

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 31

**1'2016**

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
"Научно-исследовательский институт кардиологии"*

## **РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

**Главный редактор –  
Р.С. Карпов, академик РАН**

**Заместители главного редактора –  
Ю.Б. Лишманов, чл.-корр. РАН  
С.В. Попов, чл.-корр. РАН**

Ф.В. Алябьев, профессор  
С.А. Афанасьев, профессор  
Ю.Ю. Вечерский, профессор  
А.В. Врублевский, д.м.н.  
А.А. Гарганеева, профессор  
Н.П. Гарганеева, профессор  
А.В. Евтушенко, д.м.н.  
И.А. Ковалев, профессор  
Л.Н. Маслов, профессор  
М.А. Медведев, академик РАН  
С.А. Некрылов, профессор  
В.В. Поддубный, профессор  
А.Н. Репин, профессор  
В.В. Рябов, д.м.н.  
Ф.Ф. Тетенов, профессор  
И.А. Трубачева, д.м.н.  
В.В. Удуг, профессор

## **РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

Л.И. Афтанас (Новосибирск, Россия)  
И.П. Артюхов (Красноярск, Россия)  
Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)  
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия)  
В.В. Гафаров (Новосибирск, Россия)  
Э.О. Гимрих (Майнц, Германия)  
И. Жанг (Шицзячжуань, Китай)  
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия)  
Франтишек Колар (Прага, Чешская Республика)  
С.И. Колесников (Иркутск, Россия)  
С.И. Кононов (Омск, Россия)  
В.А. Кузнецов (Тюмень, Россия)  
Нэвин Нанда (Бирмингем, США)  
Фаусто Пинто (Лиссабон, Португалия)  
В.П. Пузырев (Томск, Россия)  
В.А. Труфакин (Новосибирск, Россия)  
Ричард Уильямс (Лондон, Великобритания)  
С.Ф. Фоминых (Томск, Россия)  
Е.Л. Чойнзонов (Томск, Россия)  
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)  
Ян Янушек (Прага, Чешская Республика)

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер: ПИ №ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.

Входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2010 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии"  
Тел./факс (3822) 55-84-10, E-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Электронная версия и архив журнала доступны по адресам:  
<http://cardio-tomsk.ru/nauchnaja-dejatelnost/zhurnal.html>  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=25816](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=25816)

# THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

S C I E N T I F I C - P R A C T I C A L R E V I E W E D J O U R N A L

VOL. 31

1'2016

*Federal State Budgetary Scientific Institution "Research  
Institute for Cardiology"*

#### **EDITORIAL STAFF**

**Editor-in-Chief –  
R.S. Karpov, academician of RAS**

**Deputy Editor-in-Chief –  
Yu.B. Lishmanov,  
corresponding member of RAS  
S.V. Popov, corresponding member of RAS**

F.V. Alyabyev, Prof.  
S.A. Afanasiev, Prof.  
Yu.Yu. Vechersky, Prof.  
A.V. Vrublevsky, M.D.  
A.A. Garganeyeva, Prof.  
N.P. Garganeyeva, Prof.  
A.V. Evtushenko, M.D.  
I.A. Kovalev, Prof.  
L.N. Maslov, Prof.  
M.A. Medvedev, academician of RAS  
S.A. Nekrylov, Prof.  
V.V. Poddubny, Prof.  
A.N. Repin, Prof.  
V.V. Ryabov, M.D.  
F.F. Tetenev, Prof.  
I.A. Trubacheva, M.D.  
V.V. Udut, Prof.

#### **EDITORIAL COUNCIL**

L.I. Aftanas (Novosibirsk, Russia)  
I.P. Artyukhov (Krasnoyarsk, Russia)  
L.S. Barbarash (Kemerovo, Russia)  
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)  
V.V. Gafarov (Novosibirsk, Russia)  
E.O. Himmrich (Mainz, Germany)  
Yi Zhang (Shi Jiazhuang City, China)  
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)  
Frantisek Kolar (Prague, Czech Republic)  
S.I. Kolesnikov (Irkutsk, Russia)  
S.I. Kononov (Omsk, Russia)  
V.A. Kuznetsov (Tyumen, Russia)  
N.C. Nanda (Birmingham, USA)  
F.J. Pinto (Lisbon, Portugal)  
V.P. Puzyrev (Tomsk, Russia)  
V.A. Trufakin (Novosibirsk, Russia)  
R. J.C. Williams (London, United Kingdom)  
S.F. Fominykh (Tomsk, Russia)  
E.L. Choinzonov (Tomsk, Russia)  
E.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)  
Jan Janousek (Prague, Czech Republic)

The Journal is registered in the Ministry of mass-media of the Russian Federation. PI №FS77-42013, September, 17, 2010.

The Journal is included in the list of periodicals which are recommended by Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (edition of 2010) for publication of investigations' results.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology".

Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, E-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Electronic version and archive of the Journal are available at:  
<http://cardio-tomsk.ru/nauchnaja-dejatelnost/zhurnal.html>  
[http://elibrary.ru/title\\_about.asp?id=25816](http://elibrary.ru/title_about.asp?id=25816)

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

- От редакции 5 Editorial**
- ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ REVIEWS AND LECTURES**
- 6 **Сенаторова О.В., Акимова Е.В., Гафаров В.В., Гакова Е.И., Кузнецов В.А.**  
К вопросу об изучении взаимодействия психосоциальных и генетических факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (часть I)
- 6 **Senatorova O.V., Akimova E.V., Gafarov V.V., Gakova E.I., Kuznetsov V.A.**  
The relationships between psychosocial and genetic risk factors for cardiovascular diseases (part I)
- КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL INVESTIGATIONS**
- 12 **Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г., Реброва Н.В., Семке Г.В., Пекарский С.Е., Фальковская А.Ю., Ситкова Е.С., Личикаки В.А. Зюбанова И.В.**  
Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности
- 12 **Ripp T.M., Mordovin V.F., Ripp E.G., Rebrova N.V., Semke G.V., Pekarsky S.E., Falkovskaya A.Yu., Sitkova E.S., Lichikaki V.A., Zyubanova I.V.**  
Comprehensive evaluation of cerebral vascular reserve parameters
- 17 **Журавлева О.А., Винницкая И.В., Кошельская О.А.**  
Внутрипочечное сосудистое сопротивление у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: связь с уровнем артериального давления и величиной скорости клубочковой фильтрации
- 17 **Zhuravleva O.A., Vinnitskaya I.V., Koshelskaya O.A.**  
Intrarenal vascular resistance in patients with arterial hypertension and diabetes mellitus: relation to the level of arterial blood pressure and value of glomerular filtration rate
- 21 **Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараш О.Л.**  
Гендерные особенности комплексной оценки прогноза при инфаркте миокарда с использованием шкал тревожности и депрессии
- 21 **Lebedeva N.B., Ardashova N.Y., Barbarash O.L.**  
Gender-related differences in comprehensive assessment of prognosis of myocardial infarction using the anxiety and depression scales
- 27 **Дылева Ю.А., Учасова Е.Г., Груздева О.В., Федорова Н.В., Кашталап В.В.**  
Клинико-диагностическое значение стимулирующего фактора роста (ST2) для оценки ранних осложнений инфаркта миокарда
- 27 **Dyleva Yu.A., Uchasova E.G., Gruzdeva O.V., Fedotova N.V., Kashtalap V.V.**  
Clinical and diagnostic significance of stimulating growth factor (ST2) for evaluation of early complications in myocardial infarction
- 31 **Скурихин И.М., Вышлов Е.В., Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В.**  
Эффективность и безопасность препарата тикагрелор у больных с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST, подвергнутых коронарному шунтированию
- 31 **Skurikhin I.M., Vyshlov E.V., Vechersky Yu.Yu., Zatolokin V.V.**  
Efficacy and safety of ticagrelor in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome after coronary artery bypass grafting
- 35 **Безденежных А.В., Сумин А.Н., Иванов С.В., Барбараш О.Л.**  
Предикторы госпитальных осложнений коронарного шунтирования: роль мультифокального атеросклероза
- 35 **Bezdenezhnikh A.V., Sumin A.N., Ivanov S.V., Barbarash O.L.**  
Predictors of hospital complications after coronary artery bypass grafting: the role of multifocal atherosclerosis

- Шкода О.С., Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Шилова А.Н., Клеванец Ю.Е.** 42 **Shkoda O.S., Lomivorotov V.V., Efremov S.M., Shilova A.N., Klevanets J.E.**  
Нутритивный статус у больных  
сердечной недостаточностью  
Nutritional status in patients  
with heart failure

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

**HELP TO PHYSICIAN**

- Страхова Н.В., Красноруцкая О.Н., Котова Ю.А.** 47 **Strakhova N.V., Krasnorutskay O.N., Kotova Yu.A.**  
Состояние гемодинамики у больных  
артериальной гипертензией  
и постинфарктным кардиосклерозом  
Hemodynamic state in patients with arterial  
hypertension and post-infarction  
cardiosclerosis

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ  
ИССЛЕДОВАНИЯ**

**LABORATORY AND EXPERIMENTAL  
RESEARCH**

- Сибирева О.Ф., Серебров В.Ю., Канская Н.В., Жаворонок Т.В., Позднякова И.А., Степанова Е.А.** 50 **Sibireva O.F., Serebrov V.Yu., Kanskaya N.V., Zhavoronok T.V., Pozdnyakova I.A., Stepanova Ye.A.**  
Влияние факторов воспаления на показатели  
свертывающей системы крови  
при почечной патологии  
The effects of inflammatory factors  
on the indices of blood coagulation system  
in the presence of renal pathology
- Севостьянова В.В., Миронов А.В., Глушкова Т.В., Бураго А.Ю., Матвеева В.Г., Антонова Л.В., Кудрявцева Ю.А., Сейфалиан А.М., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.** 53 **Sevostyanova V.V., Mironov A.V., Glushkova T.V., Burago A.Yu., Matveeva V.G., Antonova L.V., Kudryavtseva Yu.A., Seifalian A.M., Barbarash O.L., Barbarash L.S.**  
Регенерация кровеносного сосуда  
на основе графта из поликапролактона  
в экспериментальном исследовании  
Experimental study of polycaprolactone  
vascular graft for blood  
vessel regeneration

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**

**HISTORY OF MEDICINE**

- Некрылов С.А., Кузьмин А.Н., Фоминых С.Ф.** 58 **Nekrylov S.A., Kuzmin A.N., Fominykh S.F.**  
Выпускник медицинского факультета  
Императорского Томского университета  
В.А. Ляпустин: основные вехи биографии  
Graduate of the faculty of medicine  
of Imperial Tomsk University V.A. Lyapustin:  
key milestones of biography

**К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ** 61 **INFORMATION FOR AUTHORS**



## ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые читатели!

Рад представить вашему вниманию 1-й номер журнала “Сибирский медицинский журнал” за 2016 г. Им мы открываем новый издательский год. На его страницах, как всегда, представлены работы авторов по актуальным проблемам современной теоретической и практической кардиологии. Журнал является общепризнанной трибуной для обсуждения результатов как оригинальных исследований и материалов обзорных статей, так и практического опыта специалистов. И это одна из важнейших задач издания.

По решению редакционной коллегии этот выпуск стал площадкой для презентации работ молодых ученых, которые были доложены на XVI Ежегодном научно-практическом семинаре молодых ученых “Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии” с Конкурсом молодых ученых (Томск, 2016). Молодежный форум традиционно состоялся на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт кардиологии”. Все статьи молодых ученых, представленные в этом номере, прошли тщательный отбор и независимую экспертизу, в ходе которой учитывались оригинальность представленных материалов, актуальность поднимаемых в работе проблем, научная новизна и практическая значимость проведенного исследования, а также личный вклад автора. Вот эти авторы и их работы: *Журавлева О.А. и соавт.* “Внутрипочечное сосудистое сопротивление у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом: связь с уровнем артериального давления и величиной скорос-

ти клубочковой фильтрации”; *Безденежных А.В. и соавт.* “Предикторы госпитальных осложнений коронарного шунтирования: роль мультифокального атеросклероза”; *Страхова Н.В. и соавт.* “Состояние гемодинамики у больных артериальной гипертензией и постинфарктным кардиосклерозом”; *Дылева Ю.А. и соавт.* “Клинико-диагностическое значение стимулирующего фактора роста (ST2) для оценки ранних осложнений инфаркта миокарда”; *Севостьянова В.В. и соавт.* “Регенерация кровеносного сосуда на основе графта из поликапролактона в экспериментальном исследовании”. Хочу обратить внимание на указанные публикации и призвать читателей к активной дискуссии – ваше мнение очень важно для молодых исследователей и редакционной коллегии журнала. Мы планируем и впредь презентовать работы наших молодых коллег на страницах журнала.

Надеюсь, что опубликованные в номере статьи послужат источником новых идей, станут поводом для оживленных дискуссий и основанием для дальнейших научных поисков и совершенствования существующей медицинской практики.

С уважением,  
главный редактор,  
Научный руководитель НИИ кардиологии,  
академик РАН  
P.C. Карпов

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.891+575.1+159.922

### К ВОПРОСУ ОБ ИЗУЧЕНИИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПСИХОСОЦИАЛЬНЫХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ЧАСТЬ I)

О.В. Сенаторова<sup>1,2</sup>, Е.В. Акимова<sup>1,2</sup>, В.В. Гафаров<sup>2</sup>, Е.И. Гакова<sup>1,2</sup>, В.А. Кузнецов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Филиал НИИ кардиологии "Тюменский кардиологический центр"

<sup>2</sup>Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний РАН, Новосибирск, Томск, Тюмень

E-mail: olga\_senatorova@mail.ru

### THE RELATIONSHIPS BETWEEN PSYCHOSOCIAL AND GENETIC RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES (PART I)

O.V. Senatorova<sup>1,2</sup>, E.V. Akimova<sup>1,2</sup>, V.V. Gafarov<sup>2</sup>, E.I. Gakova<sup>1,2</sup>, V.A. Kuznetsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Branch of Institute of Cardiology "Tyumen Cardiology Center"

<sup>2</sup>Interdepartmental Laboratory for Epidemiology of Cardiovascular Diseases RAS, Novosibirsk, Tomsk, Tyumen

Многочисленные исследования последнего десятилетия выявили значительное повышение уровня психосоциального стресса у населения. Формирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) напрямую связано с психосоциальными факторами. С пониманием гетерогенности ССЗ основной задачей предиктивной медицины является выявление индивидов групп высокого риска по развитию многофакторных заболеваний до этапа клинических проявлений. В обзоре приводится анализ связи полиморфизма ключевых генов-кандидатов серотонинэргической и дофаминэргической систем с психоэмоциональными характеристиками, в частности, с депрессией, тревожностью, враждебностью, которые определяют устойчивость к хроническим стрессорам.

**Ключевые слова:** психосоциальные факторы, сердечно-сосудистые заболевания, гены-кандидаты дофаминэргической системы, гены-кандидаты серотонинэргической системы.

Numerous studies of the recent decade detected a significant increase in the psychosocial stress level. Development of cardiovascular diseases (CAD) directly depends upon the psychosocial factors. Considering the heterogeneity of CAD, the principal aim of predictive medicine is to identify individuals of high-risk groups for developing multifactorial diseases before their clinical manifestations. The review presents the analysis of associations between polymorphisms of key candidate genes of the serotonergic and the dopaminergic systems and psycho-emotional characteristics such as depression, anxiety, and hostility, the traits determining tolerance to chronic stress factors.

**Key words:** psychosocial factors, cardiovascular diseases, candidate genes of the dopaminergic system, candidate genes of the serotonergic system.

Негативные тенденции в здоровье населения и рост смертности от ССЗ нельзя полностью объяснить с позиций действия традиционных факторов риска (ФР). Современные исследователи обращают внимание на роль психосоциальных (неконвенционных) факторов в возникновении артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС), которые проявляют себя как независимые ФР развития указанных ССЗ, неблагоприятных исходов и смерти от заболеваний сердечно-сосудистой системы [3–6, 16–19, 23, 29].

Многочисленные исследования последнего десятилетия выявили значительное повышение уровня психосоциального стресса у населения, увеличение распространенности психологической дезадаптации, пограничных психических расстройств, уровня тревожности, враждебности, депрессивных расстройств у населения. При этом

отмечено увеличение доли депрессии среди всех остальных форм психической патологии [3, 12, 23, 26, 39].

Результаты недавнего исследования указывают на то, что "кризис" смертности от ИБС в России был в значительной степени спровоцирован резкими социально-экономическими преобразованиями, которые вызвали состояние психосоциального дистресса у большей части населения [37]. При этом в условиях амбулаторного наблюдения у больных с ИБС с высоким сердечно-сосудистым риском выявлена высокая частота (32,1%) депрессивных расстройств. Доказано, что у больных ИБС с депрессией высокая частота сочетаемости ФР сердечно-сосудистых осложнений и ассоциированных клинических состояний взаимосвязана с высокой значимостью психосоциальных факторов, обусловленных психосоциальным стрессом, отсутствием социальной поддержки, инвалидностью,



низким доходом, значительным снижением социально-психологической адаптации и показателей качества жизни, в совокупности неблагоприятно влияющих на течение и прогноз заболевания [27].

При анализе динамики распространенности психосоциальных факторов в течение 20-летнего периода установлен рост личностной тревожности, жизненного истощения и нарушений сна, что свидетельствует о сохранении социальной напряженности в популяции. Е.А. Громова (2012) предлагает разделить психосоциальные факторы на две основные категории: хронические стрессоры (социальные факторы) и эмоциональные факторы (психологические факторы) [23].

В то же время появились работы, свидетельствующие о том, что наряду с факторами внешней среды существует также *генетическая предрасположенность* к этому заболеванию. Исследования в области генетики ССЗ, направленные на раскрытие генетической детерминанты, подтвердили наличие факта наследственной предрасположенности к данным заболеваниям [31, 33]. Большинство ССЗ, в частности, таких, как ИБС, АГ, инфаркт миокарда (ИМ), а также большинство психических заболеваний, в частности, маниакально-депрессивный психоз, относят к многофакторным наследственным заболеваниям, так как они являются следствием взаимодействия многих генов с неблагоприятными факторами окружающей среды. При этом развитие большинства многофакторных заболеваний (МФЗ) определяется мутациями не в одном гене, а сразу в нескольких генах, которые реализуются при влиянии соответствующих неблагоприятных средовых условий [20]. С пониманием гетерогенности этих заболеваний основной задачей предиктивной медицины стало выявление индивидов групп высокого риска по развитию МФЗ этапа клинических проявлений, а, следовательно, своевременная профилактика и индивидуализация терапии. В изучении наследственной предрасположенности МФЗ немаловажен один из подходов – анализ генов-кандидатов, который в значительной мере может приблизить к глубокому пониманию патогенеза, что, в свою очередь, оказывается полезным при индивидуальном прогнозировании и разработке рекомендаций по профилактике ССЗ [10, 24]. Доказано, что функциональные характеристики генотипа зависят от окружающей его среды, условий жизни данной популяции [29, 32]. На примере изучения популяционно-генетической структуры населения Ростовской области показано, что подразделенность популяций является объективным фактором, который не могут уничтожить даже значительные депопуляционные процессы [28]. Следует отметить, что слабые эффекты генов на популяционном уровне могут у части индивидумов вызвать катастрофическое событие в распространении патологического процесса [36].

Стратегия поиска генов, связанных с психопатическими личностными расстройствами, основывается на использовании свойств молекулярно-генетического полиморфизма, а также на психобиологической модели, которая была предложена известным американским психологом Р. Клониджером и получила дальнейшее развитие в работах его последователей [43]. Согласно этой модели, основные черты темперамента тесно связаны с

определенными биохимическими процессами, происходящими в мозгу человека. Были показаны ассоциации генов серотонинэргической системы с нейротизмом, генов дофаминэргической системы – с экстравертным поведением, с такой чертой темперамента человека, как тяга к риску, стремлением к новым ощущениям и “поиску новизны”, а генов норадренэргической системы – с раздражительностью, негативной эмоциональностью и гиперактивностью. Данные нейромедиаторные системы объединяет связь с мотивационной основой поведения, тревожностью, агрессивностью, системой подкрепления [30].

