимые методики были одобрены (повторно) локальным этическим комитетом ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России (протокол № 03-04/2022 от 28.04.2022). Диагностические и лечебные процедуры, сбор данных и материала, а также опрос проводили после получения от больных добровольного письменного согласия.

Для оценки достоверности разности показателей применяли *t*-критерий Стьюдента. В качестве исследуемых показателей использованы выборочные доли (относительные частоты). Доверительные интервалы для них строились по методу Фишера. Для особых случаев (0 и 100%) применялась формула вероятности биномиального распределения



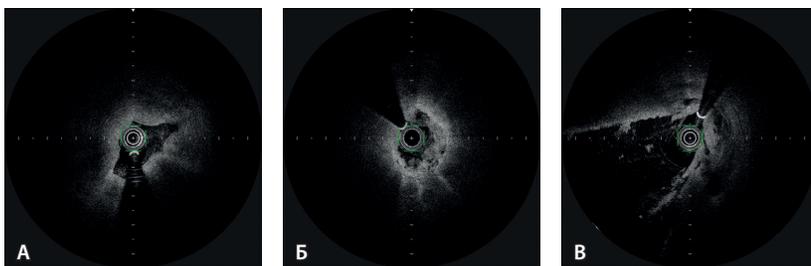
**Рис. 1.** Щипковая биопсия у пациента с опухолью Клацкина, Bismuth IV. **А** – рентгеноконтрастные изгибаемые/вращающиеся биопсийные щипцы Cordis BIPAL 7 F (2,33 мм) длиной 50 см. **Б** – холангиография с последующей щипковой биопсией опухоли общего печеночного протока из левого доступа. Видны раскрытые бранши щипцов. **В** – биопсийный материал. Фрагмент стенки желчного протока с разрастанием низкодифференцированной аденокарциномы (окраска гематоксилином и эозином;  $\times 6$ )

для событий, которые не происходят. Все вычисления проводились в программе Microsoft Excel 2019.

#### Методика биопсии

Забор материала осуществляли, используя имеющийся доступ от ранее установленного наружно-внутреннего холангиодренажа. С целью профилактики осложнений, связанных с травматизацией функционального канала, взятие гистологического материала выполняли не ранее чем через 5 суток после первичного дренирования.

Щипковую биопсию выполняли под местной анестезией. Первым этапом удаляли холангиодренаж на проводнике диаметром 0,035 дюйма.



**Рис. 2.** Оптическая когерентная томография: поперечные срезы желчного протока в норме и при опухолевых стриктурах. **А** – неизменная стенка холедоха. Желчный проток спавшийся, щелевидной формы с четкими стенками и слоями. **Б** – признаки злокачественной стриктуры: сужение просвета, выраженное нарушение слоистости и наличие множества гипорефлекторных зон неправильной формы. **В** – гиперрефлектистая слизистая оболочка холедоха, характерная для опухоли Клацкина

Интродьюсер 7–10 F (2,3–3,0 мм) проводили в желчные протоки проксимальнее места обструкции, после чего выполняли холангиографию с введением контрастного вещества йопромид, йогексол, йоверсол. Оценивали локализацию, протяженность и распространенность опухолевой стриктуры по классификации Bismuth – Corlette.

После холангиографии удаляли проводник, чтобы оптимально получить материал по всей окружности стриктуры. Для забора использовали рентгеноконтрастные изгибаемые/вращающиеся биопсийные щипцы Cordis BIPAL 7 F длиной 50 см. Через интродьюсер устанавливали щипцы в зону обструкции и раскрытыми браншами упирались в стенку желчного протока, пораженного опухолью. Щипцы плотно смыкали и одновременно подтягивали их наружу. Материал забирали 4 раза из разных участков стриктуры: 3 фрагмента для гистологического и 1 для цитологического исследования.

Процедуру заканчивали установкой билиарного дренажа в первоначальное положение для адекватного оттока желчи. После выполнения биопсии материал отправляли на морфологическое исследование (рис. 1).

Методика оптической когерентной томографии ОКТ выполняли на аппарате Lunawave (Terumo, Япония) катетером FastView, предназначенным для исследования просвета коронарных артерий и поверхностного слоя стенок сосудов. Первым этапом проводили калибровку аппаратуры. После этого на проводнике диаметром 0,035 дюйма удаляли наружно-внутренний холангиодренаж, устанавливали в желчные протоки интродьюсер 7–10 F и проводили в двенадцатиперстную кишку диагностический катетер 5 F. Затем выполняли смену стандартного проводника на более тонкий (0,014 дюйма), после чего катетер удаляли.

Датчик ОКТ устанавливали на проводнике через опухолевую стриктуру в тонкую кишку. В автоматическом режиме “pullback” выполняли обратную протяжку диагностического катетера (от большого дуоденального сосочка через стриктуру ворот печени до неизменных проксимальных желчных ходов) со скоростью 40 мм/с на расстояние 150 мм. Скорость съемки составляла 158 кадров в секунду. Во время протяжки мануальным способом через боковой «рукав» интродьюсера вводили 20 мл контрастного вещества. Эта манипуляция позволяла расширить неизменные желчные протоки, четче визуализировать ригидную стриктуру и уменьшить артефакты изображения.



Сравнение данных щипковой биопсии в комбинации с оптической когерентной томографией и без нее

Показатель	ОКТ + щипковая биопсия	95% доверительный интервал	Щипковая биопсия	95% доверительный интервал	Значение <i>p</i>
Количество процедур	14		37		
Чувствительность	92,3%	72,4–100	73,3%	56,4–87,3	0,32
Специфичность	100%	5,0–100	85,7%	52,7–100	0,88
Прогностичность положительного результата	100%	77,9–100	95,7%	83,8–100	0,66
Прогностичность отрицательного результата	50%	0,9–99,1	42,9%	19,1–68,6	0,83
Точность	92,9%	74,2–100	75,7%	54,8–83,7	0,17
Определение степени дифференцировки:	9/13 (64,3%)	38,4–86,3	18/23 (48,7%)	36,2–76,9	0,89
G1	4		6		
G2	2		7		
G3	3		5		
недифференцированный рак	4		5		
без опухолевых элементов	1		14		
Осложнения I степени	0	0–19,3	10,8%	4,3–24,7	0,03

ОКТ – оптическая когерентная томография

Дальнейшее построение изображения на мониторе ОКТ занимало около 20 секунд. Выполняли оценку и интерпретацию полученных данных, сравнивая с результатами прямой холангиографии. При необходимости автоматическое исследование повторяли. Воспроизводили изображения двух видов: поперечный срез желчного протока из выбранного участка и «комбинированное изображение» продольного среза протока с миллиметровой шкалой для облегчения навигации. Глубина изображения составляла 1–2 мм, что соответствовало визуализации микроструктуры стенки желчного протока с разрешением до 10 мкм. Признаками злокачественного процесса считали выраженное нарушение слоистости структуры и/или наличие множества гипорефлекторных зон неправильной формы (рис. 2).

После изучения полученных данных отключали автоматический режим ОКТ и еще раз датчиком уже в мануальном режиме определяли участки стриктуры, из которых планировали взять гистологический материал. Одновременно совмещали изображения, определяя положение

катетера FastView с помощью рентгеноскопии. После удаления датчика ОКТ выполняли прицельную щипковую биопсию из намеченных областей под контролем рентгеноскопии.

## Результаты

Технический успех процедуры (51 биопсия у 48 больных) был достигнут во всех наблюдениях. Чувствительность в исследуемой группе ( $n=14$ ) составила 92,3% против 73,3% ( $p=0,32$ ) в контрольной ( $n=37$ ), а специфичность – 100% против 85,7% ( $p=0,88$ ) (таблица). Следует отметить, что при 100% чувствительности в основной группе доверительный интервал составил от 5 до 100%.

Злокачественное поражение желчевыводящих путей было выявлено при использовании ОКТ в 13 случаях против 23, при этом степень дифференцировки опухоли определена у 64,3% ( $n=9$ ) против 48,7% ( $n=18$ ) ( $p=0,89$ ) соответственно.

При лапаротомии ложноотрицательные результаты биопсий наблюдались после 1 процедуры забора материала в основной группе и после 8 в контрольной.

Диагноз внепеченочной холангиокарциномы не подтвердился по данным 6 щипковых биопсий у 4 пациентов и в 1 случае при ОКТ. После определения маркеров аутоиммунного поражения печени, выполнения магнитно-резонансной и компьютерной томографии в динамике у этих больных установлен диагноз склерозирующего холангита. В этих случаях операция не выполнялась.

У пациентов исследуемой группы не было нежелательных явлений, связанных с выполнением ОКТ и забором материала. В контрольной группе в 4 из 37 процедур (10,8%) развилась гемобилия, которая была купирована консервативными методами в течение 1 суток. Эти осложнения отнесены к I степени по классификации CIRSE (2017) как не увеличившие сроки обычного послеоперационного периода [10].

Таким образом, щипковая биопсия выполнялась у всех пациентов без последующего развития серьезных осложнений. Применение ОКТ практически не увеличивало длительность процедуры, позволяло визуализировать стенку желчного протока в месте обструкции. Благодаря предварительной навигации удалось улучшить показатели диагностического теста щипковой биопсии, однако большинство из них не были статистически значимыми.

## Обсуждение

Сложность клинической диагностики опухоли Клацкина на ранних стадиях связана



с отсутствием патогномичных симптомов заболевания. Усталость, анорексия, потеря массы тела характерны для большинства онкологических пациентов и отмечаются в 56% наблюдений. Первым проявлением у 90% больных становится безболевая желтуха: заболевание манифестирует при большом объеме опухоли, способном перекрыть просвет желчного протока [3, 11].

Аденокарцинома средней и низкой степени дифференцировки составляет 90–95% случаев [2]. По характеру опухолевого роста выделяют 3 подтипа: склерозирующий ( $\geq 70\%$ ), узловой (20%) и папиллярный (5–10%).

Дифференциальный диагноз опухоли Клацкина проводят с доброкачественными стриктурами, первичными новообразованиями и метастазами других опухолей. При исследовании гистологического материала оперированных больных в 10–15% случаев обнаруживаются доброкачественные заболевания печени [2, 5]. Так, по данным К. Tsalis и соавт. (2019), лишь у 58 (79,5%) из 73 пациентов после резекции был подтвержден диагноз холангиоцеллюлярного рака. В остальных случаях диагностированы желчекаменная болезнь, синдром Мириззи, склерозирующий холангит, метастазы в лимфатические узлы [12]. В нашем исследовании опухоль Клацкина не подтвердилась у 4 (8,3%) пациентов: по данным дополнительного обследования у всех имел место склерозирующий холангит.

Морфологическая верификация опухоли Клацкина – технически сложная процедура. Возможности чрескожной пункционной биопсии ограничены из-за удаленного анатомического расположения холангиокарциномы, наличия магистральных сосудов в воротах печени и «стелющегося» роста опухоли. Именно поэтому основными методиками забора ткани желчных протоков признаны внутривисцеральные манипуляции антеградным или ретроградным (эндоскопическим) доступами.

По данным большинства авторов, чрескожная чреспеченочная щипковая биопсия – один из лучших методов верификации: показатель ее специфичности составляет 100%. Частота истинных положительных результатов также высока – 88% [13]. Вместе с тем чувствительность метода находится в широком диапазоне: от 0 до 94% [14]. Это объясняется несколькими факторами. Так, при неизменной внутренней стенке протока необходимо выполнять биопсию через слизистую оболочку, что ухудшает результаты забора. Наличие стента в желчных протоках мешает четко определить зону опухоли и взять достаточное

количество материала. Кроме того, не рекомендуют перед биопсией делать баллонную дилатацию и последующее эндопротезирование, так как расправленная стриктура не позволяет зацепиться щипцами за патологическую ткань и материал удастся собрать только в дистальной части опухоли [13]. Еще один недостаток – возникновение «артефактов раздавливания»: в 8–9% из-за повреждения браншами образцов ткани гистологическая оценка невозможна или весьма затруднена [14].

В нашем исследовании чувствительность и специфичность биопсии в контрольной группе составили 73,3 и 85,7%, что соответствует данным большинства авторов. Мы связываем 8 ложноотрицательных результатов с техническими трудностями забора: у всех этих пациентов материал был взят из одной, а не из разных точек стриктуры из-за невозможности свободной манипуляции инструментами вследствие особенностей анатомического строения желчных протоков.

В последние годы растет число публикаций о применении ОКТ в онкологической практике [7, 9, 15]. В основе метода лежит исследование в реальном времени отраженного низкокогерентного излучения ближнего инфракрасного диапазона от поверхностных слоев тканей организма, имеющих различные оптические свойства. ОКТ характеризуется высокой разрешающей способностью (7–40 мкм) при достаточной глубине сканирования (до 3 мм) [16]. Такие показатели просто недостижимы для других методов томографии (рентгеновской, магнитно-резонансной, ультразвуковой) [8]. Дополнительная информация о патологических изменениях в желчных ходах увеличивает чувствительность и специфичность последующей внутривисцеральной биопсии. Метод ОКТ не требует специальной подготовки пациента, существенно не увеличивает время процедуры и количество вводимого контрастного вещества.

Впервые ОКТ-исследование желчных протоков выполнили на патологоанатомическом материале в 1998 г. G.J. Tearney и соавт. [17]. Первое применение этого метода во время эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии у 4 пациентов описано в 2001 г. U. Seitz и соавт. [16, 18]. Последующие работы доказали, что чувствительность ОКТ в диагностике характера стриктур желчных протоков составляет 75–90%, специфичность – 65–90%. Эти данные сопоставимы с результатами цитологических исследований после браш-биопсии [16]. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты, технология ОКТ не получила широкого распространения, вероятно,

из-за малой глубины проникновения, субоптимального разрешения и технических трудностей получения изображений.

Основные работы, посвященные изучению ОКТ-изображения панкреатобилиарной зоны, принадлежат Р.А. Testoni и В. Mangiavillano [9]. Авторы обнаружили, что во время ОКТ общего желчного протока можно распознать 3 слоя на глубине 1–2 мм. М. Arvanitakis и соавт. (2009) определили 2 основных критерия малигнизации: нарушение или полное исчезновение слоистой структуры стенки и наличие больших арелекторных зон, вероятно обусловленных наличием опухолевых сосудов [19]. Это было подтверждено данными В.В. Попова и соавт. (2016) [15]. Мы также придерживались этих рентгенологических критериев, что позволило более точно выбрать место предполагаемой биопсии и получить результаты лучше, чем в контрольной группе: чувствительность и специфичность составили 92,3 и 100% соответственно.

Более глубокий анализ ОКТ-изображений провели А. Tyberg и соавт. [16] на томографе, позволяющем создавать изображения поперечного сечения с глубиной проникновения 3 мм и разрешением 7 мкм при сканировании на расстоянии в 6 см. Были проанализированы изменения тканей желчных и вирсунгова протоков, характерных для злокачественного процесса у 86 пациентов. Статистически значимыми оказались фесточатость стенки, гипержелезистая слизистая оболочка и гиперрефлективность поверхности протока.

По сравнению с другими методами инструментальной диагностики стриктур панкреатобилиарной зоны ОКТ имеет ряд преимуществ. Во-первых, диагностический ОКТ-катетер имеет меньший диаметр, чем холангиоскоп или катетер внутриспросветного ультразвукового исследования, и его легче провести через суженные участки. Во-вторых, в отличие от холангиоскопии, выявляющей только поверхностные изменения слизистой оболочки, ОКТ визуализирует степень распространения эндифитных опухолей, у которых видимый край новообразования не совпадает с уровнем внутрисклеточной инвазии. В-третьих, во время ОКТ мы получаем циркулярное изображение всего желчного протока, в отличие от конфокальной эндомикроскопии, одновременно оценивающей только небольшие области. В-четвертых, на изображениях внутриспросветного ультразвукового исследования видно только два (а не три, как при ОКТ) слоя стенки желчного протока: внутренний гипэхогенный (состоящий

из слизистой, собственных мышц и волокон подсерозной оболочки) и внешний гиперэхогенный слой (представленный жировой частью подсерозной оболочки, серозной оболочкой и границей между последней и окружающими органами) [20]. Еще одно неоспоримое достоинство ОКТ – ее разрешение в 1–10 мкм, которое не воспроизводят ультразвуковые методики, что делает ОКТ менее операторозависимой [15]. Тем не менее самостоятельное использование ОКТ в диагностике стриктур панкреатобилиарной зоны считается недостаточным: ее применение видится в сочетании с другими методами.

Технический успех ОКТ составляет 100% и она не сопровождается осложнениями [16]. Мы также не наблюдали нежелательных явлений: манипуляции, связанные с протяжкой катетера, малотравматичны и их можно сравнить с рутинной заменой наружно-внутреннего холангиодренажа.

Внутрипротоковый забор гистологического материала – относительно безопасная процедура. Z. Li и соавт. (2017) не регистрировали тяжелых нежелательных явлений после биопсии у 826 больных [13]. Сходные данные приводят и другие исследователи [2, 5, 14], отмечающие лишь единичные осложнения. При достаточно большом числе процедур (51) и четырехкратном взятии ткани желчных протоков мы отметили только 4 эпизода преходящей гемобилии.

Проведенное исследование имеет лимитирующий фактор: группа исследования состоит из 14 пациентов. Этого недостаточно для окончательных выводов об эффективности метода ОКТ-биопсии. Предположительно, с увеличением объема данных многие показатели таблицы, характеризующие тенденцию к улучшению, могут оказаться статистически значимыми. Полученные предварительные результаты показывают перспективность методики и служат стимулом для ее дальнейшего изучения.

## Заключение

Предварительные результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что антеградная эндобилиарная щипковая биопсия – безопасная и высокоинформативная методика. ОКТ-навигация перед забором опухолевого материала увеличивает показатели чувствительности и специфичности диагностики. ОКТ панкреатобилиарной зоны представляется перспективной методикой для дифференциальной диагностики стриктур желчных протоков. Требуется проведение дополнительных, больших по объему исследований для внедрения ее в повседневную практику. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00102-21 «Разработка методики внутрипротоковой фотодинамической терапии и внутриартериальной регионарной химиотерапии для лечения пациентов с нерезектабельными опухолями Клацкина».

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

А.В. Козлов – сбор и анализ данных литературы, клинического материала, написание текста; А.А. Поликарпов – концепция и дизайн статьи,

участие в операциях; А.В. Моисеенко – участие в обследовании пациентов, выполнение диагностических процедур; П.Г. Таразов – концепция, дизайн и редактирование статьи; А.И. Урбанский – морфологический анализ биопсийного материала; О.Е. Латкин – сбор и обработка материала, статистический анализ данных; Д.А. Гранов – концепция исследования, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

- Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО, ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. [Kaprin AD, Starinskiy VV, Shakhzadova AO, editors. The state of cancer care to the population of Russia in 2019. Moscow: P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. Russian.]
- Dondossola D, Ghidini M, Grossi F, Rossi G, Foschi D. Practical review for diagnosis and clinical management of perihilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020;26(25):3542–3561. doi: 10.3748/wjg.v26.i25.3542.
- Алиева СБ, Базин ИС, Бредер ВВ, Борисов ВИ, Виршке ЭР, Долгушин БИ, Ледин ЕВ, Лукьянченко АБ, Медведева БМ, Мороз ЕА, Патютко ЮИ, Поляков АН, Подлужный ДВ, Сагайдак ИВ, Сергеева ОН, Францев ДЮ. Как желчевыводящей системы: клинические рекомендации. М.; 2020. 51 с. [Alieva SB, Bazin IS, Breder VV, Borisov VI, Virshke JeR, Dolgushin BI, Ledin EV, Lukjanchenko AB, Medvedeva BM, Moroz EA, Patjutko Jul, Poljakov AN, Podluzhnyj DV, Sagajdak IV, Sergeeva ON, Francev DJu. Clinical guidelines: Cancer of the biliary system. Moscow; 2020. 51 p. Russian.]
- Sharma P, Yadav S. Demographics, tumor characteristics, treatment, and survival of patients with Klatskin tumors. *Ann Gastroenterol.* 2018;31(2):231–236. doi: 10.20524/aog.2018.0233.
- Rizvi S, Eaton J, Yang JD, Chandrasekhara V, Gores GJ. Emerging Technologies for the Diagnosis of Perihilar Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2018;38(2):160–169. doi: 10.1055/s-0038-1655775.
- Bisello S, Buwenge M, Palloni A, Autorino R, Cellini F, Macchia G, Deodato F, Cilla S, Brandi G, Tagliaferri L, Cammelli S, Valentini V, Morganti AG, Mattiucci GC. Radiotherapy or Chemoradiation in Unresectable Biliary Cancer: A Retrospective Study. *Anticancer Res.* 2019;39(6):3095–3100. doi: 10.21873/anticancer.13445.
- Кукош ВМ, Васенин СА, Горохов ГГ, Рыхтик ПИ, Шкалова ЛВ, Геликонов ГВ, Горшкова ТН, Романов ВС, Загайнов ВЕ. Интраоперационная оценка распространенности рака проксимальных желчных протоков методом оптической когерентной томографии. *Анналы хирургической гепатологии.* 2013;18(2):21–29. [Kukosh VM, Vasenin SA, Gorokhov GG, Rykhtik PI, Shkalova LV, Gelikonov GV, Gorshkova TN, Romanov VS, Zagainov VE. [Intraoperative assessment of the prevalence of proximal bile duct cancer by optical coherence tomography]. *Annals of HPB Surgery.* 2013;18(2):21–29. Russian.]
- Гришанов ВН, ред. Оптическая когерентная томография в медицинской диагностике [Электронный ресурс]. Самара: Изд-во СГАУ; 2015. 37 с. Доступно на: [http://repo.ssau.ru/bitstream/Metodicheskie-ukazaniya/Opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-medicinskoj-diagnostike-Elektronnyi-resurs-metod-ukazaniya-53426/1/Гришанов\\_В.Н.\\_Оптическая.pdf](http://repo.ssau.ru/bitstream/Metodicheskie-ukazaniya/Opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-medicinskoj-diagnostike-Elektronnyi-resurs-metod-ukazaniya-53426/1/Гришанов_В.Н._Оптическая.pdf). [Grishanov VN, editor. [Optical coherence tomography in medical diagnostics]. Samara: SGAU; 2015. 37 p. Russian. Available from: [http://repo.ssau.ru/bitstream/Metodicheskie-ukazaniya/Opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-medicinskoj-diagnostike-Elektronnyi-resurs-metod-ukazaniya-53426/1/Гришанов\\_В.Н.\\_Оптическая.pdf](http://repo.ssau.ru/bitstream/Metodicheskie-ukazaniya/Opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-medicinskoj-diagnostike-Elektronnyi-resurs-metod-ukazaniya-53426/1/Гришанов_В.Н._Оптическая.pdf).]
- Testoni PA, Mangiavillano B. Optical coherence tomography in detection of dysplasia and cancer of the gastrointestinal tract and biliary-pancreatic ductal system. *World J Gastroenterol.* 2008;14(42):6444–6452. doi: 10.3748/wjg.14.6444.
- Filippidis DK, Binkert C, Pellerin O, Hoffmann RT, Krajina A, Pereira PL. Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classification of Complications: The Cirse Classification System. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2017;40(8):1141–1146. doi: 10.1007/s00270-017-1703-4.
- Poruk KE, Pawlik TM, Weiss MJ. Perioperative Management of Hilar Cholangiocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2015;19(10):1889–1899. doi: 10.1007/s11605-015-2854-8.
- Tsalis K, Parpoudi S, Kyziridis D, Ioannidis O, Savvala NA, Antoniou N, Symeonidis S, Konstantaras D, Mantzoros I, Pramateftakis MG, Kotidis E, Angelopoulos S. Klatskin tumors and "Klatskin-mimicking lesions": our 22-year experience. *Rev Esp Enferm Dig.* 2019;111(2):121–128. doi: 10.17235/reed.2018.5749/2018.
- Li Z, Li TF, Ren JZ, Li WC, Ren JL, Shui SF, Han XW. Value of percutaneous transhepatic cholangiobiospy for pathologic diagnosis of obstructive jaundice: analysis of 826 cases. *Acta Radiol.* 2017;58(1):3–9. doi: 10.1177/0284185116632386.
- Boos J, Yoo RJ, Steinkeler J, Ayata G, Ahmed M, Sarwar A, Weinstein J, Faintuch S, Brook OR. Fluoroscopic percutaneous brush cytology, forceps biopsy and both in tandem for diagnosis of malignant biliary obstruction. *Eur Radiol.* 2018;28(2):522–529. doi: 10.1007/s00330-017-4987-5.
- Попов ВВ, Поликарпов АА, Власенко СВ, Агарков МВ, Гранов ДА, Таразов ПГ, Щербак СГ. Возможности оптической когерентной томографии в дифференциальной диагностике стриктур желчных протоков. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2016;10(3):28–34. doi: 10.25512/DIR.2016.10.3.03. [Popov VV, Polikarpov AA, Vlasenko SV, Agarkov MV, Granov DA, Tarazov PG, Scherbak SG. Possibilities of optical coherence tomography in differential diagnostics of biliary tract strictures. *Diagnostic & Interventional Radiology.* 2016;10(3):28–34. Russian. doi: 10.25512/DIR.2016.10.3.03.]
- Tyberg A, Rajman I, Novikov AA, Sejal DV, Benias PC, Trindade AJ, Das A, Sachdev M, Khosravi F, Tarnasky P, Kedia P, Gaidhane M, Kahaleh M, Joshi V. Optical coherence tomography of the pancreatic and bile ducts: are we ready for prime time? *Endosc Int Open.* 2020;8(5):E644–E649. doi: 10.1055/a-1119-6248.
- Tearney GJ, Brezinski ME, Southern JF, Bouma BE, Boppart SA, Fujimoto JG. Optical biopsy in human pancreatobiliary tissue using optical coherence tomography. *Dig Dis Sci.* 1998;43(6):1193–1199. doi: 10.1023/a:1018891304453.
- Seitz U, Freund J, Jaeckle S, Feldchtein F, Bohnacker S, Thonke F, Gladkova N, Brand B, Schröder S, Soehendra N. First in vivo optical coherence tomography in the human bile



duct. Endoscopy. 2001;33(12):1018–1021. doi: 10.1055/s-2001-18934.

19. Arvanitakis M, Hookey L, Tessier G, Demeter P, Nagy N, Stellke A, De Maertelaer V, Devière J, Le Moine O. Intraductal optical

coherence tomography during endoscopic retrograde cholangiopancreatography for investigation of biliary strictures. Endoscopy. 2009;41(8):696–701. doi: 10.1055/s-0029-1214950.

20. Mukewar S, Carr-Locke D. Advances in Endoscopic Imaging of the Biliary Tree. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2019;29(2):187–204. doi: 10.1016/j.giec.2018.12.007.

## Antegrade endobiliary forceps biopsy under the optical coherence tomography control in the diagnosis of Klatskin tumor: preliminary results

A.V. Kozlov<sup>1</sup> • A.A. Polikarpov<sup>1</sup> • A.V. Moiseenko<sup>1</sup> • P.G. Tarazov<sup>1</sup> • A.I. Urbanskiy<sup>1</sup> • O.E. Latkin<sup>2</sup> • D.A. Granov<sup>1,3</sup>

**Background:** Transcutaneous transhepatic endobiliary forceps biopsy is an accepted method for verification of extrahepatic cholangiocarcinoma, but its sensitivity ranges from zero to 94%. In the recent years, optical coherence tomography (OCT) has been actively used to diagnose malignancies.

**Aim:** To assess diagnostic accuracy of the OCT-assisted intraductal forceps biopsy in patients with Klatskin tumor.

**Materials and methods:** From 2013 to 2021, 161 patients with preliminary diagnosis of Klatskin tumor were seen in Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov. The retrospective study included 48 patients and 51 procedures of the forceps biopsy. In 14 (29%) patients of the main study group, the biopsy procedure was performed with OCT assistance, whereas the control group (34 patients, 71%) had their biopsies without the OCT.

**Results:** All procedures were technically successful. In the main and in the control study groups, sensitivity was 92.3% versus 73.3% ( $p=0.32$ ) and specificity 100% versus 85.7% ( $p=0.88$ ), respectively. Malignant neoplasm of the biliary tract was found in 13 cases versus 23 in the control group, with the degree of the tumor differentiation being determined in 64.3% ( $n=9$ ), versus 48.7% ( $n=18$ ) ( $p=0.89$ ), respectively. There were no adverse

events associated with OCT and biopsy sampling in the main study group. In the control group, 4/37 procedures (10.8%) were associated with hemobilia, which was successfully treated conservatively within 24 hours without any prolongation of the hospital stay.

**Conclusion:** Our preliminary results indicate that antegrade endobiliary forceps biopsy is a safe and informative technique. The OCT navigation increases the sensitivity and specificity of the diagnosis. This allows for a personalized choice of chemotherapy. OCT is a promising technique for differential diagnosis of Klatskin tumor from benign biliary strictures. Further large-scale studies are required to introduce it into everyday practice.

**Key words:** extrahepatic cholangiocarcinoma, Klatskin tumor, optic coherent tomography, forceps biopsy, cholangio-drainage

**For citation:** Kozlov AV, Polikarpov AA, Moiseenko AV, Tarazov PG, Urbanskiy AI, Latkin OE, Granov DA. Antegrade endobiliary forceps biopsy under the optical coherence tomography control in the diagnosis of Klatskin tumor: preliminary results. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(4):237–244. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-017.