Установлено, что *серотонинэргическая система* является важным регулятором поведения и эмоций, отвечает за возникновение реакций страха, тревожности, влияя на агрессивность, направленную на себя и на окружающих, суицидальное поведение и депрессивность, аутические черты [21, 47]. Гены-кандидаты психоэмоциональных личностных расстройств – это гены триптофангидроксилазы, транспортера серотонина и серотониновых рецепторов различных типов. В гене, кодирующем транспортер серотонина (5-НТТ), расположенном в регионе 17q 11.2, описан полиморфный участок, представленный различным числом повторяющихся последовательностей ДНК. К настоящему времени накоплены работы, касающиеся именно изучения полиморфизма 5-НТТ с депрессией и суицидальным поведением [42, 49]. Были найдены 2 аллеля этого гена, которые обозначили как длинный и короткий, состоящие из 16 и 14 повторов соответственно. При изучении темперамента у носителей разных аллелей было обнаружено, что носители короткого аллеля являются более тревожными людьми по сравнению с носителями длинного аллеля. Известно, что у психически здоровых людей носительство короткого аллеля связывают с эмоциональной нестабильностью [45]. Обнаружено повышение частоты короткого аллеля в группах больных депрессией и у людей с субклиническими депрессивными проявлениями, а также у лиц, совершивших суицид [52]. Кроме этого, по данным литературы, признаки депрессии чаще проявлялись у людей, генотип которых содержал одну или две копии короткого аллеля при воздействии неблагоприятных жизненных обстоятельств [7].

В некоторых публикациях обнаружена ассоциация полиморфных маркеров гена 5-НТТ с алкоголизмом и наркоманией [21]. Выявлена корреляция коротких аллелей VNTR-полиморфизма 5-НТТ с низким уровнем серотонина и, соответственно, с импульсивным, агрессивным поведением, склонностью к суициду (Канада, Германия, Чили) [50].

*Дофаминэргическая система*, как известно, кроме регуляции психомоторных функций выполняет функции системы “вознаграждения” мозга. В последние годы были клонированы и активно изучаются гены, кодирующие рецепторы дофамина, и выделены пять типов рецепторов: D1, D2, D3, D4 и D5. По характеру внутриклеточной активности их подразделяют на D1-подобные (D1, D5) и D2-подобные (D2, D3, D4). Рецепторы участвуют в процессах мотивации, обучения, тонкой моторной координации, модулирования нейроэндокринных сигналов. Согласно современным данным, сочетание определенных

изменений в структуре генов, кодирующих D2-, D4- и D5-рецепторы, может лежать в основе формирования особенностей темперамента и поведения личности. Врожденный дефицит дофаминэргической нейромедиации в системе подкрепления мозга является основной склонности к депрессивным состояниям, постоянному чувству неудовлетворенности и, соответственно, с высокой вероятностью, склонности к злоупотреблению алкоголем, никотином и антисоциальному поведению. Среди потенциальных кандидатов рассматриваются не только гены рецепторов, но и ферментов синтеза медиатора, а также гены, кодирующие транспортные белки [9, 10].

Одним из важнейших функциональных белков дофаминовой системы является дофамин-транспортный белок (DAT), который отвечает за обратный захват медиатора пресинаптической терминалью, картирован на коротком плече хромосомы 5p15.3 и был впервые клонирован в 1992 г. [8]. Исследователи обращают особое внимание на 40-нуклеотидный tandemный повтор (VNTR) в нетранслируемой области гена. Число таких повторов может колебаться от 3 до 11. Ген DAT может рассматриваться как один из генов предрасположенности к развитию психических заболеваний, в патогенезе которых основную роль отводят нарушениям обмена дофамина, и может предполагать наличие связи с предрасположенностью к различным видам наркоманий [8, 40, 46]. В ряде работ имеются как подтверждения, так и опровержения ассоциации аллеля данного гена, содержащего 10 повторов с синдромом “дефицита внимания и гиперактивности” у детей [10]. Однако ген DAT имеет в структуре и другие полиморфизмы, которые тоже могут иметь значение для связи с когнитивными и поведенческими нарушениями [51]. На примере открытой популяции русских мужчин в возрасте 25–64 лет, жителей мегаполиса Западной Сибири, с депрессией оказался достоверно ассоциирован аллель 9-го гена DAT [12].

Ген DRD2, локализованный на хромосоме 11 q22-q23, включающий в себя 8 экзонов, рассматривается как один из главных генов-кандидатов эндогенных психозов [8]. По данным зарубежных публикаций о связи личностных расстройств с рецепторами дофамина, английскими учеными ген дофаминового рецептора DRD2 рассматривается как ген-кандидат образований obsessions, компульсивного влечения к наркотикам, с нарушением понимания прогноза неблагоприятных последствий [54]. Среди всех исследуемых на предмет ассоциации с алкогольной зависимостью этот генетический вариант наиболее изучен. Однако результаты носят противоречивый характер. При исследовании в испанской популяции обнаружена ассоциация аллеля A1 гена DRD2 в Taq1 полиморфизме с предрасположенностью к употреблению алкоголя и асоциальным личностным поведением вследствие дофаминэргической недостаточности и выраженного синдрома дефицита вознаграждения [55]. С другой стороны, в ряде работ не выявлено связи ни одного из аллелей гена DRD2 с алкогольной зависимостью [38, 44].

Особый интерес представляет рецептор D4, функциональная активность которого проявляется в структурах лимбической системы мозга. Ген рецептора дофамина четвертого типа DRD4 может рассматриваться в каче-

стве гена-кандидата при изучении у человека “поиска новизны” [22]. В результате молекулярно-генетических исследований гена DRD4 выявлен высокополиморфный участок в 3-экзоне, с которым связывают некоторые психоэмоциональные черты человека [8, 48]. У разных людей изменение нуклеотидных повторов в этом гене варьировало от 2 до 10, но в популяции европеоидов чаще от 4 до 7 [53]. Обнаружено, что лица, имеющие аллель с числом повторов 7, отличались большей тягой к “поиску новизны”, чем лица с числом повторов, равным 4, что может в среднем говорить о том, что обладатели аллеля 7 более любознательны и экстравагантны, более импульсивны и раздражительны, а также чаще склонны нарушать мешающие им правила [22]. Новозеландские исследователи выявили, что двойные повторы в 3-экзоне гена DRD4 ассоциированы с такими психическими нарушениями, как личностные расстройства избегания и с симптомами обсессивно-компульсивного личностного расстройства [58]. Следует указать, что в результате исследования русской популяции мужчин в возрасте 25–64 лет, жителей мегаполиса Западной Сибири, с депрессией достоверно ассоциирован аллель 6 гена DRD4, с высоким уровнем жизненного истощения достоверно ассоциирована аллель 7-го гена DRD4. Высокий уровень враждебности чаще встречался у носителей длинных аллелей данного гена, а у носителей коротких аллелей враждебность не обнаруживалась или была на низком уровне [12–14].

Кроме этого, проведены исследования по изучению связи данного гена с факторами риска ИБС, в частности, с повышением артериального давления (АД). Полученные результаты выявили у евроамериканцев ассоциацию “длинных” повторов в гене DRD4 с повышенным систолическим и диастолическим АД [56]. В русской популяции была выявлена ассоциация между наличием аллелей гена DRD4 с 7 или 8 повторами и повышенным систолическим и диастолическим АД только у женщин [41].

В заключение можно отметить, что увеличение доступности картированных SNP, завершение проекта “НарМар”, развитие микрочиповых технологий генотипирования и биоинформатики дает основание для прогноза возрастания активности в изучении генетических ассоциаций в направлении поиска связи МФЗ с генетическими вариантами отдельных генов (генов-кандидатов) [59].

Анализ результатов многочисленных исследований, направленных на поиск взаимосвязи молекулярно-генетических характеристик с различными МФЗ, может, по видимому, свидетельствовать о том, что причинно-следственные отношения между одним конкретным геном и сложным симптомокомплексом, к которому относятся ССЗ, в целом представляются неоднозначными из-за выраженного модифицированного воздействия условий среды. В России исследования в этой области малочисленны и сводятся в большинстве своем к изучению “фенотип-генотип”. Важным аспектом, изучаемым исследователями в развитии ССЗ, является изучение не только взаимосвязи в системе “фенотип-генотип”, но и его анализ в купе с ключевыми аспектами жизни людей, условиями их труда и образом жизни, что должно рассматриваться как результат сложного взаимодействия средовых,



социальных, психических, биохимических и генетических факторов. При проведении таких исследований могут быть получены полезные данные для определения стрессоустойчивости человека, склонности к психоэмоциональным проявлениям, а, следовательно, к психосоматическим расстройствам и ранней диагностике до этапа клинических проявлений.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Акимова Е.В., Каюмова М.М., Гакова Е.И. и др. Ассоциации ишемической болезни сердца с некоторыми психосоциальными факторами риска в мужской популяции 25–64 лет // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 12. – С. 12–16.
- Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. и др. Некоторые поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин средних возрастных групп // Терапевтический архив. – 2009. – Т. 81, № 1. – С. 56–60.
- Акимова Е.В., Каюмова М.М., Смазнова О.В. и др. Психосоциальная составляющая здоровья в тюменской мужской популяции 25–64 лет // Мир науки, культуры, образования. – 2012. – № 1. – С. 257–260.
- Акимова Е.В., Гакова Е.И., Пушкарев Г.С. и др. Риск сердечно-сосудистой смерти и социальное положение в тюменской когорте: результаты 12-летнего проспективного исследования // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 7. – С. 43–48.
- Акимова Е.В., Кузнецов В.А., Гафаров В.В. Риск сердечно-сосудистой смерти в разных социальных группах открытой популяции Тюмени // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2006. – № 4. – С. 33–37.
- Факторы хронического социального стресса в открытой популяции среднеурбанизированного сибирского города: учебн. пособие / Е.В. Акимова, Е.И. Гакова, О.В. Смазнова и др. – Тюмень : ТюмГНГУ, 2014. – 122 с.
- Алфимова М.В., Голимбет В.Е., Каравайцева Г.И. и др. Модулирующее влияние полиморфизма гена переносчика серотонина на особенности психической дезадаптации у родственников больных эндогенными психозами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – Т. 107, № 1. – С. 46–51.
- Анохина И.П. Биологические механизмы предрасположенности к психоактивным веществам // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 10–14.
- Бочков Н.П., Асанов А.Ю., Аксонова М.Г. и др. Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркоманий (обзор литературы) // Медицинская генетика. – 2003. – № 6. – С. 238–246.
- Бочков Н.П., Лавров Е.Л., Григоренко А.В. Генетика синдрома дефицита внимания и гиперактивности // Медицинская генетика. – 2007. – № 7. – С. 9–13.
- Гайсина Д.А., Морозова А.А., Асадуллин А.Р. и др. Генетические факторы в эпидемиологии и патогенезе униполярной депрессии // Медицинская генетика. – 2005. – № 12. – С. 548–555.
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. и др. Ассоциация депрессии с полиморфизмом генов нейромедиаторной системы головного мозга в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет мегаполиса Западной Сибири (г. Новосибирск) (Эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ “MONICA-psychosocial”) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 2. – С. 35–39.
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. и др. Ассоциация полиморфизма генов дофаминергической системы (DRD4, DAT) с жизненным истощением в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (Новосибирск) // Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика. – 2012. – № 1. – С. 57–63.
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. Враждебность и полиморфизм генов дофаминергической системы (DRD4 и DAT) в открытой популяции мужчин 25–64 лет г. Новосибирска // Мир науки, культуры, образования. – 2011. – Т. 31, № 6. – С. 136–137.
- Гафаров В.В., Воевода М.И., Громова Е.А. и др. Генетические маркеры личностной тревожности как одного из факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (эпидемиологическое и генетическое исследование по программе ВОЗ “MONICA”, подпрограмма “MONICA-психосоциальная”) // Терапевтический архив. – 2013. – № 4. – С. 47–51.
- Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А. и др. Жизненное истощение и 16-летний риск инсульта в женской популяции г. Новосибирска (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ “Monica-psychosocial”) // Российский кардиологический журнал. – 2013. – № 2 (Приложение 2: материалы форума “Российский Дни Сердца”). – С. 41–42.
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гагулин И.В. и др. Изучение влияния стресса на риск артериальной гипертензии в открытой популяции среди мужчин 25–64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ “MONICA – PSYCHOSOCIAL”) // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 19. – С. 27–31.
- Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А. и др. Связь враждебности с другими психосоциальными факторами в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в г. Новосибирске // Мир науки, культуры, образования. – 2013. – № 1. – С. 246–248.
- Гафаров В.В., Громова Е.А., Гафарова А.В. и др. Роль стресса в возникновении инсульта: 14-летнее эпидемиологическое исследование по программе ВОЗ “Monica” – психосоциальная // Мир науки, культуры, образования. – 2013. – № 1. – С. 261–263.
- Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. – СПб. : Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
- Голимбет В.Е., Гриценко И.К., Алфимова М.В. и др. Полиморфные маркеры промоторного участка гена дофаминового рецептора D4 и черты темперамента у психически здоровых людей из русской популяции // Генетика. – 2005. – Т. 41, № 7. – С. 966–972.
- Голимбет В.Е. Генетические аспекты эндогенных психозов и медико-генетическое консультирование // Медицинская генетика. – 2008. – № 10. – С. 14–19.
- Громова Е.А. Психосоциальные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – Т. 27, № 2. – С. 22–29.
- Девришбекова З.М., Иванченко Д.М., Кательницкая Л.И. Генетически обусловленные факторы риска развития инфаркта миокарда [Электронный ресурс] // Профилактика и укрепление здоровья. – 2008. – № 2. – URL: <http://www.mediasphera.ru/journals/prof/451/6278/> (дата обращения: 20.11.2015).
- Джинчарадзе Е.В. Понятие и роль повседневных стрессовых событий в патогенезе пограничных психических расстройств // Вестник МЕДСИ. – 2014. – № 24. – С. 58–67.
- Дмитриева Т.Б., Положий Б.С. Этнокультуральная психиатрия. – М. : Медицина, 2003. – 448 с.
- Евсюков А.А., Петрова М.М., Гарганеева Н.П. и др. Депрессивные расстройства в кардиологии // Кардиосоматика. – 2014. – № 2. – С. 40–42.
- Ельчинова Г.И., Кривенцова Н.В. Обсуждение результатов популяционно-генетического исследования населения Ростовской области. – Медицинская генетика. – 2005. – № 12. – С. 591–593.

29. Кабирова Ю.А. Семейные и психоэмоциональные факторы риска у больных с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2009. – 22 с.
30. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Гомбоева А.С. Гены нейромедиаторных систем и психоэмоциональные свойства человека: серотонинергическая система // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 5. – С. 212–215.
31. Линчак Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – № 2. – С. 54–58.
32. Максимов В.Н. Связь наследственной отягощенности и полиморфизма некоторых генов-кандидатов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сосудистыми заболеваниями и их факторами риска в городской популяции Западной Сибири : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 45 с.
33. Машукова Ю.М., Евсиков, Е.М. и др. Генетические факторы в развитии артериальной гипертензии у человека и экспериментальных животных // Кардиолог. – 2006. – № 11. – С. 30–41.
34. Омеляненко М.Г., Шумакова В.А., Суховой Н.А. и др. Психоэмоциональные нарушения и эндотелиальная дисфункция в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с атеросклерозом // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – № 3. – С. 18–24.
35. Погосова Г.В. Депрессия – фактор риска развития ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти: 10 лет научного поиска // Кардиология. – 2012. – № 12. – С. 4–11.
36. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума // Медицинская генетика. – 2009. – № 3. – С. 31–38.
37. Разводовский Ю.Е. Суицид и смертность от ишемической болезни сердца: популяционный уровень связи [Электронный ресурс] // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2012. – № 1. – URL: [http://www.recipe.by/izdaniya/periodika/psihiatriya/archiv/ppkp\\_1\\_2012/originalnye/1342663669.html](http://www.recipe.by/izdaniya/periodika/psihiatriya/archiv/ppkp_1_2012/originalnye/1342663669.html) (дата обращения 23.11.2015).
38. Тараскина А.Е., Пчелина С.Н., Ремизов М.Л. и др. Генетические факторы риска развития алкогольной зависимости у мужчин // Медицинская генетика. – 2006. – № 10. – С. 16–20.
39. Трубачева И.А. Популяционные закономерности сердечно-сосудистого риска у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного города Западной Сибири : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2008. – 48 с.
40. Черепкова Е.В. Молекулярно-генетические исследования У лиц с опиоидной и каннабиоидной зависимостями (Обзор литературы) // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2009. – № 2. – С. 114–118.
41. Юдин Н.С., Мишакова Т.М., Игнатъева Е.В. и др. Ассоциация полиморфизма гена DRD4 с некоторыми факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2014. – Т. 18, № 4/3. – С. 1259–1266.
42. Brummet V.H., Boil C.H. Effect of environmental stress and gender on association among symptoms of depression and serotonin transporter gene link polymorphic region (5-HTTLPR) // Behav. Genet. – 2008. – Vol. 38. – P. 34–43.
43. Cloninger C.R., Svrakis D.M., Przybeck T.R. Psychobiological predict future depression? A twelve-monice follow-up 631subjects // J. Affect. Disord. – 2006. – Vol. 92, No. 1. – P. 35–44.
44. Disk D.M., Foroud T. Candidate genes for alcohol dependence: a review of genetic evidence from human studies // Alcoholism: clinical and experimental research. – 2003. – Vol. 27(5). – P. 868–879.
45. Ebstein R.P. The molecular genetic architecture of human personality: beyond self-report questionnaires // Mol. Psychiatry. – 2006. – Vol. 11(5). – P. 427–445.
46. Gizer I., Ficks C., Waldman I. Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review. Hum. Genet. – 2009. – Vol. 126. – P. 51–90.
47. Hesel D., Tassone F. Brief report: aggression and stereotypic behavior in males with fragile X syndrome moderation secondary genes “single genes” decoders // J. Autism Dev. Disord. – 2008. – Vol. 38. – P. 184–189.
48. Hopfer C.G., Young S.E., Purcell S. et al. Cannabis receptor haplotype associated with fewer cannabis dependence symptoms in adolescents // Am. J. Med. Genet. – 2006. – Vol. 141, No. 8. – P. 895–901.
49. Kendler K.S. Genetic and environmental pathways to suicidal behavior: Relations of a genetic epidemiologist // Eur. Psychiatry. – 2010. – Vol. 25, No. 5. – P. 300–303.
50. Koch W., Schaaff N., Popperl G. et al. ADAM and SPECT in patients with borderline personality disorder and healthy control subjects // J. Psychiatry Neurosci. – 2007. – Vol. 32, No. 4. – P. 234–240.
51. Langley K. et al. No support for association between dopamine transporter (DAT1) gene and ADHD // Amer. J. of Medical genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: the Official Publication of the international society of Psychiatric Genetics. – 2005. – Vol. 139. – P. 7–10.
52. Levinson D.F. The genetics of depression: a review // Boil. Psychiatry. – 2006. – Vol. 60(2). – P. 84–92.
53. Nikolaidis A., Gray J.R. ADHD and the DRD4 exon III 7-repeat polymorphism: an international meta-analysis // Soc. Cogn. Affect. Neurosci. – 2010. – Vol. 5, No. 2/3. – P. 188–193.
54. O’Sullivan S.S., Evans A.H., Lees A.J. Dopamine dysregulation syndrome: an overview of its epidemiology, mechanisms and management // 2009 CNS Drugs. – 2009. – No. 23. – P. 157–170.
55. Ponce G., Jimenez-Arriero M.A., Rubio G. et al. The A1 allele of the DRD2 gene (TaqI A polymorphisms) is associated with antisocial personality in a sample of alcohol-dependent patients // Eur. Psychiatry. – 2003. – Vol. 18, No. 7. – P. 356–360.
56. Sen S., Nesse R., Sheng L. et al. Association between a dopamine-4 receptor polymorphism and blood pressure // Am. J. Hypertens. – 2005. – Vol. 18, No. 9. – P. 1206–1210.
57. Gafarov V., Panov D., Gromova E. et al. The influence of depression on risk development of acute cardiovascular diseases in the female population aged 25-64 in Russia // Int. J. Circumpolar Health. – 2013. – No.72. – P. 1–5.
58. Walitza A., Scherag A., Renner T.J. et al. Transmission disequilibrium studies early onset of obsessive-compulsive disorder for polymorphisms in genes of the dopaminergic system // J. of Neural Transmission. – 2008. – Vol. 115. – P. 1071–1078.
59. Zintzaras E., Lau J. Trends in meta-analysis of genetic association studies // J. Hum. Genet. – 2008. – Vol. 53, No. 6. – P. 1–9.

Поступила 28.01.2016

### Сведения об авторах

**Сенаторова Ольга Владимировна**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: olga\_senatorova@mail.ru.

**Акимова Екатерина Викторовна**, докт. мед. наук, за-

ведущая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”.  
Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: akimova@cardio.tmn.ru.

**Гафаров Валерий Васильевич**, докт. мед. наук, профессор, главный научный сотрудник НИИ терапии и профилактической медицины, руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (Новосибирск, Томск, Тюмень).

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.

E-mail: gafarov@mail.ru.

**Гакова Екатерина Ивановна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Филиала НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

**Кузнецов Вадим Анатольевич**, докт. мед. наук, профессор, директор Филиала НИИ кардиологии “Тюменский кардиологический центр”.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: kuznets@cardio.tmn.ru.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12-008.331.1:615.22

### КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ

Т.М. Рипп<sup>1</sup>, В.Ф. Мордовин<sup>1</sup>, Е.Г. Рипп<sup>2</sup>, Н.В. Реброва<sup>1,2</sup>, Г.В. Семке<sup>1</sup>, С.Е. Пекарский<sup>1</sup>, А.Ю. Фальковская<sup>1</sup>,  
Е.С. Ситкова<sup>1</sup>, В.А. Личикаки<sup>1</sup>, И.В. Зюбанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск  
<sup>2</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск  
E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru

### COMPREHENSIVE EVALUATION OF CEREBRAL VASCULAR RESERVE PARAMETERS

T.M. Ripp<sup>1</sup>, V.F. Mordovin<sup>1</sup>, E.G. Ripp<sup>2</sup>, N.V. Rebrova<sup>1,2</sup>, G.V. Semke<sup>1</sup>, S.E. Pekarsky<sup>1</sup>, A.Yu. Falkovskaya<sup>1</sup>,  
E.S. Sitkova<sup>1</sup>, V.A. Lichikaki<sup>1</sup>, I.V. Zyubanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk  
<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

Цель: изучить состояние цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у здоровых добровольцев (ЗД) и ее изменения у пациентов молодого возраста с эссенциальной артериальной гипертензией (ЭАГ) с помощью разработанных методов комплексной оценки ЦВР в условиях физиологических нагрузочных тестов. Материал и методы. Транскраниальное дуплексное сканирование (ТКДС) средних мозговых артерий (СМА) проводилось у ЗД (27) и пациентов с артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени (32) в возрасте 18–38 лет с использованием ультразвуковых машин экспертного класса на фоне гипероксии и гиперкапнии по стандартному методу ТКДС. Результаты. Были разработаны формулы математических комплексных расчетов 2 фаз ЦВР: фаза резерва по силе реакции – коэффициент изменения скорости (КИС) линейной скорости кровотока (ЛСК): абсолютный КИС<sub>абс.</sub> =  $V_2/V_0$  и относительный КИС<sub>отн.</sub> =  $(V_2 - V_0)/V_0 * 100\%$ , по скорости – тестовая скорость изменения (ТСИ) ЛСК:  $ТСИ = (V_2 - V_0)/T$ , фаза ауторегуляции: по силе реакции – индекс восстановления (ИВ) ЛСК:  $ИВ = V_0/V_4$ , по скорости восстановления (СВ) ЛСК:  $СВ = (V_2 - V_4)/T_v$ ; нормализованный к артериальному давлению (АД) ауторегуляторный ответ (НАО):  $НАО = (V_2 - V_0)/(V_0 * (САД_2 - САД_0))$ , где  $V$  – ЛСК в СМА (см/с),  $V_2$  – ЛСК через 2 мин ингаляции (см/с),  $T$  и  $T_v$  – время = 2 (мин), САД – систолическое АД (мм рт. ст.), 0 – исходные значения, 2 – значения через 2 мин ингаляции, 4 – значения через 2 мин после ингаляции. У пациентов наблюдалось статистически значимое снижение силы реакции  $0,79 \pm 0,16$  и  $0,91 \pm 0,09$ ;  $p = 0,036$ , замедление скоростей ответа  $8,99 \pm 1,61$  и  $6,24 \pm 1,12$ ,  $p = 0,026$  и восстановления  $2,59 \pm 0,54$  и  $1,63 \pm 0,76$ ;  $p = 0,011$  при гипероксии, не происходило значимого нарушения ЦВР при гиперкапнии по сравнению со ЗД. Коэффициент НАО у гипертоников был наиболее результативным при гипероксии и гиперкапнии, различия были иллюстрированы клиническими примерами. Заключение. Исследование демонстрировало действующий комплекс количественных показателей ЦВР; у пациентов молодого возраста с АГ выявлены ранние признаки нарушений ЦВР; разработанный НАО выявил двунаправленные нарушения адаптивных возможностей СМА.

**Ключевые слова:** гипертензия, органы-мишени, цереброваскулярная реактивность.

Aim: The aim of this study was to examine the state of cardiovascular reactivity (CVR) in healthy volunteers (HV) and CVR changes in young patients with essential hypertension by using the developed methods for integrated CVR assessment. Materials and Methods: Transcranial duplex scanning (TCDS) of the middle cerebral arteries (MCA) was performed in HV (n=27) and patients with grade 2 hypertension (n=32) aged 18–38 years by using expert class ultrasound machines in the presence of hyperoxia and hypercapnia according to standard TCDS method. Results: The formulas for mathematical calculations of two CVR phases were developed. For reserve phase based on reaction force, absolute or relative change coefficient (CCabs or CCrel) for blood flow velocity (BFV) were calculated as follows:  $CCabs = V_2/V_0$  and  $CCrel = (V_2 - V_0)/V_0 * 100\%$ . For reserve phase based on reaction velocity, test change velocity (TCV) of BFV was calculated:  $TCV = (V_2 - V_0)/T$ . For autoregulation phase based on reaction force, BFV recovery index (RI) was calculated:  $RI = V_0/V_4$ . For autoregulation phase based on BFV, recovery rate (RR) was calculated as follows:  $RR = (V_2 - V_4)/T_r$ . Autoregulation response normalized by arterial blood pressure (NAR) was calculated as follows:  $NAR = (V_2 - V_0)/(V_0 * (SBP_2 - SBP_0))$ , where  $V$  was BFV in MCA (cm/s);  $V_2$  was BFV after 2 min of inhalation (cm/s);  $T$  and  $T_r$  were times = 2 (min); SBP was systolic blood pressure (mmHg); and 0, 2, and 4 corresponded to initial values, values after 2 min of inhalation, and values 2 min after inhalation, respectively. Patients had significant decrease in reaction force (CCabs:  $0.79 \pm 0.16$  and  $0.91 \pm 0.09$ ;  $p = 0.036$ ).



and significant slowing down in response velocity (TCV:  $8.99 \pm 1.61$  and  $6.24 \pm 1.12$ ,  $p=0.026$ ) and in recovery velocity (RI:  $2.59 \pm 0.54$  and  $1.63 \pm 0.76$ ;  $p=0.011$ ) in hyperoxia. No significant BFV abnormalities were found in hypercapnia compared with HV. NAR coefficient in hypertensives was the most effective in hyperoxia and hypercapnia. Differences were illustrated by clinical cases. Conclusions: The study demonstrated valid complex of qualitative CVR indicators. Young patients with arterial hypertension had early signs of abnormal CVR. Developed NAR elucidated bidirectional abnormalities in the adaptive MCA capabilities.

**Key words:** hypertension, target, cerebrovascular reactivity.

## Введение

Повышенное АД находится в независимой непрерывной связи с частотой ряда сердечно-сосудистых событий, прежде всего, инсульта, инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти, сердечной недостаточности (СН) и периферического поражения артерий [12, 15].

По данным регистра инсульта НИИ неврологии РАМН, синдром АГ регистрируется у 80% больных от общего числа пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. Инсульты значимо “молодеют”: доля случаев инсульта, развившегося в возрасте до 55 лет, в структуре всех нарушений церебрального кровообращения увеличилась с 12,9 до 18,6%, в те же сроки заболеваемость на 100 тыс. населения увеличилась с 26 до 48 человек [15].

Известно, что пациенты с начальными проявлениями недостаточности кровоснабжения головного мозга и АГ относятся к группе высокого риска развития ОНМК и хронических цереброваскулярных заболеваний [1, 6, 15]. В основе клинических проявлений доинсультных стадий церебральных заболеваний, к которым отнесены функциональные проявления нарушений мозгового кровообращения (НМК), лежит недостаточное гемодинамическое обеспечение повышенной функциональной активности мозга, объясняемое неэффективностью компенсаторно-приспособительных реакций [4, 7, 14].

Несомненным является тот факт, что уровень мозгового кровообращения (МК) всегда находится в прямой зависимости от величины перфузионного давления и обратно пропорционален сопротивлению сосудов, поэтому на функциональном уровне всегда лишь эти две составляющие будут определять величину кровотока и запускать механизмы компенсации [19]. Из этого следует понимание патогенетической сущности начальных стадий церебральных артериальных расстройств, от которой зависит успех профилактических мероприятий в отношении манифестных форм НМК и дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), что требует изучения системы церебрального кровотока с детальной характеристикой ее регуляторных и приспособительных механизмов [8].

Оценка ЦВР МК заключается в определении способности и возможности мозговых артерий (МА) изменять свой диаметр и величину кровотока в ответ на стимулы физической, химической природы или психофизиологические стимулы [6]. Современные исследования продемонстрировали, что понятие васкулярного резерва (реакция с увеличением скоростных показателей) и ауторегуляции (спонтанное ее уменьшение после прекращения воздействия) отчетливо различаются, что указывает на возможно различные механизмы и временные особенности сохранности резервных и ауторегуляторных способностей МК [6, 13].

Более изучена зависимость ауторегуляции МК от уров-

ня системного АД с непосредственным участием в регуляции интракраниальных артерий [13, 17].

В основе запуска основного механизма ауторегуляции – метаболического – лежит изменение уровня углекислого газа в веществе головного мозга и связанное с этим изменение pH. Метаболические факторы (ионы водорода, карбонат, лактат, аденозин) поддерживают функциональную гиперемия за счет снижения уровня pH в межклеточной жидкости. Лабильным и эффективным фактором, изменяющим pH, является парциальное давление углекислого газа. Влияние изменяющейся гиперкапнии и гипероксии распространяется на все артерии мозга [6].

В последнее время для получения информации о состоянии ЦВР стали применяться транскраниальные доплерографические методы с предъявлением разнообразных физиологических нагрузочных тестов [5, 6]. До настоящего времени нерешенным остается вопрос оценки количественных показателей ЦВР, существует несколько способов количественного отражения церебрального резерва, в основе которых лежит динамическая оценка изменения параметров МК, которые учитывают его исходные значения и изменения (абсолютные или относительные) после воздействия [2, 5, 6]. Как правило, предлагаемые коэффициенты отличаются названиями. Еще не определены комплексные количественные параметры, характеризующие ЦВР МК: ауторегуляция и состояние резерва, а также закономерности последующего прогрессирования дисгемических расстройств. Путаница в терминологии значительно затрудняет оценку научных данных и не позволяет ориентироваться, с помощью какой из многочисленных функциональных проб была оценена ЦВР.

Суммируя имеющиеся данные фундаментальных, экспериментальных и клинических исследований, следует отметить, что многие технические и методические аспекты интракраниальной ультразвуковой оценки резерва и ауторегуляции артерий, включая применение щадящих методов оценки ЦВР, частота, продолжительность и последовательность визуализации каждого нагрузочного и постнагрузочного временного сегмента функциональной пробы, методология комплексного количественного анализа церебрального васкулярного резерва и его ауторегуляции – остаются неизвестными. Цель данного исследования: изучить изменения ауторегуляции кровотока в артериях головного мозга у ЗД и у пациентов молодого возраста с гипертонией с помощью разработанного метода комплексной оценки ЦВР МК в условиях физиологических нагрузочных тестов.

## Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделения артериальных гипертоний НИИ кардиологии (Томск) в соответствии с принципами Хельсинской декларации и одобре-



но локальным этическим комитетом. Было скринировано 54 ЗД, 27 человек были отобраны в группу контроля по возрастным критериям и техническому соответствию визуализации, 32 пациента были молодого возраста (18–36 лет) с ЭАГ.

Дизайн исследования, этапы: 1 – отбор ЗД и пациентов заключался в определении соответствия основным и дополнительным критериям включения и исключения, выявлении факторов риска сердечно-сосудистых осложнений; 2 – проведение общеклинических и специальных методов исследования, который включал: сбор анамнеза, физикальное и клиническое обследование, ультразвуковое исследование артерий с оценкой состояния симметричности кровотока, стенок артерий, другие исследования органов-мишеней; 3 – контрольное ультразвуковое исследование экстра- и интракраниальных артерий и СМА на фоне и после нагрузочных тестов; 4 – расчеты параметров реактивности кровотока, больных распределяли на группы согласно данным исследования, классифицировали нарушения реактивности артерий, проводили анализ и статистическую обработку данных.

Общие противопоказания для включения в исследование: информированное несогласие участвовать в исследовании, нервно-психические заболевания; повреждения головного мозга в анамнезе (перенесенные ОНМК, черепно-мозговые травмы и др.), важные клинические поражения или нарушения функции систем организма, противопоказания или технические препятствия для проведения методов исследования. Критерий включения для ЗД: отсутствие признаков ЭАГ и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, возраст от 20 до 39 лет. ЗД и пациенты не отличались по функциональным показателям дыхания: объем 4,86 и 4,98 л/мин,  $p=0,62$ ; ЧД 12,3 и 12,6 дыханий/мин,  $p=0,49$ ; пациенты имели слабое статистическое отличие по ИМТ 26 (24–31) и 27 (25–32),  $p=0,07$ ; но значимые различия уровней офисного АД 122/74 (118–134/62/82) и 148 (141–156/86–98 мм рт. ст.), что было условием исследования.

Исследуемые были инструктированы о том, что не должны употреблять пищу в течение 6–8 ч до исследования и подвергаться физической нагрузке, употреблять вещества, которые могут повлиять на результаты (кофеин, медикаменты и др.), не должны курить минимум 4 ч до исследования, регистрировалась фаза менструального цикла. До начала исследования пациент находился в горизонтальном положении в покое не менее 20 мин. ТКДС СМА проводили на ультразвуковых машинах экспертного класса с помощью секторального датчика 2,5–4 МГц с использованием режимов TCD через темпоральный доступ. Определяли скоростные параметры и спектральные характеристики кровотока по СМА, а также динамические показатели изменения скорости кровотока по стандартно предлагаемым методам [5, 6]. Проводились предварительные экстра- и интракраниальные исследования сосудов с обеих сторон – дистальный отдел плечевого артериального ствола, проксимальный отдел подключичной артерии, общая и внутренняя (от устья до входа в череп), проксимальные отделы наружных сонных артерий, V1-2 сегменты позвоночных артерий, все отделы МА виллизиева круга с оценкой симметричности

кровотока. Пациенты с коэффициентом асимметрии СМА более 7–10% и аномальным развитием сосудов в исследование не включались.

Исследование ЦВР проводили в СМА с использованием устройства и методов для оценки ЦВР, разработанных авторами патентов РФ [9–11]. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета программ STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft, США). Качество данных проверялось с помощью гистограмм распределения. Основные методы статистического анализа данных включали использование t-критерия Стьюдента для количественных параметрических переменных, для непараметрических вариант использовался U-тест Манна–Уитни. Результаты представлены при правильном распределении как  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение, при неправильном в виде доверительных интервалов CI 95%. Различия считали статистически значимым при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Была разработана комплексная оценка параметров ЦВР, предложены формулы математических расчетов 2 фаз реактивности, характеризующие принципиально разные процессы, составляющие сложный комплекс ЦВР: фаз резерва и ауторегуляции. Показатели резерва МК: параметры, определяющие силу ответной реакции артерий: КИС: абсолютное  $KIS_{abs} = V_2/V_0$ , или ее относительное изменение  $KIS_{отн.} = (V_2 - V_0)/V_0 * 100\%$ , где  $V_0$  – исходная ЛСК в СМА (см/с),  $V_2$  – ЛСК через 2 мин ингаляции газов (см/с); параметры, определяющие скорость ответной реакции артерии во время предъявления тестовой нагрузки: ТСИ ЛСК:  $ТСИ = (V_2 - V_0)/T$ , где  $V_0$  – исходная ЛСК в СМА (см/с),  $V_2$  – ЛСК через 2 мин ингаляции (см/мин),  $T$  – время ингаляции (мин). Кроме того, были разработаны и предложены коэффициенты, которые позволяют количественно оценить этап восстановительной реакции СМА (параметры ауторегуляции): ее силу – ИВ ЛСК:  $ИВ = V_0/V_4$ , где  $V_0$  – исходная ЛСК в СМА (см/с),  $V_4$  – ЛСК через 5 мин от начала исследования (см/с); СВ ЛСК:  $СВ = (V_2 - V_4)/T_в$ , где  $V_2$  – ЛСК через 2 мин ингаляции (см/с),  $V_4$  – ЛСК через 2 мин после ингаляции (см/с),  $T_в$  – время контролируемого восстановления (мин).

Определение параметров, учитывающих изменение системного кровотока: нормализованный к АД НАО.  $НАО = (V_2 - V_0)/(V_0 * (САД_2 - САД_0))$ , где  $V_0$  – исходная ЛСК в СМА (см/с),  $V_2$  – ЛСК через 2 мин ингаляции (см/с),  $САД_0$  – исходное систолическое АД (мм рт. ст.),  $САД_2$  – систолическое АД через 2 мин ингаляции (мм рт. ст.).

Далее были определены пороговые значения показателей кровотока в СМА, обеспечивающие нормальное состояние ЦВР ЗД и сравнение с пациентами (таблица). Данные ЗД однонаправлено соотносились с результатами при использовании аналогичных проб ингаляций 5% концентраций  $CO_2$  [5, 6].

Полученные данные свидетельствовали о нарушении ЦВР. У пациентов по сравнению со ЗД наблюдалось значимое снижение силы реакции, замедление скоростей ответа на предъявляемое раздражение в процессе восстановления при гипероксии. У пациентов не происходило

Таблица

**Сравнение параметров ЦВР при проведении функциональных тестов у ЗД и пациентов**

Параметры	Здоровые добровольцы		Пациенты	
	Гипероксический тест	Гиперкапнический тест	Гипероксический тест	Гиперкапнический тест
Коэффициент изменения скорости абсолютный	0,79±0,16	1,53±0,23	0,91±0,09*	1,43±0,33
Коэффициент изменения скорости относительный, %	-19,90±4,13	52,29±13,94	-16,52±2,30*	42,29±23,92
Тестовая скорость изменения ЛСК, см/с за 1 мин	8,99±1,61	19,71±5,42	6,24±1,12*	19,12±7,46
Индекс восстановления ЛСК	1,12±0,11	0,95±0,12	1,16±0,10	0,97±0,17
Скорость восстановления см/с за 1 мин	2,59±0,54	18,27±4,28	1,63±0,76*	18,84±5,28
Нормализованный к АД ауторегуляторный ответ, ед.	1,10-2,86	5,26-8,14	0,54-1,12*	8,56-9,03*

Примечание: ЛСК – линейная скорость кровотока, данные представлены как среднее±стандартное отклонение и 95% CI; \* –  $p < 0,05$  при сравнении групп ЗД и пациентов; # –  $p < 0,01$ .

значимого нарушения ответной реакции на гиперкапнию. В данном случае статистически значимые отличия получены только для 2 показателей: у пациентов была значительно ниже скорость восстановления до исходных значений и зависимый от колебания уровня АД коэффициент НАО по сравнению с группой ЗД. Как и ожидалось, этот коэффициент у гипертоников работает в результате значительного активного реагирования на гиперкапнию чрезмерным подъемом АД.

Подтверждением преимущества предлагаемого способа оценки ЦВР служат и клинические примеры обследования ЗД и пациента.

*Пример 1.* Доброволец С., 34 лет, неврологических жалоб не предъявлял. При ТКДС СМА были получены следующие результаты: пиковая систолическая скорость (Vps) кровотока 107,2 см/с, конечная диастолическая скорость кровотока (Ved) 54,3 см/с, средняя скорость кровотока за сердечный цикл (ТАМ) 72,9 см/с, что соответствовало норме, но не позволяло судить о состоянии компенсаторно-приспособительных механизмов (ЦВР), которые адаптируют сопротивление МА к меняющемуся перфузионному давлению, химизму крови и повышенной активности мозга, обеспечивая функциональную устойчивость системы мозгового кровообращения.

При исследовании ЦВР, согласно предлагаемому способу, были получены следующие результаты. Гипероксическая реакция: КИСабс.  $O_2=0,81$ ; КИСотн.  $O_2=-19\%$ , ТСИ  $O_2=5,2$  см/с за 1 мин, ИВС  $O_2=1,2$ ; СВ  $O_2=2,9$  см/с за 1 мин, НАО  $O_2=1,12$  Ед. Гиперкапническая реакция: КИСабс.  $CO_2=1,36$ ; КИСотн.  $CO_2=46\%$ , индекс ТСИ  $CO_2=5,1$  см/с за 1 мин, ИВС  $CO_2=0,98$ ; СВ  $CO_2=12,49$  см/с за 1 мин НАО  $CO_2=6,17$  ед.