Received 23 March 2022; revised 27 May 2022; accepted 30 May 2022; published online 10 June 2022

**Alexey V. Kozlov** – MD, PhD, Roentgen-Endovascular Diagnosis and Treatment Physician, Department of Angiography<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6878-676270>

✉ 70 Leningradsкая ul., poselok Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation. Tel.: +7 (921) 921 55 72. E-mail: [av\\_kozlov@mail.ru](mailto:av_kozlov@mail.ru)

**Aleksey A. Polikarpov** – MD, PhD, Physician, Department of Angiography; Professor, Chair of Radiology, Surgery and Oncology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7683-5042>. E-mail: [pol1110@mail.ru](mailto:pol1110@mail.ru)

**Andrey V. Moiseenko** – Endovascular Diagnosis and Treatment Physician, Department of Angiography<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1011-4533>. E-mail: [med\\_moiseenko@mail.ru](mailto:med_moiseenko@mail.ru)

**Pavel G. Tarazov** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Angiography; Chief Research Fellow, Department of Interventional Radiology and Operative Surgery<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9190-116X>. E-mail: [tarazovp@mail.ru](mailto:tarazovp@mail.ru)

**Alexander I. Urbanskiy** – MD, PhD, Head of Department of Pathological Anatomy<sup>1</sup>. E-mail: [aurban1@mail.ru](mailto:aurban1@mail.ru)

**Oleg E. Latkin** – Resident Physician, Chair of Cardiovascular Surgery, Personnel Training Faculty Highly Trained, Institute of Medical Education<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3778-5254>. E-mail: [latkin97@gmail.com](mailto:latkin97@gmail.com)

**Dmitrii A. Granov** – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Research Advisor<sup>1</sup>; Head of Chair of Radiology and Surgical Technologies<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8746-8452>. E-mail: [dmitriigranov@gmail.com](mailto:dmitriigranov@gmail.com)

### Funding

The study was performed as a part of the State Task No. 056-00102-21 “Development of the technique for endobiliary photodynamic therapy and intra-arterial regional chemotherapy for treatment of patients with non-resectable Klatskin tumors”.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

A.V. Kozlov, literature search and analysis of the clinical data, text writing; A.A. Polikarpov, the paper concept and design, participation in operations; A.V. Moiseenko, assessment of the patients, diagnostic procedures execution; P.G. Tarazov, the paper concept and design, text editing; A.I. Urbanskiy, analysis of the biopsy samples; O.E. Latkin, data collection and management, statistical analysis; D.A. Granov, the study concept, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup>Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies named after Academician A.M. Granov; 70 Leningradsкая ul., poselok Pesochnyy, Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

<sup>2</sup>Almazov National Medical Research Centre; 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, 197758, Russian Federation

<sup>3</sup>Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University; 6–8 L'va Tolstogo ul., Saint Petersburg, 197022, Russian Federation



Оригинальная статья

# Сравнительный анализ применения дорсопальмарного (модифицированного дистального) и трансрадиального доступов при первичных чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым коронарным синдромом

Ахрамович Р.В.<sup>1</sup> • Семитко С.П.<sup>2</sup> • Азаров А.В.<sup>2,3</sup> • Аналеев А.И.<sup>1</sup> • Мельниченко И.С.<sup>1</sup> • Чернышева И.Е.<sup>2</sup> • Третьяков А.А.<sup>1</sup> • Иоселиани Д.Г.<sup>2</sup>

**Ахрамович Руслан Валерьевич** – врач отделения рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0026-6998>

✉ 141009, Московская область, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24, Российская Федерация. Тел.: +7 (926) 433 49 56. E-mail: [russlann2908@rambler.ru](mailto:russlann2908@rambler.ru)

**Семитко Сергей Петрович** – д-р мед. наук, профессор кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования, директор<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>. E-mail: [semitko@mail.ru](mailto:semitko@mail.ru)

**Азаров Алексей Викторович** – канд. мед. наук, доцент кафедры интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования<sup>2</sup>, заведующий отделением рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-337X>. E-mail: [azarov\\_al@mail.ru](mailto:azarov_al@mail.ru)

**Аналеев Антон Игоревич** – заведующий отделением рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8500-5569>. E-mail: [anton-analeev@yandex.ru](mailto:anton-analeev@yandex.ru)

**Мельниченко Илья Сергеевич** – врач отделения рентгеноэндovasкулярных методов диагностики и лечения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3081-7201>. E-mail: [ilyamel55@gmail.com](mailto:ilyamel55@gmail.com)

**Чернышева Ирина Евгеньевна** – канд. мед. наук, заместитель директора по лечебной работе<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9707-0691>. E-mail: [avstreyh@yahoo.co](mailto:avstreyh@yahoo.co)

**Третьяков Андрей Александрович** – канд. мед. наук, главный врач<sup>1</sup>. E-mail: [mz\\_mtsh\\_gkb@mosreg.ru](mailto:mz_mtsh_gkb@mosreg.ru)

**Иоселиани Давид Георгиевич** – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой интервенционной кардиоангиологии Института профессионального образования<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-7428>. E-mail: [davidgi@mail.ru](mailto:davidgi@mail.ru)

**Актуальность.** При проведении первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при остром коронарном синдроме (ОКС) с использованием трансрадиального доступа (ТРД) сохраняется риск местных осложнений: окклюзии лучевой артерии, гематом, псевдоаневризм, артериовенозных фистул.

**Цель** – сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения ТРД и дорсопальмарного (модифицированного дистального) лучевого доступа (ДплД) при первичных ЧКВ у больных с ОКС в госпитальном периоде наблюдения.

**Материал и методы.** Рандомизированное динамическое одноцентровое проспективное исследование проведено в двух параллельных группах. Пациентов распределяли методом простой рандомизации по таблице случайных чисел в соотношении 1:1 в две группы в зависимости от типа лучевого доступа: ТРД (n = 100) и ДплД (n = 100). ТРД выполнен на уровне дистальной трети предплечья, ДплД – на дорсальной поверхности ладони. После контрольной ангиографии зоны доступа осуществлялся гемостаз с наложением давящей повязки на 6 часов. Комфорт гемостаза определялся по 10-балльной вербально-описательной шкале оценки боли Gaston-Johansson. На 5–7-е сутки после ЧКВ всем больным выполнялись осмотр, пальпация и ультразвуковое исследование артерии доступа.

**Результаты.** Количество попыток и средняя продолжительность пункции лучевой артерии, продолжительность процедуры флюороскопии и показатель частоты конверсии не зависели от типа доступа. Оценка субъективного комфорта гемостаза выявила статистически значимое преимущество ДплД перед ТРД (6,4 (4; 10) в группе ТРД против 1,7 (0; 6) в группе ДплД, p < 0,001). Частота гематом 3-й степени

по шкале EASY составила 15 (15%) в группе ТРД против 3 (3%) в группе ДплД (p = 0,004). Гематом 4–5-й степени по шкале EASY, окклюзий лучевой артерии предплечья, псевдоаневризм и артериовенозных фистул в группе ДплД не выявлено. Диаметр лучевой артерии на предплечье был значимо выше диаметра на дорсальной поверхности ладони у пациентов в обеих группах, независимо от типа выбранного доступа (2,75 ± 0,32 и 2,38 ± 0,36 мм в группе ТРД, p < 0,001; 2,84 ± 0,38 и 2,45 ± 0,36 мм в группе ДплД, p < 0,001). У пациентов с конверсией доступа в обеих группах диаметр лучевой артерии на обоих уровнях был ниже средних значений.

**Заключение.** ДплД при ЧКВ у больных с ОКС – безопасная альтернатива традиционному лучевому доступу. Оценка диаметра лучевой артерии в дистальных отделах и предплечье с помощью ультразвукового исследования пациентов перед ЧКВ потенциально способна снизить частоту конверсий.

**Ключевые слова:** дистальный лучевой доступ, чрескожное коронарное вмешательство, острый коронарный синдром

**Для цитирования:** Ахрамович РВ, Семитко СП, Азаров АВ, Аналеев АИ, Мельниченко ИС, Чернышева ИЕ, Третьяков АА, Иоселиани ДГ. Сравнительный анализ применения дорсопальмарного (модифицированного дистального) и трансрадиального доступов при первичных чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым коронарным синдромом. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):245–254. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-034.

Поступила 08.07.2022; доработана 24.08.2022; принята к публикации 03.10.2022; опубликована онлайн 19.10.2022

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница»; 141009, Московская область, г. Мытищи, ул. Коминтерна, 24, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-практический центр интервенционной кардиоангиологии ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 101000, г. Москва, Сверчков пер., 5, Российская Федерация

<sup>3</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

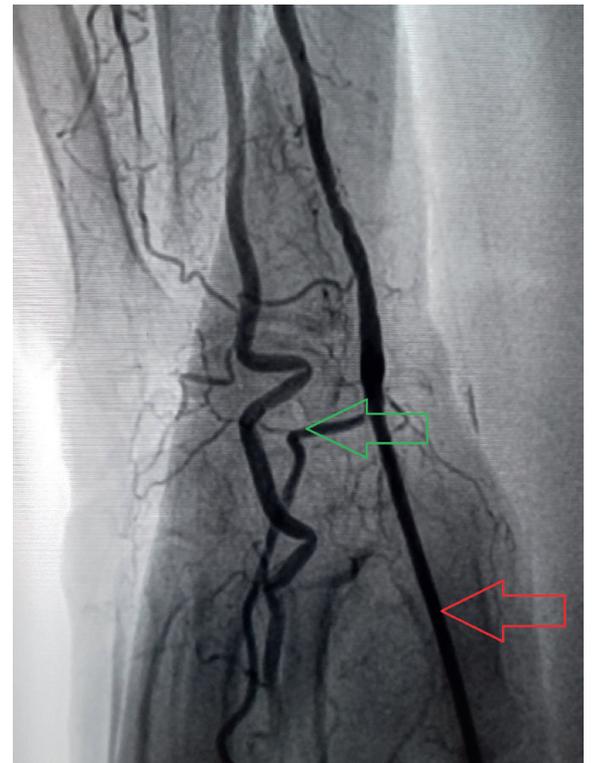
**П**рименение трансрадиального доступа (ТРД) при чрескожных коронарных вмешательствах (ЧКВ) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) относится к 1А классу рекомендаций Европейского кардиологического общества по лечению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и реваскуляризации миокарда [1, 2]. Доказанные в ходе крупных рандомизированных исследований [3] безопасность и простота делают его золотым стандартом в эндоваскулярной хирургии ОКС.

Частота осложнений при ТРД по данным литературы составляет от 2 до 20% при эндоваскулярных диагностических и лечебных вмешательствах [4, 5]. Окклюзия лучевой артерии (ОЛА) – одно из самых распространенных осложнений после трансрадиальных вмешательств, частота ее возникновения достигает 10% [6, 7]. В ее основе лежит тромбоз, вызванный травмой стенки артерии на месте пункции и установки интродьюсера, давящей повязкой, перекрывающей кровоток в артерии, что способствует восходящему тромбозу и ОЛА. Другие осложнения после пункции и катетеризации лучевой артерии в «традиционном» месте на предплечье – кровотечение и гематома различной степени выраженности (1%), артериовенозная фистула и псевдоаневризма лучевой артерии на месте пункции (0,02%) [4, 5]. Высокая доля (50%) пациентов с многосудистым поражением коронарных артерий [8] и, как следствие, необходимость в поэтапной реваскуляризации у таких пациентов создали плодотворную почву для поиска методов профилактики ОЛА и других осложнений в точке доступа.

Дистальный лучевой доступ (ДЛД), основанный на пункции лучевой артерии в пределах анатомической табакерки, был введен в клиническую практику А. Babunashvili и D. Dundua в 2011 г. [9]. А. Каледин и соавт. опубликовали первый опыт применения ДЛД при проведении ЧКВ и других эндоваскулярных процедур [10]. В ряде пилотных работ была показана возможность проведения ЧКВ с использованием ДЛД [11–15] при низкой вероятности развития ОЛА и других осложнений. А. Каледин и соавт. [16] предположили, что наряду с анатомической табакеркой точкой ДЛД может служить тыльная поверхность кисти в проекции угла, образованного сухожилием длинного разгибателя большого пальца и второй пястной костью, – «модифицированный» дистальный или дорсопальмарный доступ (ДпЛД) (рис. 1). ДпЛД снижает частоту указанных ранее осложнений



**Рис. 1.** Дорсопальмарный (модифицированный дистальный) лучевой доступ. Интродьюсер bFr, установленный в лучевую артерию на дорсальной поверхности ладони



**Рис. 2.** Дорсопальмарный (модифицированный дистальный) лучевой доступ: контрольная ангиография доступа (красной стрелкой указана область пункции лучевой артерии, зеленой стрелкой – поверхностная ладонная ветвь лучевой артерии *r. superficialis*)



и увеличивает комфорт пациента благодаря топографической анатомии лучевой артерии в дистальном сегменте (поверхностный анатомический ход, нахождение места пункции дистальнее *r. superficialis* (рис. 2) и расположение над костно-фасциальным основанием). ДплД, в сравнении с ТРД и ДЛД (в области анатомической табакерки) характеризовался полным отсутствием случаев ОЛА на уровне предплечья [16], в том числе у пациентов, которым выполнялось первичное ЧКВ при ОКС [17, 18]. Значимых различий в показателях времени процедуры, лучевой нагрузки между ДЛД, ДплД и ТРД выявлено не было. В 2017 г. организовано многоцентровое рандомизированное клиническое исследование TENDERA (Comparison between TRAditional ENtry point and Distal puncturE of RAdial Artery), No. NCT04211584 (<https://clinicaltrials.gov>). Опубликованные промежуточные результаты показали меньшее количество местных осложнений, в частности постпункционных гематом, после применения ДплД в коронарной практике [19]. Несмотря на описанную выше возможность применения ДплД при ЧКВ по поводу ОКС, доступ не имеет широкого применения в мировой практике. В обзоре G. Cai и соавт. [20] доля применения ДплД при ЧКВ у пациентов с ОКС составила 6,0%.

Цель – сравнительное изучение клинической эффективности и безопасности применения ДплД и ТРД при первичных ЧКВ у больных с ОКС в госпитальном периоде наблюдения.

## Материал и методы

Тип исследования: рандомизированное динамическое одноцентровое проспективное исследование в двух параллельных группах на основе разработанного протокола.

Критерии включения пациентов в исследование:

- наличие ОКС;
- отсутствие ранее выполненных эндоваскулярных процедур через правую лучевую артерию;
- уверенная пульсация правой лучевой артерии на предплечье и дорсальной поверхности кисти, определяемая пальпаторно;
- диаметр артерии в точках доступа  $\geq 1,5$  мм (на основании предварительного ультразвукового исследования (УЗИ)).

Критерии исключения:

- аортокоронарное шунтирование в анамнезе;
- отек легких и кардиогенный шок (класс III–IV по классификации Killip);
- рост более 190 см;

- диаметр лучевой артерии в точках доступа менее 1,5 мм (на основании предварительного УЗИ);
- эндоваскулярная процедура через правую лучевую артерию в анамнезе;
- лучевая артерия – единственная функционирующая артерия кисти, независимо от диаметра;
- 3 неуспешные попытки пункции и/или продолжительность попыток более 3 минут;
- недостижение целевого значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) на момент снятия повязки.

Первичной конечной точкой исследования была ОЛА на 5–7-е сутки после вмешательства.

Вторичные конечные точки исследования включали:

- параметры пункции лучевой артерии (время и количество попыток пункции);
- параметры процедуры ЧКВ (общее время процедуры, время рентгеноскопии, объем рентгеноконтрастного вещества (РКВ), израсходованного в ходе процедуры);
- конверсия доступа;
- комфорт гемостатической повязки, наложенной после процедуры;
- гематома 3–5-й степени по шкале EASY (Early Discharge After TRAnsradial Stenting of Coronary Arteries study) [21];
- другие осложнения сосудистого доступа (псевдоаневризмы, артериовенозные фистулы).

Критериям включения в исследование соответствовали 200 больных, поступивших в период с июня 2018 по ноябрь 2020 г. в сосудистый центр на базе ГБУЗ МО «Мытищинская городская клиническая больница» с диагнозом ОКС. Пациентов распределяли методом простой рандомизации по таблице случайных чисел в соотношении 1:1 в две группы в зависимости от типа лучевого доступа: ТРД ( $n = 100$ ) и ДплД ( $n = 100$ ). После сбора анамнеза, пальпации, УЗИ, измерения артериального давления на обеих верхних конечностях под местной инфильтративной анестезией (2 мл 2% раствора лидокаина) выполнялась пункция лучевой артерии. ТРД был выполнен в пределах дистальной трети предплечья у 100 больных (50%), ДплД – на дорсальной поверхности ладони так же у 100 больных (50%). В исследовании использовались интродьюсеры, диагностические и направляющие катетеры диаметром 6Fr. Внутривенно вводили нефракционированный гепарин в дозе 120 МЕ/кг и 200 мкг изосорбида динитрата. Три неуспешные попытки



пункции рассматривались как показание к конверсии доступа. Перед ЧКВ выполнялась ангиография лучевой артерии. Время и количество попыток пункции, время процедуры и рентгеноскопии, объем РКВ, израсходованного в ходе ЧКВ, регистрировались согласно операционному протоколу. Время пункции исчислялось с момента касания иглой кожи до устойчивого проведения проводника и удаления пункционной иглы. Время процедуры исчислялось с момента начала пункции до удаления интродьюсера. Время рентгеноскопии регистрировалось ангиографическим комплексом и вносилось в протокол вмешательства. Перед удалением интродьюсера выполняли ангиография лучевой артерии. После удаления интродьюсера осуществляли гемостаз с наложением давящей марлевой повязки сроком на 6 часов. Снятие повязки происходило после получения результатов АЧТВ (данное исследование проводилось по истечении 5 часов после процедуры ЧКВ). В случае несоответствия показателя АЧТВ целевому значению (25–39 секунд) к моменту снятия повязки, принималось решение об оставлении повязки и исключении пациента из исследования. Комфорт процедуры гемостаза для пациента определялся по 10-балльной вербально-описательной шкале оценки боли Gaston-Johansson [22], где 0 баллов соответствовали отсутствию боли, 2 балла – слабой боли, 4 балла – умеренной боли, 6 баллов – сильной боли, 8 баллов – очень сильной боли, 10 баллов – нестерпимой боли. Выполнялось устное анкетирование пациентов в первые 6 часов после ЧКВ. Всем больным в госпитальный период назначали лекарственные препараты согласно национальным клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ОКС. Каждый пациент находился под наблюдением кардиолога и врача по рентгенохирургическим методам диагностики и лечения. На 5–7-е сутки после ЧКВ всем пациентам проводили осмотр, пальпацию и УЗИ (аппарат SonoScape S2, SonoScape Medical Corp., КНР) лучевой артерии с оценкой ее функции и диаметра на уровне предплечья и дорсальной поверхности ладони, а также регистрировали другие осложнения в точках доступа (псевдоаневризма лучевой артерии). ОЛА определялась как отсутствие антеградного кровотока при проведении УЗИ в сосудистом режиме. В случае развития гематомы в области доступа оценка ее объема выполнялась по шкале EASY. При наличии гематом 1-й (менее 5 см от места пункции) и 2-й (5–10 см от места пункции) степени никаких дополнительных методов лечения не предпринималось. В случае развития

гематомы 3-й (более 10 см от места пункции (дистальнее локтевого сустава)) и 4-й (распространение гематомы проксимальнее локтевого сустава) степени накладывали пузырь со льдом и наблюдали за повязкой каждые 30 минут, отмечая увеличение гематомы. Наличие компартмент-синдрома (5-я степень по шкале EASY) предполагало проведение хирургической декомпрессии.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью программ Microsoft Excel 2010 и интернет-портала Medstatistic.ru. Количественные данные представлены в виде средних и стандартных отклонений ( $M \pm SD$ ) или в виде медиан и квартилей. В связи с тем что распределение части количественных переменных отличалось от нормального, для сравнения количественных данных в двух группах использовался U-критерий Манна – Уитни. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона в тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовали точный критерий Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

Участники исследования подписывали информированные согласия. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (протокол № 06-22 от 16.03.2022).

## Результаты

В целом группы по основным клинико-анамнестическим характеристикам не различались (табл. 1). Однако в группе ДплД было больше мужчин (66 (66%) в группе ТРД и 85 (85%) в группе ДплД,  $p = 0,002$ ), а в группе ТРД отмечена более высокая частота артериальной гипертензии (78 (78%) в группе ТРД и 55 (55%) в группе ДплД,  $p < 0,001$ ). Диагноз острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST установлен у 64 (64%) пациентов в группе ТРД и 62 (62%) в группе ДплД ( $p = 0,77$ ).

Статистически значимых различий в показателях количества попыток, продолжительности пункции лучевой артерии, времени процедуры, флюороскопии, конверсии у пациентов групп ТРД и ДплД выявлено не было (табл. 2). Все 6 случаев конверсии были обусловлены спазмом на этапе пункции или заведения проводника. У 5 пациентов группы ДплД был налажен ТРД через лучевую артерию предплечья ипсилатеральной верхней конечности. У 1 пациента группы ТРД для конверсии



**Таблица 1.** Клинико-anamnestические характеристики пациентов групп трансрадиального и дорсопальмарного (модифицированного дистального) лучевого доступов

Параметр	Группа ТРД (n=100)	Группа ДпЛД (n=100)	Значение p
Возраст, годы (M±SD)	63,62±12,6	61,3±11,4	0,119
Мужской пол, абс. (%)	66 (66)	85 (85)	0,002
Острый инфаркт миокарда с подъемом ST, абс. (%)	64 (64)	62 (62)	0,770
Острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, абс. (%)	21 (21)	19 (19)	0,724
Нестабильная стенокардия, абс. (%)	15 (15)	19 (19)	0,452
Артериальная гипертензия, абс. (%)	78 (78)	55 (55)	< 0,001
Сахарный диабет, абс. (%)	9 (9)	12 (12)	0,489
Индекс массы тела, M±SD	28,37±3,85	28,55±3,85	0,088

ДпЛД – дорсопальмарный доступ, ТРД – трансрадиальный доступ

**Таблица 2.** Периоперационные характеристики и результаты выполненных процедур

Параметр	Группа ТРД (n=100)	Группа ДпЛД (n=100)	Значение p
Конверсия доступа, абс. (%)	1 (1)	5 (5)	> 0,05
Количество попыток пункции*	1 [1; 3]	1 [1; 3]	0,795
Время пункции, с*	24 [10; 90]	29 [10; 180]	0,159
Время процедуры, мин*	37 [15; 80]	40 [20; 80]	0,524
Время флюороскопии, мин*	9 [3; 23]	9 [3; 26]	0,112
Объем РКВ, мл*	195 [150; 400]	214 [150; 350]	0,005
Комфорт гемостаза, баллы**	6,4 [4; 10]	1,7 [0; 6]	< 0,001

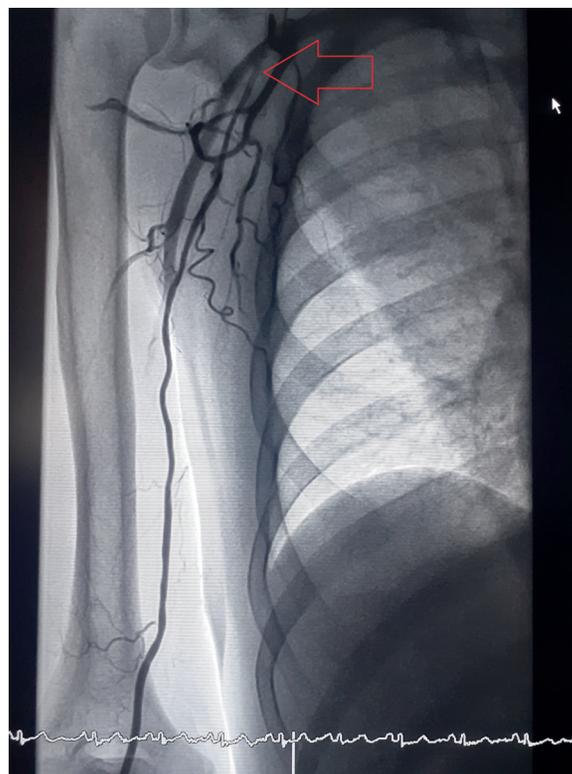
ДпЛД – дорсопальмарный доступ, РКВ – рентгеноконтрастное вещество, ТРД – трансрадиальный доступ

Данные представлены в виде медианы (Me) и квартилей [Q1; Q3], если не указано иное

\* Данный показатель не учитывался у пациентов с конверсией доступа

\*\* Данный показатель определялся по 10-балльной вербально-описательной шкале оценки боли Gaston-Johansson

использовалась лучевая артерия предплечья контралатеральной руки. Конверсий на феморальный доступ не было. Случаев спазма лучевой артерии в процессе процедуры, потребовавшего отказа от доступа, не отмечалось. У 5 пациентов (1 (1%) из группы ТРД и 4 (4%) из группы ДпЛД) наблюдалась аномалия развития: высокое отхождение лучевой артерии (рис. 3), не оказавшее существенного влияния на общую продолжительность процедуры, однако потребовавшее дополнительного введения РКВ для его верификации, тем самым



**Рис. 3.** Аберрантная лучевая артерия, отходящая от подмышечной артерии (уровень отхождения указан красной стрелкой)

оказав влияние на разницу показателей расхода РКВ в группах ТРД и ДпЛД (195 (150; 400) мл в группе ТРД и 214 (150; 350) мл в группе ДпЛД,  $p=0,005$ ). Контрольная ангиография лучевой артерии, выполненная после ЧКВ, не

**Таблица 3.** Осложнения со стороны артериального доступа в послеоперационном периоде, абс. (%)

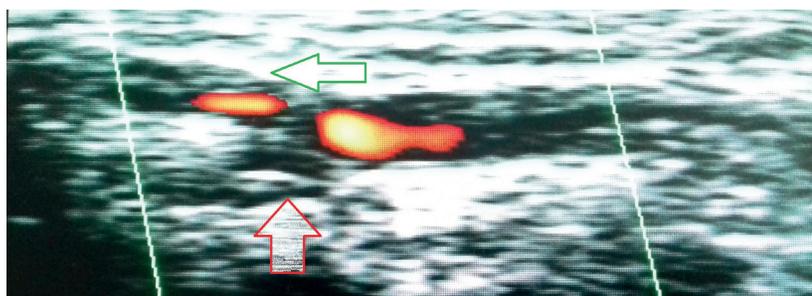
Осложнение	Группа ТРД (n = 100)	Группа ДплД (n = 100)	Значение <i>p</i>
Гематома 3-й степени (шкала EASY)	15 (15)	3 (3)	0,004
Гематома 4-й степени (шкала EASY)	4 (4)	–	–
Псевдоаневризма лучевой артерии	3 (3)	–	–
ОЛА предплечья	3 (3)	–	–
ОЛА «дистальная»	–	3 (3)	–

ДплД – дорсопальмарный доступ, ОЛА – окклюзия лучевой артерии, ТРД – трансрадиальный доступ  
Осложнения в точке доступа у пациентов с конверсией доступа не учитывались

**Таблица 4.** Диаметр лучевой артерии на уровне предплечья и дорсальной поверхности ладони по данным ультразвукового исследования, мм

Группа	Предплечье	Ладонь	Значение <i>p</i>
ТРД (n = 99)	2,75 ± 0,32	2,38 ± 0,36	< 0,001
Конверсия ТРД (n = 1)	2	1,6	–
ДплД (n = 95)	2,84 ± 0,38	2,45 ± 0,36	< 0,001
Конверсия ДплД (n = 5)	1,93 ± 0,36	1,7 ± 0,2	< 0,001

ДплД – дорсопальмарный доступ, ТРД – трансрадиальный доступ  
Данные представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M ± SD)


**Рис. 4.** Окклюзия дистальных отделов лучевой артерии по данным выполненного на 5-е сутки ультразвукового исследования артерии доступа (указана красной стрелкой), кровотока в поверхностной ладонной ветви лучевой артерии (указана зеленой стрелкой) сохранен [17]

выявила случаев перфорации и значимых диссекций. Оценка субъективного комфорта процедуры гемостаза по вербальной описательной шкале оценки боли Gaston-Johansson выявила статистически значимое преимущество ДплД перед ТРД (6,4 (4; 10) в группе ТРД и 1,7 (0; 6) в группе ДплД,  $p < 0,001$ ). Частота возникновения гематом 3-й степени по шкале EASY была

статистически значимо выше в группе ТРД, отмечено пятикратное превышение данного показателя по сравнению с группой ДплД (15 (15%) пациентов в группе ТРД против 3 (3%) пациентов в группе ДплД,  $p = 0,004$ ) (табл. 3). Гематом 4-й степени по шкале EASY в группе ДплД выявлено не было, тогда как в группе ТРД они возникли в 4 (4%) случаях. Гематомы 5-й степени по шкале EASY не регистрировались ни в одной из групп.

По данным осмотра, пальпации и УЗИ артерии доступа, проведенных на 5–7-е сутки после вмешательства, псевдоаневризма лучевой артерии отмечалась у 3 (3%) пациентов из группы ТРД, в группе ДплД данное осложнение выявлено не было. Случаев развития артериовенозных фистул в зоне доступа не отмечено ни в одной из групп. ОЛА предплечья выявлена у 3 (3%) пациентов группы ТРД. В группе ДплД случаев ОЛА предплечья выявлено не было. ОЛА дистальных отделов с сохранением кровотока в лучевой артерии предплечья («дистальная» ОЛА) отмечалась у 3 (3%) пациентов в группе ДплД (рис. 4). Кровоток в лучевой артерии предплечья при этом был сохранен. Случаев развития дистальной ОЛА у пациентов группы ТРД выявлено не было. Учитывая малый объем наблюдений, предикторы ОЛА, гематом и псевдоаневризм выявить не удалось. При этом все 3 (100%) случая ОЛА предплечья и 2 (66,6%) случая дистальной ОЛА были отмечены у пациентов женского пола. Следует отметить, что ни в одном из 6 случаев конверсии доступа (5 случаев ДплД и 1 ТРД) не было выявлено ОЛА предплечья и дистальных ОЛА «больших» гематом 3–5-й степени по шкале EASY, а также артериовенозных фистул. Помимо оценки состояния лучевой артерии у всех пациентов, включая пациентов с конверсией ТРД и ДплД, оценивали диаметр лучевой артерии на уровне предплечья и дорсальной поверхности ладони по данным УЗИ (табл. 4). Диаметр лучевой артерии на предплечье был значимо выше диаметра на дорсальной поверхности ладони у пациентов в обеих группах, независимо от типа выбранного доступа (2,75 ± 0,32 и 2,38 ± 0,36 мм в группе ТРД,  $p < 0,001$ ; 2,84 ± 0,38 и 2,45 ± 0,36 мм в группе ДплД,  $p < 0,001$ ). В то же время у пациентов с конверсией доступа диаметр лучевой артерии на обоих уровнях был ниже средних значений. Однако из-за малого количества наблюдений (1 пациент из группы ТРД и 5 пациентов из группы ДплД) статистически значимых различий выявить не удалось.