*Пример 2.* Пациент К. с АГ 2-й степени, 36 лет, проходил клиническое обследование там же. Неврологических жалоб не предъявлял. При ТКДС СМА: Vps=103,0 см/с, Ved=33,1 см/с, ТАМ=55,9 см/с, что соответствовало норме. Компьютерная томография головного мозга не выявила органических изменений. С целью оценки ЦВР было проведено исследование согласно предлагаемому способу. Были получены следующие результаты: КИСабс.  $O_2=0,96$ , КИСотн.  $O_2=-3,0\%$ , ТСИ  $O_2=4,1$  см/с за 1 мин, ИВС  $O_2=0,76$ , СВ  $O_2=1,02$  см/с за 1 мин, НАО  $O_2=2,24$  ед. КИСабс.  $CO_2=1,12$ , КИСотн.  $CO_2=12\%$ , индекс ТСИ  $CO_2=5,1$  см/с за 1 мин, ИВС  $CO_2=0,98$ , СВ  $CO_2=12,49$  см/с

за 1 мин, НАО  $CO_2=1,24$  ед. Полученные данные соответствовали групповым показателям ЦВР ЗД и пациентов.

**Выводы**

Данное исследование, предлагающее оценку комплекса количественных показателей ЦВР, продемонстрировало как на клинических примерах, так и в группах сравнения ЗД и пациентов молодого возраста с АГ признаки формирования нарушений ЦВР в виде снижения ответных силы и скоростей реакций ответа, а также восстановления при гипероксическом тесте и нарушения процесса ауторегуляции в виде снижения скорости восстановления при гиперкапнии. Предлагаемый для исследований коэффициент НАО позволил выявить двунаправленные нарушения адаптивных возможностей артерий головного мозга.

**Обсуждение**

Термин ЦВР ранее рассматривался как количественный показатель, косвенно характеризующий способность МА к дополнительному изменению своего диаметра в ответ на действие раздражителей [6]. Ключевым моментом в данном определении ЦВР являлось достаточно узкое понимание процессов реактивности. По мнению ряда исследователей, понятие ЦВР следует рассматривать гораздо шире по нескольким причинам: прежде всего, в общем понимании процесса регуляции кровотока, который многокомпонентен и включает не только процесс ответной реакции на раздражитель, т.е. силу ответной реакции на предъявляемое раздражение, но и скорости ответных реакций и процессы их возврата к исходным значениям. И наше глубокое убеждение состоит в том, что реактивность – это сумма ответных реакций подвижных систем организма в виде непрерывных и взаимосвязанных процессов резерва (потенциальные возможности ответа на предъявляемое изменение условий функционирования системы) и ауторегуляции (способность к восстановлению прежнего состояния или генетически детерминированное поддержание гомеостаза). Такой многосторонний подход с анализом различных граней процесса реактивной способности сосудов позволяет выявить более тонкие нарушения на ранних стадиях формирования АГ, что и продемонстрировало данное исследование.

дование. При кажущемся внешнем благополучии показателей кровотока в покое совсем иную картину видит исследователь при тщательном изучении процессов, происходящих при нагрузке и в восстановительном периоде. Причем исследователи обращают внимание на то, что в данной группе пациентов с начальными формами АГ при уровне АД до 2-й степени мы наблюдали нарушение параметров резерва и ауторегуляции при создании гипероксических ситуаций. И лишь два параметра (скорость восстановления и НАО) были нарушены при гиперкапнии. Эти факты позволяют предположить, что генетически программированная устойчивость головного мозга к гиперкапническим состояниям на начальных этапах развития АГ и у молодых пациентов сохраняется дольше, нежели механизмы регуляции кровотока при гипероксии, т.к. она опасна в меньшей степени. Тем не менее, отчетливо прослеживаются изменения ЦВР, особенно зависящие от реактивности системного кровотока, что удалось обнаружить только при применении НАО.

В работах E. Carrera et al. и L.K. Lee et al. (2009), как и в данном исследовании, не было получено различий исходных значений показателей кровотока СМА. Авторами было выдвинуто предположение о различии физиологических механизмов и необходимости дальнейших исследований для определения параметров, отражающих состояние церебрального резерва и/или процессы ауторегуляции, выбора самых рациональных показателей в прогностическом направлении и для лечения патологических состояний [4, 6, 11, 16]. Кроме того, в ряде работ было показано, что пациенты с начальными проявлениями ЦВР относятся к группе высокого риска развития ОНМК и хронических цереброваскулярных заболеваний [18]. Это повышает ценность и практическую значимость данного исследования, которое продемонстрировало, что комплексная оценка ЦВР на фоне 2 разнонаправленных тестов позволяет на ранней доклинической стадии выявить уязвимость циркуляторно-метаболического обеспечения деятельности головного мозга и свидетельствует о формировании 2 компонентных нарушений адаптивных процессов ЦВР; позволяет разработать и дать пациентам практические рекомендации для уменьшения риска развития нарушения цереброваскулярного кровообращения, например, исключить работу в экстремальных условиях (высокогорье, подводные работы и др.); избегать нахождения в помещениях с высокой загазованностью и повышенным содержанием CO<sub>2</sub> или, наоборот, в условиях усиленной оксигенации (лечение в барокамерах и др.) проводить нормализацию АД под контролем параметров ЦВР.

## Литература

1. Лавров А.Ю., Яхно Н.Н., Бузиашвили Ю.И. и др. Характеристика артериальной и венозной церебральной гемодинамики на разных стадиях дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. Инсульт (приложение). – 2005. – Вып. 15. – С. 4–12.
2. Белкин А.А., Алашеев А.М., Инюшкин С.Н. Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии: метод, руководство для врачей. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2006. – 106 с.
3. Гайдар Б.В., Парфенов В.Е., Свистов Д.В. и др. Определение

тактики хирургического лечения артериовенозных мальформаций головного мозга на основании данных минимального инвазивного диагностического комплекса // Повреждения мозга (минимально инвазивные способы диагностики и лечения): матер. междунар. симпозиума. – СПб, 1999. – С. 311–320.

4. Гераскина Л.А. Хронические цереброваскулярные заболевания при АГ: кровоснабжение мозга, центральная гемодинамика и функциональный сосудистый резерв: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2008. – 48 с.
5. Куликов В.П. Основы ультразвукового исследования сосудов. – М.: Видар, 2015. – 392 с.
6. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Церебральное кровообращение и артериальное давление. – М.: Реальное время, 2004. – 304 с.
7. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова Н.Ю. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 21–28.
8. Молоков Д.Д. Роль реактивности сердечно-сосудистой системы в патогенезе, диагностике и лечении атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иванов, 1995. – 29 с.
9. Рипп Е.Г., Рипп Т.М., Шипаков В.Е., Подоксенов Ю.К. и др. Патент на полезную модель РФ № 53881 от 10.06.2006. Устройство для оценки цереброваскулярного резерва // Изобретения, полезные модели, Бюллетень Роспатента. – 2006. – № 16.
10. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. и др. Патент № 2351282 от 10/04/2009. Способ оценки ауторегуляции мозгового кровотока // Изобретения, полезные модели, Бюллетень Роспатента. – 2009. – № 10.
11. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф., Подоксенов Ю.К. и др. Патент на изобретение РФ № 2351281 от 10.04.09. Способ оценки цереброваскулярной реактивности // Изобретения, полезные модели, Бюллетень Роспатента. – 2009. – № 10.
12. Borglykke A., Andreassen A.H., Jeppesen J. et al. On behalf of the MORGAM Project. Impact of Age on the Importance of Systolic and Diastolic Blood Pressures for Stroke Risk: The MOnica, Risk, Genetics, Archiving and Monograph (MORGAM) [Ibsen H., Jorgensen T.] // J. Hypertension. – 2012. – Vol. 60. – P. 1117–1123.
13. Brodie F.G., Panerai R.B., Foster S. et al. Long-term changes in dynamic cerebral autoregulation: a 10 years follow-up study // Clin. Physiol. Funct. Imaging. – 2009, Sep. – Vol. 29(5). – P. 366–371.
14. Goode S.D., Krishan S., Alexakis C. et al. Precision of cerebrovascular reactivity assessment with use of different quantification methods for hypercapnia functional MR imaging // Am. J. Neuroradiol. – 2009 May. – Vol. 30(5). – P. 972–977.
15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Task Force Members // J. Hypertension. – 2013, Jul. – Vol. 31(7). – P. 1281–1357.
16. Nasr N., Traon A.P., Czosnyka M. et al. Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness // Eur. J. Neurol. – 2009, Mar. – Vol. 16(3). – P. 386–391.
17. Park C.W., Sturzenegger M., Douville C.M. et al. Autoregulatory response and CO<sub>2</sub> reactivity of the basilar artery // Stroke. – 2003, Jan. – Vol. 34(1). – P. 34–39.
18. Sabayan B., van der Grond J., Westendorp R.G. et al. Total cerebral blood flow and mortality in old age 12-year follow-up study // Neurology. – 2013, Nov. 26. – Vol. 81(22). – P. 1922–1929.
19. Tzeng Y.C., MacRae B.A., Ainslie P.N. et al. Fundamental relationships between blood pressure and cerebral blood flow



in humans [Электронный ресурс] // J. Appl. Physiol. – 2014, Nov 1. – Vol. 117(9). – P. 1037–1048. – doi: 10.1152/jappphysiol.00366.2014.

Поступила 10.02.2016

### Сведения об авторах

**Рипп Татьяна Михайловна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru, rripp@mail.ru.

**Мордовин Виктор Федорович**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

**Рипп Евгений Германович**, канд. мед. наук, руководитель Центра мед. симуляции, аттестации и сертификации ГБОУ ВПО СибГМУ, главный анестезиолог ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России.

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Советская, 20.

E-mail: rripp@mail.ru.

**Реброва Наталья Васильевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры терапии ГБОУ ВПО СибГМУ, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адреса: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: nvr@cardio-tomsk.ru.

**Семке Галина Владимировна**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: semke@cardio-tomsk.ru.

**Пекарский Станислав Евгеньевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: pekariski@cardio-tomsk.ru.

**Фальковская Алла Юрьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru.

**Ситкова Екатерина Сергеевна**, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru или rripp@mail.ru.

**Личикаки Валерия Анатольевна**, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: lichikaki@cardio-tomsk.ru.

**Зюбанова Ирина Владимировна**, аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ziv@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64

## ВНУТРИПОЧЕЧНОЕ СОСУДИСТОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: СВЯЗЬ С УРОВНЕМ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВЕЛИЧИНОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

О.А. Журавлева, И.В. Винницкая, О.А. Кошельская

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

E-mail: olgazh.cardio@mail.ru

## INTRARENAL VASCULAR RESISTANCE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS: RELATION TO THE LEVEL OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE AND VALUE OF GLOMERULAR FILTRATION RATE

O.A. Zhuravleva, I.V. Vinnitskaya, O.A. Koshelskaya

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель исследования: изучить взаимосвязи величины внутрипочечного сосудистого сопротивления (ВПС) с клинико-лабораторными параметрами и уровнем артериального давления (АД) в зависимости от величины скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Материал и методы. В исследование были включены 130 больных (40/90 м./ж; 55,4±7,4 лет) с АГ и СД 2. У

11% пациентов документирована С3 стадия хронической болезни почек (ХБП). Проводили суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование внутрипочечного кровотока, рассчитывали СКФ по формуле MDRD. Результаты. Значения резистивного индекса (РИ) в дуговых внутрипочечных артериях (ВПА) демонстрировали положительную корреляцию с возрастом пациентов, величиной пульсового АД (ПАД) и обратной корреляцию с СКФ и уровнем диастолического АД (ДАД) в дневные и ночные часы ( $p < 0,05$ ). В сравнении с пациентами с нормальной СКФ, пациенты с С3 ХБП были старше и имели большую продолжительность АГ ( $p < 0,05$ ), а существенное возрастание у них значений РИ на всех уровнях кровотока было обусловлено более низкими значениями конечно-диастолической скорости. Выводы. У больных АГ и СД установлена тесная связь между нарушением кровоснабжения почек, СКФ и повышенными значениями среднесуточного ПАД за счет снижения ДАД, что наиболее отчетливо проявлялось у пациентов с С3 ХБП. Характерное для пациентов с С3 ХБП возрастание интратенальной резистивности на всем протяжении внутрипочечного кровотока обусловлено снижением его диастолической скорости на фоне низкого уровня ДАД.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, сахарный диабет, пульсовое АД, резистивный индекс, скорость клубочковой фильтрации.

**Aim:** The aim of the study was to elucidate relationships of intrarenal vascular resistance (IVR) with clinical-laboratory parameters and arterial blood pressure (ABP) depending on glomerular filtration rate (GFR) in patients with arterial hypertension (AH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and Methods:** The study comprised 130 patients (40/90 m/f; 55.4±7.4 years) with AH and T2DM. Stage 3 chronic kidney disease (CKD) was documented in 11% of patients. 24-h ABP monitoring and ultrasound examination of intrarenal blood flow were performed; GFR was calculated by MDRD formula. **Results:** resistive index (RI) values in arciform arteries demonstrated positive correlation with patient age and pulse pressure and negative correlation with GFR and diastolic blood pressure during day and night hours ( $p < 0.05$ ). Compared with patients with normal GFR, patients with stage 3 CKD were older and had longer duration of AH ( $p < 0.05$ ). Significant increase in their RI at all levels of blood flow was caused by lower values of end-diastolic rate. **Conclusions:** In patients with AH and T2DM, the study showed close relationships between abnormal renal circulation, GFR, and increased values of mean 24-h pulse pressure due to decrease in diastolic blood pressure which was the most evident in patients with stage 3 CKD. Characteristic for patients with stage 3 CKD, an increase in intrarenal resistivity along the entire intrarenal circulation was caused by a decrease in its diastolic rate in the presence of low diastolic blood pressure.

**Key words:** hypertension, diabetes mellitus, pulse pressure, resistive index, glomerular filtration rate.

## Введение

Как известно, сердечно-сосудистая патология и ХБП патогенетически тесно взаимосвязаны, а вероятность развития кардиоваскулярных осложнений и нарушения функции почек у больных АГ и СД многократно выше, чем в общей популяции [1–3]. Исследования последнего десятилетия установили возможность снижения СКФ у пациентов с СД 2 в отсутствие альбуминурии, что особенно характерно для пациентов с наличием классических факторов риска атеросклероза [4]. Повышенные значения РИ рассматриваются как один из ранних критериев поражения органов-мишеней при АГ, СД, атеросклерозе [5–9] и один из потенциальных прогностических факторов ухудшения функции почек [6, 7, 9]. Представляет интерес дальнейшее изучение взаимосвязей интратенальной резистивности с клиническими особенностями заболевания, уровнями АД на разных стадиях сосудистой и почечной патологии у пациентов с АГ и СД 2.

Цель исследования: изучить взаимосвязи величины ВПСС с клинико-лабораторными параметрами и уровнем АД в зависимости от величины СКФ у пациентов с АГ, ассоциированной с СД 2, и наличия у них С3 ХБП.

## Материал и методы

В исследование были включены 130 больных (40 мужчин и 90 женщин) с АГ в сочетании с СД 2 (табл. 1). На регулярной кардиоактивной и сахароснижающей терапии находились 73 пациента. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: СД типа 1, острые сосудистые осложнения, менее чем за 1 год до включения в исследование; хронический гломерулонефрит, аномалии развития почек, стенозы общих почечных арте-

рий, СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, тяжелая сопутствующая патология.

Всем пациентам измеряли офисное АД, проводили суточное мониторирование АД, ультразвуковое исследование магистральных почечных и ВПА, определяли уровни гликемии, HbA<sub>1c</sub>, креатинина, показателей липидного спектра и скорости суточной экскреции альбумина, рассчитывали СКФ по формуле MDRD. В группе пациентов с С3 ХБП проводилась объемная сфигмография.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ

Таблица 1

### Клиническая характеристика больных (n=130)

Показатели	n=130
Пол (м./ж.)	40 (30,8%) / 90 (69,2%)
Средний возраст, лет	55,4±7,4
Продолжительность ГБ, лет	10 (5-20)
Продолжительность СД, лет	6,5 (5-12)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	32,0±4,5
HbA <sub>1c</sub> , %	8,7±2,3
Общий холестерин, ммоль/л	5,8±1,4
Офис САД, мм рт. ст.	142,2±14,3
Офис ДАД, мм рт. ст.	86,3±9,7
Офис ПАД, мм рт. ст.	55,8±11,3
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	81,9±18,7
Креатинин сыворотки, мкмоль/л	78,98±20,3
Доля пациентов с С3 ХБП	14 (11%)
Доля пациентов с альбуминурией >30 мг/сутки	28 (21,5%)

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь; СД – сахарный диабет; ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление.



STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде MSD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; и в виде (Me, Q1; Q3) – медиана, нижний и верхний квартили. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05.

## Результаты

При построении скатерплов получены данные о взаимосвязях уровня РИ в дуговых ВПА с возрастом пациентов ( $R_s=0,503$ ,  $p<0,00001$ ), уровнем СКФ ( $R_s=-0,380$ ,  $p<0,00001$ ), показателями суточного ритма АД: величиной ПАД в дневные ( $R_s=0,364$ ,  $p=0,00002$ ) и ночные часы ( $R_s=0,374$ ,  $p=0,00002$ ), ДАД в дневные ( $R_s=-0,419$ ,  $p<0,00001$ ) и ночные часы ( $R_s=-0,350$ ,  $p=0,00006$ ).

В таблице 2 представлено сравнение диабетических пациентов с наличием СЗ ХБП и сохранной функцией почек. Как видно, пациенты с СЗ ХБП были старше и имели большую продолжительность АГ:  $61,0\pm 7,2$  vs  $54,7\pm 7,2$  лет,  $25,5$  (9; 30) vs  $9,5$  (4; 18) лет соответственно ( $p<0,05$ ); тогда как значимых различий по продолжительности СД 2, контролю гликемии и липидов крови обнаружено

не было. В группе пациентов с СЗ ХБП протеинурия выявлялась в 63,5% случаев, тогда как у пациентов с нормальной СКФ – в 16,4% ( $p<0,05$ ). Несмотря на отсутствие различий среднесуточных значений АД, в группе пациентов с СЗ ХБП определялся более низкий уровень ДАД-день ( $p<0,05$ ). У пациентов с СЗ ХБП значения сердечно-сосудистого индекса САVI составили в среднем  $9,9\pm 1,0$  и  $10,2\pm 1,6$  с правой и левой сторон соответственно, что отражает значительную степень регионарной артериальной ригидности.

Значения РИ у больных с СЗ ХБП были выше, чем у пациентов с СКФ  $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> на всех уровнях ренального кровотока – в магистральных ПА, на уровне сегментарных и дуговых ВПА:  $0,74\pm 0,07$  vs  $0,69\pm 0,06$  ( $p=0,02$ );  $0,71\pm 0,08$  vs  $0,65\pm 0,06$  ( $p=0,0009$ ) и  $0,68\pm 0,08$  vs  $0,62\pm 0,06$  ( $p=0,0006$ ) соответственно. Скоростные характеристики ренального кровотока представлены в таблице 3. Как видно, при наличии СЗ ХБП определялись более высокие значения систоло-диастолического отношения скоростей на всех уровнях кровотока, что было обусловлено более низкими значениями V<sub>min</sub> у этих пациентов.

Таблица 2

### Клиническая характеристика и показатели СМАД у пациентов с АГ и СД 2 с разным уровнем СКФ

Показатели	СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n=116	СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> , n=14
Средний возраст, лет	54,7 $\pm$ 7,2	61,0 $\pm$ 7,2*
Продолжительность ГБ, лет	9,5 (4–18)	25,5 (9–30)*
Продолжительность СД, лет	5,5 (3–12)	8,5 (4–12)
HbA <sub>1c</sub> , %	8,8 $\pm$ 2,3	8,5 $\pm$ 2,6
СКФ MDRD, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	85,9 $\pm$ 15,2	48,8 $\pm$ 11,0*
Креатинин, мкмоль/л	74,2 $\pm$ 12,0	118,5 $\pm$ 30,7*
Альбуминурия, мг/сут	12,5 (5,7–25)	67,5 (17,8–330,8)*
САД-день, мм рт. ст.	139,6 $\pm$ 13,3	135,0 $\pm$ 11,1
ДАД-день, мм рт. ст.	84,0 $\pm$ 8,3	78,6 $\pm$ 7,6*
ПАД-день, мм рт. ст.	55,9 $\pm$ 10,7	56,9 $\pm$ 8,8
САД-ночь, мм рт. ст.	130,4 $\pm$ 15,6	128,1 $\pm$ 10,5
ДАД-ночь, мм рт. ст.	74,5 $\pm$ 9,3	70,3 $\pm$ 7,4
ПАД-ночь, мм рт. ст.	57,0 $\pm$ 11,8	58,1 $\pm$ 8,6

Примечание: \* –  $p<0,05$  – достоверность различий при сравнении значений показателя в гр. СКФ $\geq 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и гр. СКФ $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>.