## Обсуждение

Сравнивая полученные нами данные пациентов групп ТРД и ДплД, можно с уверенностью сказать о сопоставимости результатов использования обоих доступов при проведении первичных ЧКВ по поводу ОКС по числу попыток пункций, продолжительности налаживания, рентгеноскопии и процедуры ЧКВ, что соответствует результатам проведенных исследований ДплД у пациентов как со «стабильными» формами ишемической болезни сердца [10, 16], так и с ОКС [17, 18].

Контрольная ангиография лучевой артерии, выполненная после процедуры ЧКВ, не выявила признаков угрожающих диссекций, перфораций лучевой артерии, что положительным образом характеризует ДплД и навыки оператора. Отмечено значимое превосходство ДплД по показателю комфорта и субъективной переносимости гемостатической повязки. По данным УЗИ в послеоперационном периоде нами не выявлено случаев развития артериовенозных фистул ни в одной из двух сравниваемых групп. Наблюдалось статистически значимое снижение числа «больших» гематом (3–4-я степень по шкале EASY) у пациентов группы ДплД, что, вероятно, связано с анатомическими особенностями дорсальной поверхности ладони (ладонными фасциями, ограничивающими распространение гематомы на дистальные отделы предплечья). ОЛА предплечья была выявлена в 3% случаев в группе ТРД, все 3 (100%) ОЛА отмечены у пациентов женского пола. По данным УЗИ, при использовании ДплД нами не было выявлено случаев «высоких» ОЛА на уровне предплечья, что связано с сохранением кровотока в лучевой артерии предплечья. Следует отметить, что на данный результат могло оказать влияние различие сравниваемых групп по половому признаку (66 (66%) мужчин в группе ТРД и 85 (85%) в группе ДплД,  $p = 0,002$ ). В наших прошлых работах [18] и исследованиях зарубежных коллег была отмечена связь женского пола с вероятностью развития механических повреждений лучевой артерии [23, 24] во время пункции, катетеризации и гемостаза, опосредованно приводящих к ее окклюзии. На наш взгляд, это обусловлено тем, что диаметр лучевой артерии предплечья и дистальных отделов у женщин значимо меньше [18, 19].

У 3 (3%) пациентов в группе ДплД выявлена ОЛА в дистальных отделах с полным сохранением кровотока в лучевой артерии предплечья. По данным литературы, окклюзия дистальных отделов лучевой артерии возникает в 5,2% случаев,

несмотря на меры по предотвращению травм эндотелия (УЗ-ассоциированная пункция, использование инструмента с диаметром 5Fr, а также внутривенное введение гепарина, спазмолитических коктейлей (нитроглицерин, верапамил)). Причины ОЛА дистальных отделов до сих пор остаются неясны. Дистальные отделы лучевой артерии, обеспечивая функционирование лучевой артерии предплечья в период гемостаза, становятся уязвимы для посткатетеризационной окклюзии [25]. Несмотря на преобладание конверсий среди пациентов группы ДплД (1 (1%) пациент из группы ТРД против 5 (5%) пациентов из группы ДплД), статистически значимого различия в частоте конверсий в нашем исследовании выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Причиной конверсии стал спазм лучевой артерии. Независимо от группы (ТРД или ДплД) нами не было отмечено ни одной конверсии на феморальный доступ благодаря успешному использованию проксимального отдела лучевой артерии ипсилатеральной верхней конечности у пациентов с конверсией доступа в группе ДплД и контралатеральной конечности в группе ТРД. Данный факт актуален для пациентов с ОКС, у которых трансфеморальный доступ ассоциирован с более высокими показателями смертности от геморрагических осложнений [3], обусловленной спецификой данной категории больных (двойная антиагрегантная терапия, антикоагулянтная терапия, пожилой возраст).

После измерения диаметра лучевой артерии с помощью УЗИ на 5–7-е сутки отмечены статистически значимые различия диаметра лучевой артерии на предплечье и дорсальной поверхности, что дает возможность использовать лучевую артерию предплечья ипсилатеральной верхней конечности в качестве «доступа выбора» в случае технической неудачи, обусловленной спазмом дистальных отделов лучевой артерии в группе ДплД. Кроме того, это позволяет сохранить лучевую артерию контралатеральной конечности для проведения последующих эндоваскулярных процедур и/или артериального кондуита для операции аортокоронарного шунтирования в случае посткатетеризационной ОЛА. Ни в одном из 6 случаев конверсии (5 ДплД и 1 ТРД) не было выявлено ОЛА предплечья и дистальных ОЛА «больших» гематом 3–5-й степени по шкале EASY, а также артериовенозных фистул. Данный факт говорит о высокой безопасности ДплД, так как в случае конверсии этого вида доступа выполнялся ТРД на ипсилатеральной конечности, поскольку предрасполагающие условия для развития



ОЛА – пункция лучевой артерии, попытки заведения проводника, а также наложение давящей повязки, ограничивающей кровоток, – наблюдались в двух точках. Диаметр лучевой артерии в дистальном отделе и на предплечье у пациентов с конверсией доступа, вызванной ее спазмом, был ниже среднего показателя и оказался равен 2 мм и менее, что подтверждает прямую связь диаметра артерии с вероятностью развития спазма, индуцированного пункцией лучевой артерии и послужившего причиной конверсии [26, 27]. УЗИ дистальных отделов лучевой артерии, выполненное пациентам перед ЧКВ, позволяет выбрать оптимальный лучевой доступ (ТРД или ДпЛД), сведя к минимуму вероятность конверсии. Диаметр лучевой артерии в точке ДпЛД 2 мм и менее следует рассматривать как показание к отказу от выполнения ЧКВ ДпЛД в пользу ТРД в связи с высоким риском развития спазма дистальных отделов лучевой артерии.

**Ограничения исследования.** Данное сравнительное исследование является одноцентровым, процедуры ЧКВ всем вошедшим в него пациентам выполнялись одним оператором. Сравнимые группы различались по

половому составу и частоте встречаемости артериальной гипертензии.

## Заключение

Между ДпЛД и ТРД не было обнаружено статистически значимых различий в продолжительности налаживания доступа, лучевой нагрузке, времени самой эндоваскулярной процедуры и частоте конверсий. Выявлены преимущества ДпЛД по показателю комфорта и переносимости повязки. Снижение частоты ОЛА и «больших» гематом (3–4-я степень по шкале EASY) со стороны доступа при ДпЛД делает его безопасной альтернативой «классическому» ТРД и сохраняет возможность повторного использования лучевой артерии для последующих вмешательств. В отличие от ТРД, ДпЛД оставляет возможность использования лучевой артерии предплечья ипсилатеральной конечности в случае конверсии. Представляется целесообразным перед ЧКВ оценивать диаметр лучевой артерии в дистальных отделах с помощью УЗИ, так как ее диаметр в точке дистального доступа 2 мм и менее сопряжен с риском конверсии ДпЛД. ©

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа выполнена в рамках диссертационного исследования Р.В. Ахрамовича «Сравнительная эффективность трансрадиального и дорсопальмарного доступов при чрескожных коронарных вмешательствах у пациентов с острым коронарным синдромом».

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Участие авторов

Р.В. Ахрамович – концепция и дизайн статьи, сбор и анализ данных, ведение пациентов, написание текста; С.П. Семитко – концепция

и дизайн статьи, редактирование текста; А.В. Азаров – редактирование текста; А.И. Аналеев – сбор и анализ данных, ведение пациентов; И.С. Мельниченко – сбор и анализ данных, ведение пациентов; И.Е. Чернышева – утверждение итогового варианта текста рукописи; А.А. Третьяков – утверждение итогового варианта текста рукописи; Д.Г. Иоселиани – утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
2. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kasrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40(2):87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
3. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, Rubartelli P, Briguori C, Andò G, Repetto A, Limbruno U, Cortese B, Sganzerla P, Lupi A, Galli M, Colangelo S, Ierna S, Ausiello A, Presbitero P, Sardella G, Varrbella F, Esposito G, Santarelli A, Tresoldi S, Nazzaro M, Zingarelli A, de Cesare N, Rigattieri S, Tosi P, Palmieri C, Brugaletta S, Rao SV, Heg D, Rothenbühler M, Vranckx P, Jüni P; MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465–2476. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60292-6.
4. Bazemore E, Mann JT 3<sup>rd</sup>. Problems and complications of the transradial approach for coronary interventions: a review. *J Invasive Cardiol*. 2005;17(3):156–159.
5. Sławin J, Kubler P, Szczepański A, Piątek J, Stępkowski M, Reczuch K. Radial artery occlusion after percutaneous coronary interventions – an underestimated issue. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej*. 2013;9(4):353–361. doi: 10.5114/pwki.2013.38865.



6. Avdikos G, Karatasakis A, Tsoumeleas A, Lazaris E, Ziakas A, Koutouzis M. Radial artery occlusion after transradial coronary catheterization. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017;7(3):305–316. doi: 10.21037/cdt.2017.03.14.
7. Kotowycz MA, Dzavik V. Radial artery patency after transradial catheterization. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(1):127–133. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.965871.
8. Карпов ЮА, Самко АН, Буза ВВ. Коронарная ангиопластика и стентирование. М.: Медицинское информационное агентство; 2010. 316 с. [Karpov YuA, Samko AN, Buza VV. [Coronary interventions and stenting]. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2010. 316 p. Russian.]
9. Babunashvili A, Dundua D. Recanalization and reuse of early occluded radial artery within 6 days after previous transradial diagnostic procedure. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2011;77(4):530–536. doi: 10.1002/ccd.22846.
10. Каледин АЛ, Кочанов ИН, Селецкий СС, Архаров ИВ, Бурак ТЯ, Козлов КЛ. Особенности артериального доступа в эндоваскулярной хирургии у больных пожилого возраста. Успехи геронтологии. 2014;27(1):115–119. [Kaledin AL, Kochanov IN, Seletskiy SS, Arharov IV, Burak TY, Kozlov KL. [Peculiarities of arterial access in endovascular surgery in elderly patients]. *Advances in Gerontology.* 2014;27(1):115–119. Russian.]
11. Kiemeneij F. Left distal transradial access in the anatomical snuffbox for coronary angiography (IdTRA) and interventions (IdTRI). *EuroIntervention.* 2017;13(7):851–857. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00079.
12. Al-Azizi KM, Lotfi AS. The distal left radial artery access for coronary angiography and intervention: A new era. *Cardiovasc Revasc Med.* 2018;19(8S):35–40. doi: 10.1016/j.carrev.2018.03.020.
13. Valsecchi O, Vassileva A, Cereda AF, Canova P, Satogami K, Fiocca L, Guagliumi G. Early Clinical Experience With Right and Left Distal Transradial Access in the Anatomical Snuffbox in 52 Consecutive Patients. *J Invasive Cardiol.* 2018;30(6):218–223.
14. Soydan E, Akin M. Coronary angiography using the left distal radial approach – An alternative site to conventional radial coronary angiography. *Anatol J Cardiol.* 2018;19(4):243–248. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.59932.
15. Манчуров ВН, Орлов ОС, Анисимов КВ, Осканов МБ, Соколов МС, Назаров АВ, Скряпник ДВ, Васильева ЕЮ, Шпектор АВ. Дистальный радиальный доступ для чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым коронарным синдромом и хронической ишемической болезнью сердца. Эндоваскулярная хирургия. 2018;5(4):438–444. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-4-438-444. [Manchurov VN, Orlov OS, Anisimov KV, Oskanov MB, Sokolov MS, Nazarov AV, Skrypnik DV, Vasilieva EYu, Shpektor AV. Distal transradial access for percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome and chronic ischaemic heart disease]. *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2018;5(4):438–444. Russian. doi: 10.24183/2409-4080-2018-5-4-438-444.]
16. Каледин АЛ, Кочанов ИН, Подметин ПС, Селецкий СС, Ардеев ВН, Гарин ЮЮ, Козаев АВ, Ибрагимов ИМ. Дистальный отдел лучевой артерии при эндоваскулярных вмешательствах. Эндоваскулярная хирургия. 2017;4(2):125–133. doi: 10.24183/2409-4080-2017-4-2-125-133. [Kaledin AL, Kochanov IN, Podmetin PS, Seletskiy SS, Ardeev VN, Garin YuYu, Kozhaev AV, Ibragimov IM. [Distal radial artery in endovascular interventions]. *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2017;4(2):125–133. Russian. doi: 10.24183/2409-4080-2017-4-2-125-133.]
17. Ахрамович РВ, Семитко СП, Азаров АВ, Мельниченко ИС, Аналеев АИ, Янин ВА, Иоселиани ДГ. «Дальше некуда» или сравнительные результаты применения дистального и дорсопальмарного лучевых доступов при первичном чрескожном коронарном вмешательстве у больных с острым коронарным синдромом. Диагностическая и интервенционная радиология. 2019;13(4):36–46. doi: 10.25512/DIR.2019.13.4.04. [Akhramovich RV, Semitko SP, Azarov AV, Melnichenko IS, Analeev AI, Yanin VA, Ioseliani DG. [“That’s the limit” or comparative results of use of distal and dorso-palmar radial approaches in primary percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome]. *Diagnostic & Interventional Radiology.* 2019;13(4):36–46. Russian. doi: 10.25512/DIR.2019.13.4.04.]
18. Ахрамович РВ, Семитко СП, Азаров АВ, Мельниченко ИС, Аналеев АИ, Чернышева ИЕ, Третьяков АА, Иоселиани ДГ. Оклюзия радиальной артерии после первичного коронарного вмешательства при различных вариантах лучевого доступа. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2020;24(3S):33–42. doi: 10.21688/1681-3472-2020-3S-33-42. [Akhramovich RV, Semitko SP, Azarov AV, Melnichenko IS, Analeev AI, Chernyisheva IE, Tretyakov AA, Ioseliani DG. [Radial artery occlusion after primary percutaneous coronary interventions performed using different radial approaches]. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2020;24(3S):33–42. Russian. doi: 10.21688/1681-3472-2020-3S-33-42.]
19. Коротких АВ, Бабунашвили АМ, Каледин АЛ, Ахрамович РВ, Деркач ВВ, Портнов РМ, Созыккин АВ. Анализ промежуточных результатов сравнительного многоцентрового рандомизированного исследования TENDERA по изучению дистального лучевого доступа. Новости хирургии. 2021;29(3):285–295. doi: 10.18484/2305-0047.2021.3.285. [Korotkikh AV, Babunashvili AM, Kaledin AL, Akhramovich RV, Derkach VV, Portnov RM, Sozykin AV. [Analysis of Intermediate Results of a Comparative Multicenter Randomized Tendra Study Investigating the Distal Radiation Access]. *Novosti Khirurgii [Surgery News].* 2021;29(3):285–295. Russian. doi: 10.18484/2305-0047.2021.3.285.]
20. Cai G, Huang H, Li F, Shi G, Yu X, Yu L. Distal transradial access: a review of the feasibility and safety in cardiovascular angiography and intervention. *BMC Cardiovasc Disord.* 2020;20(1):356. doi: 10.1186/s12872-020-01625-8.
21. Bertrand OF. Acute forearm muscle swelling post transradial catheterization and compartment syndrome: prevention is better than treatment! *Catheter Cardiovasc Interv.* 2010;75(3):366–368. doi: 10.1002/ccd.22448.
22. Gaston-Johansson F, Albert M, Fagan E, Zimmerman L. Similarities in pain descriptions of four different ethnic-culture groups. *J Pain Symptom Manage.* 1990;5(2):94–100. doi: 10.1016/s0885-3924(05)80022-3.
23. Uhlemann M, Möbius-Winkler S, Mende M, Eitel I, Fuernau G, Sandri M, Adams V, Thiele H, Linke A, Schuler G, Gielen S. The Leipzig prospective vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5(1):36–43. doi: 10.1016/j.jcin.2011.08.011.
24. Lisowska A, Knapp M, Tycińska A, Sielatycycki P, Sawicki R, Kralisz P, Musiał WJ. Radial access during percutaneous interventions in patients with acute coronary syndromes: should we routinely monitor radial artery patency by ultrasonography promptly after the procedure and in long-term observation? *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(1):31–36. doi: 10.1007/s10554-014-0518-5.
25. Flores EA. Making the right move: use of the distal radial artery access in the hand for coronary angiography and percutaneous coronary interventions. *Cath Lab Digest.* 2018;26(12):16–25.
26. Saito S, Ikei H, Hosokawa G, Tanaka S. Influence of the ratio between radial artery inner diameter and sheath outer diameter on radial artery flow after transradial coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1999;46(2):173–178. doi: 10.1002/(SICI)1522-726X(199902)46:2<173::AID-CCD12>3.0.CO;2-4.
27. Yoo BS, Yoon J, Ko JY, Kim JY, Lee SH, Hwang SO, Choe KH. Anatomical consideration of the radial artery for transradial coronary procedures: arterial diameter, branching anomaly and vessel tortuosity. *Int J Cardiol.* 2005;101(3):421–427. doi: 10.1016/j.ijcard.2004.03.061.



## Comparative analysis of the dorsopalmar (modified distal) and transradial access in primary percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome

R.V. Akhramovich<sup>1</sup> • S.P. Semitko<sup>2</sup> • A.V. Azarov<sup>2,3</sup> • A.I. Analeev<sup>1</sup> • I.S. Melnichenko<sup>1</sup> • I.E. Chernysheva<sup>2</sup> • A.A. Tretyakov<sup>1</sup> • D.G. Ioseliani<sup>2</sup>

**Background:** Primary percutaneous coronary interventions (PCI) in acute coronary syndrome (ACS) with transradial access (TRA) are associated with the risk of local complications, such as occlusion of the radial artery (ORA), hematomas, pseudoaneurysms, and arteriovenous fistulas.

**Aim:** To perform comparative assessment of clinical efficacy and safety of the TRA and dorsopalmar (modified distal) radial access (DpRA) for primary percutaneous coronary intervention in in-patients with ACS.

**Materials and methods:** This was a randomized, dynamic, single-center, prospective study in two parallel groups. The patients were randomized in a 1:1 ratio into two groups with different types of the radiation access: TRA (n=100) or DpRA (n=100). TRA was made at the distal third of the forearm and DpRA on the dorsal palm surface. After the access zone was evaluated by angiography, the pressure bandage was placed on the zone for 6 hours for hemostasis. The comfort of hemostasis was assessed by the Gaston-Johansson 10-point verbal-descriptive pain rating scale. On the 5–7<sup>th</sup> day after PCI, all patients were examined with palpation and ultrasound assessment of the access artery.

**Results:** The number of attempts, average duration of the radial artery puncture, duration of the fluoroscopy procedure, and the conversion rate did not depend on the access type. The scoring of the subjective hemostasis comfort showed a significant advantage of DpRA over TRA (6.4 [4; 10] in the TRA group vs 1.7 [0; 6] in the DpRA group,

p<0.001). The rate of EASY III hematomas was 15 (15%) in the TRA group vs 3 (3%) in the DpRA group (p=0.004). There were no EASY IV–V hematomas, occlusion of the radial artery of the forearm, pseudoaneurysms and arteriovenous fistulas in the DpRA group. The diameter of the forearm radial artery was significantly larger than the diameter on the dorsal palm surface in the patients of both groups, regardless of the type of access chosen (2.75±0.32 mm and 2.38±0.36 mm in the TRA group, p<0.001; 2.84±0.38 mm and 2.45±0.36 mm in the DpRA group, p<0.001). In the patients with access conversion in both groups, the diameter of the radial artery at both levels was less than the average one.

**Conclusion:** DpRA for PCI in ACS patients is a safe alternative to conventional radiation access. Ultrasound examination of the radial artery diameter in its distal and forearm parts before PCI could reduce the conversion rate.

**Key words:** distal radial access, percutaneous coronary intervention, acute coronary syndrome

**For citation:** Akhramovich RV, Semitko SP, Azarov AV, Analeev AI, Melnichenko IS, Chernysheva IE, Tretyakov AA, Ioseliani DG. Comparative analysis of the dorsopalmar (modified distal) and transradial access in primary percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(4):245–254. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-034.

Received 8 July 2022; revised 24 August 2022; accepted 3 October 2022; published online 19 October 2022

**Ruslan V. Akhramovich** – Physician, Department of Roentgen-Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0026-6998>

✉ Ul. Komintern 24, Mytitschi, Moscow Region, 141009, Russian Federation. Tel.: +7 (926) 433 49 56. E-mail: ruslann2908@rambler.ru

**Sergey P. Semitko** – MD, PhD, Professor, Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education; Director<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1268-5145>. E-mail: semitko@mail.ru

**Alexey V. Azarov** – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education<sup>2</sup>; Head of Department of Roentgen-Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7061-337X>. E-mail: azarov\_al@mail.ru

**Anton I. Analeev** – Head of Department of Roentgen-Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8500-5569>. E-mail: anton-analeev@yandex.ru

**Ilya S. Melnichenko** – Physician, Department of Roentgen-Endovascular Methods of Diagnosis and Treatment<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3081-7201>. E-mail: ilyamel5@gmail.com

**Irina E. Chernysheva** – MD, PhD, Deputy Director for Clinical Care<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9707-0691>. E-mail: avstreyh@yahoo.co

**Andrey A. Tretyakov** – MD, PhD, Chief Physician<sup>1</sup>. E-mail: mz\_mtsh\_gkb@mosreg.ru

**David G. Ioseliani** – MD, PhD, Professor, Member of Russ. Acad. Sci., Head of Chair of Interventional Cardioangiology, Institute of Professional Education<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6425-7428>. E-mail: davidgi@mail.ru

### Funding

The study was performed as a part of the thesis by R.V. Akhramovich "Comparative efficacy of the transradial and dorsopalmar access in percutaneous coronary interventions in patients with acute coronary syndrome".

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

### Authors' contributions

R.V. Akhramovich, the paper concept and design, data collection and analysis, patient management, text writing; S.P. Semitko, the paper concept and design, text editing; A.V. Azarov, text editing; A.I. Analeev, data collection and analysis, patient management; I.S. Melnichenko, data collection and analysis, patient management; I.E. Chernysheva, approval of the final version of the manuscript; A.A. Tretyakov, approval of the final version of the manuscript; D.G. Ioseliani, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

<sup>1</sup>Mytitschi City Clinical Hospital; ul. Komintern 24, Mytitschi, Moscow Region, 141009, Russian Federation

<sup>2</sup>Scientific and Practical Center for Interventional Cardioangiology of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; per. Sverchkov 5, Moscow, 101000, Russian Federation

<sup>3</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation



Оригинальная статья

# Биохимические, коронароангиографические и эхокардиографические показатели при нижнем остром инфаркте миокарда с поражением правого желудочка

Власова Е.В.<sup>1,2</sup> • Акрамова Э.Г.<sup>1,2,3</sup> • Шарафутдинов Б.М.<sup>1,3</sup> • Мирвалиев Р.С.<sup>1,2</sup>

**Власова Евгения Валерьевна** – врач ультразвуковой диагностики отделения ультразвуковой диагностики<sup>1</sup>; ассистент кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4254-6971>  
✉ 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1А, Российская Федерация. Тел.: +7 (917) 902 05 20.  
E-mail: kardioevgeniya@gmail.com

**Акрамова Эндже Гамировна** – д-р мед. наук, доцент, врач отделений ультразвуковой и функциональной диагностики<sup>1</sup>; профессор кафедры профилактической медицины Института фундаментальной медицины и биологии<sup>2</sup>; доцент кафедры ультразвуковой диагностики<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-7726>. E-mail: akendge@rambler.ru

**Шарафутдинов Булат Марсович** – канд. мед. наук, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения<sup>1</sup>; ассистент кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4149-118X>. E-mail: bulaty555@mail.ru

**Мирвалиев Ринат Сиреневич** – врач сердечно-сосудистой хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения<sup>1</sup>; ассистент кафедры морфологии и общей патологии Института фундаментальной медицины и биологии<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5243-130X>.  
E-mail: mirvalievrinat@yandex.ru

**Актуальность.** Вовлеченность миокарда правого желудочка (ПЖ) при нижнем остром инфаркте миокарда (ОИМ) повышает вероятность осложнений и летальность, определяя важность своевременного выявления данного варианта инфаркта.

**Цель** – оценить значимость функциональных, биохимических, коронароангиографических и ультразвуковых показателей у пациентов трудоспособного возраста при нижнем ОИМ для выявления поражения ПЖ до и после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

**Материал и методы.** В когортное проспективное исследование включен 141 пациент с нижним ОИМ с подъемом сегмента ST (26 женщин в возрасте до 60 лет и 115 мужчин в возрасте до 65 лет), экстренно госпитализированный в Медико-санитарную часть Казанского (Приволжского) федерального университета в 2019–2021 гг. Клинико-anamnestические, биохимические и эхокардиографические показатели пациентов были получены при поступлении и выписке из стационара. Эхокардиографию в двумерном режиме с использованием технологии спекл-трекинг проводили на 5–7-е сутки после ЧКВ. **Результаты** исследований представлены в виде медианы и 25%–75% квартилей (Me [Q1; Q3]).

**Результаты.** По электрокардиографическим признакам 41,8% (n=59) пациентов с нижним ОИМ вошли в группу с поражением ПЖ. Концентрации биомаркеров поражения миокарда между группами при поступлении не различались (p=0,31 и p=0,786 соответственно). Согласно коронароангиографии, инфаркт-связанной артерией была правая коронарная артерия в 100% (n=59) случаев при поражении ПЖ и в 67,1% (n=55, p<0,001) случаев без него. Поражение проксимального отдела в 2,7 раза чаще наблюдали при бивентрикулярном инфаркте, чем при изолированном нижнем (p=0,013). Во время ЧКВ вовлечение ПЖ значительно повышало вероятность осложнений (в 28 (47,5%) и 18 (22,0%) наблюдениях соответственно, p<0,001), прежде всего необходимости установки временного электрокардиостимулятора

(у 8 (13,6%) и 2 (2,4%) пациентов, p=0,027). По данным эхокардиографии худшие показатели глобальной и локальной сократимости обоих желудочков были в группе с вовлечением в нижний ОИМ ПЖ: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) снижалась с 55% [51; 57] до 52% [47; 56] (p=0,005); глобальная деформация ПЖ – с -15,2% [-18,5; -13,4] до -12,3% [-15,6; -10,6] (p<0,001); общее количество сегментов с нарушением локальной сократимости возрастало с 2 [1; 3] до 5 [3; 6] (p<0,001).

**Заключение.** Проведенное исследование подтверждает, что вовлеченность ПЖ в нижний ОИМ ЛЖ у людей трудоспособного возраста следует верифицировать по изменениям электрокардиографических, биохимических, коронароангиографических и ультразвуковых показателей. Для верификации поражения ПЖ решающее значение до проведения ЧКВ имела регистрация элевации сегмента ST в дополнительных правых грудных (V<sub>3</sub>R–V<sub>4</sub>R) электрокардиографических отведениях, после ЧКВ – визуализация нарушения локальной сократимости базальных и медиальных нижних сегментов ПЖ по двумерной эхокардиографии и снижения продольной деформации ПЖ по технологии спекл-трекинг.

**Ключевые слова:** нижний острый инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, реваскуляризация миокарда, эхокардиография, инфаркт миокарда правого желудочка, коронароангиография, хроническая окклюзия, продольная деформация

**Для цитирования:** Власова ЕВ, Акрамова ЭГ, Шарафутдинов БМ, Мирвалиев РС. Биохимические, коронароангиографические и эхокардиографические показатели при нижнем остром инфаркте миокарда с поражением правого желудочка. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):255–263. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-035.

Поступила 01.03.2022; доработана 05.10.2022; принята к публикации 14.10.2022; опубликована онлайн 14.10.2022

<sup>1</sup> Медико-санитарная часть ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420043, г. Казань, ул. Чехова, 1А, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18–1, Российская Федерация

<sup>3</sup> Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; 420012, г. Казань, ул. Бултерова, 36, Российская Федерация

**П**роблема выделения пациентов с повышенным риском неблагоприятных исходов крайне актуальна в отношении сердечно-сосудистых заболеваний, так как смертность населения от них, несмотря на предпринимаемые организационные и клинические усилия, остается стабильно высокой.

Активное внедрение чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) при остром инфаркте миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST способствует снижению осложнений и госпитальной летальности среди этого контингента. По данным многоцентрового регистра, среди 3661 случая ЧКВ в 54% целевым сосудом определили правую коронарную артерию (ПКА), которая кровоснабжает нижнюю стенку левого желудочка (ЛЖ) в 80% случаев [1, 2]. ПКА обеспечивает кровью  $\frac{1}{4}$ – $\frac{1}{3}$  ЛЖ и  $\frac{2}{3}$  правого желудочка (ПЖ), что объясняет принципиальную значимость для течения и исхода нижнего ОИМ состояния ПЖ, вовлеченность которого – доказанный предиктор неблагоприятного прогноза [3].

По электрокардиограмме (ЭКГ) у каждого второго (52,7%) обследованного с нижним инфарктом выявляют инфаркт ПЖ [4]. Нарушение коронарного кровотока по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) < 3 как минимум в одной ветви ПЖ (отношение шансов 4,07; 95% доверительный интервал 1,24–13,33;  $p = 0,02$ ) было независимым ангиографическим предиктором подъема сегмента ST  $\geq 1$  мм в  $V_4R$  [5]. Подъем сегмента ST в дополнительных правых грудных отведениях  $V_3R$ – $V_4R$ , отражающий поражение ПЖ, признан предиктором неблагоприятного исхода, высокого риска артериальной гипотензии в остром периоде инфаркта миокарда, риска аритмии и гемодинамически значимой синусовой брадикардии. Однако отсутствие ЭКГ-признаков поражения ПЖ не исключает его инфаркт [6].