Таблица 3

### Сравнение скоростей почечного кровотока у пациентов с сочетанием АГ и СД 2 при наличии и отсутствии СЗ ХБП

Показатели	СКФ $\geq 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> (n=116)	СЗ ХБП (n=14)
V max, МПА, см/с	82,8 $\pm$ 24,6	74,2 $\pm$ 29,3
V min, МПА, см/с	26,6 $\pm$ 9,5	21,2 $\pm$ 11,3*
V max / V min, МПА	3,25 $\pm$ 0,7	3,82 $\pm$ 1,1*
V max, СВПА, см/с	46,5 $\pm$ 11,5	48,6 $\pm$ 17,5
V min, СВПА, см/с	16,6 $\pm$ 4,8	15,0 $\pm$ 6,5
V max / V min, СВПА	2,88 $\pm$ 0,5	3,39 $\pm$ 0,7*
V max, ДВПА, см/с	28,5 $\pm$ 8,9	24,8 $\pm$ 10,7
V min, ДВПА, см/с	11,3 $\pm$ 3,8	8,6 $\pm$ 4,2*
V max / V min, ДВПА	2,59 $\pm$ 0,5	2,96 $\pm$ 0,5*

Примечание: \* –  $p<0,05$  – достоверность различий при сравнении значений показателя в двух группах; г – показатели кровотока в правой почке; МПА – магистральная ПА; СВПА – сегментарная ВПА; ДВПА – дуговая ВПА; V max – максимальная систолическая скорость; V min – конечно-диастолическая скорость.

## Обсуждение

В настоящее время многие аспекты проблемы взаимосвязи сердечно-сосудистой патологии и ХБП подвергаются переосмыслению [1–4]. Так, упразднено значение микроальбуминурии как раннего маркера диабетической нефропатии, и установлено, что первичное снижение СКФ в отсутствие альбуминурии является преобладающим клиническим фенотипом у пациентов СД 2 [4], это может быть связано с прогрессирующим развитием артериосклероза и ростом артериальной ригидности [10, 11]. Вероятно, одной из причин столь значимых изменений в понимании природы диабетической нефропатии является широкое внедрение в клиническую практику назначения препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему – при длительном приеме они предупреждают развитие альбуминурии; другой причиной, по всей видимости, является непосредственно более интенсивный контроль АД, показателей липидного и углеводного обменов [4].

Ультразвуковое исследование ренальной гемодинамики с определением интравенальной резистивности существенно расширяет возможности изучения макро- и микрососудистого взаимодействия у пациентов с АГ, СД и ХБП [5–10], однако до настоящего времени общепризнанной концепции в отношении оценки повышенного уровня ВПСС и его клинико-прогностической значимости не существует. Так, установлено, что повышенный уровень ВПСС может использоваться в качестве одного из ранних маркеров поражения органов-мишеней для стратификации риска при АГ, СД, атеросклерозе [5–9]. Ранее мы продемонстрировали, что у пациентов с СД рост ВПСС имеет место еще до развития АГ и формирования самых ранних нарушений структуры и функции артерий крупного калибра, опережая развитие МАУ [8]. Вместе с тем, установлено, что более значительное возрастание этого показателя ассоциируется с наличием почечной дисфункции [6, 7, 9]. С этими данными согласуются и полученные нами результаты: значения РИ на уровне сегментарных и дуговых ВПА у пациентов с С3 ХБП были максимально высокими и составили  $0,71 \pm 0,08$  и  $0,68 \pm 0,08$  соответственно. Вместе с тем сообщается, что возрастание уровня РИ более 0,70 в междолевых артериях является единственным независимым фактором, предсказывающим достоверный рост уровня цистатина С в течение следующего года [12].

Уровень РИ в дуговых ВПА в нашей работе был напрямую связан с возрастом пациентов, при этом максимально высокие значения интравенальной резистивности имели место у больных с С3 ХБП, которые были старше пациентов с сохранной СКФ:  $61 \pm 7,2$  против  $55,4 \pm 7,4$  лет ( $p < 0,05$ ).

Схожие с нашими данные о взаимосвязях РИ с уровнями ДАД и ПАД были получены в исследованиях N. Bige et al. и T. Kawai et al. [5, 7]. В нашей ранней работе мы показали, что повышение ПАД-ночь наряду с постпрандиальной инсулинемией вносит статистически значимый вклад в возрастание ВПСС у пациентов с сочетанием АГ и СД [13]. Эти наблюдения показывают, что возрастание РИ в большей мере отражает сосудистые последствия АГ, чем сам факт повышения АД, и свидетельствуют о наличии

тесной связи РИ с параметрами артериальной ригидности, т.е. течением артериосклероза. Так, повышение жесткости стенки аорты и крупных артерий сопровождается ростом центрального САД, что приводит к наибольшему увеличению нагрузки высоким АД именно на уровне внутриорганного кровотока, в том числе и почечного [10, 11]. Вследствие этого увеличение ВПСС, по-видимому, может быть связано не только с патологическими процессами в самой почке, но и с ее адаптацией к увеличенному потоку крови, когда повышенная пульсатильность ренального кровотока индуцирует дополнительное повреждение почечных артериол. Диастолическая составляющая центрального АД вследствие роста артериальной ригидности, напротив, падает, что приводит к ограничению почечной перфузии. Следствием этого является снижение конечно-диастолической скорости кровотока в почках, которое, в свою очередь, объясняет более высокие значения систоло-диастолического отношения скоростей и ВПСС в этой когорте больных. Отсутствие корреляции САД с величиной РИ наиболее вероятно связано с тем, что более половины пациентов получали антигипертензивную терапию.

Результатом вышеописанной цепи патофизиологических реакций у пациентов с СД 2 является не только прогрессирование ХБП, но и зачастую более высокие темпы прогрессирования макрососудистой патологии, что объясняет установленный у этой категории пациентов факт более высокой частоты смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, чем от прогрессирования ХБП [2]. В будущем необходимо проведение проспективных исследований для дальнейшего понимания механизмов, регулирующих взаимоотношения между крупными артериями и почечным микроциркуляторным руслом.

## Заключение

У больных АГ и СД установлена тесная связь между нарушением кровоснабжения почек, СКФ и повышенными значениями среднесуточного ПАД за счет снижения ДАД, что наиболее отчетливо проявлялось у пациентов с С3 ХБП. Характерное для пациентов с С3 ХБП возрастание интравенальной резистивности на всем протяжении внутривенного кровотока обусловлено снижением его диастолической скорости на фоне низкого уровня ДАД.

## Литература

1. Ronco C., McCullough P., Anker S. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative // *Eur. Heart J.* – 2010. – No. 31. – P. 703–711.
2. Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. – М.: МИА, 2009. – 482 с.
3. Pugliese G., Solini A., Bonora E. et al. Chronic kidney disease in type 2 diabetes: Lessons from the Renal Insufficiency and Cardiovascular Events (RIACE) Italian Multicentre Study // *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases.* – 2014. – No. 24. – P. 815–822.
4. Halimi J.-M. The emerging concept of chronic kidney disease without clinical proteinuria in diabetic patients // *Diabetes & Metabolism.* – 2012. – No. 38. – P. 291–297.
5. Kawai T., Kamide K., Onishi M. et al. Usefulness of the resistive index in renal Doppler ultrasonography as an indicator of

- vascular damage in patients with risks of atherosclerosis // Nephrol. Dial Transplant. – 2011. – No. 26. – P. 3256–3262.
6. Afsar B., Elsurur R. Comparison of renal resistive index among patients with type 2 diabetes with different levels of creatinine clearance and urinary albumin excretion // Diabetic Medicine. – 2012. – No. 29(8). – P. 1043–1046.
  7. Bige N., Levy P.P., Callard P. et al. Renal arterial resistive index is associated with severe histological changes and poor renal outcome during chronic kidney disease // BMC Nephrol. – 2012. – No. 13. – P. 139.
  8. Кошельская О.А., Журавлёва О.А., Карпов Р.С. Особенности доплерографических показателей внутривисочечного кровотока при сахарном диабете типа 2 и его ассоциации с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 16, № 6. – С. 652–659.
  9. Doi Y., Iwashima Y., Yoshihara F. et al. Renal resistive index and cardiovascular and renal outcomes in essential hypertension // Hypertension. – 2012. – No. 60. – P. 770–777.
  10. Calabia J., Torguet P., Garcia I. et al. The Relationship between Renal Resistive Index, Arterial Stiffness, and Atherosclerotic Burden: The Link Between Macrocirculation and Microcirculation // The Journal of Clinical Hypertension. – 2014. – No. 16(3). – P. 186–191.
  11. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Виллевалде С.В. и др. Артериальная жесткость и хроническая болезнь почек: причины и последствия // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – № 10(1). – P. 83–91.
  12. Okura T., Jotoku M., Irita J. et al. Association between cystatin C and inflammation in patients with essential hypertension // Clin. Exp. Nephrol. – 2010. – No. 14. – P. 584–588.
  13. Карпов Р.С., Кошельская О.А. Суточный профиль артериального давления у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета: связь с нарушением кровоснабжения почек // Тер. архив. – 2007. – № 12. – С. 12–18.

Поступила 10.02.2016

### Сведения об авторах

**Журавлева Ольга Александровна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: olgazh.cardio@mail.ru.

**Винницкая Ирина Владимировна**, научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: irina\_khor@list.ru.

**Кошельская Ольга Анатольевна**, профессор, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: koshel@live.ru.

УДК 616.127-005.8

## ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ШКАЛ ТРЕВОЖНОСТИ И ДЕПРЕССИИ

Н.Б. Лебедева<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Ардашова<sup>1</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово

<sup>2</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Кемеровская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: lebenb@mail.ru

## GENDER-RELATED DIFFERENCES IN COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF PROGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION USING THE ANXIETY AND DEPRESSION SCALES

N.B. Lebedeva<sup>1,2</sup>, N.Y. Ardashova<sup>1</sup>, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy

Цель исследования: изучить гендерные различия влияния тревожно-депрессивных расстройств на прогноз инфаркта миокарда (ИМ) и выявить комплекс клинико-инструментальных и психофизиологических показателей, определяющих годовой прогноз при ИМ, в зависимости от гендерной принадлежности пациентов. Материал и методы. В исследование включено 346 больных с Q-образующим ИМ, поступивших в стационар в течение суток от его развития и выписанных на амбулаторный этап долечивания. На 5–7-е сутки ИМ проводились: исследование клинического статуса, суточное мониторирование электрокардиограммы (СМ-ЭКГ) с оценкой вариабельно-

сти ритма сердца (BPC), эхокардиография (ЭхоКГ), психологическое тестирование с применением шкал оценки депрессии Цунга (Д), личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности Спилбергера–Ханина. Через год от развития ИМ учитывали случаи наступления смерти, развития реинфаркта, нестабильной стенокардии, повторные госпитализации. Результаты. У мужчин с ИМ, в отличие от женщин, оценка комплекса неблагоприятных психофизиологических и клинических параметров привела к повышению эффективности прогнозирования. Так, сочетание высокой ЛТ и депрессии в госпитальном периоде с 90%-й вероятностью свидетельствовало о неблагоприятном годовом прогнозе, их отсутствие в 90% случаев “предсказывало” благоприятное течение заболевания. При использовании оценочных психологических шкал совместно с оценкой фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) или BPC (SDNN) результативность прогнозирования повышалась до 100%. Заключение. Значимость набора прогностических факторов при ИМ различается в зависимости от пола пациентов. Наличие в госпитальном периоде ИМ у мужчин высоких уровней тревоги и депрессии свидетельствует о неблагоприятном годовом прогнозе, особенно при сочетании со снижением ФВ ЛЖ и BPC. Однако для женщин с ИМ необходимо создание других, более эффективных моделей прогнозирования.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, тревога, депрессия, прогноз, гендерные различия.

The aim of the study was to elucidate gender-related differences in the effects of anxiety-depression disorders on the prognosis of myocardial infarction (MI) and to develop a complex of clinical-instrumental and psychophysiologic indicators predicting 1-year prognosis in MI depending on patient gender. Materials and Methods: the study included a total of 346 patients with Q-wave MI who were admitted to hospital during the first 24 hours after MI beginning and discharged for out-patient treatment. At day 5–7 of MI, the following studies were performed: clinical status evaluation, 24-h ECG monitoring with assessment of heart rate variability (HRV), echocardiography, and psychological testing for depression by Zung scale and for personal and reactive anxiety by Spielberg–Hanin scale. One year after MI beginning, cases of fatal outcomes, repeated MI, unstable angina, and repeated hospitalizations were studied. Results: In men with MI, unlike that in women, evaluation of the complex of unfavorable psychophysiologic and clinical parameters resulted in increase in the prognosis efficacy. Association of high levels of personal anxiety and depression during an in-hospital period predicted unfavorable 1-year prognosis with 90% probability whereas the absence of these disorders predicted favorable course of disease. The use of psychological assessment scales together with assessment of left ventricular (LV) ejection fraction (EF) or HRV (SDNN) increased prediction efficacy to 100%. Conclusion: Significance of the prognostic factor complex in MI differs depending on patient gender. The presence of high levels of anxiety and depression during in-hospital period in men suggested unfavorable 1-year prognosis especially in the presence of a decrease in LV EF and HRV. However, development of other, more effective prediction models is required for women with MI.

**Key words:** myocardial infarction, anxiety, depression, prognosis, gender differences.

## Введение

Несмотря на постоянное совершенствование методов диагностики и лечения, ИМ и связанные с ним последствия по-прежнему являются одной из самых распространенных причин смертности во всем мире, а разработка методов прогнозирования ближайших и отдаленных исходов ИМ – одной из наиболее актуальных проблем кардиологии. Давно известно, что прогноз у этой категории больных определяется наличием жизненно опасных нарушений ритма, коронарной недостаточности и левожелудочковой дисфункции. Вместе с тем очевидно, что при определении прогноза, а, следовательно, степени агрессивности лечения и длительности последующей реабилитации необходимо ориентироваться не только на клинические показатели. В настоящее время не вызывает сомнений, что психосоциальные факторы, из которых наиболее значимыми представляются депрессия и тревога, оказывают существенное влияние не только на развитие и течение ИМ, но и на отдаленный прогноз [1, 10–13]. При этом установлено, что наличие депрессивного синдрома и повышенной тревожности тесно связано с традиционными клиническими факторами неблагоприятного прогноза [14]. Прогностическая значимость тревожно-депрессивных расстройств при ИМ заключается в общности патогенетических механизмов, лежащих в основе как прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), так и развития депрессии, одним из которых является активация системы “гипоталамус-гипофиз-надпочечники” с развитием симпатической активации [6, 8]. Таким образом, признаки вегетативной дисфункции, на-

ряду с тревожно-депрессивными расстройствами, могут являться факторами, определяющими ближайшие и отдаленные исходы ИМ. Для стратификации риска пациентов с ИМ в настоящее время предложено множество прогностических шкал, и сам факт их многочисленности свидетельствует об отсутствии оптимального метода прогнозирования. Кроме того, существующие оценочные шкалы в основном опираются на показатели, оцениваемые в остром периоде ИМ, более значимые для госпитальных, а не долгосрочных исходов, и не учитывают пол пациентов. Вместе с тем известные гендерные особенности развития ИБС и ее острых форм определяют необходимость дифференцированного подхода к изучению значимости различных прогностических факторов у мужчин и женщин [1, 9, 12].

Цель настоящего исследования: изучить гендерные различия влияния тревожно-депрессивных расстройств на прогноз ИМ и выявить комплекс клинико-инструментальных и психофизиологических показателей, определяющих годовой прогноз при ИМ в зависимости от гендерной принадлежности пациентов.

## Материал и методы

Исследование проводилось на базе инфарктного отделения Кузбасского кардиологического центра. Всего в исследование было включено 346 больных с ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в стационар в течение суток от его развития и выписанных на амбулаторный этап долечивания.

Включали больных, способных выполнить требова-



ния, предъявляемые в ходе исследования, с отсутствием тяжелых сопутствующих заболеваний, ухудшающих психический и соматический статус или прогноз в отношении жизни (психических, онкологических заболеваний), с отсутствием перенесенной ранее вне связи с индексным ИМ реваскуляризации миокарда.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Кузбасского кардиологического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Для купирования ангинозного статуса использовали наркотические и ненаркотические анальгетики, назначались антикоагулянты, дезагреганты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, по показаниям – инфузия нитроглицерина, диуретики. Статины на госпитальном этапе получали 82,6% больных, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) проведено у 42,2%, тромболитическая терапия (ТЛТ) – у 11,6% больных.

На 5–7-е сутки ИМ проводились: исследование клинического статуса, СМ-ЭКГ с оценкой ВРС, ЭхоКГ, психологическое тестирование с применением шкал оценки депрессии Цунга (Д), личностной (ЛТ) и реактивной (РТ) тревожности Спилбергера–Ханина. Через год от развития ИМ проводился анализ “конечных точек” на визите, а также путем изучения медицинской документации (амбулаторных карт, выписок из историй болезни). Учитывали случаи наступления смерти, развития реинфаркта, нестабильной стенокардии, повторные госпитализации. При наличии хотя бы одной конечной точки прогноз расценивался как неблагоприятный. Удалось получить информацию о всех больных. Частота развития конечных точек представлена в таблице 2.

Обработка полученных данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 6.0.360.0 (StatSoft, Inc). Использовались методы параметрической и непараметрической статистики. В случаях нормального распределения вычислялись средние значения величин (M), стандартная ошибка средней (m), достоверность различий оценивалась по t-критерию Стьюдента. При отсутствии нормального распределения определяли медиану (Me) и межквартильный размах (Q25–Q75). Для выявления связи между изучаемыми величинами применяли корреляционный анализ по Спирмену. Для сравнения частот использовался критерий соответствия Пирсона –  $\chi^2$ . Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости p принимался равным или менее 0,05.

При оценке прогностической значимости отдельных параметров анализировали:

- чувствительность (Ч) – долю больных с измененными показателями среди имеющих “конечные точки”;
- специфичность (С) – долю больных с неизменными показателями среди не имеющих “конечных точек”;
- предсказующую ценность положительного результа-

Таблица 1

**Сравнительная клинико-анамнестическая характеристика возрастных групп больных ИМ**

Показатели	Женщины (n=140)	Мужчины (n=206)
Возраст, годы	64 (59; 69)	63 (54; 68)
АГ в анамнезе (%)	127 (90,7)	131 (64,1)*
ИМ в анамнезе (%)	52 (37,1)	75 (36,41)
СД 2-го типа (%)	37 (26,4)	27 (13,1)*
Передний ИМ (%)	85 (60,7)	126 (61,2)
Рецидив ИМ (%)	19 (13,6)	20 (9,7)
Класс тяжести ИМ**		
II (%)	36 (25,7)	65 (31,6)
III (%)	36 (25,7)	47 (22,8)
IV (%)	68 (48,6)	94 (45,6)

Примечание: \* –  $p < 0,01$  по сравнению с женщинами; \*\* – по Николаевой–Аронову.

Таблица 2

**Частота развития конечных точек в течение года у больных ИМ**

Конечные точки	Мужчины (n=206)	Женщины (n=140)
Ишемические события	18 (8,7%)	19 (13,6%)
Госпитализации	33 (16%)	35 (25)
Реинфаркты	25 (12,1%)	23 (16,4%)
Смерть	17 (8,2%)	15 (10,7%)
Комбинированные	93 (45,1%)*	92 (65,7%)

Примечание: \* –  $p < 0,001$  по сравнению с женщинами.

та (ПЦПР) – долю больных с “конечными точками” среди имеющих измененные показатели;

- предсказующую ценность отрицательного результата (ПЦОР) – долю больных с отсутствием “конечных точек” среди не имеющих измененные показатели.

Для оценки влияния высокого уровня тревоги и депрессии на конечные точки использовался метод многомерной логистической регрессии, позволяющий учесть и оценить вклад нескольких факторов.

**Результаты**

Группы мужчин и женщин, включенных в исследование, были сопоставимы по возрасту, локализации и тяжести ИМ (табл. 2).