Основной биохимический индикатор, рекомендованный для подтверждения или исключения повреждения миокарда, – тропонины I и T. Вместе с тем повышенные уровни тропонина выявляют не только при ОИМ, но и при других состояниях и у практически здоровых людей [6]. В качестве альтернативы тропонинам определяют креатининфосфокиназу. С учетом того, что со временем перечень обязательных лабораторных исследований обновляется, одни биомаркеры отходят на второй план и появляются новые, при диагностике и прогнозе ОИМ более эффективной считают ориентацию на комбинацию, нежели на отдельно взятый кардиоспецифический показатель.

Согласно действующим рекомендациям ведения пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST, эхокардиография, задерживающая экстренную коронарную ангиографию (КАГ) с возможным ЧКВ, необязательна [7]. После проведения ЧКВ эхокардиография – наиболее распространенный визуализирующий метод обследования, позволяющий выявить возможные осложнения инфаркта, качественно оценить региональную сократимость обоих желудочков и провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями сердца. Использование тканевого доплера и технологии спекл-трекинг объективизирует и количественно оценивает глобальную и локальную функции обоих желудочков сердца [6].

Цель – оценить значимость функциональных, биохимических, коронароангиографических и ультразвуковых показателей у пациентов трудоспособного возраста при нижнем ОИМ для выявления поражения ПЖ до и после ЧКВ.

## Материал и методы

В когортное проспективное исследование вошел 141 пациент (26 женщин и 115 мужчин) трудоспособного возраста с нижним ОИМ с подъемом сегмента ST, госпитализированный в Медико-санитарную часть Казанского (Приволжского) федерального университета в 2019–2021 гг. В анализ не включали людей с плохой ультразвуковой визуализацией сердца и мерцательной аритмией, мужчин старше 65 лет и женщин старше 60 лет.

Клинические, биохимические, ЭКГ-показатели исследовали при поступлении и при выписке. Селективную КАГ с первичным ЧКВ инфаркт-связанной артерии (ИСА) осуществляли на ангиографическом комплексе Artis Q (Siemens Medical System, Германия). Через 5–7 суток после ЧКВ перед выпиской проводили эхокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ и дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий.

ЭКГ регистрировали на электрокардиографе Cardiovit AT-102 (Schiller, Швейцария). Вовлеченность ПЖ диагностировали по подъему сегмента ST в  $V_3R$  и  $V_4R \geq 1$  мм. Пациенты с нижним ОИМ были разделены на две группы: у 59 (41,8%) отмечен инфаркт ПЖ, у 82 (58,2%) инфаркт ПЖ отсутствовал.

Высокочувствительный тропонин I, глюкозу венозной крови, креатининфосфокиназу, лактатдегидрогеназу, аспаратаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу, креатинин и лейкоциты определяли на иммунохемилюминесцентном автоматическом экспресс-анализаторе (PATHFAST,



LSI Medience Corporation, Япония), гематологическом (Micros ES60, Horiba ABX, Франция) и биохимическом с ISE блоком (Cobas Integra 400 plus, Roche Diagnostics, Швейцария) автоматизированных анализаторах.

По данным КАГ и ЧКВ определяли время от начала болевого синдрома до раскрытия баллона (время «симптом – баллон»), длительность процедуры ЧКВ, уровень поражения ИСА, степень вовлеченности коронарного русла (одно-, двух-, многососудистое поражение), тип кровоснабжения, количество установленных стентов, объем израсходованного контраста, осложнения при ЧКВ (реперфузионный синдром, массивный протяженный тромбоз коронарной артерии, появление пароксизмов нарушений ритма и проводимости, в том числе желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, требующих электроимпульсной терапии) [8]. Анализировали частоту тромбоаспираций и установки временного электрокардиостимулятора.

Эхокардиографию осуществляли на ультразвуковом сканере Epiq-7 (Philips, США). Рассчитывали глобальную систолическую функцию ЛЖ по методу Симпсона в двумерном режиме, продольную деформацию ЛЖ и ПЖ с применением технологии спекл-трекинг. Региональную функцию ЛЖ и ПЖ оценивали визуально в двумерном режиме с подсчетом количества сегментов с нарушением локальной сократимости по 17- и 9-сегментарным моделям соответственно. За норму приняты значения фракции выброса по Симпсону  $\geq 54\%$  у женщин,  $\geq 52\%$  у мужчин, деформации ЛЖ  $< -18\%$  и ПЖ  $< -23\%$  [9].

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру выполняли 3-канальным регистратором «Кардиотехника-07-3/12» с помощью программы анализа KTResult3 («Инкарт», Россия). Наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы делили на парные, групповые и пароксизмы тахикардии. Рассчитывали циркадный индекс, анализировали интервал QT и наличие атриовентрикулярной блокады.

Дуплексное сканирование экстракраниальных сосудов проводили на ультразвуковом сканере Affinity 70 (Philips, США). В двумерном режиме оценивали наличие атеросклеротических бляшек, толщину комплекса интима-медиа общей сонной артерии.

Нормальность распределения вариационных рядов проверяли с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Результаты представлены в виде медианы (Me) и квартилей [25 (Q1); 75 (Q3)], внутри которых находятся 50% наиболее

типичных (близких к центральному) значений. Статистическую значимость различий количественных показателей определяли с использованием критерия Манна – Уитни, качественных – хи-квадрата. На всех этапах анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости, за критическое значение которого принимали 0,05. Статистическая обработка проведена с применением статистического пакета AtteStat v12.0.5 (Россия).

Работа одобрена локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (протокол № 38 от 04.10.2022). Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие.

## Результаты

При поступлении у 59 (41,8%) пациентов с нижним ОИМ на ЭКГ регистрировали подъем сегмента ST в отведениях  $V_3R-V_4R$ . По данному признаку пациентов разделили на две группы: с вовлечением ПЖ и без такового.

В обеих группах преобладали курящие мужчины 50–65 лет (табл. 1). У подавляющего большинства пациентов в анамнезе отмечали сопутствующую патологию (гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), сахарный диабет и постинфарктный кардиосклероз): при поражении ПЖ – в 56 (94,9%) случаев, без поражения ПЖ – в 74 (90,2%).

В обеих группах при поступлении показатели тропонина, лейкоцитов, глюкозы и креатининфосфокиназы выходили за пределы референсного диапазона, но статистически значимые различия между группами наблюдали только по числу лейкоцитов и уровню глюкозы (табл. 2). При выписке независимо от вовлеченности ПЖ в нижний ОИМ концентрация лактатдегидрогеназы была выше, чем при поступлении, и превышала значения референсных величин.

У всех пациентов с нижним инфарктом с вовлечением ПЖ коронароангиография ИСА определила ПКА, тогда как в группе без инфаркта ПЖ наблюдали один из двух вариантов: ПКА ( $n = 55$ ; 67,1%) или огибающую артерию (ОА) ( $n = 27$ ; 32,9%) (табл. 3). При сочетании нижнего инфаркта ЛЖ и ПЖ доля больных с окклюзией проксимального отдела ПКА была значительней, чем при изолированном ОИМ. Различия между группами по показателю встречаемости медиального и дистального уровней поражения ПКА отсутствовали. Правый тип кровоснабжения был основным при нижнем инфаркте и чаще наблюдался при поражении ПЖ. Левый тип кровоснабжения

**Таблица 1.** Распространенность клинико-anamnestических характеристик среди пациентов с нижним острым инфарктом миокарда с поражением (+) и без поражения (-) правого желудочка, абс. (%)

Клинико-anamnestический признак	ПЖ+ 59 (41,8)	ПЖ- 82 (58,2)	Значение <i>p</i>
Пол			
мужчины	43 (72,9)	74 (90,2)	0,013
женщины	16 (27,1)	8 (12,2)	0,013
Возраст > 50 лет среди мужчин	35 (81,4)	55 (74,3)	0,399
Табакокурение	35 (59,3)	49 (59,8)	0,132
Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	3 (5,1)	11 (13,4)	0,171
Гипертоническая болезнь	46 (78,0)	64 (78,0)	0,154
Сахарный диабет	17 (28,8)	8 (9,8)	< 0,001
в том числе среди женщин	14 (87,5)	2 (25)	< 0,001
Хроническая обструктивная болезнь легких	20 (33,9)	17 (20,7)	0,045
в том числе среди мужчин	19 (44,2)	15 (20,3)	0,045
Постинфарктный кардиосклероз	10 (16,9)	10 (12,2)	0,211
Догоспитальный тромбоз	9 (15,3)	16 (19,5)	0,357

ПЖ – правый желудочек

встречался только в отсутствие инфаркта ПЖ. Значимые различия по частоте сбалансированного типа кровоснабжения между группами отсутствовали. Осложнения, сопровождающие ЧКВ, также чаще регистрировали среди пациентов с бивентрикулярным инфарктом.

У части пациентов, включенных в анализ, по результатам КАГ обнаружили врожденные особенности коронарного русла. У 8 (13,6%) пациентов с инфарктом ПЖ регистрировали мышечный мостик передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) со стенозом просвета в систолу 30–65% и у 1 пациента – артериальную фистулу от ветви медиального сегмента ПМЖА с дренированием в левое предсердие. В группе без инфаркта ПЖ мышечный мостик выявили у 1 (1,2%) пациента в отсутствие фистул. При изолированном нижнем ОИМ у 3 пациентов с острой окклюзией ОА наблюдали гипоплазию ПКА, у 1 при хронической окклюзии ПКА – гипоплазию диагональной ветви ПМЖА. В обеих группах обнаружили коронарные артерии малого диаметра (менее 2 мм): при поражении ПЖ – у 4 (6,8%) обследованных,

без вовлечения ПЖ – у 4 (4,9%). Различия заключались в том, что в случае инфаркта ПЖ при острой окклюзии ПКА артерией малого диаметра оказалась ОА.

Медиана времени от начала болевого синдрома до оперативного вмешательства, длительности операции, объема израсходованного контрастного вещества при КАГ и ЧКВ не имела статистически значимых различий между анализируемыми группами.

Эхокардиографическое обследование, проведенное перед выпиской, регистрировало сохранную фракцию выброса ЛЖ у всех пациентов. Использование технологии спекл-трекинг позволило выявить снижение глобальной продольной деформации обоих желудочков как у пациентов с вовлечением ПЖ, так и без него (табл. 4). Поражение ПЖ сопровождалось более выраженным снижением его глобальной деформации.

Карта-схема ЛЖ при острой окклюзии характеризовалась значительным снижением деформации в области кровоснабжения ИСА, тогда как при хронической окклюзии – равномерным умеренным снижением во всех сегментах ЛЖ.

В группе изолированного нижнего ОИМ доля больных без гипокинеза или акинеза ЛЖ была в 2,9 раза выше, чем в группе с бивентрикулярным ОИМ ( $p=0,04$ ). Количество сегментов с нарушением локальной функции ЛЖ было больше в группе с поражением ПЖ, чем в группе изолированного ОИМ ЛЖ. Величина WMSI (Wall Motion Score Index – индекс сократимости миокарда), оценивающего не только количество сегментов с нарушением локальной функции ЛЖ, но и степень дисфункции (гипокинез и акинез), при вовлеченности в инфаркт ПЖ была выше.

Визуальная оценка локальной сократимости ПЖ, проведенная по 9 сегментам (нижние, боковые и передние сегменты на базальном, медиальном и апикальном уровнях), выявила у 48 (81,4%) обследованных с инфарктом ПЖ гипокинез базального нижнего сегмента, в меньшем количестве случаев – медиального нижнего и базального бокового сегментов ПЖ.

В подгруппе с гипокинезом ПЖ регистрировали большее количество сегментов с гипокинезом или акинезом ЛЖ по сравнению с подгруппой без нарушения локальной сократимости ПЖ. Кроме того, в подгруппе с гипокинезом ПЖ медианы объема контраста, израсходованного во время КАГ+ЧКВ, и времени стентирования были значимо больше (170 мл, 30 мин), чем в отсутствие гипокинеза ПЖ (125 мл, 20 мин);  $p=0,04$ . Осложнения во время ЧКВ возникали только



**Таблица 2.** Медиана (Me) и квартили [Q1; Q3] лабораторных показателей в группах нижнего острого инфаркта миокарда при поступлении в стационар и при выписке с указанием их референсных значений

Лабораторный показатель	ПЖ+ (n = 59; 41,8%)	ПЖ- (n = 82; 58,2%)	Значение <i>p</i>	Референсное значение
<b>При поступлении</b>				
Тропонины, нг/мл	0,4 [0,1; 4,0]	0,5 [0,1; 2,4]	0,676	0–0,020
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	11,8 [10,2; 14,2]	10,8 [8,7; 13,3]	0,014	4–9
КФК, ед./л	201 [120; 537]	297 [117; 731]	0,757	5–200
АСТ, ед./л	39 [22; 100]	39 [25; 66]	0,786	8–30
АЛТ, ед./л	25 [19; 46]	25 [18; 40]	0,695	10–40
АСТ/АЛТ	1,35 [0,95; 2,9]	1,33 [0,94; 2,27]	0,757	≤ 1,33
ЛДГ, ед./л	238 [193; 436]	232 [188; 294]	0,31	135–250
Глюкоза, ммоль/л	9,1 [7,1; 13,0]	7,2 [6,2; 8,3]	< 0,001	3,8–6,1
Креатинин, мкмоль/л	82 [62; 97]	80 [72; 90]	0,544	45–110
<b>При выписке</b>				
Тропонины, нг/мл	–	–	–	0–0,020
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,5 [6,7; 9,5]	7,5 [6,8; 8,6]	0,124	4–9
КФК, ед./л	158 [85; 217]	133 [89; 191]	0,338	5–200
АСТ, ед./л	29 [22; 49]	30 [19; 46]	0,815	8–30
АЛТ, ед./л	29 [22; 39]	30 [23; 38]	0,906	10–40
АСТ/АЛТ	0,89 [0,68; 1,39]	1 [0,74; 1,38]	0,992	≤ 1,33
ЛДГ, ед./л	405 [311; 532]	297 [215; 396]	0,018	135–250
Глюкоза, ммоль/л	5,8 [5,2; 7]	5,6 [5; 6,1]	0,086	3,8–6,1
Креатинин, мкмоль/л	79 [67; 89]	80 [71; 94]	0,324	45–110

АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза, КФК – креатининфосфокиназа, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ПЖ – правый желудочек

в подгруппе с гипокинезом ПЖ – в 28 (58,3%) случаях.

Показатели холтеровского мониторинга между группами с инфарктом ПЖ и без такового при выписке не различались, за исключением встречаемости парных наджелудочковых экстрасистол – в 21 (35,6%) и 44 (53,7%) случаях соответственно ( $p = 0,04$ ).

Результат исследования брахиоцефальных артерий на предмет выявления каротидного атеросклероза не зависел от наличия или отсутствия

инфаркта ПЖ: медиана степени стеноза соответствовала 35 [25; 45] и 30 [25; 40]% ( $p = 0,5$ ), толщины комплекса интима-медиа – 1,0 [0,9; 1,1] и 1,0 [0,9; 1,0] мм ( $p = 0,8$ ).

## Обсуждение

Согласно «Четвертому универсальному определению инфаркта миокарда» (2018), данному международными экспертами, критерием ОИМ служит комплекс клинических, лабораторных и инструментальных признаков с доминирующей ролью отдельных биохимических и ультразвуковых показателей [6].

Общепризнано, что коморбидность приводит к нетипичному течению и разнообразию проявлений основной патологии и, как следствие, к трудностям диагностики. В настоящем исследовании у пациентов с нижним ОИМ наиболее часто наблюдали гипертоническую болезнь, сахарный диабет 2-го типа и ХОБЛ. Наличие в анамнезе у мужчин ХОБЛ, а у женщин сахарного диабета повышало вероятность расширения зоны поражения нижнего ОИМ ЛЖ на ПЖ, что приводило к 2,7-кратному росту частоты окклюзии проксимального сегмента ПКА; увеличению в 2,1 раза осложнений ЧКВ, в том числе до 5,7 раза – необходимости установки временного электрокардиостимулятора.

Статистически значимое повышение уровня лейкоцитов и глюкозы в группе с инфарктом ПЖ, вероятно, обусловлено значимо большим распространением коморбидной патологии (ХОБЛ, сахарный диабет), обострение которой может приводить к дестабилизации атеросклеротических бляшек.

Высокий уровень гликемии (> 7,52 ммоль/л) при поступлении в стационар – независимый предиктор госпитальной летальности, развития основных неблагоприятных кардиальных событий и феномена no-reflow (отсутствие или значительно сниженный кровоток в ранее ишемизированной зоне сердца) у пациентов с ОИМ с подъемом ST, подвергшихся ЧКВ [10].

Отсутствие различий в содержании тропонины и креатининфосфокиназы в крови, отражающих повреждение миокарда, между группами с вовлечением ПЖ и без него, на наш взгляд, связано с существенно меньшей зоной поражения (1–2 сегмента) и толщиной стенки ПЖ относительно аналогичных параметров ЛЖ.

При ОИМ нижней стенки ЛЖ поражение ПЖ наблюдают в 11,6–66% случаев в зависимости от используемого критерия и метода диагностики (ЭКГ, магнитно-резонансная томография,

**Таблица 3.** Коронароангиографическая характеристика пациентов в группах нижнего острого инфаркта миокарда с поражением (+) и без поражения (-) правого желудочка, абс. (%)

Коронароангиографический показатель	ПЖ+ 59 (41,8)	ПЖ- 82 (58,2)	Значение <i>p</i>
Инфаркт-связанная артерия ПКА	59 (100)	55 (67,1)	< 0,001
Поражение коронарных артерий			
однососудистое	15 (25,4)	28 (34,1)	0,355
двухсосудистое	17 (28,8)	26 (31,8)	0,145
трехсосудистое	27 (45,8)	28 (34,1)	0,222
Уровень окклюзии			
проксимальный сегмент ПКА	16 (27,1)	8 (9,8)	0,013
медиальный сегмент ПКА	32 (54,2)	33 (40,2)	0,140
дистальный сегмент ПКА	11 (18,7)	14 (17,1)	0,051
проксимальный сегмент ОА	–	5 (6,1)	–
медиальный сегмент ОА	–	15 (18,3)	–
дистальный сегмент ОА	–	7 (8,5)	–
Тип кровоснабжения			
правый	56 (94,9)	67 (81,7)	0,039
левый	–	7 (8,5)	–
сбалансированный	3 (5,1)	8 (9,8)	0,483
Осложнения при ЧКВ			
реперфузионный синдром	4 (6,8)	4 (4,5)	0,09
ВЭКС	8 (13,6)	2 (2,4)	0,027
Время до ЧКВ, Ме [Q1; Q3], мин	248 [180; 660]	338 [200; 540]	0,624
Длительность ЧКВ, Ме [Q1; Q3], мин	25 [20; 35]	25 [20; 30]	0,923
Объем контраста, Ме [Q1; Q3], мл	160 [120; 180]	153 [110; 210]	0,916

ВЭКС – временный электрокардиостимулятор, ОА – огибающая артерия, ПЖ – правый желудочек, ПКА – правая коронарная артерия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство

аутопсия) [2, 11]. Однако ЭКГ-симптом (подъем сегмента ST выше изолинии в правых грудных отведениях), характерный для инфаркта ПЖ, у половины пациентов пропадает через 10 часов от начала заболевания, а у остальных приходит в норму в течение 24–48 часов [12]. В настоящем исследовании анализировали данные пациентов, которым провели ЧКВ спустя 3–11 часов от начала ОИМ. Нельзя исключить, что у части пациентов,

включенных в группу изолированного нижнего ОИМ, перечисленные признаки не были своевременно зарегистрированы и исчезли к моменту госпитализации.

В нашем исследовании нижний ОИМ, осложненный инфарктом ПЖ со значительной зоной поражения, характеризовался яркой клинической картиной острой правожелудочковой недостаточности, проявляясь гипотонией, кардиогенным шоком, парадоксальным пульсом, нарушением ритма и проводимости, что отмечается и другими авторами [13]. При небольшой зоне инфаркта ПЖ признаки правожелудочковой недостаточности, как правило, отсутствовали. Тем не менее взаимосвязь клинической картины ОИМ с площадью поражения ПЖ до сих пор не ясна.

Согласно результатам КАГ при инфаркте ПЖ, сопровождающего нижний ОИМ ЛЖ, единственной ИСА остается ПКА, в отличие от изолированного нижнего ОИМ, когда ИСА выступают как ПКА, так и ОА. В нашей работе, как и у других исследователей, основной причиной инфаркта ПЖ оказалась окклюзия проксимальной части ПКА [2, 3, 5, 11]. Помимо проксимальной и медиальной окклюзии ПКА у 11 (18,7%) пациентов с инфарктом ПЖ наблюдали окклюзию ПКА на дистальном уровне. Более того, дистальную окклюзию ПКА отмечали у 10 (20,8%) пациентов со стойким сохраняющимся гипокинезом ПЖ по данным эхокардиографии.

В каждом отдельном клиническом случае определяется индивидуальная анатомия коронарного русла, сформированная вследствие врожденных и приобретенных факторов. Существуют разные мнения относительно мышечных мостиков и фистул коронарных артерий: одни считают их врожденной патологией, другие – особенностью строения коронарного русла, то есть нормой [14]. Результаты нашего исследования позволяют предположить увеличение риска поражения ПЖ при окклюзии ПКА в присутствии мышечного мостика или фистулы ПМЖА и при малом диаметре ОА.

Помимо врожденных особенностей коронарного русла для исхода ОИМ большое значение имеет состояние коллатерального кровотока. Выживаемость при сопутствующей хронической окклюзии коронарной артерии определяется состоянием коллатеральной сети: при хорошо развитой она составляет 74%, при плохо развитой – 63% ( $p=0,01$ ) [15]. По данным магнитно-резонансной томографии зона некроза ОИМ при хорошо развитой коллатеральной сети значительно меньше ( $17,1 \pm 10,1\%$  ЛЖ), чем при плохо развитой



**Таблица 4.** Медиана (Me) и квартили [Q1; Q3] ультразвуковых показателей глобальной и локальной сократимости левого и правого желудочков в группах нижнего острого инфаркта миокарда через неделю после чрескожного коронарного вмешательства

Показатель	ПЖ+ n=59 (41,8%)	ПЖ- n=82 (58,2%)	Значение p
Фракция выброса ЛЖ, %	52 [47; 56]	55 [51; 57]	0,005
Глобальная продольная деформация ЛЖ, %	-14,7 [-17,4; -12,4]	-15,3 [-17,0; -14,2]	0,131
Глобальная продольная деформация ПЖ, %	-12,3 [-15,6; -10,6]	-15,2 [-18,5; -13,4]	< 0,001
Общее количество сегментов с нарушением локальной сократимости обоих желудочков	5 [3; 6]	2 [1; 3]	< 0,001
WMSI ЛЖ	1,19 [1,125; 1,3]	1,125 [1; 1,19]	< 0,001

ЛЖ – левый желудочек, ПЖ – правый желудочек

(21,8 ± 10,5% ЛЖ); p = 0,003 [16]. У пациентов с ОИМ с подъемом сегмента ST при развитой коллатеральной сети на ЭКГ отсутствуют реципрокные изменения [17]. Независимыми предикторами развития реципрокных изменений на ЭКГ считают нижний инфаркт (p = 0,024) и ПКА в качестве ИСА (p = 0,034). Слабый коллатеральный кровоток обнаружен при локализации хронической окклюзии в ОА (отношение рисков 2,1) [15]. Нарушение углеводного обмена у лиц с ишемической болезнью сердца ассоциируется с худшим состоянием коллатерального кровотока (отношение шансов 0,96; p = 0,003) [18]. Визуализация микроциркуляторного русла и коронарного сосуда диаметром менее 1,5 мм недоступна при КАТ, поэтому выявление коллатерального русла не всегда возможно.

## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

### Участие авторов

Е.В. Власова – концепция и дизайн статьи, набор клинического материала, сбор и статистическая обработка данных, анализ

и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста; Э.Г. Акрамова – концепция и дизайн исследования, написание и редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи; Б.М. Шарафутдинов – набор клинического материала, анализ и интерпретация данных, написание и редактирование текста; Р.С. Мирвалиев – набор клинического материала, анализ и интерпретация данных, написание текста. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Заключение

Проведенное исследование подтверждает, что вовлеченность ПЖ в нижний ОИМ ЛЖ у людей трудоспособного возраста следует верифицировать по изменениям электрокардиографических, биохимических, коронароангиографических и ультразвуковых показателей. Для верификации поражения ПЖ решающее значение до проведения ЧКВ имела регистрация элевации сегмента ST в дополнительных правых грудных (V<sub>3</sub>R–V<sub>4</sub>R) отведениях ЭКГ, после ЧКВ – визуализация нарушения локальной сократимости базальных и медиальных нижних сегментов ПЖ по двумерной эхокардиографии и снижения продольной деформации ПЖ по технологии спекл-трекинг. ©

## Литература / References

- Xenogiannis I, Gkargkoula F, Karpaliotis D, Alaswad K, Jaffer FA, Yeh RW, Patel M, Mahmud E, Choi JW, Burke MN, Garcia S, Doing AH, Dattilo P, Toma C, Uretsky B, Kretyaninov O, Khelinskii D, Moses JW, Lembo NJ, Parikh M, Kirtane AJ, Ali ZA, Russo JJ, Hakemi E, Hall AB, Nikolakopoulos I, Vemmou E, Karatasakis A, Danek B, Rangan BV, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES. Temporal Trends in Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Interventions: Insights From the PROGRESS-CTO Registry. *J Invasive Cardiol.* 2020;32(4):153–160.



2. Hattab FE, Radi FZ, Hara L, Hafidi EM, Zarzur J, Cherti M. Infarctus du myocarde inférieure: première série marocaine, à propos de 103 cas [Inferior myocardial infarction: first Moroccan study of 103 cases]. *Pan Afr Med J.* 2019;33:74. French. doi: 10.11604/pamj.2019.33.74.16047.
3. Santangelo S, Fabris E, Stolfo D, Merlo M, Vitrella G, Rakar S, Barbati G, Falco L, Lardieri G, Perkan A, Sinagra G. Right Ventricular Dysfunction in Right Coronary Artery Infarction: A Primary PCI Registry Analysis. *Cardiovasc Revasc Med.* 2020;21(2):189–194. doi: 10.1016/j.carrev.2019.04.022.
4. Klein HO, Tordjman T, Ninio R, Sareli P, Oren V, Lang R, Gefen J, Pazner C, Di Segni E, David D, Kaplinsky E. The early recognition of right ventricular infarction: diagnostic accuracy of the electrocardiographic V4R lead. *Circulation.* 1983;67(3):558–565. doi: 10.1161/01.cir.67.3.558.
5. Tomala M, Miszalski-Jamka T, Zajdel W, Nawrotek B, Mazur W, Kereiakes DJ, Zmudka K. Angiographic result of index PCI determines the presence of right ventricular infarction in patients with acute inferior myocardial infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2015;31(8):1591–1601. doi: 10.1007/s10554-015-0717-8.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018;138(20):e618–e651. doi: 10.1161/CIR.0000000000000617.
7. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevanos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kasrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
8. Lawton JS, Tamis-Holland JE, Bangalore S, Bates ER, Beckie TM, Bischoff JM, Bittl JA, Cohen MG, DiMaio JM, Don CW, Fremes SE, Gaudino MF, Goldberger ZD, Grant MC, Jassal JB, Kurlansky PA, Mehran R, Metkus TS Jr, Nnacheta LC, Rao SV, Sellke FW, Sharma G, Yong CM, Zwischenberger BA. 2021 ACC/AHA/SCAI Guideline for Coronary Artery Revascularization: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2022;145(3):e4–e17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001039.
9. Badano LP, Kolias TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, D'Hooge J, Donal E, Fraser AG, Marwick T, Mertens L, Popescu BA, Sengupta PP, Lancellotti P, Thomas JD, Voigt JU; Industry representatives; Reviewers: This document was reviewed by members of the 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: a consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(6):591–600. doi: 10.1093/ehjci/jeu042.
10. Бессонов ИС, Кузнецов ВА, Зырянов ИП, Сапожников СС, Потолинская ЮВ. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиология.* 2019;59(35):16–22. doi: 10.18087/cardio.2520. [Bessonov IS, Kuznetsov VA, Ziry-anov IP, Sapozhnikov SS, Potolinskaya YuV. [Impact of Diabetes Mellitus and blood glucose levels on the results of treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions]. *Kardiologiya [Cardiology].* 2019;59(35):16–22. Russian. doi: 10.18087/cardio.2520.]
11. Andersen HR, Falk E, Nielsen D. Right ventricular infarction: frequency, size and topography in coronary heart disease: a prospective study comprising 107 consecutive autopsies from a coronary care unit. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10(6):1223–1232. doi: 10.1016/s0735-1097(87)80122-5.
12. Стукалова ОВ, Меладзе НВ, Буторова ЕА, Певзнер ДВ, Терновой СК. МР-томография сердца у пациента с изолированным инфарктом правого желудочка. *Российский электронный журнал лучевой диагностики.* 2018;8(3):268–272. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-3-268-272. [Stukalova OV, Meladze NV, Butorova EA, Pevzner DV, Ternovoy SK. [Cardiac MRI in patient with isolated myocardial infarction of the right ventricle]. *Russian Electronic Journal of Radiology.* 2018;8(3):268–272. Russian. doi: 10.21569/2222-7415-2018-8-3-268-272.]
13. Староверов ИИ, Шахнович РМ, Гиляров МЮ, Комаров АЛ, Константинова ЕВ, Панченко ЕП, Явелов ИС. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST (ОКПСТ). *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;(1):4–77. doi: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77. [Staroverov II, Shakhnovich RM, Gilyarov MYu, Komarov AL, Konstantinova EV, Panchenko EP, Yavelov IS. [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of acute coronary syndrome with ST segment elevation (STEMI)]. *Eurasian Heart Journal.* 2020;(1):4–77. Russian. doi: 10.38109/2225-1685-2020-1-4-77.]
14. Xu T, You W, Wu Z, Meng P, Ye F, Wu X, Chen S. Retrospective analysis of OCT on MB characteristics and 1-year follow-up of the ISR incidence after the DES implantation in patients with MB. *Sci Rep.* 2022;12(1):534. doi: 10.1038/s41598-021-04579-9.
15. Elias J, Hoebens LPC, van Dongen IM, Claessen BEPM, Henriques JPS. Impact of Collateral Circulation on Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention With a Concomitant Chronic Total Occlusion. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017;10(9):906–914. doi: 10.1016/j.jcin.2017.01.026.
16. Kim EK, Choi JH, Song YB, Hahn JY, Chang SA, Park SJ, Lee SC, Choi SH, Choe YH, Park SW, Gwon HC. A protective role of early collateral blood flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Am Heart J.* 2016;171(1):56–63. doi: 10.1016/j.ahj.2015.10.016.
17. Radwan HI, Ahmed AAE, Ammar AS, Roshdy HS. Relation of collateral circulation with reciprocal changes in patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2020;60:36–43. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2020.03.011.
18. Старостин ИВ, Талицкий КА, Булкина ОС, Самко АН, Карпов ЮА. Нарушения углеводного обмена и коллатеральный кровоток в миокарде у больных хронической ишемической болезнью сердца. Сахарный диабет. 2015;18(2):61–68. doi: 10.14341/DM2015261-68. [Starostin IV, Talitskiy KA, Bulkina OS, Samko AN, Karpov YuA. [Carbohydrate metabolism disorders and coronary collateral circulation in patients with chronic coronary artery disease]. *Diabetes Mellitus.* 2015;18(2):61–68. doi: 10.14341/DM2015261-68.]
19. Российское кардиологическое общество, Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4103. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103. [Russian Society of Cardiology, Russian Association of Cardiovascular Surgeons. [2020 Clinical practice guidelines for Acute ST-segment elevation myocardial infarction]. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4103. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4103.]