В подостром периоде ИМ среди мужчин высокий балл ЛТ (46 и выше по шкале Спилбергера–Ханина) выявлен у 122 (59,2%), умеренно повышенный – у 84 (40,7%), средний балл ЛТ оказался высоким –  $50,6 \pm 1,4$ . У женщин высокая ЛТ регистрировалась значимо чаще, чем у мужчин: высокий балл ЛТ выявлен у 126 (90%) больных, умеренно повышенный – у 14 (10%),  $p < 0,01$ . Средний балл ЛТ в женской группе также оказался выше –  $57,1 \pm 0,8$  ( $p < 0,05$ ). Пациентов с ИМ и низким уровнем ЛТ ни среди мужчин, ни среди женщин выявлено не было. Уровни РТ у мужчин при обследовании на 5–7-е сутки ИМ распределились иначе, нежели уровни ЛТ: у 23 (11,2%) РТ была высокой, у 97 (47,1%) – умеренно повышенной и у 107 (51,9%)



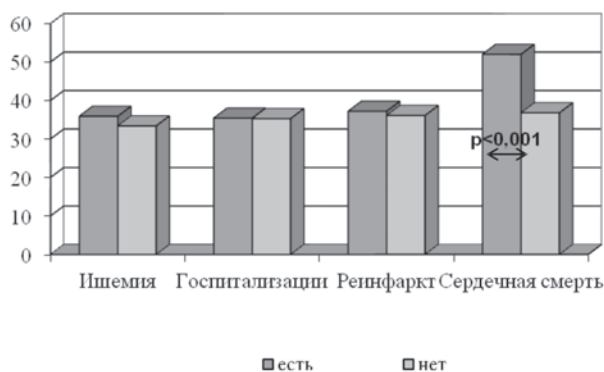


Рис. 1. Средние баллы депрессии по шкале Цунга на 5–7-е сутки у мужчин в зависимости от наличия конечных точек в течение года

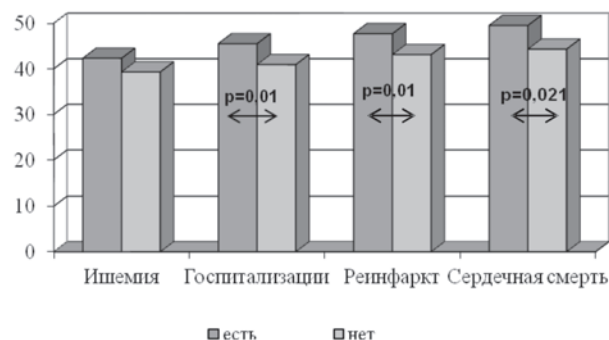


Рис. 2. Средние баллы депрессии по шкале Цунга на 5–7-е сутки у женщин в зависимости от наличия конечных точек в течение года

Таблица 3

**Уровни ЛТ и РТ (баллы) на 5–7-е сутки ИМ в зависимости от наличия и отсутствия конечных точек в течение года у мужчин и женщин**

Конечные точки	Мужчины (n=206)		Женщины (n=170)	
	ЛТ	РТ	ЛТ	РТ
Ишемия	50,7±1,8*	36,6±2,3*	58,8±2,0	39,1±2,0
Без ишемии	43,4±1,8	27,8±1,9	55,7±3,5	41,0±3,4
Реинфаркт	52,5±1,6	37,8±1,2	57,8±1,6	41,6±1,6

Конечные точки	Мужчины (n=206)		Женщины (n=170)	
	ЛТ	РТ	ЛТ	РТ
Без реинфаркта	44,8±2,7	32,4±2,2	57,0±1,0	40,0±1,0
ЖНР	50,1±1,1*	32,1±2,5	57,9±1,5	41,4±3,5
Без ЖНР	42,8±2,1	28,2±1,8	56,6±1,0	39,2±1,1
СН выше I ФК	50,7±1,4	36,4±1,9*	57,6±1,8	43,3±3,5
СН не выше I ФК	44,2±1,2 (p<0,05)	29,3±1,6	56,2±1,4	40,2±2,5
Сердечная смерть	51,8±1,2	38,4±1,4	57,9±3,2	37,8±3,0
Выжившие	42,2±2,1	32,6±1,8	57,3±0,8	40,4±0,9

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с пациентами без конечной точки.

– низкой. В женской группе в подостром периоде ИМ превалировала умеренно повышенная РТ – у 74 (61,7%), высокая РТ была выявлена у 34 (28,3%) – большего числа женщин, чем мужчин ( $p < 0,05$ ), низкая – у 12 (10%) пациентов.

Депрессивные симптомы (46 баллов и выше по шкале Цунга) выявлены у 62 (30,1%) обследованных мужчин и у 34 (24,3%) женщин. Средние баллы депрессии составили  $38,2 \pm 1,72$  у мужчин и  $41,6 \pm 1,93$  у женщин ( $p < 0,01$ ). Пациентов с большой депрессией среди обследованных не было. Таким образом, при сопоставимой частоте выявления тревоги и депрессии, одинаковой тяжести ИМ выраженность тревожно-депрессивных расстройств и ситуационная реактивность у женщин были значительно выше, чем у мужчин.

При анализе прогностической роли госпитальной депрессии у мужчин не было выявлено достоверных различий в среднем балле депрессии на 5–7-е сутки в группах с наличием и отсутствием различных конечных точек в течение года наблюдения (рис. 1).

Однако у пациентов, умерших в течение года, на гос-

питальном этапе средний балл депрессии был значимо выше по сравнению с выжившими –  $49,5 \pm 2,2$  и  $36,8 \pm 2,8$  соответственно ( $p < 0,001$ ).

У женщин с наличием конечных точек в постинфарктном периоде, в том числе и сердечной смерти, средние баллы по шкале Цунга на 5–7-е сутки были достоверно выше по сравнению с пациентками без конечных точек в течение года (рис. 2).

При анализе связи уровней госпитальной тревожности с наличием конечных точек в течение года показано, что у мужчин с признаками ишемии и сердечной недостаточности (СН) уровни ЛТ и РТ на 5–7-е сутки были достоверно выше по сравнению с пациентами без ишемии и СН (табл. 3), а у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма (ЖНР) на годовом этапе в госпитальном периоде регистрировался значимо более высокий уровень ЛТ (табл. 4).

У женщин не было выявлено достоверных различий средних баллов РТ и ЛТ в зависимости от наличия и отсутствия конечных точек в течение года (табл. 4).

С целью выявления комплекса факторов, определяю-

Таблица 4

**Прогностическая ценность оценки психофизиологических и клинических параметров на 5–7-е сутки ИМ при определении риска развития неблагоприятного исхода в течение года у мужчин и женщин**

Показатели	Ч (%)		С (%)		ПЦПР (%)		ПЦОР (%)	
	М	Ж	М	Ж	М	Ж	М	Ж
ЛТ>46 баллов	90,5	78,9	10,9	80	62	48,3	41,7	73,3
РТ>46 баллов	31,1	68,4	76,1	73,3	67,6	39,4	40,7	33,3
Д>46 баллов	25,7	47,4	78,3	60	65,5	45	39,6	75
ЛТ+Д	68,8	26,3	16,7	66,8	68,8	90	16,7	90
ЛТ+Д+ФВ ЛЖ<40%	50	25,3	33,3	44,6	66,7	100	20	100
ЛТ+Д+ЖНР	50	25,3	50	47,3	80	50	20	86,6
ЛТ+Д+SDNN<70 ms	80,8	20,5	25	46,8	70	100	37,5	84,6

Таблица 5

**Многофакторный логистический регрессионный анализ клинико-anamnestических данных, влияющих на прогноз у мужчин с ИМ**

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Д	9,55 (5,31–12,96)	<0,05
Тяжесть ИМ (III–IV)	8,71 (6,09–11,63)	<0,05
СД	7,45 (2,11–16,29)	0,002
ЛТ	6,36 (3,57–12,81)	0,001
ФВ ЛЖ	5,22 (1,55–17,54)	0,008
РТ	1,15 (1,91–19,81)	0,002

Этих прогнозов при ИМ, в настоящем исследовании были рассчитаны прогностические индексы для тревоги и депрессии отдельно и в комбинации с традиционными клиническими показателями в отношении риска неблагоприятного годового прогноза для мужчин и женщин с ИМ. Показано, что независимо от пола наличие в госпитальном периоде ИМ только одного неблагоприятного психологического показателя не всегда дает высокую степень прогностического индекса, особенно у женщин (от 33 до 86,6%). Из 3 используемых шкал следует отметить шкалу ЛТ, обладающую высокой чувствительностью при низкой специфичности у женщин и достаточно высокими чувствительностью и специфичностью у мужчин.

Присоединение клинических показателей не дало существенного повышения эффективности прогнозирования в женской группе.

Вместе с тем у мужчин оценка комплекса неблагоприятных психофизиологических и клинических параметров привела к повышению эффективности прогнозирования.

Так, сочетание высокой ЛТ и депрессии в госпитальном периоде с 90%-й вероятностью свидетельствует о неблагоприятном годовом прогнозе, их отсутствие в 90% случаев “предсказывает” благоприятное течение заболевания. При использовании оценочных психологических шкал совместно с оценкой ФВ ЛЖ или ВРС (SDNN) результативность прогнозирования повышалась до 100% (табл. 5).

Таким образом, в настоящем исследовании у мужчин комплексный подход к оценке годового прогноза с использованием клинических показателей и психометри-

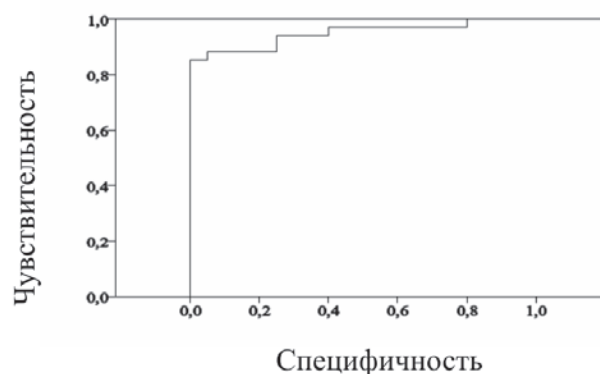


Рис. 3. Прогностическая мощь модели оценки годового прогноза (ROC-кривая)

ческого тестирования явился более эффективным, чем у женщин. Следует подчеркнуть простоту и доступность использованных прогностических предикторов.

Многофакторный логистический регрессионный анализ клинико-anamnestических данных, влияющих на прогноз у мужчин с ИМ, также продемонстрировал высокое прогностическое значение депрессии, тяжести ИМ на госпитальном периоде, наличия СД с высокой прогностической мощью модели (табл. 5, рис. 3).

**Обсуждение**

Имеющиеся на сегодняшний день данные о роли тревоги и депрессии при ИМ подтверждают их высокую распространенность в этой когорте пациентов, связь с более тяжелым клиническим течением острого периода заболевания и последующим неблагоприятным прогнозом [2, 10]. По последним данным, частота встречаемости депрессивного синдрома при ИМ достигает 46%, а тревога практически всегда сопутствует симптомам депрессии [2].

В настоящем исследовании продемонстрирована одинаковая частота встречаемости тревожно-депрессивных расстройств у мужчин и женщин с ИМ при их большей выраженности у женщин, что согласуется с данными литературы [3].

Согласно ранее проведенным исследованиям, хронически повышенный уровень тревоги, а также крайние проявления тревожных состояний повышают риск раз-

вития и прогрессирования ИБС у мужчин и женщин [13]. В последние годы получены однозначные свидетельства прогностического значения тревоги при ИБС и ее острых формах. Так, доказано, что высокий уровень тревоги ухудшает постинфарктную адаптацию, приводит к значительному повышению риска повторной ишемии, реинфаркта, ЖНР [1, 10]. Вместе с тем исследования роли тревоги в госпитальном периоде ИМ для течения постинфарктного периода не столь многочисленны, в большинстве из них в основном оценивалась ситуационная тревожность, не учитывалось влияние тяжести ИМ, возраста, мало изучены гендерные различия [3, 4, 10].

В отличие от тревоги связь депрессии с развитием и течением острых форм ИБС доказана во многих исследованиях, однако гендерные аспекты также остаются изученными недостаточно [2, 5, 7, 14]. Вместе с тем известно, что пол и возраст могут менять клинические и прогностические характеристики любого другого фактора сердечно-сосудистого риска [9]. Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют о наличии существенных гендерных различий значения депрессии и тревоги при ИМ для годового прогноза. Так, установлено, что в отличие от мужчин госпитальная тревога, оцененная по шкалам Спилбергера–Ханина, у женщин не играет прогностической роли, в то время как наличие симптомов депрессии по шкале Цунга на 5–7-е сутки ИМ существенно ухудшает прогноз и у мужчин, и особенно значительно – у женщин. Полученные результаты подтверждаются рядом исследований, также выявивших связь госпитальной депрессии при ИМ со смертельным исходом в течение года – повышение риска смерти в 1,5–3 раза [2, 15]. Выявленные гендерные различия могут объясняться особенностями стресс-реагирования, воспалительного и гормонального фона, а также, возможно, генотипа, как это было показано в некоторых исследованиях [11].

## Заключение

Результаты, полученные в настоящей работе, свидетельствуют о перспективности комплексного подхода к оценке прогноза у пациентов с ИМ с применением шкал психологического тестирования (с отдельной оценкой конституциональной, ситуационной тревожности и депрессии) в сочетании с клиническими показателями. Однако значимость набора прогностических факторов различается в зависимости от пола пациентов, и для женщин с ИМ необходим поиск других, более эффективных способов прогнозирования.

*Конфликт интересов не заявляется.*

## Литература

1. Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараш О.Л. Влияние гендерного фактора на клиническую и прогностическую значимость повышенной тревожности при инфаркте миокарда // Проблемы женского здоровья. – 2011. – № 3. – С. 48–54.
2. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сер-

дца // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 59–66.

3. Bjerkeset O., Nordahl H.M., Mykletun A. Anxiety and depression following myocardial infarction: gender differences in a 5-year prospective study // J. Psychosom. Res. – 2005. – Vol. 58(2). – P. 153–161.
4. Benninghoven D., Kaduk A., Wigand U. et al. Influence of anxiety on the course of heart disease after acute myocardial infarction – risk factor or protective function? // Psychother. Psychosom. – 2006. – Vol. 75(1). – P. 56–61.
5. Carney R.M., Freedland K.E. Depression in patients with coronary heart disease // Am. J. Med. – 2008. – Vol. 121. – P. 20–27.
6. Carney R.M., Freedland K.E., Veith R.C. Depression, the autonomic nervous system and coronary heart disease // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67(1). – P. 29–33.
7. Frasure-Smith N., Lesperance F. Reflections on depression as a cardiac risk factors // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67. – P. 19–25.
8. Guinjoan S.M., De Guevara M.S., Correa C. et al. Cardiac parasympathetic dysfunction related to depression in older adults with acute coronary syndromes // J. Psychosom. Res. – 2004. – Vol. 56. – P. 83–88.
9. Hendrix K.H., Mayhan S., Egan B.M. Gender and age-related differences in treatment and control of cardiovascular risk factors among high-risk patients with angina // J. Clin. Hypertension. – 2005. – Vol. 7(7). – P. 386–388.
10. Moser D.K., McKinley S., Riegel B. et al. Relationship of persistent symptoms of anxiety to morbidity and mortality outcomes in patients with coronary heart disease // Psychosom. Med. – 2011. – Vol. 73. – P. 803–809.
11. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences // Science. – 2005. – Vol. 308. – P. 1583–1587.
12. Naqvi T.Z., Naqvi S., Bairey-Merz N.B. Gender differences in the link between depression and cardiovascular disease. // Psychosom. Med. – 2005. – Vol. 67. – P. 15–18.
13. Roest A.M., Martens E.J., de Jonge P. et al. Anxiety and risk of incident coronary heart disease. A meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 56. – P. 38–46.
14. Shimbo K.W., Davidson D.C., Haas V. et al. Negative impact of depression on outcomes in patients with coronary artery disease: mechanisms, treatment considerations, and future directions // J. Thromb. and Haem. – 2005. – Vol. 3. – P. 897–908.
15. Van Melle J.P., Jonge P.T., Spijkerman A. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis // Psychosom. Med. – 2004. – Vol. 66. – P. 814–822.

*Поступила 27.01.2016*

## Сведения об авторах

**Лебедева Наталья Борисовна**, докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” МЗ РФ. Адреса: НИИ КПССЗ, 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6. КемГМА, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а. E-mail: lebenb@mail.ru.

**Ардашова Наталья Юрьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального

государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

Адрес: НИИ КПССЗ, 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: ardashova\_natali@mail.ru.

**Барбараи Ольга Леонидовна**, докт. мед. наук, профессор, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследова-

тельский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” МЗ РФ.

Адреса: НИИ КПССЗ, 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

КемГМА, 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.

E-mail: olb61@mail.ru.

УДК 616.127-005.8:577.171

## КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ СТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА (ST2) ДЛЯ ОЦЕНКИ РАННИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Ю.А. Дылева, Е.Г. Учасова, О.В. Груздева, Н.В. Федорова, В.В. Кашталап

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, Кемерово

E-mail: dyleva87@yandex.ru

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF STIMULATING GROWTH FACTOR (ST2) FOR EVALUATION OF EARLY COMPLICATIONS IN MYOCARDIAL INFARCTION

Yu.A. Dyleva, E.G. Uchasova, O.V. Gruzdeva, N.V. Fedotova, V.V. Kashtalap

Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo

Цель исследования: определить содержание ST2 и NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) в динамике госпитального периода в зависимости от наличия госпитальных осложнений и их взаимосвязь с вариантами ремоделирования миокарда. Материал и методы. Обследовано 88 пациента с ИМ, средний возраст которых составил  $59 \pm 8,36$  лет. На 1 и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом содержание ST2 и NT-proBNP. Контрольную группу составили 30 человек. Статистический анализ данных проводился с помощью непараметрических критериев. Результаты. Содержание ST2 при неблагоприятном исходе госпитального периода на 1-е сутки было в 2 раза выше, чем у больных с благоприятным течением ИМ и 3,7 раза выше контроля. На 12-е сутки в обеих группах наблюдалось снижение уровня маркера. На 1-е сутки ИМ уровень NT-proBNP был в 6,8 раза выше у пациентов с неблагоприятным прогнозом, чем в контроле, и 1,8 раза выше, чем в группе благоприятного течения. На 12-е сутки уровень NT-proBNP оставался повышенным в обеих группах. Определение ST2 в комбинации с NT-proBNP увеличивает их диагностическую значимость (ОШ 1,92; 95%-й ДИ (1,7-3,2) АУГ равна 0,89;  $p=0,004$ ). При этом высокий уровень ST2 на 1-е сутки ИМ ассоциировался с дезадаптивным вариантом ремоделирования и был в 1,5 раза выше, чем в группе адаптивного ремоделирования (ОШ=4,5, 95% ДИ=2,0-10,1;  $p=0,011$ ; АУГ составила 0,81), в отличие от содержания NT-proBNP, которое было одинаковым в обеих группах на всем протяжении госпитального периода. Выводы: 1. Течение госпитального периода ИМ характеризуется высоким содержанием ST2 и NT-proBNP в сыворотке крови. 2. Осложнения госпитального периода ИМ ассоциируются с более высоким содержанием ST2 в сравнении с NT-proBNP, однако комбинированное использование ST2 и NT-proBNP обладает более высокой диагностической чувствительностью и специфичностью. 3. Повышенное содержание ST2 в сыворотке крови сопровождается развитием дезадаптивного варианта ремоделирования сердца.

**Ключевые слова:** сыворотка крови, инфаркт миокарда, ремоделирование сердца.

Aim: The aim of the study was to determine the ST2 and NT-proBNP contents in blood serum of patients with myocardial infarction (MI) during in-hospital follow up depending on the presence of hospital complications and to elucidate their relationships with the types of myocardial remodeling. Materials and Methods: A total of 88 MI patients aged  $59 \pm 8,36$  years were studied. At days 1 and 12, the ST2 and NT-proBNP contents were assessed in blood serum by the immunoenzyme method. Control group comprised 30 patients. Statistical analysis of data was performed by non-parametric criteria. Results: ST2 level was by 2 times higher in patients with unfavorable outcome at day 1 of in-hospital period than in patients with favorable MI course and by 3.7 times higher than in control. A decrease in the level of the marker was observed at day 12 in both groups. At day 1 of MI, the level of NT-proBNP was by 6.8 times higher in patients with unfavorable prognosis than in control and by 1.8 times higher than in group of favorable course. At day 12, the levels of NT-proBNP remained increased in both groups. Determination of ST2 in a combination with NT-proBNP enhanced their diagnostic value (OR 1.92; 95%CI



(1.7–3.2)  $AUG=0.89$ ;  $p=0.004$ ). High level of ST2 at day 1 of MI was associated with disadaptive variant of remodeling and exceeded by 1.5 times the corresponding value in group of adaptive remodeling ( $OR=4.5$ ,  $95\%CI=2.0-10.1$ ;  $p=0.011$ ;  $AUG=0.81$ ) unlike the NT-proBNP content that was similar in both groups during the entire in-hospital period. Conclusions: (1) The course of in-hospital MI period was characterized by the high contents of ST2 and NT-proBNP in blood serum. (2) Complications of in-hospital MI period were associated with higher levels of ST2 compared with NT-proBNP. However, the combined use of the ST2 and NT-proBNP values demonstrated higher diagnostic sensitivity and specificity. (3) Increased content of ST2 in blood serum was accompanied by the development of disadaptive variant of heart remodeling.

**Key words:** blood serum, myocardial infarction, cardiac remodeling.

## Актуальность

Проблема прогнозирования течения и исхода ИМ остается одной из важнейших в современной кардиологии. Установленные на сегодняшний день факторы риска не в полной мере оценивают прогноз данной категории пациентов. Более полной стратификация риска может быть при использовании биомаркеров, отражающих различные патофизиологические процессы [1]. Одной из фундаментальных ответных реакций миокарда левого желудочка (ЛЖ) на гемодинамический стресс (в том числе и в процессе постинфарктного ремоделирования ЛЖ) является секреция ряда гуморальных факторов, таких как хромогранин А, адреномедуллин, стимулирующий фактор роста ST2, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды – так называемые “маркеры миокардиального стресса” [2]. Однако из всего многообразия существующих современных биохимических маркеров лишь натрийуретические пептиды вошли в рутинную клиническую практику. Однако один биомаркер не может учесть все аспекты синдрома сердечной недостаточности (СН) [3].

На современном этапе маркером нового поколения является ST2 – член семейства рецепторов интерлейкина-1, экспрессирующийся на кардиомиоцитах, фибробластах и эндотелиальных клетках. J. Schmitz с соавт. показали, что лигандом ST2 является цитокин интерлейкин-33 (IL-33) [4]. Ответ здоровой сердечной ткани на повреждение или механический стресс включает продукцию и связывание IL-33 с мембран-связанной формой ST2L, запуская кардиопротективный сигнальный каскад предотвращения фиброза, ремоделирования сердца и СН. Растворимая форма sST2 блокирует кардиопротективный эффект IL-33 [5]. Согласно результатам различных исследований, ST2 обладает большей прогностической ценностью, чем уровень NT-proBNP [6, 7].

Цель исследования: определить содержание ST2 и NT-proBNP в сыворотке крови пациентов с ИМ в динамике госпитального периода в зависимости от наличия госпитальных осложнений и их взаимосвязь с вариантами ремоделирования миокарда.

## Материал и методы

Исследование проведено на базе НИИ КПССЗ. Протокол исследования соответствовал стандартам локально-го этического комитета.

В исследование включено 88 пациентов (64 мужчины и 24 женщины) с ИМ, средний возраст которых составил  $59 \pm 8,36$  лет. Верификацию диагноза проводили на основании клинических, электрокардиографических, эхокардиографических и биохимических характеристик заболевания.

Среди всех пациентов, включенных в исследование, преобладали мужчины, в анамнезе больных чаще фиксировали артериальную гипертензию (68 человек), гиперхолестеринемия (26 человек), стенокардию различного функционального класса (36 человек), у 12 ранее уже был ИМ, семейный анамнез 22 человек был отягощен ишемической болезнью сердца (ИБС), количество курящих больных составило 54 человека. Преобладал Q-образующий ИМ (72 пациента) задней стенки ЛЖ (47 пациентов). На всем протяжении периода наблюдения в стационаре (в среднем 12 дней) применялась стандартная коронароактивная терапия. В качестве реперфузионной терапии 75 (85,2%) пациентам применяли первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) на инфаркт-зависимой артерии, а при наличии противопоказаний (технические сложности проведения ЧКВ) – системный тромболитический стрептокиназой в дозе 1,5 млн МЕ (5,3%) – 9 пациентам (10,2%) – или ограничивались консервативной терапией без восстановления коронарного кровотока (в случае отсутствия показаний или наличия противопоказаний к любым методам реперфузии) – 4 (4,6%).

На 1 и 12-е сутки ИМ в сыворотке крови определяли содержание стимулирующего фактора роста ST2 и NT-proBNP иммуноферментным методом с помощью тест-систем фирм Critical diagnostics (США) и Biomedica (Словакия) соответственно. Всем больным на 10–12-е сутки ИМ была выполнена эхокардиография на аппарате “АЛОКА  $\alpha$ -10 ProSound” (Япония). Контрольную группу составили 30 человек, сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы.

Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.1. (InstallShield Software Corporation, США). Для оценки и анализа полученных данных применялись непараметрические критерии: Уилкоксона и Манна–Уитни. Для исследования зависимости между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С помощью логистического регрессионного анализа оценивали информативную значимость изучаемых показателей в оценке госпитального прогноза. Значение уровня  $p < 0,05$  свидетельствовало о статистической значимости.

## Результаты

В течение госпитального периода фиксировали осложнения ИМ: у 8 пациентов (9,1%) была выявлена ранняя постинфарктная стенокардия (РПИС), у 4 (4,5%) обнаружены нарушения ритма, рецидив ИМ зафиксирован у 6 (6,8%) больных и клинические проявления острой сердечной недостаточности (ОСН, II–IV класс по Killip) – у 22 больных (25,1%). По наличию осложнений паци-

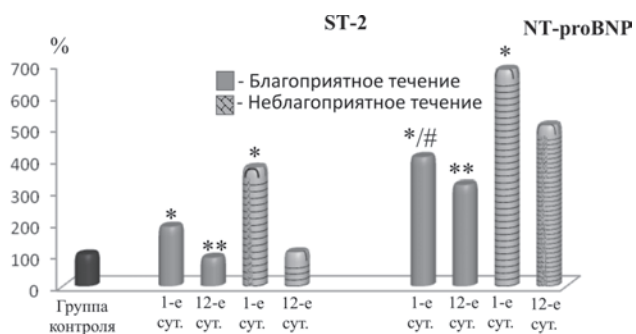


Рис. 1. Содержание ST2 и NT-проBNP у пациентов с ИМ в динамике госпитального периода. Примечание: \* –  $p < 0,05$  с группой контроля; \*\* –  $p < 0,05$  между 1 и 12-ми сутками; # –  $p < 0,05$  между группами

енты были распределены на группы благоприятного ( $n=58$ ) и неблагоприятного ( $n=30$ ) течения заболевания (наличие хотя бы одного из осложнений).

В группе пациентов с благоприятным течением концентрация ST2 в 1-е сутки была в 1,8 раза выше значений лиц контрольной группы. На 12-е сутки содержание маркера снижалось до уровня нормальных значений (рис. 1). Аналогичная динамика содержания ST2 выявлена и среди пациентов с госпитальными осложнениями ИМ. При этом уровень ST2 в этой группе пациентов был статистически значимо в 2 раза выше в сравнении с группой благоприятного течения ИМ. Содержание NT-проBNP в обеих группах пациентов было резко повышено в сравнении с контрольными значениями (в 4 и 6,8 раз соответственно). На 12-е сутки уровень маркера не претерпевал существенных изменений (рис. 1).

Результаты логистического регрессионного анализа свидетельствуют о большей информативности стимулирующего фактора роста ST2 в отношении прогнозирования риска развития госпитальных осложнений ИМ [ОШ 1,7; 95%-й ДИ (1,6–2,8); AUG равно 0,78;  $p=0,003$ ; чувствительность – 76,9%; специфичность – 69,4%] в сравнении с NT-проBNP [ОШ 1,2; 95%-й ДИ (1,1–1,6)], AUG равно 0,69,  $p=0,034$ , чувствительность – 69,6%, специфичность – 65,3%. При совместном использовании этих показателей, определенных в ранние сроки развития ИМ, повышается и качество модели [ОШ 1,92; 95%-й ДИ (1,7–3,2)], AUG равно 0,86 чувствительность – 80%, специфичность – 72%.

В исследовании SAVE было показано, что раннее расширение ЛЖ после ИМ является независимым фактором неблагоприятных событий в отдаленном периоде, включая прогрессирующую дилатацию ЛЖ и смертельный исход [8]. Результаты исследования польских ученых показали, что у пациентов, имеющих признаки прогрессирующего ремоделирования миокарда, через год наблюдения значимо чаще наблюдались неблагоприятные исходы: СН и кардиоваскулярная смерть [9].

В связи с этим пациенты были разделены на группы в зависимости от варианта постинфарктного ремоделирования сердца. Согласно Национальным рекомендациям ВНОК (РКО) и ОССН по диагностике и лечению хронической СН (ХСН) адаптивным считается ремоделирование, при котором:

1. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ  $\geq 45\%$  и/или конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ  $< 5,5$ .
2.  $ОТС=0,3-0,45$  см.
3. Диастолическая дисфункция в виде: толщина межжелудочковой перегородки+толщина задней стенки ЛЖ (ТМЖП+ТЗСЛЖ)=1,3–2,0 см и/или ТЗСЛЖ  $> 1,2$  и/или гипертрофический тип спектра трансмитрального доплеровского потока (ТМДП) –  $E/A=1,1-2,0$ .

В свою очередь для дезадаптивного ремоделирования характерно:

1. ФВ ЛЖ  $\leq 45\%$  и/или КДР  $> 5,5$  см.
2.  $ОТС \leq 0,3$  см.
3. Диастолическая дисфункция в виде (ТМЖП+ТЗСЛЖ)  $> 2,0$  см и/или  $E/A=1,1-2,0$ . Так, группу больных с адаптивным вариантом ремоделирования составили 67 больных, с дезадаптивным – 20 человек.

В группе адаптивного ремоделирования в 1-е сутки ИМ уровень ST2 составил 65,51 (26,2; 77,12) нг/мл, в группе дезадаптивного ремоделирования – 99,92 (44,23; 114,1) нг/мл, что было в 3,4 и 5,3 раза выше, чем в группе здоровых доноров [18,81 (15,12; 21,03) нг/мл]. Уровень NT-проBNP также был повышен – в 2,3 [18,66 (5,7; 42,4 фмоль/мл)] и 1,4 раза [11,22 (8,63; 21,06 фмоль/мл)] соответственно относительно контроля [8,23 (5,61; 11,12)]. На 12-е сутки уровень ST2 снижался в обеих исследуемых группах в 2,5 и 3,8 раза и составил 26,01 (16,09; 24,88) нг/мл и 26,15 (17,41; 25,32) нг/мл соответственно. При этом высокий уровень ST2 на 1-е сутки ИМ был в 1,5 раза выше, чем в группе адаптивного ремоделирования. Содержание NT-проBNP снижалось только в группе адаптивного ремоделирования в 3,2 раза до уровня 5,91 (3,26; 13,33) фмоль/мл, оставаясь при этом одинаковым в обеих группах на всем протяжении госпитального периода.

С помощью логистического регрессионного анализа выявлено, что наибольшую ассоциацию с развитием дезадаптивного ремоделирования ЛЖ имеет содержание ST2, оцененного на 1-е сутки ИМ, и увеличивает риск в 4,5 раза (ОШ=4,5; 95% ДИ=2,0–10,1;  $p=0,011$ ; AUG составила 0,81; чувствительность – 78,7%, специфичность – 69,4%), в то время как уровень NT-проBNP был менее значим (ОШ=2,3; 95% ДИ=2,0–2,01;  $p=0,032$ , AUG составила 0,68) и не отличался высокой диагностической чувствительностью 69,5% и специфичностью 65,9%.

## Обсуждение

Принимая во внимание высокую распространенность и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, важно своевременно выявлять пациентов с высоким риском. Современная терапия является весьма затратной, поэтому поиск простых и недорогих диагностических тестов становится все более необходимым для выбора оптимальной стратегии лечения. Многочисленные исследования роли биомаркеров в оценке прогноза пациентов с СН продемонстрировали различные данные об информативной значимости клинического использования современных биохимических показателей. Среди маркеров миокардиального стресса более всего зарекомендовал себя

NT-proBNP [10, 11]. Представлены данные о том, что высокий уровень NT-proBNP является маркером неблагоприятного прогноза ХСН, кроме того его роль активно обсуждается в прогнозе ИМ [10, 11]. По данным исследований OPUS-TIMI 16, GUSTO-IV, у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с подъемом и без подъема сегмента ST повышенный уровень BNP является независимым фактором неблагоприятного прогноза [12].

Кроме того, имеется ряд факторов, при которых интерпретация уровня маркера является затруднительной. Так, по литературным данным, колебание физиологических границ уровня NT-proBNP зависит от суточного дисбаланса гормонов, от пола, возраста, индекса массы тела, кроме того, его содержание может изменяться при различных заболеваниях почек, а также после перенесенной инфекции [13]. Однако, несмотря на доказанную прогностическую значимость NT-proBNP, в нашем исследовании при изучении динамики данного маркера в зависимости от госпитальных осложнений ИМ было обнаружено, что уровень NT-proBNP не зависит от течения заболевания.

В то же время более чувствительной была динамика стимулирующего фактора роста ST2, уровень которого резко повышался в 1-е сутки ИМ и снижался к 12-м суткам исследования. Повышение содержания ST2 может быть связано с увеличением его синтеза в кардиомиоцитах и фибробластах вследствие биомеханического напряжения [6, 12], а также с активацией воспалительного ответа, характерного для острого ИМ [7]. Полученные нами данные вполне согласуются с рядом других исследований. Так, например, в работе M.S. Sabatine показано, что содержание ST2 повышается в ранние сроки развития ИМ [6]. Однако к концу госпитального периода происходит снижение концентрации маркера до контрольных значений, аналогично данным, полученным Bayes-Genis A. и соавт. [14].

Нами показано, что ST2 является более информативным маркером оценки риска развития осложнений ИМ по сравнению с NT-proBNP: повышение его концентрации на 1-е сутки увеличивает риск развития осложнений ИМ в 1,7 раз, в то время как NT-proBNP – в 1,2 раза, что согласуется с данными различных исследований, в которых повышенный уровень ST2 являлся сильным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов в раннем восстановительном периоде после ИМ, независимо от традиционных факторов риска [7, 12]. Однако совместная оценка уровня ST2 и NT-proBNP существенно повышала диагностическую чувствительность и специфичность прогнозирования риска развития неблагоприятного течения.

В настоящем исследовании практически у каждого пятого пациента с ИМ с подъемом сегмента ST в постинфарктном периоде зафиксирован дезадаптивный вариант ремоделирования. Дезадаптивные последствия после ИМ нередко способствуют неблагоприятному течению заболевания и смертности больных [15].

Уровень ST2 в нашем исследовании был значимо выше в 1-е сутки при дезадаптивном ремоделировании миокарда, в отличие от NT-proBNP, по сравнению с группой адаптивного ремоделирования. Вероятно, увеличение концен-

трации ST2 при дезадаптивном ремоделировании связано с повышением содержания растворимой формы маркера, образующейся при повреждении кардиомиоцитов. В то же время при ИМ происходит активация гуморального и клеточного звеньев иммунного ответа, являющегося необходимым условием для рубцевания зоны некроза и способствующего увеличению уровня ST2 [7].

Таким образом, более информативным показателем в оценке риска развития госпитальных осложнений ИМ является концентрация ST2 по сравнению с традиционным NT-proBNP, которая ассоциируется с дезадаптивным постинфарктным ремоделированием.

## Литература

1. Lupon J., de Antonio M., Galan A. et al. Combined use of the novel biomarkers high-sensitivity troponin T and ST2 for heart failure risk stratification vs conventional assessment // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88(3). – P. 234–243.
2. Braunwald E. Biomarkers in heart failure // *New Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2148–2159.
3. Lindenfeld J., Albert N.M., Boehmer J.P. et al. Heart Failure Society of America. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline // *J. Card. Fail.* – 2010. – Vol. 16(6). – P. e1–e194.
4. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. et al. IL-33, and interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines // *Immunity.* – 2005. – Vol. 23. – P. 479–490.
5. Kakkar R., Lee R.T. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2008. – Vol. 7. – P. 827–840.
6. Sabatine M.S., Morrow D.A., Higgins L.J. et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1936–1944.
7. Shimpo M., Morrow D.A., Weinberg E.O. et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction // *Circulation.* – 2004. – Vol. 109. – P. 2186–2190.
8. Sutton J.M., Pfeffer M.A., Plappert T. et al. Quantitative two-dimensional echocardiographic measurements are major predictors of adverse cardiovascular events after acute myocardial infarction. The protective effects of captopril // *Circulation.* – 1994. – Vol. 89. – P. 68–75.
9. Brzezinska B., Lobos-Grudzien K., Sokalski L. Patterns of post MI left ventricular volume changes – clinical implications // *Kardiol. Pol.* – 2007. – Vol. 65. – P. 1190–1198.
10. Hlatky M.A., Greenland P., Arnett D.K. et al. Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119. – P. 2408–2416.
11. O'Connor C.M., Hasselblad V., Mehta R.H. et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 55. – P. 872–878.
12. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M. et al. A novel cardiac biomarker: ST2: a review // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18. – P. 15314–15328.
13. Maries L., Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP) // *Cardiovasc. J. Afr.* – 2013. – Vol. 7. – P. 286–289.
14. Bayes-Genis A., de Antonio M., Galan A. et al. Combined use of high sensitivity ST2 and NTproBNP to improve the prediction



of death in heart failure // Eur. J. Heart Fail. – 2012. – Vol. 14(1). – P. 32–38.

15. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Ле Т.Г. Электрофизиологическое ремоделирование миокарда при сердечной недостаточности и различных заболеваниях сердца. // Анналы аритмологии. – 2010 – № 4 – С. 41–48.

Поступила 09.02.2016

### Сведения об авторах

**Дылева Юлия Александровна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: dyleva87@yandex.ru.

**Учасова Евгения Геннадьевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru.

**Груздева Ольга Викторовна**, докт. мед. наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: o\_gruzdeva@mail.ru.

**Федорова Наталья Васильевна**, аспирант, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: BNatalia88@mail.ru.

**Капиталан Василий Васильевич**, докт. мед. наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: v\_kash@mail.ru.

УДК 14.01.05: 14.01.26

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТА ТИКАГРЕЛОР У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ЭЛЕВАЦИИ СЕГМЕНТА ST, ПОДВЕРГНУТЫХ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

И.М. Скурихин, Е.В. Вышлов, Ю.Ю. Вечерский, В.В. Затолокин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

E-mail: ilya.skurikhin.cardio@gmail.com

## EFFICACY AND SAFETY OF TICAGRELOR IN PATIENTS WITH NON-ST SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

I.M. Skurikhin, E.V. Vyshlov, Yu.Yu. Vechersky, V.V. Zatolokin

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

В проведенном исследовании мы попытались показать возможности ведения корректной двойной антиагрегантной медикаментозной терапии в рамках острого коронарного синдрома (ОКС) без элевации сегмента ST (ОКС6ST) пациентам, нуждающимся в оперативном вмешательстве на коронарном русле в первичную госпитализацию. Были отражены существующие проблемы и возможности их решения, согласно современным направлениям, приведены к общему знаменателю интересы как хирурга, так и кардиолога без вреда для пациента. Цель работы: сравнить эффективность и безопасность терапии тикагрелором с отменой этого препарата за 1–3 суток до аортокоронарного шунтирования (АКШ) и клопидогрела с его отменой за 5 дней до АКШ у больных с ОКС6ST на фоне терапии аспирином. В данное исследование было включено 83 пациента с верифицированным диагнозом с неблагоприятным исходом в ближайшие 30 дней, которые были рандомизированы методом конвертов на 2 группы, часть из которых получала препарат исследования – тикагрелор. Вторая группа получала препарат клопидогрел. Все пациенты помимо этого получали аспирин. В последующем пациентам было предложено оперативное вмешательство. В данном исследовании мы оценивали возможности отмены исследуемого препарата в вышеизложенных рамках. При этом учитывались положительные и отрицательные стороны применяемых препаратов в отношении неблагоприятных коронарных событий как в дооперационном периоде, так и после. Мы постарались показать возможные проблемы, связанные с большей кровопотерей как во время оперативного вмешательства, так и после использования исследуемого препарата.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная медикаментозная терапия.