## Biochemical, coronary angiographic and echocardiographic parameters in inferior acute myocardial infarction with right ventricle injury

E.V. Vlasova<sup>1,2</sup> • E.G. Akramova<sup>1,2,3</sup> • B.M. Sharafutdinov<sup>1,3</sup> • R.S. Mirvaliev<sup>1,2</sup>

**Background:** The involvement of the right ventricular (RV) myocardium in inferior acute myocardial infarction (AMI) increases the risk of complication and death rates, which makes it important to timely identify this type of myocardial infarction.

**Aim:** To assess the value of functional, biochemical, coronary angiographic and ultrasound parameters in the patients in their productive age with inferior AMI, in order to identify the RV injury before and after percutaneous coronary intervention (PCI).

**Materials and methods:** This cohort prospective study included 141 patients with inferior AMI and ST elevation (26 women aged up to 60 years and 115 men aged up to 65 years), admitted to the emergency of the Medical Unit of Kazan (Volga region) Federal University from 2019 to 2021. The patients past history, clinical, biochemical and ultrasound data were obtained on admission and at discharge from the hospital. The two-dimensional speckle tracking echocardiography was performed at days 5 to 7 after PCI. The results are given as median values and 25% and 75% quartiles (Me [Q1; Q3]).

**Results:** According to electrocardiographic signs, 41.8% (n=59) patients with inferior AMI comprised the group with the RV injury. There were no differences in the myocardial injury biomarker levels between the groups on admission (p=0.31 and p=0.786, respectively). The coronary angiography showed that the index artery was the right coronary artery in 100% (n=59) cases with the RV injury and in 67.1% (n=55, p<0.001) of the cases without the RV injury. Proximal involvement was 2.7 more common in biventricular infarction, than in the isolated inferior one (p=0.013). During PCI, the RV involvement significantly increased the risk of complications (in 28 (47.5%) and 18 (22.0%) of the cases, respectively, p<0.001), among them

being the need in a temporary pacemaker placement (8 (13.6%) and 2 (2.4%) patients, p=0.027). Echocardiography showed worse parameters of global and local contractility of both ventricles in the group with the RV involvement in the inferior AMI. The left ventricular (LV) ejection fraction decreased from 55% [51; 57] to 52% [47; 56] (p=0.005); global RV deformity from -15.2% [-18.5; -13.4] to -12.3% [-15.6; -10.6] (p<0.001); total number of segments with local contractility abnormalities increased from 2 [1; 3] to 5 [3; 6] (p<0.001).

**Conclusion:** The study has confirmed that the involvement of RV into inferior LV AMI in the patients of productive age should be verified by abnormalities of electrocardiographic, biochemical, coronary angiographic and ultrasound parameters. To document the RV injury before PCI, ST elevation in additional right chest leads (V<sub>3</sub>R–V<sub>4</sub>R) was most informative, whereas after PCI, it was the finding of abnormal local contractility of basal and medial inferior RV segments by two-dimensional echocardiography and decreased longitudinal RV deformation by speckle tracking.

**Key words:** inferior acute myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, myocardial revascularization, echocardiography, right ventricular myocardial infarction, coronary angiography, chronic total occlusion, longitudinal strain

**For citation:** Vlasova EV, Akramova EG, Sharafutdinov BM, Mirvaliev RS. Biochemical, coronary angiographic and echocardiographic parameters in inferior acute myocardial infarction with right ventricle injury. Almanac of Clinical Medicine. 2022;50(4):255–263. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-035.

Received 1 March 2022; revised 5 October 2022; accepted 11 October 2022; published online 14 October 2022

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

E.V. Vlasova, the paper concept and design, clinical data collection, data collection and statistical analysis, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; E.G. Akramova, the study concept and design, text writing and editing, approval of the final version of the manuscript; B.M. Sharafutdinov, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing and editing; R.S. Mirvaliev, clinical data collection, analysis and interpretation of the results, text writing. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Evgeniia V. Vlasova** – Ultrasound Specialist, Department of Ultrasonic Diagnostics<sup>1</sup>; Assistant Professor, Chair of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4254-6971>

✉ Ul. Chekhova 1A, Kazan, 420043, Russian Federation. Tel.: +7 (917) 902 05 20. E-mail: kardioevgeniya@gmail.com

**Endge G. Akramova** – MD, PhD, Associate Professor, Physician, Departments of Ultrasound and Functional Diagnostics<sup>1</sup>; Professor, Chair of Preventive Medicine, Institute of Fundamental Medicine and Biology<sup>2</sup>; Associate Professor, Chair of Ultrasonic Diagnostics<sup>3</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-7726>.

E-mail: akendge@rambler.ru

**Bulat M. Sharafutdinov** – MD, PhD, Head of Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment<sup>1</sup>; Assistant Professor, Chair of Cardiology, Roentgen-Endovascular and Cardiovascular Surgery<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4149-118X>. E-mail: bulaty555@mail.ru

**Rinat S. Mirvaliev** – Cardiovascular Surgeon, Department of X-ray Surgical Methods of Diagnostics and Treatment<sup>1</sup>; Assistant Professor, Chair of Morphology and General Pathology, Institute of Fundamental Medicine and Biology<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5243-130X>. E-mail: mirvalievrinat@yandex.ru

<sup>1</sup> Medical Unit of Kazan (Volga region) Federal University; ul. Chekhova 1A, Kazan, 420043, Russian Federation

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

<sup>3</sup> Kazan State Medical Academy – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; ul. Butlerova 36, Kazan, 420012, Russian Federation



Обзор

# Модифицируемые факторы питания при гиперурикемии и подагре

Георгинова О.А.<sup>1</sup> • Асташкевич П.Н.<sup>1</sup> • Краснова Т.Н.<sup>1</sup>

**Георгинова Ольга Анатольевна** – канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; врач-терапевт, врач-ревматолог отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>  
✉ 119192, г. Москва, Ломоносовский пр-т, 27–1, Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 932 88 13. E-mail: [olga.georginova@gmail.com](mailto:olga.georginova@gmail.com)

**Асташкевич Полина Николаевна** – студентка 5-го курса факультета фундаментальной медицины<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-0386>. E-mail: [mrsolly11@gmail.com](mailto:mrsolly11@gmail.com)

**Краснова Татьяна Николаевна** – канд. мед. наук, доцент, заведующая кафедрой внутренних болезней факультета фундаментальной медицины; вед. науч. сотр. отдела внутренних болезней Медицинского научно-образовательного центра<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>. E-mail: [krasnovamgu@yandex.ru](mailto:krasnovamgu@yandex.ru)

Мочевая кислота – независимый фактор риска социально значимых болезней, таких как хроническая сердечная недостаточность и хроническая болезнь почек. В обзоре обобщены современные данные о вкладе питания как предположительного модифицируемого фактора в развитие гиперурикемии и подагры. Описаны биохимические механизмы, лежащие в основе гиперурикемии. Представлены данные о влиянии избыточного потребления фруктозы, пуринов, различных типов алкогольных напитков на риск возникновения подагры. Продемонстрировано положительное влияние добавок витамина С, кофе, вишневого сока, отдельных химических элементов (магний, цинк, медь) на концентрацию мочевой кислоты. Показан вклад употребления молочных продуктов с низким содержанием жира, полифенолов, пищевых волокон, омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в частоту развития гиперурикемии. Приведенные в обзоре сведения могут быть использованы в клинической практике при составлении индивидуального рациона питания с целью нормализации

уровня мочевой кислоты, что позволит минимизировать назначение препаратов, влияющих на синтез мочевой кислоты, и замедлить прогрессирование хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, диета, фруктоза, пурины, вишня, витамин С, алкоголь, кофе, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, пищевые волокна, магний, цинк, медь, молочные продукты

**Для цитирования:** Георгинова ОА, Асташкевич ПН, Краснова ТН. Модифицируемые факторы питания при гиперурикемии и подагре. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):264–273. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-028.

Поступила 21.07.2022; доработана 19.08.2022; принята к публикации 05.09.2022; опубликована онлайн 14.09.2022

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, г. Москва, Ленинские горы, 1, Российская Федерация

Гиперурикемией (ГУ) называют повышенный уровень мочевой кислоты (МК) в крови. Согласно последним эпидемиологическим данным, распространенность этого состояния среди взрослого населения постепенно увеличивается, варьируя в Европе и Америке от 0,68 до 3,9%, а в некоторых частях Китая – от 6,4 до 21,04% [1]. ГУ повышает риск развития подагры, хронической болезни почек, сердечно-сосудистых осложнений, ожирения и сахарного диабета 2-го типа [2, 3]. Будучи конечным продуктом пуринового обмена, МК вырабатывается в печени и выводится через почки и кишечник. У большинства млекопитающих она окисляется до растворимого в воде аллантаина под действием оксидазы МК. У человека данный фермент отсутствует, следовательно, МК в аллантаин преобразоваться не может [4]. Чрезмерная продукция

или пониженная экскреция МК увеличивают концентрацию уратов в сыворотке. Около трети ежедневной пуриновой нагрузки человека приходится на потребляемую пищу, две трети генерируются эндогенно [5]. Соответственно, на концентрацию МК в сыворотке могут влиять как модифицируемые, так и немодифицируемые факторы. Выявление поддающихся изменению факторов питания при ГУ или подагре – важный шаг в профилактике и лечении этих состояний. Ранее проведенные исследования показали, что продукты, богатые пуринами (мясо, морепродукты), и алкоголь могут играть ключевую роль в развитии ГУ [6]. Употребление молочных продуктов и пищевых источников витамина С было связано с низким риском развития данного состояния [7].

В настоящем обзоре мы обобщили имеющиеся на данный момент сведения о влиянии



различных продуктов на уровень МК. Поиск литературы осуществлялся по ключевым словам “uric acid” (мочевая кислота), “hyperuricemia” (гиперурикемия), “gout” (подагра), “fructose” (фруктоза), “purines” (пурины), “vitamin C” (витамин С), “fruit components” (состав фруктов), “alcohol” (алкоголь), “coffee” (кофе), “dairy produce” (молочные продукты) в базе данных PubMed и в списках литературы оригинальных обзоров и статей. Временной диапазон поиска ограничен не был. Рассматривались только полнотекстовые публикации на английском языке.

### Фруктоза (употребление сахара, сладких безалкогольных напитков, фруктовых соков)

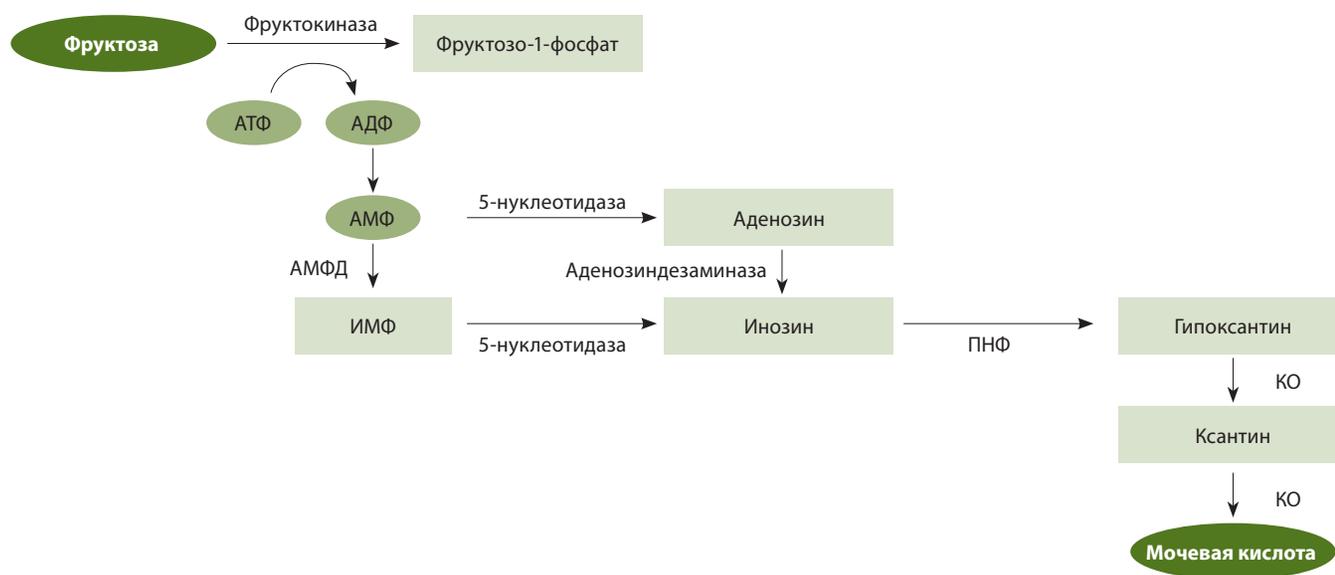
Фруктоза – один из наиболее известных заменителей сахара, ее добавляют в газированные напитки, соки, десерты, конфеты, печенье, джемы, конфитюры, мармелад и желе. Этот углевод содержится в меде, плодах фруктов и ягод; именно из этого сырья фруктозу получают в промышленном количестве [7]. Систематический обзор и метаанализ, основанный на пяти поперечных исследованиях, выявил существенную корреляцию между потреблением сахаросодержащих напитков и повышением уровня МК в крови [8]. Другой систематический обзор трех проспективных когортных исследований (154 289 участников) показал неблагоприятную связь приема сахаросодержащих напитков и фруктового сока

с риском подагры (фруктовый сок: относительный риск (ОР) 1,77, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20–2,61; сахаросодержащие напитки: ОР 2,08, 95% ДИ 1,40–3,08), тогда как с потреблением фруктов никакой корреляции установлено не было (ОР 0,85, 95% ДИ 0,63–1,14) [9].

Фрукты имеют большое значение в здоровом питании. Они содержат фруктозу и небольшое количество пуринов, а продуктом их метаболизма является МК [10]. Следовательно, теоретически употребление фруктов должно увеличивать концентрацию МК в сыворотке крови. F. Zou и соавт. считают, что прием фруктов пациентами с ГУ безопасен и необходим для уменьшения концентрации МК. Механизм их уратснижающего действия связан с компенсацией отрицательного влияния фруктозы и пуринов входящими в состав фруктов полифенолами, витамином С, пищевыми волокнами и минералами. Наиболее полезно для снижения уровня МК употребление персиков, груш, яблок, лимонов, апельсинов и клубники [11].

Механизм влияния фруктозы на концентрацию мочевой кислоты

Фруктоза всасывается в клетки кишечника с помощью транспортера глюкозы 5 (GLUT5) через щеточную кайму тонкой кишки и транспортируется из клеток кишечника в системный кровоток транспортером глюкозы 2 (GLUT2), расположенным на базолатеральной мембране (рис. 1).



**Рис. 1.** Механизм продукции мочевой кислоты, индуцированной фруктозой (модифицировано из [11]); АДФ – аденозиндифосфат, АМФ – аденозинмонофосфат, АМФД – аденозинмонофосфат-дезаминаза, АТФ – аденозинтрифосфат, ИМФ – инозинмонофосфат, КО – ксантиноксидаза, ПНФ – пуриновая нуклеозидфосфорилаза

Печень – основное место метаболизма фруктозы, поступившей в кровеносную систему. Более 50% поступившей фруктозы участвует в образовании МК (см. рис. 1). Кроме того, фруктоза стимулирует синтез МК из предшественников аминокислот, таких как глицин. Длительный прием фруктозы может подавлять выведение МК почками и подвздошной кишкой, повышая концентрацию уратов в сыворотке [10].

## Вишня

Согласно последним данным, употребление вишни значительно улучшает состояние людей, подверженных ГУ и подагре. Систематический обзор шести исследований выявил положительную корреляцию между потреблением вишневого сока и снижением концентрации МК в сыворотке крови [12].

Механизм влияния вишни на уровень МК связывают с ее противовоспалительными свойствами. Ключевые ферменты, участвующие в воспалении (например, циклооксигеназа 1 и 2), ингибируются антоцианином, входящим в состав экстракта вишни, снижающим уровень различных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-17) в пораженных суставах. Предполагается, что вишня может уменьшать образование провоспалительных веществ – оксида азота, С-реактивного белка, циркулирующих Т-клеток, цитокина RANTES [13], тем самым снижая выраженность признаков подагрического артрита.

## Пурины (мясо животных и рыбы, печень, молоко)

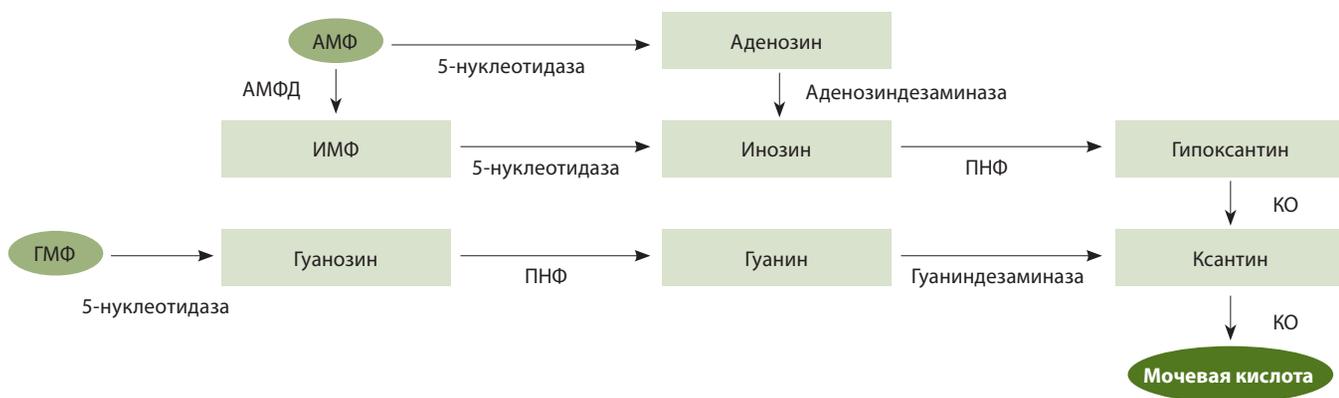
МК является конечным продуктом метаболизма пуринов. Большая часть – 70% – пуринов

образуется в результате эндогенного метаболизма, а остальные 30% поступают с пищей [14].

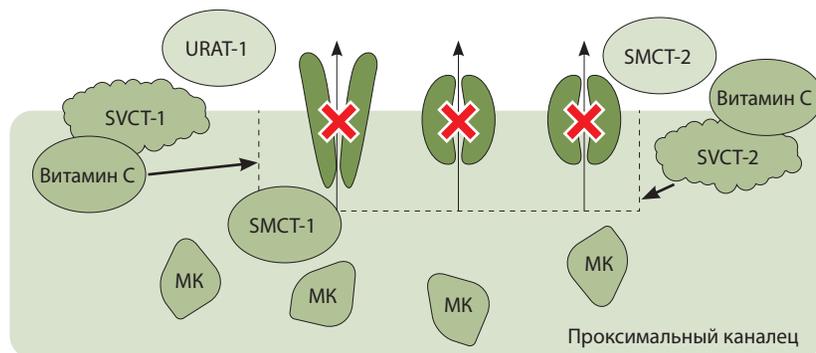
К. Kaneko и соавт. определили общее содержание пуринов и четырех отдельных пуриновых оснований в 270 продуктах питания, рассчитали отношение аденина, гуанина или гипоксантина к общему количеству пуринов в этих продуктах [15]. Выяснилось, что в отношении нутритивной терапии ГУ необходимо учитывать два важных момента. Первый – общее количество пуринов в пище, второй – конкретные типы включенных в них пуриновых оснований. Употребление продуктов, содержащих более 200 мг/100 г пуринов, особенно с высоким содержанием гипоксантина, сопровождается высоким риском развития ГУ. В эту группу входит мясо животных и рыбы. Поскольку печень и молоко также содержат большое количество пуринов, чрезмерное употребление этих продуктов нежелательно, даже если пурины в основном состоят из аденина и гуанина. Настоятельно рекомендуется активное потребление продуктов с низким содержанием пуринов (50 мг/100 г): молочных продуктов, злаков, бобов, овощей, грибов и соевых продуктов [15]. Механизм метаболизма пуринов до мочевой кислоты отображен на рис. 2.

## Витамин С

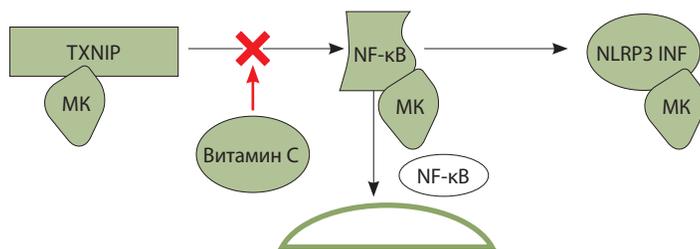
Наиболее важными в поддержании гомеостаза признаны антиоксидантная и кофакторная функции витамина С. Плазма без аскорбата чрезвычайно уязвима к окислительному стрессу и подвержена перекисному повреждению липидов. Неспособность эндогенного продуцирования витамина С у людей в результате эволюционных



**Рис. 2.** Механизм продукции мочевой кислоты в процессе метаболизма пуринов (модифицировано из [11]); АМФ – аденозинмонофосфат, АМФД – аденозинмонофосфат-дезаминаза, ГМФ – гуанозинмонофосфат, ИМФ – инозинмонофосфат, КО – ксантинооксидаза, ПНФ – пуриновая нуклеозидфосфорилаза



**Рис. 3.** Роль витамина С в транспорте мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах (модифицировано из [19]); SMCT-1/SMCT-2 (sodium-coupled monocarboxylate transporters) – натрий-связанный монокарбоксилатный транспортер 1-го и 2-го типа, SVCT-1/SVCT-2 (sodium-ascorbate co-transporters) – котранспортер аскорбата натрия 1-го и 2-го типа, URAT-1 (urate transporter-1) – уратный анионообменник, МК – мочевая кислота



**Рис. 4.** Роль витамина С в регуляции воспалительного процесса (модифицировано из [19]); NF-κB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – ядерный фактор κB, NLRP3 INF (NLR family, pyrin domain containing 3 inflammasome) – NLRP3-инфламмосома, TXNIP (thioredoxin-interacting protein) – тиоредоксин-взаимодействующий белок, МК – мочевая кислота

мутаций в гене L-гулонолактонооксидазы приводит к необходимости экзогенных добавок. Несмотря на пагубное влияние ГУ на многие системы организма, МК обладает высокими антиоксидантными свойствами. Некоторые исследования предполагают, что потеря активности гена уриказы у людей могла быть эволюционной адаптацией, которая противодействует дефициту витамина С за счет повышения уровня МК в сыворотке [16].

В большом рандомизированном исследовании С.Ж. Kobylecki и соавт. с участием 106 147 здоровых людей подтверждена связь высокого уровня витамина С в плазме и низкого уровня уратов в плазме, при этом причинно-следственной генетической связи данной корреляции обнаружено не было. Вариант гена *SLC23A1*, способствующий пожизненному высокому уровню витамина С в плазме, не был связан с уровнями уратов в плазме или с риском ГУ [17]. В метаанализе 13 рандомизированных клинических исследований

с общим числом 556 участников, получавших витамин С в средней дозе 500 мг/сут в течение 30 дней, было установлено: добавление витамина С снижает концентрацию МК в сыворотке на  $-0,35$  мг/дл ( $p=0,032$ ) [18].

В настоящее время известно три механизма действия витамина С, при помощи которых реализуется его влияние на концентрацию МК в сыворотке. Первый – подавление реабсорбции МК в почках (рис. 3). Молекулярный механизм включает участие уратного анионообменника URAT-1 (кодируемого *SLC22A12*, ответственным за 50% реабсорбции) и двух натрий-зависимых анионных котранспортеров семейства генов *SLC5* (*SLC5A8/SMCT1*, *SLC5A12/SMCT2*) в проксимальных канальцах [20]. Второй механизм – увеличение скорости клубочковой фильтрации за счет уменьшения ишемии микрососудов клубочков и расширения афферентных артериол [21]. Третий механизм – уменьшение повреждения клеток свободными радикалами (антиоксидантная функция витамина С), что приводит к снижению выработки МК [18].

Изучение патогенетического механизма воспаления, вызванного МК, проиллюстрировало роль тиоредоксин-взаимодействующего белка (TXNIP) в передаче сигналов ядерного фактора-κB (NF-κB) и его взаимодействия с NOD-подобным рецепторным белком 3 (NLRP3), приводящего к активации инфламмосомы NLRP3. Белок TXNIP и воспаление, вызванное уратами, могут успешно подавляться витамином С в качестве антиоксиданта [22] (рис. 4).

## Молочные продукты

Молочные продукты, особенно молоко с низким содержанием жира, характеризуются защитным действием от повышения уровня МК [23].

Большое 12-летнее проспективное исследование с участием более 47 000 мужчин показало, что заболеваемость подагрой снижалась с увеличением потребления молочных продуктов. ОР, рассчитанный методом множественной регрессии, среди мужчин, выпивающих 2 или более стаканов (240 мл) обезжиренного молока в день, составлял 0,54 (95% ДИ 0,40–0,73) по сравнению с мужчинами, употребляющими менее 1 стакана обезжиренного молока в месяц. Потребление жирных молочных продуктов не влияло на риск подагры (ОР 0,99) [24]. Аналогичный анализ данных 92 224 женщин, наблюдаемых в течение 24 лет в рамках исследования здоровья медсестер, показал сильную обратную связь между потреблением молочных продуктов, особенно



с низким содержанием жира, и заболеваемостью подагрой [25]. Так, ОР, рассчитанный методом многофакторного анализа, в случае дополнительной ежедневной порции составлял 0,84 (95% ДИ 0,75–0,94) для общего потребления молочных продуктов, 0,80 (95% ДИ 0,69–0,93) для потребления обезжиренных молочных продуктов и всего 0,95 (95% ДИ 0,83–1,10) – для продуктов с высоким содержанием жира [24]. Эти данные подчеркивают необходимость дальнейшего изучения входящих в состав молока компонентов, имеющих защитное действие от повышения уровня МК, а также механизмов этого эффекта.

Еще в 1995 г. было показано, что употребление молочных белков (казеина и лактальбумина) снижает уровень МК в сыворотке у здоровых людей вследствие урикозурического эффекта этих белков [26]. В экспериментальных моделях острой подагры установлено, что некоторые молочные фракции, особенно гликомакропептид и экстракт молочного жира G600, обладают противовоспалительными свойствами. Предположительно, эти свойства могут способствовать снижению риска подагры за счет ингибирования воспалительной реакции на кристаллы мононатриевой соли МК в суставах [27].

Поскольку молочные продукты – основной источник кальция, была высказана гипотеза о его возможной роли в снижении уровня уратов. Однако в 2-летнем рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании у 323 здоровых мужчин прием добавок цитрата кальция не привел к разнице в концентрациях уратов в сыворотке через 3 или 24 месяца [28]. Таким образом, снижение уровня МК благодаря употреблению обезжиренных молочных продуктов не связано с кальцием.

## Алкоголь

Употребление алкоголя с древних времен считают важным фактором риска возникновения подагры. Несмотря на это, данные о связи конкретных типов алкоголя с ГУ неоднозначны.

Проспективное исследование 47 150 мужчин без диагноза подагры в анамнезе показало, что употребление алкоголя напрямую связано с повышенным риском подагры, существенно варьирующим от типа алкогольного напитка [29]. Так, наибольший риск по сравнению с другими спиртными напитками представляет пиво, а умеренное употребление вина риск подагры не увеличивает. Употребление стандартной порции пива (355 мл в день) увеличивало риск подагры более чем вдвое по сравнению с порцией крепких спиртных

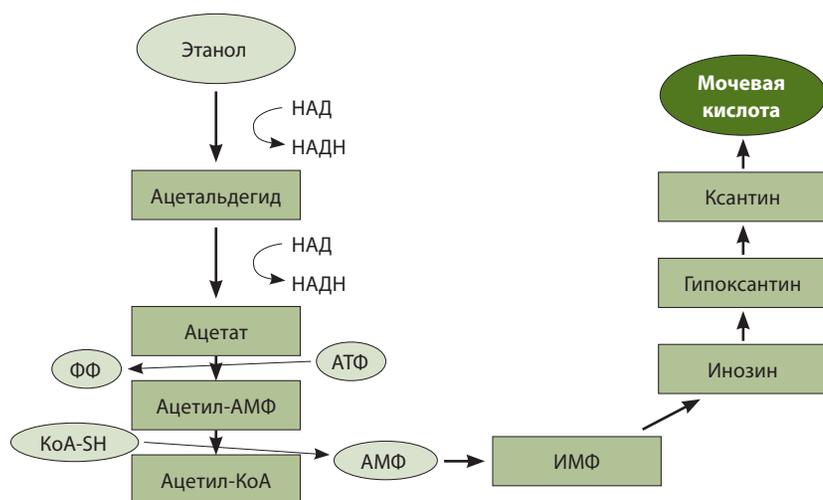
напитков (44 мл в день) – 49 и 15% соответственно; содержание алкоголя в порции пива было несколько меньше, чем в крепких спиртных напитках (12,8 против 14,0 г). Употребление 2 и более стаканов вина в день не было связано с повышенным риском развития подагры (содержание алкоголя 11,0 г), причина полученного результата осталась неясной [29]. Авторы исследования связывали полученный результат с ведением респондентами, употребляющими вино, более здорового образа жизни (преобладание в рационе питания растительных продуктов, употребление более здоровой пищи) по сравнению с пациентами, выпивающими пиво или крепкие спиртные напитки. Результаты исследования говорят о важном и неравнозначном влиянии безалкогольных компонентов, входящих в состав обсуждаемых алкогольных напитков, на риск возникновения подагры. Вероятно, это обусловлено разным содержанием пуринов в таких напитках: так, пиво является единственным алкогольным напитком, имеющим высокое содержание пурина с преобладанием гуанозина [29].

В исследовании 724 участников с подагрой (78% мужчин, средний возраст 54 года) показано, что прием алкоголя даже в умеренных количествах увеличивает риск повторных приступов подагры вскоре после употребления [30]. Все виды алкогольных напитков, будь то вино, пиво или спиртные напитки, в той или иной степени связаны с повышенным риском повторных приступов подагры. Это позволяет предположить, что факторы риска рецидива подагры могут отличаться от факторов риска возникновения подагры у людей, ранее не страдавших этим заболеванием.

Прием этанола может увеличить уровень уратов в сыворотке крови вследствие как уменьшения экскреции уратов, так и увеличения их выработки. Снижение почечной экскреции уратов происходит в результате преобразования алкоголя в МК, что уменьшает выведение МК почками за счет конкурентного ингибирования секреции МК проксимальными канальцами. Кроме того, введение этанола увеличивает выработку МК, так как возрастает разложение аденозинтрифосфата до аденозинмонофосфата, предшественника МК [31] (рис. 5).

## Кофе, кофеин и чай

Имеющиеся научные данные подтверждают защитный эффект кофе в плане развития подагры. Установлено, что длительное употребление кофе связано с низким риском повышения уровня МК. Если человек выпивает 4–5 чашек кофе в день,



**Рис. 5.** Механизм влияния этанола на уровень мочевой кислоты (модифицировано из [31]); КоА-SH – кофермент А, АМФ – аденозинмонофосфат, АТФ – аденозинтрифосфат, Ацетил-АМФ – фосфорорганический оксоанион, полученный депротонированием фосфата, Ацетил-КоА – ацетил-кофермент А, ИМФ – инозинмонофосфат, НАД – никотинамидадениндинуклеотид, НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида, ФФ – дефосфорилиция

риск подагры уменьшается на 40%, а если больше 6 чашек в день – то на 59%. Была обнаружена умеренная обратная связь с потреблением кофе без кофеина [32].

Кофеин (1,3,7-триметилксантин) представляет собой метилксантин и, как показано на животной модели, является конкурентным ингибитором ксантиноксидазы [33], что и объясняет защитное действие кофеина. Выявлена обратная связь между употреблением кофе без кофеина и уровнем МК. По всей видимости, снижению риска развития подагры способствует не только кофеин, но и другие компоненты кофе. Данный вывод согласуется с фактом отсутствия связи между уровнем МК и потреблением кофеина или чая, являющегося также основным источником кофеина. В японском перекрестном исследовании [34] и Третьем национальном исследовании здоровья и питания (Канада) [35] было доказано, что потребление именно кофе, но не чая, обратно пропорционально уровню МК в сыворотке крови. Результаты метаанализа 9 исследований, опубликованных в период с 1999 по 2014 г., в которых в общей сложности приняли участие 175 310 человек, также показали, что употребление кофе способствует снижению уровня МК: употребление 1 чашки кофе в день или более сопровождалось значительным снижением риска подагры для представителей обоих полов. Однако у женщин по сравнению с мужчинами уровень МК в сыворотке был изначально существенно ниже, что, вероятно, связано

с разницей в уровнях эстрогена. Исходные более низкие значения уровня МК у женщин могут означать, что им необходимо большее количество кофе для снижения концентрации уратов [36].

Механизм, с помощью которого кофе снижает уровень МК в сыворотке крови, пока не объяснен. Причина тому – сложный состав напитка, содержащего более 1000 соединений. Хлорогеновая кислота, являющаяся основным полифенолом кофе, оказывает ингибирующее действие на ксантиноксидазу [37]. По всей видимости, схожим образом действуют и другие полифенолы, содержащиеся в этом напитке.

## Полифенолы

Полифенолы – наиболее распространенные функциональные биологически активные компоненты растительного происхождения. Как показали многочисленные эксперименты, полифенолы, присутствующие в овощах, фруктах, злаках, орехах, бобовых, семенах, специях и травах, способствуют снижению уровня МК [38]. Однако следует учитывать ограничения этих исследований. В большинстве из них использовались сырые экстракты растений без определения биологически активных соединений. В основном эти эксперименты проводились *in vitro*, комплексных исследований на животных моделях не было.

Полифенолы влияют на концентрацию МК в сыворотке путем ингибирования ксантиноксидазы, уменьшения реабсорбции МК и улучшения выведения уратов [11].

## Макро- и микроэлементы

### Магний

Магний важен для ряда метаболических процессов, поскольку связан с множеством ферментов, контролирующих метаболизм углеводов, жиров, белков и электролитов. До 300 ферментов в живых клетках прямо или косвенно зависят от магния. Магний является компонентом хлорофилла, поэтому зеленые листовые овощи – важный источник данного элемента. Бобовые, фрукты, орехи, семена и цельнозерновые продукты также богаты магнием [39].

Первое поперечное исследование на большой выборке (2904 человека) выявило обратную связь между уровнем магния в сыворотке и ГУ у мужчин, но не у женщин [40]. У женщин, находящихся в менопаузе и постменопаузе, наблюдался высокий уровень магния в связи с более низкими уровнями эстрогенов, что оказывало урикозурический эффект. Отрицательная корреляция уровня магния в сыворотке с концентрацией МК



подтверждена в дополнительном анализе, посвященном выявлению новых случаев ГУ среди больных артериальной гипертензией в Китайском исследовании первичной профилактики инсульта (China Stroke Primary Prevention Trial, CSPPT), однако различий по параметру пола установлено не было [41]. Отрицательная связь между уровнем магния и ГУ без половых различий была подтверждена также в одном из крупнейших популяционных исследований, проведенных в США [42]. Таким образом, недостаточное потребление магния приводит к риску ГУ.

Несколько поперечных исследований показали наличие корреляции между низким потреблением магния и высоким уровнем С-реактивного белка [43]. Выявлена положительная корреляционная связь между ГУ и фактором некроза опухоли- $\alpha$ , IL-6 и С-реактивным белком, что позволяет говорить о роли МК в воспалительном ответе [44]. Вероятно, через этот воспалительный механизм реализуется влияние низкого уровня магния на ГУ, но эта гипотеза нуждается в уточнении.

#### Цинк

Цинк – микроэлемент, участвующий в регуляции продукции воспалительных цитокинов, контроле окислительного стресса и регуляции иммунных ответов. МК, выступающая основным антиоксидантом в плазме крови человека или прооксидантом внутри клетки, может быть связана с цинком, способным замедлять окислительный процесс [45]. Цинк присутствует в морепродуктах, красном мясе и птице, цельнозерновых и молочных продуктах, печеных бобах, нуте и орехах.

Все больше данных указывает на связь уровней цинка и МК в сыворотке. Исследование с участием 5168 здоровых людей показало, что распространенность ГУ у мужчин без гипертонии и диабета отрицательно коррелировала с потреблением цинка, однако у женщин корреляции между потреблением цинка с пищей и ГУ не наблюдалось [46]. В крупном популяционном исследовании (24 975 участников) была установлена отрицательная корреляция между потреблением цинка и концентрацией МК в сыворотке среди взрослых американцев обоего пола [47].

Возможно, влияние цинка на концентрацию МК обусловлено его антиоксидантной активностью. Цинк увеличивает активность антиоксидантных белков, молекул и ферментов (глутатион и супероксиддисмутаза), снижает активность индуцибельной нитриоксидсинтазы и никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, а также производство активных форм кислорода.

Напротив, дефицит цинка может снизить абсорбцию меди и уменьшить ингибирование ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы [48].

#### Медь

К продуктам с высоким содержанием меди относятся морепродукты, грибы, тофу, семена кунжута, кешью, нут, темный шоколад и авокадо. Медь ингибирует активность ксантиноксидазы и ксантиндегидрогеназы, тем самым уменьшая окисление пурина до МК и снижая концентрацию уратов в сыворотке крови [48].

#### Пищевые волокна

Пищевые волокна представляют собой полисахариды, играющие важную роль в сбалансированном питании. По растворимости в воде пищевые волокна можно разделить на растворимые (содержатся во фруктах и овощах) и нерастворимые (содержатся в злаках и цельнозерновых продуктах). Нерастворимые пищевые волокна замедляют скорость всасывания в тонкой кишке, способствуют перистальтике кишечника, предотвращают скачок концентрации глюкозы в крови и снижают концентрацию холестерина в плазме. Растворимые пищевые волокна регулируют кишечную флору и предотвращают метаболический синдром. Пищевые волокна имеют большое значение в профилактике и лечении гипертонической болезни, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения [49].

Поперечное исследование среди 9384 взрослых субъектов без диабета, рака и/или сердечных заболеваний выявило наличие обратной корреляции между потреблением пищевых волокон и ГУ [50]. Исследование среди взрослого населения США (12 869 участников) также установило связь высокого потребления пищевых волокон с низкой частотой развития ГУ [51]. В данном исследовании дополнительно изучали связь между потреблением зерновых, фруктовых, овощных волокон и риском ГУ. Оказалось, что потребление зерновых волокон коррелировало со снижением риска ГУ у мужчин, в то время как значимой связи между ГУ и потреблением пищевых волокон из фруктов и овощей не наблюдалось. Объяснения различий в потреблении зерновых волокон при ГУ между мужчинами и женщинами авторы не предложили. Значимой корреляции между потреблением фруктовых волокон и ГУ отмечено не было, и это может быть частично вызвано низкой долей потребления пищевых волокон из фруктов [51]. Другая гипотеза предполагает, что фруктоза, содержащаяся во фруктах, противодействует защитному эффекту клетчатки во фруктах [20].



Вязкость и объем пищевых волокон препятствуют абсорбции пуринов пищеварительной системой, а также задерживают процесс переваривания фруктозы, в результате чего она полностью метаболизируется ферментами печени [11].

### Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Считается, что омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) обладают противовоспалительными свойствами. Они ингибируют сборку инфламмосом NALP-3 и хемотаксис нейтрофилов среди других факторов, вызывающих воспалительную реакцию на кристаллы МК. Данные *in vitro* также подтверждают способность омега-3-ПНЖК действовать как ингибиторы URAT1. Имеются ограниченные данные о влиянии омега-3-ПНЖК на ураты сыворотки. Небольшое рандомизированное контролируемое исследование с участием 30 молодых здоровых взрослых людей показало, что ежедневное потребление рыбьего жира (2 г) в течение 4 и 8 недель привело к значительному снижению уровня МК [52].

### Заключение

В данном обзоре было рассмотрено влияние различных продуктов на уровень МК в сыворотке крови. Поскольку МК представляет собой метаболит фруктозы и пурина, избыточное потребление продуктов, содержащих данные вещества, может повышать

риск ГУ. Добавки витамина С могут быть полезны в снижении уровня МК, однако в настоящее время отсутствуют точные данные относительно диапазона доз и долгосрочных рекомендаций по безопасности. Потребление молочных продуктов с низким содержанием жира может уменьшить риск развития ГУ. Умеренное потребление кофе может быть рекомендовано для первичной профилактики ГУ и подагры. Употребление алкоголя, напротив, напрямую связано с повышенным риском подагры. Этот риск существенно варьируется в зависимости от типа алкогольного напитка: самый высокий риск связан с употреблением пива, несколько ниже – крепких спиртных напитков, а умеренное употребление вина не увеличивает риск ГУ. Макро- и микроэлементы (магний, цинк, медь) снижают концентрацию МК в сыворотке. Полифенолы могут снижать уровень уратов вследствие ингибирования ксантиноксидазы, уменьшения реабсорбции и улучшения выведения МК. Пищевые волокна могут замедлять скорость реабсорбции МК и способствовать ее выведению. Пациенты с подагрой, регулярно употребляющие вишневый сок, сообщали о меньшем количестве обострений заболевания. Существуют ограниченные данные о способности омега-3-ПНЖК снижать уровень МК. Эта информация может быть полезной для составления рациона питания, направленного на создание персонализированной диеты у больных с нарушением обмена МК. ©

### Дополнительная информация

#### Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова (научно-исследовательская работа 121062100012-0). Авторы не получали гонорар за статью.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### Участие авторов

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи для печати. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

### Литература / References

- Butler F, Alghubayshi A, Roman Y. The epidemiology and genetics of hyperuricemia and gout across major racial groups: A literature review and population genetics secondary database analysis. *J Pers Med.* 2021;11(3):231. doi: 10.3390/jpm11030231.
- Meneses-Leon J, Denova-Gutiérrez E, Castañón-Robles S, Granados-García V, Talavera JO, Rivera-Paredes B, Huitrón-Bravo GG, Cervantes-Rodríguez M, Quiterio-Trenado M, Rudolph SE, Salmerón J. Sweetened beverage consumption and the risk of hyperuricemia in Mexican adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2014;14:445. doi: 10.1186/1471-2458-14-445.
- Bae J, Chun BY, Park PS, Choi BY, Kim MK, Shin MH, Lee YH, Shin DH, Kim SK. Higher consumption of sugar-sweetened soft drinks increases the risk of hyperuricemia in Korean population: The Korean Multi-Rural Communities Cohort Study. *Semin Arthritis Rheum.* 2014;43(5):654–661. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.008.
- Wu M, Ma Y, Chen X, Liang N, Qu S, Chen H. Hyperuricemia causes kidney damage by promoting autophagy and NLRP3-mediated inflammation in rats with urate oxidase deficiency. *Dis Model Mech.* 2021;14(3):dmm048041. doi: 10.1242/dmm.048041.
- He H, Pan L, Ren X, Wang D, Du J, Cui Z, Zhao J, Wang H, Wang X, Liu F, Pa L, Peng X, Wang Y, Yu C, Shan G. The effect of body adiposity and alcohol consumption on serum uric acid: A quantile regression analysis based on the China National Health Survey. *Front Nutr.* 2022;8:724497. doi: 10.3389/fnut.2021.724497.
- Teng GG, Tan CS, Santosa A, Saag KG, Yuan JM, Koh WP. Serum urate levels and consumption of common beverages and alcohol among Chinese in Singapore. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1432–1440. doi: 10.1002/acr.21999.
- Fang XY, Qi LW, Chen HF, Gao P, Zhang Q, Leng RX, Fan YG, Li BZ, Pan HF, Ye DQ. The Interaction Between Dietary Fructose and Gut Microbiota in Hyperuricemia and Gout.



- Front Nutr. 2022;9:890730. doi: 10.3389/fnut.2022.890730.
8. Ebrahimpour-Koujan S, Saneei P, Larijani B, Esmailzadeh A. Consumption of sugar-sweetened beverages and serum uric acid concentrations: a systematic review and meta-analysis. *J Hum Nutr Diet.* 2021;34(2):305–313. doi: 10.1111/jhn.12796.
  9. Ayoub-Charette S, Liu Q, Khan TA, Au-Yeung F, Blanco Mejia S, de Souza RJ, Wolever TM, Leiter LA, Kendall C, Sievenpiper JL. Important food sources of fructose-containing sugars and incident gout: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open.* 2019;9(5):e024171. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024171.
  10. Kaneko C, Ogura J, Sasaki S, Okamoto K, Kobayashi M, Kuwayama K, Narumi K, Iseki K. Fructose suppresses uric acid excretion to the intestinal lumen as a result of the induction of oxidative stress by NADPH oxidase activation. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017;1861(3):559–566. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.11.042.
  11. Zou F, Zhao X, Wang F. A review on the fruit components affecting uric acid level and their underlying mechanisms. *J Food Biochem.* 2021;45(10):e13911. doi: 10.1111/jfbc.13911.
  12. Chen PE, Liu CY, Chien WH, Chien CW, Tung TH. Effectiveness of cherries in reducing uric acid and gout: A systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:9896757. doi: 10.1155/2019/9896757.
  13. Kelley DS, Adkins Y, Reddy A, Woodhouse LR, Mackey BE, Erickson KL. Sweet bing cherries lower circulating concentrations of markers for chronic inflammatory diseases in healthy humans. *J Nutr.* 2013;143(3):340–344. doi: 10.3945/jn.112.171371.
  14. Yan M, Liu Y, Wu L, Liu H, Wang Y, Chen F, Pei L, Zhao Y, Zeng L, Dang S, Yan H, Mi B. The Association between Dietary Purine Intake and Mortality: Evidence from the CHNS Cohort Study. *Nutrients.* 2022;14(9):1718. doi: 10.3390/nu14091718.
  15. Kaneko K, Aoyagi Y, Fukuuchi T, Inazawa K, Yamaoka N. Total purine and purine base content of common foodstuffs for facilitating nutritional therapy for gout and hyperuricemia. *Biol Pharm Bull.* 2014;37(5):709–721. doi: 10.1248/bpb.b13-00967.
  16. Kratzer JT, Lanaspas MA, Murphy MN, Cicerchi C, Graves CL, Tipton PA, Ortlund EA, Johnson RJ, Gaucher EA. Evolutionary history and metabolic insights of ancient mammalian uricases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(10):3763–3768. doi: 10.1073/pnas.1320393111.
  17. Kobylecki CJ, Afzal S, Nordestgaard BG. Genetically high plasma vitamin C and urate: a Mendelian randomization study in 106 147 individuals from the general population. *Rheumatology (Oxford).* 2018;57(10):1769–1776. doi: 10.1093/rheumatology/key171.
  18. Juraschek SP, Miller ER 3<sup>rd</sup>, Gelber AC. Effect of oral vitamin C supplementation on serum uric acid: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(9):1295–1306. doi: 10.1002/acr.20519.
  19. Nakagawa T, Lanaspas MA, Johnson RJ. The effects of fruit consumption in patients with hyperuricaemia or gout. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(7):1133–1141. doi: 10.1093/rheumatology/kez128.
  20. Brzezińska O, Styrzyński F, Makowska J, Walczak K. Role of Vitamin C in Prophylaxis and Treatment of Gout-A Literature Review. *Nutrients.* 2021;13(2):701. doi: 10.3390/nu13020701.
  21. Azzeh FS, Al-Hebshi AH, Al-Essimii HD, Alarjah MA. Vitamin C supplementation and serum uric acid: A reaction to hyperuricemia and gout disease. *PharmaNutrition.* 2017;5(2):47–51. doi: 10.1016/J.PHANU.2017.02.002.
  22. Kim SK, Choe JY, Park KY. TXNIP-mediated nuclear factor-κB signaling pathway and intracellular shifting of TXNIP in uric acid-induced NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun.* 2019;511(4):725–731. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.02.141.
  23. Min KB, Min JY. Increased risk for hyperuricemia in adults sensitized to cow milk allergen. *Clin Rheumatol.* 2017;36(6):1407–1412. doi: 10.1007/s10067-016-3457-9.
  24. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *N Engl J Med.* 2004;350(11):1093–1103. doi: 10.1056/NEJMoa035700.
  25. Dalbeth N, Palmero K. Effects of dairy intake on hyperuricemia and gout. *Curr Rheumatol Rep.* 2011;13(2):132–137. doi: 10.1007/s11926-010-0160-8.
  26. Ghadirian P, Shatenstein B, Verdy M, Hamet P. The influence of dairy products on plasma uric acid in women. *Eur J Epidemiol.* 1995;11(3):275–281. doi: 10.1007/BF01719431.
  27. Dalbeth N, Gracey E, Pool B, Callon K, McQueen FM, Cornish J, MacGibbon A, Palmero K. Identification of dairy fractions with anti-inflammatory properties in models of acute gout. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(4):766–769. doi: 10.1136/ARD.2009.113290.
  28. Dalbeth N, Horne A, Gamble GD, Ames R, Mason B, McQueen FM, Bolland MJ, Grey A, Reid IR. The effect of calcium supplementation on serum urate: analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(2):195–197. doi: 10.1093/rheumatology/ken416.
  29. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study. *Lancet.* 2004;363(9417):1277–1281. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5.
  30. Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: an internet-based case-crossover study. *Am J Med.* 2014;127(4):311–318. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019.
  31. Yamamoto T, Moriawaki Y, Takahashi S. Effect of ethanol on metabolism of purine bases (hypoxanthine, xanthine, and uric acid). *Clin Chim Acta.* 2005;356(1–2):35–57. doi: 10.1016/J.CCCN.2005.01.024.
  32. Choi HK, Willett W, Curhan G. Coffee consumption and risk of incident gout in men: a prospective study. *Arthritis Rheum.* 2007;56(6):2049–2055. doi: 10.1002/art.22712.
  33. Chen DD, Dong XX, Yang XJ, Sun HP, Liang G, Chen X, Pan CW. Tea consumption and serum uric acid levels among older adults in three large-scale population-based studies in China. *BMC Geriatr.* 2021;21(1):267. doi: 10.1186/s12877-021-02216-8.
  34. Kiyohara C, Kono S, Honjo S, Todoroki I, Sakurai Y, Nishiwaki M, Hamada H, Nishikawa H, Koga H, Ogawa S, Nakagawa K. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males. *Br J Nutr.* 1999;82(2):125–130. doi: 10.1017/S0007114599001270.
  35. Choi HK, Curhan G. Coffee, tea, and caffeine consumption and serum uric acid level: the third national health and nutrition examination survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):816–821. doi: 10.1002/art.22762.
  36. Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Kim SH, Park EJ, Yim SY, Jun JB. Effects of coffee consumption on serum uric acid: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(5):580–586. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.01.003.
  37. Zhao M, Zhu D, Sun-Waterhouse D, Su G, Lin L, Wang X, Dong Y. In vitro and in vivo studies on adlay-derived seed extracts: phenolic profiles, antioxidant activities, serum uric acid suppression, and xanthine oxidase inhibitory effects. *J Agric Food Chem.* 2014;62(31):7771–7778. doi: 10.1021/jf501952e.
  38. Irandi EA, Agboola SO, Oboh G, Boligon AA, Athayde ML, Shode FO. Guava leaves polyphenolics-rich extract inhibits vital enzymes implicated in gout and hypertension in vitro. *J Interact Ethnopharmacol.* 2016;5(2):122–130. doi: 10.5455/jice.20160321115402.
  39. Freedman MR, Keast DR. White potatoes, including french fries, contribute shortfall nutrients to children's and adolescents' diets. *Nutr Res.* 2011;31(4):270–277. doi: 10.1016/j.nutres.2011.03.006.
  40. Zeng C, Wang YL, Wei J, Yang T, Li H, Xie DX, Li YS, Lei GH. Association between low serum magnesium concentration and hyperuricemia. *Magn Res.* 2015;28(2):56–63. doi: 10.1684/mrh.2015.0384.
  41. Cao J, Zhang J, Zhang Y, Li H, Jiang C, Lin T, Zhou Z, Song Y, Liu C, Liu L, Wang B, Li J, Zhang Y, Cui Y, Huo Y, Wang X, Zhang H, Qin X, Xu X. Plasma magnesium and the risk of



- new-onset hyperuricaemia in hypertensive patients. *Br J Nutr.* 2020 Mar 26;1–8. doi: 10.1017/S0007114520001099.
42. Zhang Y, Qiu H. Dietary magnesium intake and hyperuricemia among US adults. *Nutrients.* 2018;10(3):296. doi: 10.3390/nu10030296.
43. de Oliveira Otto MC, Alonso A, Lee DH, Delclos GL, Jenny NS, Jiang R, Lima JA, Syman-ski E, Jacobs DR Jr, Nettleton JA. Dietary micro-nutrient intakes are associated with markers of inflammation but not with markers of subclinical atherosclerosis. *J Nutr.* 2011;141(8):1508–1515. doi: 10.3945/jn.111.138115.
44. Kirilmaz B, Asgun F, Alioglu E, Ercan E, Tengiz I, Turk U, Saygi S, Ozerkan F. High inflammatory activity related to the number of metabolic syndrome components. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2010;12(2):136–144. doi: 10.1111/j.1751-7176.2009.00229.x.
45. Ding J, Liu Q, Liu Z, Guo H, Liang J, Zhang Y. Association between dietary zinc intake and metabolic syndrome. A meta-analysis of observational studies. *Front Nutr.* 2022;9:825913. doi: 10.3389/fnut.2022.825913.
46. Xie DX, Xiong YL, Zeng C, Wei J, Yang T, Li H, Wang YL, Gao SG, Li YS, Lei GH. Association between low dietary zinc and hyperuricaemia in middle-aged and older males in China: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(10):e008637. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008637.
47. Zhang Y, Liu Y, Qiu H. Association between dietary zinc intake and hyperuricemia among adults in the United States. *Nutrients.* 2018;10(5):568. doi: 10.3390/nu10050568.
48. Li LZ, Zhou GX, Li J, Jiang W, Liu BL, Zhou W. Compounds containing trace element copper or zinc exhibit as potent hyperuricemia inhibitors via xanthine oxidase inactivation. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;49:72–78. doi: 10.1016/j.jtemb.2018.04.019.
49. Salamone D, Rivellese AA, Vetrani C. The relationship between gut microbiota, short-chain fatty acids and type 2 diabetes mellitus: the possible role of dietary fibre. *Acta Diabetol.* 2021;58(9):1131–1138. doi: 10.1007/s00592-021-01727-5.
50. Sun SZ, Flickinger BD, Williamson-Hughes PS, Empie MW. Lack of association between dietary fructose and hyperuricemia risk in adults. *Nutr Metab (Lond).* 2010;7:16. doi: 10.1186/1743-7075-7-16.
51. Sun Y, Sun J, Zhang P, Zhong F, Cai J, Ma A. Association of dietary fiber intake with hyperuricemia in U.S. adults. *Food Funct.* 2019;10(8):4932–4940. doi: 10.1039/c8fo01917g.
52. Huang T, Li K, Asimi S, Chen Q, Li D. Effect of vitamin B-12 and n-3 polyunsaturated fatty acids on plasma homocysteine, ferritin, C-reactive protein, and other cardiovascular risk factors: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2015;24(3):403–411. doi: 10.6133/apjcn.2015.24.3.19.

## Modifiable nutritional factors in hyperuricemia and gout

O.A. Georginova<sup>1</sup> • P.N. Astashkevich<sup>1</sup> • T.N. Krasnova<sup>1</sup>

Uric acid is an independent risk factor for socially important diseases, such as chronic heart failure and chronic kidney disease. The review summarizes current data on the impact of nutrition as a presumably modifiable factor into the development of hyperuricemia and gout. The authors describe biochemical mechanisms underlying hyperuricemia and present data on the influence of excessive intake of fructose, purines, and various alcohol-containing drinks on the risk of gout. Favorable impact of vitamin C supplements, coffee, cherry juice, some chemical elements (magnesium, zinc, and copper) on uric acid levels has been shown, as well as the impact of intake of low fat dairy products, polyphenols, food fibers, and omega-3 polyunsaturated fatty acids on the incidence of hyperuricemia. The information presented in the review can be used in clinical practice for preparation of an individualized nutritional plan aimed at

normalization of uric acid levels. This would minimize the use of agents affecting the synthesis of uric acid and slow down the progression of chronic heart failure and chronic kidney disease.

**Key words:** uric acid, hyperuricemia, gout, diet, fructose, purines, cherries, vitamin C, alcohol, coffee, omega-3 polyunsaturated fatty acids, food fiber, magnesium, zinc, copper, dairy products

**For citation:** Georginova OA, Astashkevich PN, Krasnova TN. Modifiable nutritional factors in hyperuricemia and gout. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(4):264–273. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-028.

Received 21 July 2022; revised 19 August 2022; approved 5 September 2022; published online 14 September 2022

### Funding

The study was performed as a part of the State project of the M.V. Lomonosov Moscow State University (Research project 121062100012-0). The authors did not get any honorarium for the article.

### Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interests as per this article.

### Authors' contribution

The authors are fully responsible for the final version of the manuscript. All the authors have taken part in the elaboration of the study concept and in text writing. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

**Olga A. Georginova** – MD, PhD, Assistant Professor, Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine; General Physician, Rheumatologist, Department of Internal Medicine, Medical Research and Educational Center<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7542-8189>  
✉ Lomonosovskiy prospekt 27–1, Moscow, 119192, Russian Federation. Tel.: +7 (495) 932 88 13. E-mail: [olga.georginova@gmail.com](mailto:olga.georginova@gmail.com)

**Polina N. Astashkevich** – 5<sup>th</sup> year Student, Faculty of Fundamental Medicine<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4010-0386>. E-mail: [mrsppolly11@gmail.com](mailto:mrsppolly11@gmail.com)

**Tatyana N. Krasnova** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Chair of Internal Medicine, Faculty of Fundamental Medicine; Leading Research Fellow, Department of Internal Medicine, Medical Research and Educational Center<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6175-1076>. E-mail: [krasnovamgu@yandex.ru](mailto:krasnovamgu@yandex.ru)

<sup>1</sup>M.V. Lomonosov Moscow State University; Leninskie Gory 1, Moscow, 119991, Russian Federation



Лекция

# Оптимизация наблюдения и лечения пациентов с акромегалией при помощи инструмента САГИТ

Иловайская И.А.<sup>1</sup>

**Иловайская Ирэна Адольфовна** – д-р мед. наук, доцент, руководитель отделения нейроэндокринных заболеваний отдела общей эндокринологии<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (916) 677 26 45.  
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

На состояние пациента с акромегалией значительное влияние оказывают не только уровни гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), но и такие факторы, как особенности соматотропиномы, степень выраженности основных симптомов акромегалии, наличие сопутствующих заболеваний. После успешного достижения биохимического контроля (целевых значений ГР и/или ИРФ-1) ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с акромегалией может быть сравнима с таковой в общей популяции. Важно избегать терапевтической инерции, добиваться биохимического контроля в кратчайшие сроки, тщательно подбирать лечение сопутствующих заболеваний.

Накопленный опыт ведения пациентов показал, что при принятии терапевтического решения недостаточно опираться только на определение уровней ГР и ИРФ-1, а необходимо проводить унифицированную комплексную оценку состояния пациента. Для решения этой задачи была создана система САГИТ, которая обеспечивает всестороннюю стандартизированную оценку состояния пациентов с акромегалией с учетом клинических симптомов, гормональных показателей, размера опухоли, а также коморбидных заболеваний. В настоящей публикации впервые на русском языке дано описание системы САГИТ. Использование этого инструмента позволяет стандартизировать оценку

пациентов, а также проводить сравнение состояния пациентов как из одного центра, так и из разных. Полученная с помощью САГИТ ключевая унифицированная информация может быть основой для принятия быстрого решения о необходимости оптимизации лечения пациента с акромегалией (в том числе маршрутизации в экспертный центр для выбора дальнейшей тактики лечения).

Применение САГИТ рекомендовано к внедрению в клиническую практику мировыми профессиональными сообществами. Целесообразно проведение исследований с участием российских пациентов с акромегалией для определения возможности использования САГИТ в отечественной клинической практике.

**Ключевые слова:** акромегалия, лечение, наблюдение, инструмент САГИТ

**Для цитирования:** Иловайская ИА. Оптимизация наблюдения и лечения пациентов с акромегалией при помощи инструмента САГИТ. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):274–280. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-042.

Поступила 05.10.2022; доработана 30.10.2022; принята к публикации 15.11.2022; опубликована онлайн 16.11.2022

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

**А**кромегалия – хроническое заболевание, характеризующееся постоянной гиперсекрецией гормона роста (ГР) и инсулиноподобного ростового фактора 1-го типа (ИРФ-1), что приводит к формированию коморбидных заболеваний, снижению качества и продолжительности жизни [1–3]. У больных с активной акромегалией значительно чаще по сравнению с больными в ремиссии регистрируют сердечно-сосудистые заболевания, нарушения углеводного обмена, злокачественные новообразования, синдром апноэ сна и другие заболевания [4, 5]. Цель лечения акромегалии – достижение уровня ГР < 2,5 нг/мл и/или нормализация уровня ИРФ-1 в соответствии с поло-возрастными

референсными значениями [1–3, 6]. Эти маркеры выбраны не случайно: установлено, что именно при таких гормональных показателях продолжительность жизни пациентов с акромегалией восстанавливается до общепопуляционного уровня [7, 8]. Однако не всегда достижение целевых концентраций ГР и ИРФ-1 сопровождается регрессом коморбидных заболеваний и улучшением качества жизни [5, 9–16].

Основная причина заболевания – ГР-продуцирующие опухоли гипофиза (соматотропиномы). В большинстве случаев они имеют экстраселлярный рост, то есть распространяются за пределы турецкого седла, что вследствие сдавления окружающих тканей головного мозга может



приводить к возникновению таких симптомов, как головные боли, гипопитуитаризм, хиазмальный синдром [1–5]. Эти нарушения также должны учитываться при выборе тактики лечения.

Таким образом, на состояние пациента значительное влияние оказывают не только уровни ГР и ИРФ-1, но и особенности соматотропиномы, степень выраженности основных симптомов акромегалии, наличие сопутствующих заболеваний и другие факторы. Накопленный опыт ведения пациентов с акромегалией показал, что решение о необходимости оптимизации лечения недостаточно принимать только по результатам определения уровней ГР и ИРФ-1, а следует проводить комплексную оценку состояния больного, при этом такая оценка должна быть унифицированной.

### Особенности курации пациентов с акромегалией

Согласно международным согласительным документам, курация пациентов с опухолями гипофиза должна выполняться в специализированных экспертных центрах (англ. Pituitary Tumors Centers of Excellence) [17–19], где в составе мультидисциплинарной команды работают квалифицированные специалисты, имеющие многолетний опыт диагностики и лечения гипоталамо-гипофизарных заболеваний, в том числе акромегалии. В реальной клинической практике это условие не всегда выполнимо. Пациенты получают разовую необходимую помощь в таком специализированном центре, но затем наблюдаются, получают назначенное медикаментозное лечение и контактируют с врачом-эндокринологом по месту жительства. Так, в Московской области у большинства врачей-эндокринологов по месту жительства наблюдается не более одного пациента с акромегалией, что существенно затрудняет приобретение врачом клинического опыта. Эта ситуация не уникальна и встречается как в других регионах России, так и в других странах. Кроме того, как было показано в специальном исследовании по сравнению двух центров, курирующих пациентов с акромегалией, могут практиковаться различные подходы к диагностике и лечению [20]. Международные профессиональные сообщества и Российская ассоциация эндокринологов регулярно обновляют клинические рекомендации, тем самым создаются объективные условия для того, чтобы врач с любым уровнем знаний мог оказать пациенту квалифицированную медицинскую помощь [1–3, 5, 6]. Тем не менее времени, отведенного на стандартный прием, может быть недостаточно для того, чтобы изучить и вдумчиво

применить клинические рекомендации в каждом конкретном случае. Решением этих проблем могла бы стать стандартизированная комплексная оценка состояния пациента с акромегалией. Она помогла бы практикующим эндокринологам точнее охарактеризовать активность и тяжесть заболевания, а также стала бы основой для принятия решения о необходимости оптимизации дальнейшей терапии.

### Унифицированный клинический инструмент для оценки состояния пациента с акромегалией SAGIT® (САГИТ)

За последнее десятилетие разработаны два клинических инструмента SAGIT® и ACRODAT® – системы стандартизации оценки состояния пациента с акромегалией, которые рекомендованы международными экспертами и все более широко применяются в ведении пациентов с данным заболеванием [21].

В настоящей статье мы впервые знакомим русскоязычного читателя с инструментом SAGIT® [22, 23]. Это система комплексной оценки состояния пациента, учитывающая не только показатели ГР и ИРФ-1, но и клинические проявления акромегалии, ассоциированные заболевания и размеры соматотропиномы. Применение этого инструмента позволяет минимизировать время для принятия решения о необходимости изменения/дополнения проводимого лечения как акромегалии, так и коморбидных заболеваний. Врач-эндокринолог, не имеющий достаточного опыта в ведении пациентов с акромегалией, на основе этой системы может принять решение о необходимости направления пациента в специализированный центр.

Система была разработана в 2014 г. международной группой экспертов по изучению акромегалии [22]. В ходе первого пилотного исследования SAGIT® большинство участников отметили полезность и простоту ее использования, а также посчитали, что шкала применима для клинических и/или научных целей [23]. Результаты крупного международного неинтервенционного многоцентрового проспективного двухлетнего исследования с участием 227 пациентов позволили валидизировать данную систему [24]. Для оценки состояния пациента были использованы ключевые клинические и биохимические параметры акромегалии, а именно:

- Симптомы и признаки;
- Ассоциированные заболевания;
- уровни ГР;
- уровни ИРФ-1;
- особенности соматотропиномы.



Каждый из 5 компонентов выражается в баллах (таблица). Наличие каждого из 4 включенных в систему основных симптомов (САГИТ-С) или каждого из 6 ассоциированных заболеваний (САГИТ-А) дает 1 балл. Кроме того, как видно из таблицы, предложена определенная градация для гормональных показателей (компоненты САГИТ-Г и САГИТ-И) и объема соматотропиномы (САГИТ-Т). Общие баллы по шкале САГИТ могут варьировать от 0 до 22, при этом чем выше баллы – тем тяжелее течение заболевания.

### **Отличия оценки по САГИТ от рутинных методов определения контроля акромегалии**

Как известно, ключевая роль в определении активности заболевания принадлежит гормональным показателям – концентрациям ГР и ИРФ-1. Биохимическому контролю акромегалии соответствуют баллы «0–1» компонентов САГИТ-Г и САГИТ-И. Однако система позволяет провести многокомпонентную оценку состояния больного с акромегалией и выйти за рамки оценки биохимического контроля: у пациента с адекватно контролируемым заболеванием количество баллов не должно превышать 1 также в разделах САГИТ-С и САГИТ-Т. Доказано, что биохимические параметры прямо коррелируют с симптоматикой заболевания и обратно – со смертностью пациентов с акромегалией [7, 8, 25]. Кроме того, важное значение для определения состояния пациента имеет размер соматотропиномы (исходный и достигнутый в ходе лечения), на чем неоднократно акцентировали внимание международные клинические рекомендации [2, 3, 5]. Опыт применения САГИТ показывает, что у пациентов с контролируемой акромегалией по данным гормональных параметров отмечаются и более низкие баллы компонентов, оценивающих симптомы (САГИТ-С) и объем соматотропиномы (САГИТ-Т) [24].

У пациентов с контролируемой и неконтролируемой акромегалией количество ассоциированных коморбидных заболеваний (САГИТ-А) может значимо не различаться [22]. Этот факт имеет несколько объяснений. Во-первых, как уже упоминалось выше, не все сопутствующие заболевания обратимы после достижения биохимического контроля [9–14]. Например, частота синдрома апноэ во сне практически не снижается после достижения биохимического контроля [9]. Нарушения углеводного обмена могут даже прогрессировать на фоне лечения аналогами соматостатина, несмотря на достижение биохимического контроля

[11–13]. Высокая частота переломов позвонков и/или прогрессирование остеоартрита отмечается даже у пациентов с контролируемой акромегалией [14–16]. В этой связи учет коморбидных заболеваний представляется важной составляющей оценки состояния пациентов вне зависимости от достижения контроля. Во-вторых, эти данные могут указывать на то, что многие пациенты не получают адекватного лечения сопутствующих заболеваний. И, в-третьих, отсутствие различий по числу ассоциированных коморбидных заболеваний независимо от достижения биохимического контроля может говорить о поздней диагностике акромегалии и/или о резистентности к лечению у данного пациента, так как длительность хронической гиперпродукции ГР (до диагностики заболевания и в процессе достижения биохимического контроля) прямо коррелирует с количеством сопутствующих заболеваний [25].

### **Как использовать САГИТ в реальной клинической практике**

Применение САГИТ в клинической практике должно помочь врачу решить вопрос о необходимости оптимизации лечения акромегалии, чтобы сократить длительность воздействия избыточных концентраций ГР и ИРФ-1, что, в свою очередь, позволит избежать развития необратимых сопутствующих заболеваний.

Состояние пациента с акромегалией может быть оценено при помощи САГИТ на любом этапе клинического пути. Оптимальна, по всей видимости, оценка в момент диагностики и каждые 6–12 месяцев по итогам очередного обследования. Снижение общего количества баллов тяжести заболевания на фоне проводимого лечения свидетельствует об оптимальности выбранной тактики лечения, хотя, как обсуждалось выше, необходимо учитывать не только общий балл, но и их количество по отдельным компонентам.

В оценке активности акромегалии участвуют 4 из 5 компонентов САГИТ: признаки и симптомы (САГИТ-С), уровни ГР (САГИТ-Г), уровни ИРФ-1 (САГИТ-И) и размер опухоли (САГИТ-Т). Два балла и более по каждому из этих компонентов указывают на активную акромегалию – состояние, нуждающееся в незамедлительной оптимизации терапии, для чего пациенты могут быть направлены в экспертный центр с целью принятия решения о дальнейшей тактике лечения. Если по каждому из этих компонентов набирается не более 1 балла, значит, акромегалия контролируема и пациент может продолжить наблюдение или назначенное медикаментозное лечение.



Инструмент САГИТ – система комплексной оценки состояния пациента с акромегалией [22] (перевод автора)

С	<b>Симптомы</b>	Какие симптомы есть у пациента?	Баллы компонента «С»	Сумма баллов «С» (0 баллов – нет симптомов, максимально – 4 балла)
		Головная боль <input type="checkbox"/>	Количество отмеченных симптомов	С = ____
		Потливость <input type="checkbox"/>		
		Боли в суставах <input type="checkbox"/>		
		Отечность <input type="checkbox"/>		
А	<b>Ассоциированные (коморбидные) заболевания</b>	Какие ассоциированные (коморбидные) заболевания есть у пациента?	Баллы компонента «А»	Сумма баллов «А» (0 баллов – нет симптомов, максимально – 6 баллов)
		Нарушения углеводного обмена <input type="checkbox"/>	Количество отмеченных заболеваний	А = ____
		Гипертензия <input type="checkbox"/>		
		Апноэ сна <input type="checkbox"/>		
		Сердечно-сосудистые заболевания <input type="checkbox"/>		
		Гипопитуитаризм <input type="checkbox"/>		
		Онкологические заболевания в настоящее время <input type="checkbox"/>		
Г	<b>ГР в ходе ОГТТ</b>	Концентрация ГР в ходе ОГТТ, нг/мл	Выбрать соответствующий балл	Балл по компоненту «Г» (от 0 до 4)
		≤ 0,4 <input type="checkbox"/>	0	
		> 0,4 < 1,0 <input type="checkbox"/>	1	
		≥ 1,0 < 2,5 <input type="checkbox"/>	2	
		≥ 2,5 < 5 <input type="checkbox"/>	3	
		≥ 5,0 <input type="checkbox"/>	4	
	<i>или</i>			
	<b>ГР средний/случайный</b>	Средняя или случайная концентрация ГР, нг/мл	Выбрать соответствующий балл	Г = ____
		≤ 1,0 <input type="checkbox"/>	0	
		> 1,0 < 2,5 <input type="checkbox"/>	1	
		≥ 2,5 < 5 <input type="checkbox"/>	2	
≥ 5,0 < 10 <input type="checkbox"/>		3		
И	<b>ИРФ-1</b>	Уровень ИРФ-1	Выбрать соответствующий балл	Балл по компоненту «И» (от 0 до 3)
		Нормальный <input type="checkbox"/>	0	
		< 1,3 ВГН <input type="checkbox"/>	1	
		≥ 1,3 < 2 ВГН <input type="checkbox"/>	2	
		≥ 2 ВГН <input type="checkbox"/>	3	
Т	<b>соматоТропинома</b>	Характеристика опухоли (локализация / объем)	Выбрать соответствующий балл	Балл по компоненту «Т» (от 0 до 5)
		Не визуализируется <input type="checkbox"/>	0	
		Интраселлярно / < 10 мм <input type="checkbox"/>	1	
		Интраселлярно / ≥ 10 мм <input type="checkbox"/>	2	
		Экстраселлярно / < 40 мм <input type="checkbox"/>	3	
		Инвазивная опухоль <input type="checkbox"/>	4	
Гигантская опухоль (≥ 40 мм) <input type="checkbox"/>	5			

ВГН – верхняя граница нормы, ГР – гормон роста, ИРФ-1 – инсулиноподобный ростовой фактор 1-го типа, ОГТТ – оральная глюкозотолерантная проба



Пациенты с низкими баллами по компонентам САГИТ-С, САГИТ-Г, САГИТ-И и САГИТ-Т и высокими баллами по компоненту САГИТ-А нуждаются в лечении коморбидных заболеваний в дополнение к лечению, направленному на установление биохимического контроля [24].

### Особые ситуации применения инструмента САГИТ

За определение биохимического контроля акромегалии отвечают компоненты САГИТ-Г и САГИТ-И. У каждого четвертого больного с активной акромегалией в момент диагностики заболевания базальный уровень ГР может быть менее 2–2,5 нг/мл (то есть соответствовать целевому), несмотря на значительно повышенные концентрации ИРФ-1. У таких пациентов клиническая симптоматика принципиально не отличается от таковой у больных с повышенными концентрациями ГР. Это указывает на важность влияния на состояние пациента суммарных суточных концентраций ГР (что отражает концентрация ИРФ-1). В таких случаях степень нарушения соматотропной секреции может лучше показать уровень ГР в ходе теста с нагрузкой глюкозой.

У пациентов, получающих лечение антагонистом ГР пэгвисомантом, уровень ГР не валиден, поэтому в таких ситуациях в соответствии с международными рекомендациями [2, 3] используется только определение уровня ИРФ-1. Соответственно, в системе САГИТ оценивается компонент САГИТ-И, тогда как компонент САГИТ-Г исключается из дальнейшего анализа. При сравнении в динамике общего количества баллов САГИТ необходимо учитывать это исключение.

Различные исследования и наш собственный опыт показывают, что медикаментозное лечение аналогами соматостатина первого поколения октреотидом и ланреотидом может привести к значимому уменьшению размера опухоли даже у пациентов, не достигших биохимического контроля [26, 27]. Уменьшение объема соматотропиномы свидетельствует об эффективности проводимого медикаментозного лечения и отмечается у пациентов, демонстрирующих пусть не полный, но хотя бы частичный биохимический ответ на проводимое лечение. Несмотря на то что уровни ГР и/или ИРФ-1 не достигают целевых показателей, в процессе лечения они снижаются на 50% и более, что сопровождается уменьшением клинической симптоматики. Размер соматотропиномы признан значимым фактором контроля заболевания вне зависимости от биохимических параметров

и может стать детерминантой принятия клинических решений [2, 3, 28, 29]. Уменьшение количества баллов по компонентам САГИТ-С, САГИТ-Г, САГИТ-И и САГИТ-Т может быть основой для продолжения назначенного лечения, несмотря на отсутствие полного биохимического контроля. В то же время значительный размер опухоли или сохраняющаяся клиническая симптоматика (2 балла и более по компонентам САГИТ-С или САГИТ-Т) могут инициировать вопрос о смене терапии, даже если по компонентам САГИТ-Г или САГИТ-И набрано от 0 до 1 балла (то есть достигнуты целевые биохимические показатели контроля акромегалии).

### Заключение

У пациентов с акромегалией после успешного достижения биохимического контроля (целевых значений ГР и/или ИРФ-1) ожидаемая продолжительность жизни может быть сравнима с таковой у населения в целом [7, 8]. В фокусе лечения больного акромегалией должно быть также снижение количества и тяжести ассоциированных заболеваний [5]. Именно поэтому так важно избегать терапевтической инерции и минимизировать время до достижения биохимического контроля, а также тщательно подбирать лечение коморбидных заболеваний [1, 3, 5, 28]. Для решения этих задач была создана система SAGIT® (САГИТ). К одному из основных преимуществ ее использования следует отнести возможность получения всесторонней оценки пациентов с акромегалией с учетом клинических и лабораторно-инструментальных параметров, благодаря более широкому подходу, чем определение только уровней гормонов [22, 23]. С помощью инструмента САГИТ можно проводить стандартизированную оценку пациентов, сравнивать состояние пациентов, наблюдающихся у разных врачей как в одном, так и в разных центрах [29–32]. Ключевая унифицированная информация, полученная с использованием САГИТ, должна стать основой для быстрого принятия решения о необходимости оптимизации лечения пациента с акромегалией (в том числе маршрутизации в экспертный центр для принятия решения о дальнейшей тактике лечения) [3, 5, 6, 19].

Применение САГИТ рекомендовано к внедрению в клиническую практику мировыми профессиональными сообществами [2, 3, 5]. Представляется целесообразным проведение исследований с участием российских пациентов с акромегалией для определения возможности использования САГИТ в отечественной клинической практике. ©



## Дополнительная информация

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## Литература / References

- Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». Клинические рекомендации. Акромегалия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения [Интернет]. М.; 2014. 37 с. Доступно на: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recomendations/rec\\_acromegalia\\_2014.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recomendations/rec_acromegalia_2014.pdf). [Russian Association of Endocrinologists. Clinical guidelines. Acromegaly: clinical manifestations, diagnostics, differential diagnostics, treatment options [Internet]. Moscow; 2014. 37 p. Russian. Available from: [https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recomendations/rec\\_acromegalia\\_2014.pdf](https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recomendations/rec_acromegalia_2014.pdf).]
- Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, Gadelha MR, Giustina A, Katznelson L, Molitch ME, Samson SL, Strasburger CJ, van der Lely AJ, Melmed S. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021;24(1):1–13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7.
- Melmed S, Bronstein MD, Chanson P, Klibanski A, Casanueva FF, Wass JAH, Strasburger CJ, Luger A, Clemmons DR, Giustina A. A Consensus Statement on acromegaly therapeutic outcomes. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(9):552–561. doi: 10.1038/s41574-018-0058-5.
- Vilar L, Vilar CF, Lyra R, Lyra R, Naves LA. Acromegaly: clinical features at diagnosis. *Pituitary*. 2017;20(1):22–32. doi: 10.1007/s11102-016-0772-8.
- Giustina A, Barkan A, Beckers A, Biermasz N, Biller BMK, Boguszewski C, Bolanowski M, Bonert V, Bronstein MD, Casanueva FF, Clemmons D, Colao A, Ferone D, Fleseriu M, Frara S, Gadelha MR, Ghigo E, Gurnell M, Heaney AP, Ho K, Ioachimescu A, Katznelson L, Kelestimir F, Kopchick J, Krsek M, Lamberts S, Losa M, Luger A, Maffei P, Marazuela M, Mazziotti G, Mercado M, Mortini P, Neggers S, Pereira AM, Petersenn S, Puig-Domingo M, Salvatori R, Shimon I, Strasburger C, Tsagarakis S, van der Lely AJ, Wass J, Zatelli MC, Melmed S. A Consensus on the Diagnosis and Treatment of Acromegaly Comorbidities: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):dgz096. doi: 10.1210/clinem/dgz096.
- Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. The Modern Criteria for Medical Management of Acromegaly. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2016;138:63–83. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.10.015.
- Dekkers OM, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Vandenbroucke JP. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(1):61–67. doi: 10.1210/jc.2007-1191.
- Bolfi F, Neves AF, Boguszewski CL, Nunes-Nogueira VS. Mortality in acromegaly decreased in the last decade: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2018;179(1):59–71. doi: 10.1530/EJE-18-0255.
- Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, Protonotariou A, Lytras A. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3–4):249–257. doi: 10.1159/000095535.
- Ковалева ЮА, Древалъ АВ, Кулаков НВ, Федорова СИ, Иловайская ИА. Распространенность и факторы риска нарушений дыхания во сне у больных акромегалией, проживающих в Московской области. Терапевтический архив. 2018;90(10):65–70. doi: 10.26442/terarkh201890104-70. [Kovaleva YA, Dreval AV, Kulakov NV, Fedorova SI, Ilovayskaya IA. [Prevalence and risk factors of sleep breathing disorders in patients with acromegaly from Moscow region]. *Therapeutic Archive*. 2018;90(10):65–70. Russian. doi: 10.26442/terarkh201890104-70.]
- Hannon AM, Thompson CJ, Sherlock M. Diabetes in Patients With Acromegaly. *Curr Diab Rep*. 2017;17(2):8. doi: 10.1007/s11892-017-0838-7.
- Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and Emerging Aspects of Diabetes Mellitus in Acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*. 2016;27(7):470–483. doi: 10.1016/j.tem.2016.04.014.
- Мачехина ЛВ, Шестакова ЕА, Белая ЖЕ, Астафьева ЛИ, Никанкина ЛВ, Шестакова МВ. Особенности углеводного обмена и секреции гормонов инкретинового ряда у пациентов с болезнью Иценко–Кушинга и акромегалией. Сахарный диабет. 2017;20(4):249–256. doi: 10.14341/DM8762. [Matchekhina LV, Shestakova EA, Belaya ZE, Astafieva LI, Nikankina LV, Shestakova MV. [Features of carbohydrate metabolism and incretin secretion in patients with Cushing disease and acromegaly]. *Diabetes Mellitus*. 2017;20(4):249–256. doi: 10.14341/DM8762.]
- Mazziotti G, Bianchi A, Porcelli T, Mormando M, Maffezzoni F, Cristiano A, Giampietro A, De Marinis L, Giustina A. Vertebral fractures in patients with acromegaly: a 3-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(8):3402–3410. doi: 10.1210/jc.2013-1460.
- Pelsma ICM, Biermasz NR, van Furth WR, Pereira AM, Kroon HM, Kloppenburg M, Claessen KMJA. Progression of acromegalic arthropathy in long-term controlled acromegaly patients: 9 years of longitudinal follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):188–200. doi: 10.1210/clinem/dgaa747.
- Рожинская ЛЯ. Костно-мышечные осложнения при гиперкортицизме и акромегалии. *Остеопороз и остеопатии*. 2016;19(1):18–19. doi: 10.14341/osteo2016118-19. [Rozhinskaya LY. [Musculoskeletal complications of hypercortisolism and acromegaly]. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2016;19(1):18–19. Russian. doi: 10.14341/osteo2016118-19.]
- Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, Ben-Shlomo A, Biermasz N, Biller B, Boguszewski C, Bolanowski M, Bollerslev J, Bonert V, Bronstein MD, Buchfelder M, Casanueva F, Chanson P, Clemmons D, Fleseriu M, Formenti AM, Freda P, Gadelha M, Geer E, Gurnell M, Heaney AP, Ho KKY, Ioachimescu AG, Lamberts S, Laws E, Losa M, Maffei P, Mamelak A, Mercado M, Molitch M, Mortini P, Pereira AM, Petersenn S, Post K, Puig-Domingo M, Salvatori R, Samson SL, Shimon I, Strasburger C, Swearingen B, Trainer P, Vance ML, Wass J, Wierman ME, Yuen KCJ, Zatelli MC, Melmed S. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(4):667–678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z.
- Casanueva FF, Barkan AL, Buchfelder M, Klibanski A, Laws ER, Loeffler JS, Melmed S, Mortini P, Wass J, Giustina A; Pituitary Society, Expert Group on Pituitary Tumors. Criteria for the definition of Pituitary Tumor Centers of Excellence (PTCOE): A Pituitary Society Statement. *Pituitary*. 2017;20(5):489–498. doi: 10.1007/s11102-017-0838-2.
- Frara S, Rodriguez-Carnero G, Formenti AM, Martinez-Olmos MA, Giustina A, Casanueva FF. Pituitary Tumors Centers of Excellence. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2020;49(3):553–564. doi: 10.1016/j.ecl.2020.05.010.
- Varlamov EV, Niculescu DA, Banskota S, Galoiu SA, Poiana C, Fleseriu M. Clinical features and complications of acromegaly at diagnosis are not all the same: data from two large referral centers. *Endocr Connect*. 2021;10(7):731–741. doi: 10.1530/EC-21-0035.
- Camerini S, Wennberg A, Adriani M, Martin B, Vettor R, Maffei P, Dassie F. Questionnaire and tools: clinical powerful instrument in acromegaly diagnosis and management. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(10):1823–1834. doi: 10.1007/s40618-022-01782-x.
- Giustina A, Bevan J, Bronstein M, Casanueva F, Chanson P, Petersenn S, Truong TX, Massien C, Dias-Barbosa C, Guillemin I, Arnould B, Melmed S. Sagit®: A Novel Clinician-Reported Outcome for Managing Acromegaly in Clinical Practice. *Value Health*. 2014;17(7):A355. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.754.
- Giustina A, Bevan JS, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Petersenn S, Thanh XM, Sert C, Houchard A, Guillemin I, Melmed S; SAGIT In-



- investigator Group. SAGIT®: clinician-reported outcome instrument for managing acromegaly in clinical practice – development and results from a pilot study. *Pituitary*. 2016;19(1):39–49. doi: 10.1007/s11102-015-0681-2.
24. Giustina A, Bronstein MD, Chanson P, Petersenn S, Casanueva FF, Sert C, Houchard A, Melmed S. International Multicenter Validation Study of the SAGIT® Instrument in Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12):3555–3568. doi: 10.1210/clinem/dgab536.
25. Esposito D, Ragnarsson O, Johannsson G, Olsoson DS. Prolonged diagnostic delay in acromegaly is associated with increased morbidity and mortality. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(6):523–531. doi: 10.1530/EJE-20-0019.
26. Gatto F, Campana C, Cocchiara F, Corica G, Albertelli M, Boschetti M, Zona G, Criminelli D, Giusti M, Ferone D. Current perspectives on the impact of clinical disease and biochemical control on comorbidities and quality of life in acromegaly. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(3):365–381. doi: 10.1007/s11154-019-09506-y.
27. Mazziotti G, Giustina A. Effects of lanreotide SR and Autogel on tumor mass in patients with acromegaly: a systematic review. *Pituitary*. 2010;13(1):60–67. doi: 10.1007/s11102-009-0169-z.
28. Giustina A, Mazziotti G, Torri V, Spinello M, Floriani I, Melmed S. Meta-analysis on the effects of octreotide on tumor mass in acromegaly. *PLoS One*. 2012;7(5):e36411. doi: 10.1371/journal.pone.0036411.
29. Giustina A, Bronstein MD, Casanueva FF, Chanson P, Ghigo E, Ho KK, Klibanski A, Lamberts S, Trainer P, Melmed S. Current management practices for acromegaly: an international survey. *Pituitary*. 2011;14(2):125–133. doi: 10.1007/s11102-010-0269-9.
30. Herman R, Goričar K, Janež A, Jensterle M. Clinical Applicability of Patient- and Clinician-Reported Outcome Tools in the Management of Patients With Acromegaly. *Endocr Pract*. 2022;28(7):678–683. doi: 10.1016/j.eprac.2022.04.002.
31. Zhu W, Wei Z, Guo X, Wang Z, Deng K, Lian W, Yang B, Xing B. Bone metabolic indices: Promising predictors for assessing acromegaly. *J Clin Neurosci*. 2022;99:239–243. doi: 10.1016/j.jocn.2022.03.020.
32. Gezer E, Çetinarslan B, Cantürk Z, Selek A, Sözen M, Köksalan D, Bekiroğlu A, Anik I, Ceylan S. May the SAGIT® instrument be used as a preoperative prognostic tool in patients with acromegaly? *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2022 Oct 26. Epub ahead of print. doi: 10.23736/S2724-6507.22.03888-X.

## Optimization of the follow-up and treatment of patients with acromegaly with the SAGIT® tool

I.A. Ilovayskaya<sup>1</sup>

The condition of a patient with acromegaly is significantly influenced not only by growth hormone (GH) and insulin-like growth factor type 1 (IGF-1) levels, but also by specific characteristics of somatotropinoma, severity of the main symptoms of acromegaly, and concomitant disorders. After successful achievement of biochemical control (GH and IGF-1 goals) the expected life longevity in patients with acromegaly could be comparable with that in the general population. It is important to avoid therapeutic inertia, to achieve biochemical control within shortest time period and to carefully tailor the treatment of concomitant disorders. The cumulative experience of patient management has shown that therapeutic decisions should be based not only on measurement of GH and IGF-1 levels, but also on a unified multifactorial assessment of the patient's status. For this purpose, the SAGIT® tool has been elaborated, which ensures a multifaceted standardized assessment of patients with acromegaly, taking into account clinical symptoms, hormonal parameters, tumor size and comorbidities. This paper is the first description of the SAGIT® tool in Russian. The use of this tool allows for standardization of the patients assessment and for comparison of the status in patients

both within one center and in different centers. The key unified information obtained with SAGIT® could be the basis for making prompt decisions on the need in treatment optimization for a patient with acromegaly, including his/hers referral to an expert center for the choice of further treatment strategy.

The SAGIT® tool has been recommended for implementation into clinical practice by international professional associations. It is advisable to perform studies with participation of the Russian patients with acromegaly to assess the possibility of SAGIT® implementation into clinical practice in Russia.

**Key words:** acromegaly, treatment, patient management, SAGIT®

**For citation:** Ilovayskaya IA. Optimization of the follow-up and treatment of patients with acromegaly with the SAGIT® tool. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(4):274–280. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-042.

Received 5 October 2022; revised 30 October 2022; accepted 15 November 2022; published online 16 November 2022

**Irena A. Ilovayskaya** – MD, PhD, Associate Professor, Head of Department of Neuroendocrinological Diseases, Unit of General Endocrinology<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3261-7366>  
✉ Ul. Shchepkina 61/2, Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (916) 677 26 45.  
E-mail: irena.ilov@yandex.ru

### Conflict of interests

The author declares no conflict of interests.

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



Клиническое наблюдение

# Успешная селективная стимуляция пучка Гиса у пациента с постоянной формой фибрилляции предсердий: клиническое наблюдение

Замудряков С.С.<sup>1</sup> • Иваницкий Э.А.<sup>1</sup> • Вырва А.А.<sup>1</sup> • Сакович В.А.<sup>1</sup> • Дробот Д.Б.<sup>2</sup>

**Замудряков Сергей Сергеевич** – врач сердечно-сосудистой хирург кардиохирургического отделения № 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4356-3332>  
✉ 660020, г. Красноярск, ул. Караульная, 45, Российская Федерация. Тел.: +7 (908) 026 05 32. E-mail: zamudriakovss@mail.ru

**Иваницкий Эдуард Алексеевич** – д-р мед. наук, врач сердечно-сосудистой хирург, заведующий кардиохирургическим отделением № 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4946-8005>. E-mail: edwiner@krascor.ru

**Вырва Алексей Александрович** – врач сердечно-сосудистой хирург кардиохирургического отделения № 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8470-0845>. E-mail: direktor131@yandex.ru

**Сакович Валерий Анатольевич** – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедры сердечно-сосудистой хирургии, главный врач<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8470-0845>. E-mail: office@krascor.ru

**Дробот Дмитрий Борисович** – д-р мед. наук, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии Института последипломного образования<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9003-4818>. E-mail: drobotdb@yandex.ru

Выбор оптимального, наиболее безопасного и физиологического места в сердце для имплантации электрода – вопрос, который решает врач, занимающийся хирургическим лечением нарушений ритма сердца. По данным литературы, методики стимуляции как верхушки, так и иных альтернативных мест в правом желудочке несовершенны. Сегодня прогрессивным направлением в аритмологии считается стимуляция проводящей системы сердца, а именно пучка Гиса. Данный тип относится к физиологичной форме стимуляции, так как при ней вовлечена система Гиса – Пуркинью. Представлен успешный клинический случай имплантации электрода в область проводящей системы сердца с использованием двукамерного электрокардиостимулятора у пациента 67 лет с постоянной формой фибрилляции предсердий. Оперативное вмешательство позволило снизить длительность комплекса QRS со 180 до 110 мс. Приведенный клинический пример показывает, что стимуляция проводящей системы

сердца позволяет реализовать принципы физиологической стимуляции у пациентов с нарушением предсердно-желудочкового проведения. Методика с использованием двукамерного электрокардиостимулятора применима в клинической практике.

**Ключевые слова:** стимуляция проводящей системы сердца, стимуляция пучка Гиса, постоянная форма фибрилляции предсердий

**Для цитирования:** Замудряков СС, Иваницкий ЭА, Вырва АА, Сакович ВА, Дробот ДБ. Успешная селективная стимуляция пучка Гиса у пациента с постоянной формой фибрилляции предсердий: клиническое наблюдение. Альманах клинической медицины. 2022;50(4):281–285. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-039.

Поступила 20.03.2022; доработана 16.08.2022; принята к публикации 29.09.2022; опубликована онлайн 10.11.2022

<sup>1</sup> ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (г. Красноярск); 660020, г. Красноярск, ул. Караульная, 45, Российская Федерация

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, Российская Федерация

Эволюция лечения брадиаритмий сердца претерпела глобальный скачок со времен первой успешной имплантации электрокардиостимулятора (ЭКС) А. Сенингом. Камнем преткновения для врачей, занимающихся хирургическим лечением нарушений ритма сердца, остается выбор имплантации электрода в оптимальное, наиболее безопасное и физиологическое место в сердце. Используемые методики стимуляции как верхушки, так и иных альтернативных мест в правом желудочке несовершенны. Анализ данных исследований CHARM-Preserved (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity), I-PRESERVE (Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) и TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function

Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial) показал, что из 8466 пациентов у 682 был имплантирован ЭКС с электродом в правожелудочковой позиции. Правожелудочковая стимуляция была причиной ухудшения течения хронической сердечной недостаточности и способствовала увеличению числа госпитализаций вследствие ее декомпенсации [1].

Согласно результатам исследования, основанного на данных 1003 пациентов, включенных в первый в России регистр пациентов с хронической сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий (ФП), установлено, что в течение 12 месяцев наблюдения 57,2% больных хотя бы 1 раз были госпитализированы по причине декомпенсации сердечной недостаточности. У таких

пациентов был повышенный риск сердечно-сосудистой смерти, тромбоэмболических осложнений и крупных кровотечений [2].

ФП сама по себе ухудшает отдаленный прогноз и качество жизни пациентов, а в совокупности с правожелудочковой электростимуляцией неблагоприятный эффект увеличивается. В этой связи с каждым годом растет интерес к обеспечению более физиологической электрокардиостимуляции. Прогрессивным направлением в аритмологии сегодня считается стимуляция проводящей системы сердца, а именно пучка Гиса. Физиологичность данной формы стимуляции обеспечивает вовлечение системы Гиса – Пуркинье. Ранние исследователи показали, что применение такого подхода возможно, но технически трудно [3, 4]. Разработка специального стимулирующего электрода и системы доставки стали толчком к использованию безопасной методики стимуляции пучка Гиса в рутинной клинической практике [5, 6].

Мы представляем клинический случай имплантации электрода в область проводящей системы сердца – селективной стимуляции пучка Гиса – у пациента с постоянной формой ФП.

### Клиническое наблюдение

Пациент 67 лет поступил в отделение нарушения ритма сердца с диагнозом «истощение ЭКС, имплантация Talos SR от 2011 г. Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, постинфарктный кардиосклероз, стентирование правой коронарной артерии от 2011 г. Артериальная атриовентрикулярная блокада 3-й степени, постоянная эндокардиальная желудочковая стимуляция. Постоянная форма ФП. Сердечная недостаточность I стадии по Василенко – Стражеско, II функциональный класс по NYHA (New York Heart Association Functional Classification – Функциональная классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации). Умеренная митральная недостаточность. Гипертоническая болезнь III стадии, очень высокого риска. Хроническая болезнь почек C2 (скорость клубочковой фильтрации 61 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), креатинин в крови 79 мл/мин». При поступлении предъявлял жалобы на ноющую боль с локализацией в левой половине грудной клетки, возникающую при физической нагрузке и купирующуюся самостоятельно; одышку при физической нагрузке при подъеме выше 2-го этажа, головокружение; повышение артериального давления, максимально до 150 мм рт. ст. В течение жизни длительно страдает гипертонической болезнью. Клиника ишемической болезни сердца с 2009 г. В 2011 г. на коронароангиографии выявлено стенозирующее поражение правой коронарной артерии в виде стеноза средней трети 75%. Проведена транслюминальная баллонная ангиопластика и стенти-

рование правой коронарной артерии. Инфаркт миокарда неизвестной давности. В 2011 г. на фоне симптомной медикаментознорезистентной тахи-брадиформы ФП и синкопальных состояний выполнена операция – радиочастотная абляция атриовентрикулярного соединения. Первичная имплантация однокамерного ЭКС (Talos SR), постоянная эндокардиальная желудочковая стимуляция в режиме VVI(R). При последнем плановом программировании ЭКС выявлены признаки истощения батареи.

Согласно данным эхокардиографического исследования при поступлении у пациента наблюдалось расширение всех полостей сердца. Фракция выброса – 51%. Гипокинезия – сегменты 1, 7, 6, 12, 5. Отмечался склероз аорты, расширение корня и восходящего отдела. Митральная недостаточность 2-й степени – S reg. На программировании перед операцией ЭКС находился в режиме VVI(R), с базовой частотой сердечных сокращений 65 в минуту (рис. 1). Импеданс желудочкового электрода 646 Ом, чувствительность желудочкового электрода – 15,2 мВ. Порог стимуляции по желудочковому каналу 0,7 В. Срок службы составил 5 месяцев.

Учитывая наличие у пациента постоянной формы ФП, искусственной атриовентрикулярной блокады 3-й степени, постоянную электрокардиостимуляцию, а также клинические жалобы, пациенту показано оперативное лечение в виде замены ЭКС и имплантации электрода в область пучка Гиса. Отметим, что избрание электрода с активной фиксацией Medtronic SelectSecure 3830 и системы доставки Medtronic SelectSite C304 позволило сделать методику более рутинной. В первую очередь нами был осуществлен доступ в правой бедренной вене по Сельдингеру и установлен интродьюсер. Затем проведено картирование кольца

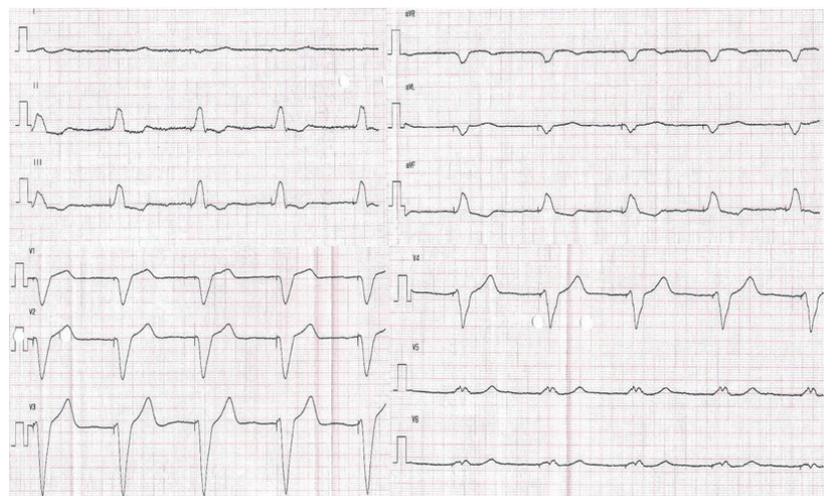


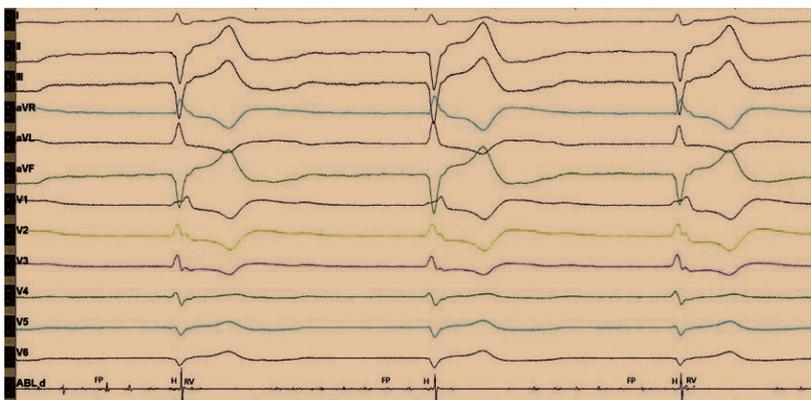
Рис. 1. Электрокардиограмма до операции. Постоянная желудочковая стимуляция в однокамерном режиме VVI(R) с базовой частотой 65 ударов в минуту. Длительность QRS 180 мс



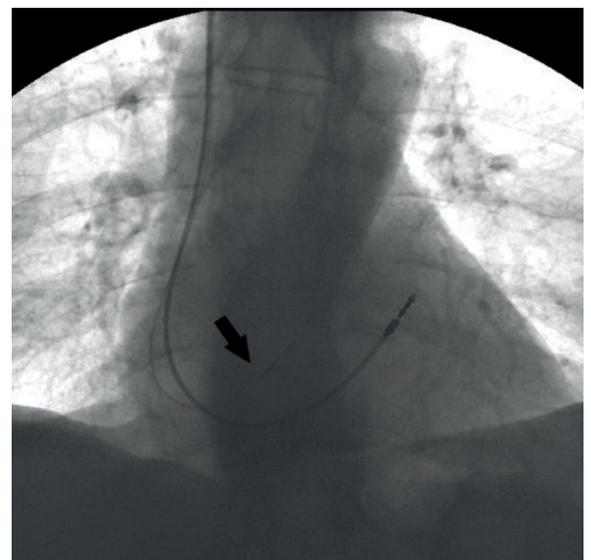
трикуспидального клапана под флюороскопическим контролем. Мы использовали электрофизиологический катетер для картирования с целью точного определения местоположения проводящей системы. Катетером выполняли поиск электрограммы пучка Гиса, что было критерием для фиксации спирали электрода в эту область. Изображение с локализацией пучка Гиса дублировалось на дополнительный монитор. Для поиска пучка Гиса применялся также метод униполярного картирования. Вторым этапом выполняли доступ к ЭКС, тестирование прежних электродов и венозный доступ (головная, подключичная или подмышечная вена) (рис. 2). Система доставки Medtronic SelectSite S304 предварительно моделировалась в теплом физиологическом растворе с целью обеспечения септального изгиба для позиционирования электрода в область перегородки. Система доставки заводилась в сердце по проводнику к кольцу трикуспидального клапана. Доставка позиционировалась в верхней части кольца клапана, вблизи области пучка Гиса. Контрастирование полостей сердца не проводилось. Затем электрод продвигался к кончику доставки в монополярной конфигурации. Кончик доставки находился в непосредственном контакте с перегородкой. После того как было отмечено соотношение электрограмм предсердий и желудочков 1:2, доставку направили в сторону перегородки минимальным вращением против часовой стрелки. Для картирования и стимуляции следует использовать электрокардиограмму с 12 отведениями. Как только местоположение Гиса определено, доставку необходимо удерживать неподвижно левой рукой, а электрод медленно вращать по

часовой стрелке 5 раз. Очень важный момент – количество попыток вкручивания электрода. В нашем случае электрод был позиционирован со второго раза. После этого доставку вытянули назад, а электрод осторожно протягивали вперед, пока в предсердии не сформировалась петля. Предпочтительно тестирование при длительности импульса 1 мс, чтобы обеспечить более низкий порог. У большинства пациентов порог стимуляции пучка Гиса составляет 2,0 В в 1 мс. В нашем случае порог стимуляции был 3,6 В при длительности импульса 1,5 мс, стимуляционный импеданс – 669 Ом. Как только приемлемый порог был достигнут, доставка была разрезана и удалена. Электроды коммутированы с ЭКС His – A, RV-RV (рис. 3). Вектор QRS идентичен нативному. Базовая частота была 60 имп/мин в биполярном режиме стимуляции (режим DDD(R), атриоventрикулярная задержка 100 мс). Длительность операции составила 140 минут, длительность радиационного облучения – 5 минут. Эффективная доза облучения – 0,025 мЗв [7].

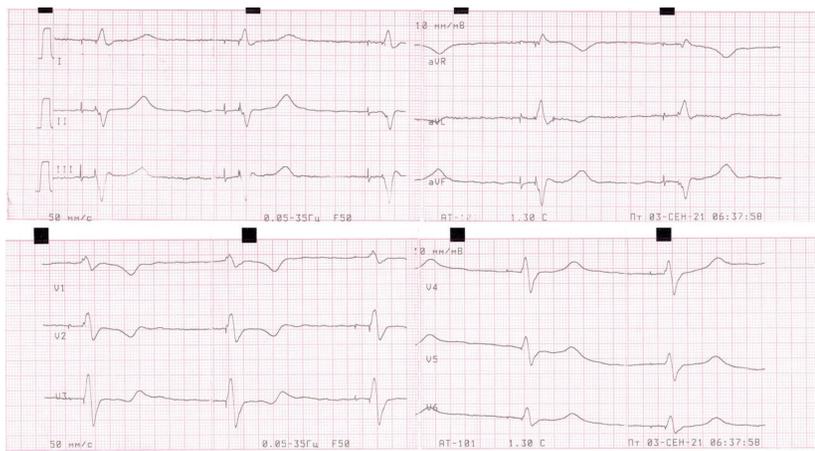
При эхокардиографии после операции незначительно увеличилась фракция выброса (53%). Сократительная способность миокарда левого желудочка сохранена. Перикардального выпота нет. При программировании электрокардиостимулятора на следующие сутки нарушений функции детекции и стимуляции не выявлено (рис. 4). ЭКС работал в режиме DDD(R) с базовой частотой 60 ударов в минуту. Импеданс желудочкового электрода составлял 551 Ом, гисального электрода – 464 Ом. Чувствительность желудочкового электрода была 8,5 мВ, гисального электрода – 0,9 мВ. Порог стимуляции: хронический по желудочковому



**Рис. 2.** Интраоперационное изображение с электрофизиологического монитора во время отключения электрокардиостимулятора. Отмечается нарушение внутрижелудочкового проведения по типу блокады правой ножки пучка Гиса и блокады передней ветви левой ножки пучка Гиса. Регистрируются эндограммы с аблационного катетера: фибрилляции предсердий (FP), проводящей системы (H) и высокоамплитудные желудочковые эндограммы (RV). На данном рисунке эндограммы H и FP трудно различимы между собой, однако стимуляция с картирующего электрода данной области позволяла получить стимуляционный комплекс, идентичный с нативным. Более выраженную эндограмму пучка Гиса зафиксировать не удалось. Предположительно, это связано с ранее проведенной аблацией атриоventрикулярного соединения



**Рис. 3.** Рентгенограмма после имплантации. Отражено два электрода: прежний, установленный в выходном тракте правого желудочка, и новый, имплантированный в область пучка Гиса (указан стрелкой)



**Рис. 4.** Электрокардиограмма после операции. Отражена постоянная желудочковая стимуляция после имплантации гисального электрода. Стимуляционный комплекс не расширен, соответствует нативному. Определяются стимуляционный спайк, изолиния и сокращение желудочков. Имеется также второй страхующий стимул, после которого нет ответа, по типу псевдосливного комплекса. Изолиния отражает замедление проведения по специализированным клеткам проводящей системы, с последующим сокращением по системе Гиса – Пуркинье. Длительность QRS составляет 110 мс

каналу – 0,7 В, гисального электрода – 5,5 В при длительности импульса 1,5 мс. Амплитуда стимуляции была запрограммирована на 6,5 В при длительности импульса 1,5 мс, срок службы ЭКС – менее 5 лет. Учитывая малый срок службы ЭКС Medtronic Adapta и высокие параметры стимуляции, пациенту рекомендовано повторное программирование через 1 месяц.

## Обсуждение и заключение

Стимуляция проводящей системы сердца позволяет реализовать физиологическую стимуляцию у пациентов с нарушением предсердно-желудочкового проведения, что и было показано нами на данном клиническом примере. Выполненное оперативное вмешательство позволило снизить длительность комплекса QRS со 180 до 110 мс.

## Дополнительная информация

### Согласие пациента

Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме в журнале «Альманах клинической медицины».

### Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

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

Несмотря на блокаду ножек пучка Гиса, стимулированный комплекс имел длительность нативного. Высокий порог гисального электрода обосновывает применение второго желудочкового электрода с целью страхующей стимуляции. На наш взгляд, использование страхующей стимуляции не только оправдано в связи с возможным ростом порога стимуляции в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, но и служит гарантией при дислокации электрода. На высокий порог стимуляции может влиять установка электрода не с первой попытки – при неоднократных попытках манипуляций и вкручиваний в миокард ухудшаются физические качества спирали электрода.

В заключение отметим: у начинающих докторов во время имплантации электрода в область проводящей системы возникают трудности, связанные с ее поиском. В этом случае мы рекомендуем применять аблационный катетер для картирования области пучка Гиса, что облегчает работу. Врачи, использующие методику стимуляции пучка Гиса, должны иметь определенный опыт в имплантации стандартных систем. Следует исключать из исследований пациентов с увеличенными камерами сердца, так как поиск проводящей системы у них сильно затруднен. Полагаем, что в отдаленном периоде качество операций по поводу стимуляции проводящей системы сердца будет повышаться. Ретроспективный анализ опыта семи клиник (529 пациентов) показал, что после 40 выполненных имплантаций уменьшается время флюороскопии, снижаются пороги стимуляции, хирург отказывается от страхующего электрода [8]. В нашей клинике планируется дальнейшее проведение исследований по поводу стимуляции проводящей системы сердца с использованием двухкамерного ЭКС у пациентов с постоянной формой ФП. ☺

### Участие авторов

С.С. Замудряков – выполнение оперативного вмешательства, написание статьи; Э.А. Иваницкий – концепция статьи, редактирование текста; А.А. Вырва – ассистирование при оперативном вмешательстве, поиск и анализ литературы; В.А. Сакович и Д.Б. Дробот – редактирование текста, утверждение итогового варианта текста рукописи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, согласны нести ответственность за все аспекты работы и гарантируют, что ими надлежащим образом были рассмотрены и решены вопросы, связанные с точностью и добросовестностью всех частей работы.

## Литература / References

1. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, Petrie MC, Anand IS, Carson PE, Desai AS, Granger CB, Komar

jda M, McKelvie RS, Pfeffer MA, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JVV. Prior pace-

maker implantation and clinical outcomes in patients with heart failure and preserved ejection



- fraction. *JACC Heart Fail.* 2019;7(5):418–427. doi: 10.1016/j.jchf.2018.12.006.
2. Жиров ИВ, Сафронова НВ, Осмоловская ЮФ, Терещенко СН. Прогностическое значение фибрилляции предсердий у пациентов с сердечной недостаточностью с разной фракцией выброса левого желудочка: результаты многоцентрового регистра РИФ-ХСН. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(1):4200. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4200. [Zhirov IV, Safronova NV, Osmolovskaya YuF, Tereschenko SN. Prognostic value of atrial fibrillation in patients with heart failure and different left ventricular ejection fraction: results of the multicenter RIF-CHF register]. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(1):4200. Russian. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4200.]
3. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, Anderson K. Permanent, direct His-bundle pacing:

- a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation.* 2000;101(8):869–877. doi: 10.1161/01.cir.101.8.869.
4. Occhetta E, Bortnik M, Magnani A, Francalacci G, Piccinino C, Plebani L, Marino P. Prevention of ventricular desynchronization by permanent para-Hisian pacing after atrioventricular node ablation in chronic atrial fibrillation: a crossover, blinded, randomized study versus apical right ventricular pacing. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(10):1938–1945. doi: 10.1016/j.jacc.2006.01.056.
5. Zanon F, Svetlich C, Occhetta E, Catanzariti D, Cantù F, Padeletti L, Santini M, Senatore G, Comisso J, Varbaro A, Denaro A, Sagone A. Safety and performance of a system specifically designed for selective site pacing. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2011;34(3):339–347. doi: 10.1111/j.1540-8159.2010.02951.x.

6. Sharma PS, Dandamudi G, Naperkowski A, Oren JW, Storm RH, Ellenbogen KA, Vijayaraman P. Permanent His-bundle pacing is feasible, safe, and superior to right ventricular pacing in routine clinical practice. *Heart Rhythm.* 2015;12(2):305–312. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.10.021.
7. Vijayaraman P, Dandamudi G. How to Perform Permanent His Bundle Pacing: Tips and Tricks. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016;39(12):1298–1304. doi: 10.1111/pace.12904.
8. Keene D, Arnold AD, Jastrzębski M, Burri H, Zweibel S, Crespo E, Chandrasekaran B, Bassi S, Joghetaei N, Swift M, Moskal P, Francis DP, Foley P, Shun-Shin MJ, Whinnett ZI. His bundle pacing, learning curve, procedure characteristics, safety, and feasibility: Insights from a large international observational study. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(10):1984–1993. doi: 10.1111/jce.14064.

## The successful selective His bundle pacing to the patient with permanent atrial fibrillation

S.S. Zamudriakov<sup>1</sup> • E.A. Ivanitskiy<sup>1</sup> • A.A. Vyrva<sup>1</sup> • V.A. Sakovich<sup>1</sup> • D.B. Drobot<sup>2</sup>

The choice of an optimal, most safe and physiological place in the heart for the electrode implantation is an issue to be solved by a specialist in surgery of heart arrhythmias. According to the literature, the techniques to stimulate both cardiac apex and other alternative areas are imperfect. At present, stimulation of the heart conduction system, namely, the His bundle is considered a promising area in arrhythmology. This type of stimulation is a physiological one, while it involves the His-Purkinje system. We present a successful clinical case of the electrode implantation with a two-chamber pacemaker to the heart conduction system in a 67-year-old patient with permanent atrial fibrillation. The surgical intervention made it possible to reduce the QRS length from 180 to 110 ms. This clinical case shows that the

heart conduction system pacing allows for implementation of the principles of physiological stimulation in patients with impaired atrioventricular conduction. The technique with a two-chamber pacemaker is feasible in clinical practice.

**Key words:** heart conduction system pacing, His bundle pacing, permanent atrial fibrillation

**For citation:** Zamudriakov SS, Ivanitskiy EA, Vyrva AA, Sakovich VA, Drobot DB. The successful selective His bundle pacing to the patient with permanent atrial fibrillation. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(4):281–285. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-039.

Received 20 March 2022; revised 16 August 2022; accepted 29 September 2022; published online 10 November 2022

### Informed consent statement

The patient has voluntarily signed his informed consent to the publication of personal medical information in an anonymized form in the *Almanac of Clinical Medicine* journal.

### Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests regarding the publication of this article.

### Authors' contributions

S.S. Zamudriakov, surgical procedure, text writing; E.A. Ivanitskiy, concept of the paper, text editing; A.A. Vyrva, assistance to the surgical procedure, the literature search and analysis, V.A. Sakovich and D.B. Drobot, text editing, approval of the final version of the manuscript. All the authors have read and approved the final version of the manuscript before submission, agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

**Sergey S. Zamudriakov** – Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4356-3332>

✉ Ul. Karaul'naya 45, Krasnoyarsk, 660020, Russian Federation. Tel.: +7 (908) 026 05 32. E-mail: zamudriakovs@mail.ru

**Eduard A. Ivanitskiy** – MD, PhD, Cardiovascular Surgeon, Head of Cardiac Surgery Department No. 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4946-8005>. E-mail: edwiner@krascor.ru

**Alexey A. Vyrva** – Cardiovascular Surgeon, Cardiac Surgery Department No. 2<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6937-9544>. E-mail: direktor131@yandex.ru

**Valery A. Sakovich** – MD, PhD, Professor, Head of Chair of Cardiovascular Surgery, Chief Physician<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8470-0845>. E-mail: office@krascor.ru

**Dmitriy B. Drobot** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiovascular Surgery, Institute of Postgraduate Education<sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9003-4818>. E-mail: drobotdb@yandex.ru

<sup>1</sup>Federal Center of Cardiovascular Surgery (Krasnoyarsk); ul. Karaul'naya 45, Krasnoyarsk, 660020, Russian Federation

<sup>2</sup>Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; ul. Partizana Zheleznaya 1, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation



Журнал  
«Альманах клинической медицины»  
доступен на сайте:

[almclinmed.ru](http://almclinmed.ru)

#### Возможности для читателей:

- свободный доступ к архиву журнала
- удобство поиска: по ключевым словам, по выпускам, по авторам, по заглавиям

#### Возможности для авторов:

- ознакомиться с планом выпусков журнала на год и выбрать тематический номер для подачи рукописи
- изучить правила для авторов, подробно регламентирующие требования к статье
- отправить статью в выбранный номер через личный кабинет
- оставить комментарий для редакторов
- отслеживать количество просмотров своих публикаций в журнале и ссылки на них в личном кабинете