In this study, we attempted to demonstrate prospects of proper dual antiplatelet drug therapy in acute coronary syndrome (ACS) without ST-segment elevation in patients who required surgical coronary intervention during primary hospitalization. The existing problems and their possible solutions were taken into account according to the state of the art; the interests of both a surgeon and a cardiologist were identified in a way they presented no harm to a patient. Objective of the study was to compare the efficacy and the safety of therapy with study drug, Ticagrelor, and with Clopidogrel in patients with ACS without ST-segment elevation in the presence of continuing therapy with Aspirin when Ticagrelor and Clopidogrel were cancelled before surgical intervention. This study included 83 patients with verified diagnosis and predicted development of unfavorable cardiovascular events in the nearest 30 days. Patients were randomized into 2 groups by envelope method. Group 1 was administered with Ticagrelor; group 2 was administered with Clopidogrel; all patients additionally received Aspirin. All patients underwent surgical treatment: coronary artery bypass grafting (CABG). In this study, we evaluated the effects of stopping drug therapy with Ticagrelor 1 to 3 days before CABG and Clopidogrel 5 days before surgery. Both advantages and disadvantages of these drugs were taken into account in regard to unfavorable coronary events both in both preoperative and postoperative periods. The work demonstrated the potential problems associated with greater blood loss during surgical intervention and after the use of study drug.

**Key words:** coronary bypass grafting, acute coronary syndrome, dual antiplatelet drug therapy.

## Введение

Согласно клиническим рекомендациям, пациенты с ОКСб/СТ в комплексной терапии должны получать двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), которая включает аспирин и один из ингибиторов P2Y<sub>12</sub> рецепторов тромбоцитов: клопидогрел или тикагрелор [2–4]. Если принимается решение о проведении больному АКШ, возникает проблема продолжения или прекращения ДАТТ. Выполнение АКШ на фоне ДАТТ потенциально опасно резким усилением кровопотери во время операции. Отмена ДАТТ до операции повышает риск развития или рецидива инфаркта миокарда (ИМ). Как правило, пациент продолжает принимать аспирин, а второй антиагрегант отменяется. В этой ситуации очень важным становится время отмены антиагреганта до операции [1]. Согласно инструкции к препарату, клопидогрел рекомендуется отменять за 7 дней до оперативного вмешательства. В инструкции к тикагрелору отмечено, что “при планировании АКШ риск кровотечений возрастает, если тикагрелор прекращают менее чем за 96 ч до процедуры”. Клопидогрел является необратимым антиагрегантом. Заблокированные им P2Y<sub>12</sub> рецепторы тромбоцитов не восстанавливаются даже после прекращения приема клопидогрела, поэтому эти тромбоциты остаются функционально неполноценными на все время своей жизни, которое составляет 7–10 дней. Это время, за которое необходимо отменять клопидогрел до оперативного вмешательства, чтобы тромбоциты успели восстановить агрегационную способность. Тикагрелор, в отличие от клопидогрела, является обратимым антиагрегантом, т.е. после прекращения его приема и исчезновения из крови P2Y<sub>12</sub> рецепторы тромбоцитов освобождаются от ингибитора и функциональная способность тромбоцитов восстанавливается [5, 6]. Есть основание предполагать, что тикагрелор можно отменять за 1–3 суток до АКШ без повышения риска геморрагических осложнений. При этом продленная ДАТТ может обеспечить уменьшение ишемических событий [7].

## Материал и методы

В исследование включались пациенты с ОКСб/СТ, поступившие в клинику НИИ кардиологии (Томск) в порядке скорой помощи в период с октября 2012 г. по ноябрь 2014 г., которым по данным экстренной коронарной ангиографии (КАГ), выполненной в течение 24 ч от поступления, было запланировано АКШ. Критерием исключения был очень высокий риск госпитальной летальности, что предполагает экстренное АКШ. Всего было обследовано 83 пациента, которые подписали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное этическим комитетом НИИ кардиологии. Все пациенты получали аспирин (75 мг в день) и сопутствующую терапию.

Таблица 1

### Основные характеристики групп больных

Показатели	1-я группа (тикагрелор)	2-я группа (клопидогрел)	p
Средний возраст, годы	61,85±4,20	61,51±4,22	>0,05
Мужчины, n (%)	35 (87,5)	40 (93,02)	>0,05
Женщины, n (%)	5 (12,5)	3 (6,9)	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,55±2,94	28,31±2,96	>0,05
Курение, n (%)	9 (22,5)	17 (39,5)	>0,05
ПИКС, n (%)	25 (62,5)	19 (44,18)	>0,05
ИМ давностью до 6 мес., n (%)	12 (48)	7 (36,84)	0,05
АГ, n (%)	40 (100)	43 (100)	–
ТИА, n (%)	3 (7,5)	6 (13,95)	>0,05
ХСН (NYHA)			
ФК III, n (%)	35 (87,5)	37 (86,04)	0,05
ФК IV, n (%)	5 (12,5)	6 (13,95)	0,06
СД 2-го типа, n (%)	7 (17,5)	4 (9,3)	>0,05
Ранее выполненное ЧКВ, n (%)	3 (7,5)	2 (4,65)	>0,05
Многососудистое поражение, n (%)	32 (80)	37 (86,04)	>0,05
ФВ ЛЖ, %	56,52±5,75	56,85±5,81	>0,05
КДО, мл [LQ;IQ]	140 [98–170]	139 [76–164]	0,05
КСО, мл [LQ;IQ]	61 [50–79]	61 [50–81]	0,05
ХБП, n (%)	2 (5)	1 (2,32)	0,05

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; АГ – артериальная гипертензия; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; СД – сахарный диабет; ЧКВ – чрескожное вмешательство на коронарном русле; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; КДО – конечный диастолический объем левого желудочка; КСО – конечный систолический объем левого желудочка; ХБП – хронические заболевания почек.

пию ОКС согласно рекомендациям. Пациенты были рандомизированы методом конвертов на две группы: пациенты 1-й группы (n=40) получали тикагрелор с отменой этого препарата за 1–3 суток до АКШ, пациенты 2-й группы (n=43) получали клопидогрел с его отменой за 5 дней до АКШ. Всем пациентам было выполнено АКШ на работающем сердце. После выполнения операции время возобновления приема соответствующих антиагрегантов определялось лечащим врачом согласно клинической картине. Как представлено в таблице 1, по основным клинико-анамнестическим характеристикам на момент рандомизации пациенты двух групп между собой не различались. Наблюдение за пациентами продолжалось 1 мес. после АКШ. Анализируемые конечные точки: ИМ, геморрагические осложнения, летальность. Геморрагические осложнения классифицировались по шкалам TIMI и GUSTO.

Анализ данных проводили при помощи программы SPSS Statistics 17.0. Фактические данные представлены в виде Me (Q1–Q3). Для определения характера распределения полученных данных использовали критерий нормальности Шапиро–Вилка (Shapiro–Wilk). Сформированные выборки не подчинялись закону нормального распределения, поэтому для проверки статистических гипотез были использованы непараметрические критерии. Для проверки однородности парных или зависимых выборок был использован T-критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test). Различия считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты

Всем пациентам АКШ было выполнено во время первичной госпитализации. Время от рандомизации до АКШ между группами не различалось и составило 7 суток в 1 и 2-й группах соответственно (отношение риска [OR] – 0,96;  $p = 0,36$ ). У большинства больных в группе тикагрелора (72,5%) препарат отменялся за 24–72 ч до операции (табл. 2). В группе клопидогрела у большинства больных (72,1%) препарат отменялся за 5 суток до операции. Возобновление приема исследуемых препаратов в течение 12 ч после АКШ было несколько чаще в группе тикагрелора – 60 против 46,6%, но без статистически значимого различия по этому показателю.

Исследования лабораторных показателей в дооперационном периоде (табл. 3) показали незначительные различия относительно параметров коагуляции и количества форменных элементов крови. Сывороточный креатинин и СРБ были выше в исследуемой группе. Данные показатели были связаны с более высоким числом экстренных случаев в 1-й группе (n=4) по сравнению со 2-й группой (n=2).

Таблица 2

### Отмена/возобновление препарата исследования

Показатели	1-я группа (тикагрелор) n=40	2-я группа (клопидогрел) n=43	p
Отмена за 24–48 ч до АКШ, n (%)	4 (10)	2 (4,7)	0,07
Отмена за 48–72 ч до АКШ, n (%)	29 (72,5)	10 (23,3)	0,05
Отмена более 5 суток до АКШ, n (%)	7 (17,5)	31 (72,1)	0,05
Возобновление в течение 12 ч после АКШ, n (%)	24 (60)	20 (46,6)	0,05
Возобновление в течение 24 ч после АКШ, n (%)	16 (40)	23 (53,4)	0,05

Таблица 3

### Лабораторные показатели в дооперационном периоде

Показатели	1-я группа (тикагрелор) n=40	2-я группа (клопидогрел) n=43	p
Коагулограмма			
МНО	1,06±0,09	1,02±0,09	0,14
АЧТВ (с)	32,5±3,1	33,7±4,6	0,05
Фибриноген (мг/дл)	4,5±1,1	4,2±1,5	0,16
Форменные элементы крови			
Гемоглобин (г/дл)	2,3±0,7	2,51±0,6	0,06
Гематокрит (%)	36,5±2,3	42,7±4,5	0,07
Эритроциты ( $10^{12}/л$ )	3,6±0,2	3,5±0,5	0,19
СрОЭ (фл)	89,7±7,6	95,2±5,6	0,12
СрСГЭ (пг)	30,7±2,1	34,1±1,7	0,05
СрКГЭ (г/дл)	33,9±0,7	35,1±1,1	0,24
Тромбоциты ( $10^9/л$ )	237,5±109,2	229,5±71,3	0,05
Лейкоциты ( $10^9/л$ )	8,3±1,3	7,5±1,2	0,09

Примечание: МНО – международное нормализованное отношение; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; СрОЭ – средний объем эритроцита; СрСГЭ – среднее содержание гемоглобина в эритроците; СрКГЭ – средняя концентрация гемоглобина в эритроците.

Таблица 4

### Коронарное шунтирование

Показатели	1-я группа (тикагрелор) n=40	2-я группа (клопидогрел) n=43	p
МКШ (изолированное) ПНА (лВГА), n (%)	8 (20)	6 (13,9)	0,05
АКШ 2-сосудистое ПНА и ПКА (лВГА+БПВ), n (%)	8 (20)	7 (16,2)	0,05
АКШ 2-сосудистое ПНА и ПКА (лВГА+РА), n (%)	4 (10)	2 (4,6)	0,05
АКШ 3-сосудистое ПНА, ПКА и ОА (лВГА+2БПВ), n (%)	17 (42,5)	22 (51,1)	0,05
АКШ 3-сосудистое ПНА, ПКА и ОА (лВГА+БПВ+РА), n (%)	3 (7,5)	6 (13,9)	0,05
Индекс реваскуляризации	2,3±0,7	2,51±0,6	–

Примечание: МКШ – маммарокоронарное шунтирование; лВГА – левая внутригрудная артерия; БПВ – большая подкожная вена; РА – радиальная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ПКА – правая коронарная артерия; ОА – огибающая артерия и ее ветви.

ренных случаев в 1-й группе (n=4) по сравнению со 2-й группой (n=2).

Индекс шунтируемых артерий не различался и составил 2,3±0,7 и 2,51±0,64 в 1 и 2-й группах соответственно (табл. 4).

Частота всех кровотечений, связанных с АКШ, между

Таблица 5

**Течение послеоперационного периода, кровопотеря**

Показатели	1-я группа (тикагрелор) n=40	2-я группа (клопидогрел) n=43	p
Течение послеоперационного периода			
Пребывание в палате ИТ, к/д	2,63±0,9	2,91±0,68	>0,05
ИВЛ, ч	6,94±1,22	8,38±1,62	>0,05
Пребывание в стационаре, к/д	28,6±2,13	27,8±3,4	>0,05
Гемодиализ/перитониальный диализ, п	0 (0%)	1 (2,3%)	0,05
Пневмония, п	1 (2,5%)	2 (4,6%)	0,09
30-дневная смертность, п	3 (7,5%)	5 (11,62%)	0,05
Кровопотеря			
Кровопотеря во время оперативного вмешательства, мл	676,2±163,5	482,9±109,4	>0,05
Аппаратная реинфузия крови, п	10 (25%)	8 (18,6%)	0,05
Кровопотеря в раннем послеоперационном периоде, мл	735±149,2	622,7±268,3	>0,05
Ревизию, п	6 (15%)	5 (11,6%)	0,05
Восполнение ОЦК компонентами крови			
ЭМ, мл	548,6±121,2	369,6±168,2	>0,05
Тромбоцитарная масса, ЛД/мл	1,27±0,4	1,3±0,4	>0,05
	357,1±131,02	327±111,8	
ПСЗ, мл	553,3±221,3	522,2±155,9	>0,05

Примечание: палата ИТ – палата интенсивной терапии; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; ОЦК – объем циркулирующей крови; ЭМ – эритроцитарная масса; ПСЗ – плазма свежемороженой; ЛД/мл – лечебная доза тромбоцитарной массы со средним количеством клеток  $3,2 \times 10^9$  и средним объемом пакета 230 мл.

группами не различалась: 65 против 67,4% в 1 и 2-й группах соответственно (ОР – 1,01;  $p=0,84$ ). Не обнаружено различий и по частоте жизнеугрожающих/смертельных геморрагий (7,5 против 9,3% соответственно; ОР – 1,02;  $p=0,77$ ), “больших” кровотечений по классификации ТММ (53,8 против 58,6%; ОР – 1,03;  $p=0,82$ ) и тяжелых кровотечений по классификации GUSTO (19,2 против 27,5%; ОР – 0,87;  $p=0,39$ ). Не отмечено межгрупповых различий по частоте кровотечений в зависимости от времени отмены препарата исследования перед АКШ (табл. 5).

Частота смерти от сердечно-сосудистой причины в группе тикагрелора составила 5 против 9,3% в группе клопидогрела (ОР – 0,84; 95% доверительный интервал – 0,60–1,16;  $p=0,29$ ). Снижение общей смертности также оказалось в пользу тикагрелора (10 против 13,95%; ОР – 0,49;  $p<0,01$ ), таблица 5.

Достоверное снижение общей смертности в группе тикагрелора получено, если отмена препарата исследования происходила за 2–3 суток до АКШ. Так, при отмене препарата за 1–3 суток до АКШ общая смертность составила 7,5 против 11,62% в группе клопидогрела (ОР – 0,21;  $p<0,01$ ).

**Обсуждение**

В 2014 г. самой обсуждаемой темой среди кардиологов и кардиохирургов было именно назначение тикагрелора в дооперационном периоде. Изначально в 2010 г. исследование PLATO продемонстрировало превосходный эффект тикагрелора у пациентов с ОКС по сравнению с клопидогрелом. Применение препарата привело к зна-

чительному снижению сердечно-сосудистых событий у пациентов с ОКС6ST [6–8].

При проведении субанализа исследования PLATO у пациентов с ОКС, перенесших оперативное вмешательство на коронарном русле, было показано уменьшение общей смертности и смертности от коронарных событий без повышенного риска кровотечения, при этом следует подчеркнуть, что отмену препарата тикагрелора проводили за 24–72 ч до оперативного вмешательства, согласно протоколу [9]. Н. Schotola и соавт. в 2014 г. показали, что назначение тикагрелора связано с повышенным риском кровотечения по сравнению с двойной антитромбоцитарной терапией – клопидогрела и аспирином [10]. Также во втором полугодии 2014 г. Е.С. Hansson и соавт. в своем исследовании показали отсутствие какой-либо разницы по частоте кровотечений в зависимости от назначаемого препарата клопидогрел/тикагрелор у более чем 200 пациентов [11].

Проводимое нашей группой исследование на базе НИИ кардиологии косвенно подтвердило предположение о том, что более мощное воздействие на агрегацию тромбоцитов, возможно, связано с лучшими исходами. Также оно показало безопасность использования тикагрелора у пациентов, нуждающихся в оперативном вмешательстве.

Как казалось, более быстрое подавление агрегации тромбоцитов может стать причиной увеличения частоты геморрагических осложнений. Но эти предположения на практике оказались не столь очевидными. Так, на фоне приема тикагрелора было выявлено достоверное увеличение числа малых кровотечений, не связанных с КШ, а также суммы всех малых и крупных кровотечений. Частота всех крупных кровотечений, а главное, угрожающих жизни и фатальных кровотечений, не различалась между пациентами, принимавшими тикагрелор и клопидогрел. Таким образом, с учетом выражено лучших показателей эффективности относительно не худшие показатели безопасности делают тикагрелор по результатам исследования препаратом с предпочтительным профилем эффективности/безопасности.

**Выводы**

1. Двойная антиагрегантная терапия не является противопоказанием к открытому оперативному вмешательству у пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST с высоким риском развития неблагоприятных событий.
2. Показана целесообразность и безопасность отмены препарата тикагрелора за 2–3 суток до оперативного вмешательства.
3. Применение препарата тикагрелор снижает общую смертность и частоту коронарных событий в сравнении с клопидогрелом без увеличения риска кровотечения, связанных с оперативным вмешательством.

**Литература**

1. Скурихин И.М., Вечерский Ю.Ю., Вышлов В.В. и др. Современное состояние и проблемы хирургического лечения пациентов с острым коронарным синдромом без элевации сегмента ST // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – Т. 29, №3. – С. 12–18.
2. Вечерский Ю.Ю., Затолокин В.В., Андреев С.Л. и др. Технические аспекты аутоартериального коронарного шунтирования // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 65–69.
3. Hochtl T., Sinnaeve P.R., Adriaenssens T. et al. Oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes: update 2012 // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. – 2012. – No. 1. – P. 79–86.
4. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
5. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the task force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 2999–3054.
6. Husted S., van Giezen J.J. Ticagrelor: the first reversibly binding oral P2Y12 receptor antagonist // Cardiovasc. Ther. – 2009. – Vol. 27. – P. 259–274.
7. Siller-Matula J.M., Trenk D., Krahenbuhl S. et al. Clinical implications of drug-drug interactions with P2Y12 receptor inhibitors // J. Thromb. Haemost. – 2014. – Vol. 12. – P. 2–13.
8. James S., Akerblom A., Cannon C.P. et al. Comparison of ticagrelor, the first reversible oral P2Y(12) receptor antagonist, with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: Rationale, design, and baseline characteristics of the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial // Am. Heart J. – 2009. – Vol. 157. – P. 599–605.
9. Held C., Asenblad N., Bassand J.P. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 57. – P. 672–684.
10. Schotola H., Brauer A., Meyer K. et al. Perioperative outcomes of cardiac surgery patients with ongoing ticagrelor therapy: boon and bane of a new drug // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – Vol. 46. – P. 198–205.
11. Hansson E.C., Rexius H., Dellborg M. et al. Coronary artery bypass grafting-related bleeding complications in real-life acute coronary syndrome patients treated with clopidogrel or ticagrelor // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – Vol. 46. – P. 699–705.

Поступила 09.02.2016

**Сведения об авторах**

**Скурихин Илья Максимович**, врач-хирург, аспирант кардиохирургического отделения НИИ кардиологии.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: ilya.skurikhin.cardio@gmail.com.

**Вышлов Евгений Викторович**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии с кафедрой кардиологии СибГМУ НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: evv@cardio.tsu.ru.

**Вечерский Юрий Юрьевич**, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: vjj@cardio.tsu.ru.

**Затолокин Василий Викторович**, младший научный сотрудник, врач-хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

УДК 616.12-089-06

## ПРЕДИКТОРЫ ГОСПИТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ: РОЛЬ МУЛЬТИФОКАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА

А.В. Безденежных, А.Н. Сумин, С.В. Иванов, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово  
E-mail: n\_bez@mail.ru

## PREDICTORS OF HOSPITAL COMPLICATIONS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: THE ROLE OF MULTIFOCAL ATHEROSCLEROSIS

A.V. Bezdenezhnikh, A.N. Sumin, S.V. Ivanov, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo

Цель: определить факторы, ассоциированные с госпитальными осложнениями коронарного шунтирования (КШ) и изучить влияние мультифокального атеросклероза (МФА) на непосредственные результаты КШ. Материал и



методы. Обследованы 708 последовательных пациентов (564 мужчин, медиана возраста 59 лет), подвергшихся КШ с 22 марта 2011 г. по 22 марта 2012 г. Выделены три группы: с поражением 1 сосудистого бассейна (n=350), поражением 2 (n=241) и 3 сосудистых бассейнов (n=117). Группы сопоставлены по клинико-анамнестическим показателям, данным лабораторного и инструментального обследования, распространенности послеоперационных осложнений. Предикторы неблагоприятных исходов КШ определялись с помощью логистической регрессии. Результаты. Пациенты с МФА были старше, чем больные с поражением одного бассейна ( $p < 0,001$ ). Время искусственного кровообращения (ИК) и общая длительность операции были достоверно больше в группе с поражением двух бассейнов по сравнению с остальными группами пациентов ( $p < 0,010$  и  $p < 0,001$ ). В однофакторной логистической регрессии вероятность осложнений возрастала со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) MDRD (ОШ 1,014 при снижении на каждый  $\text{мл}/\text{мин} \cdot 1,73 \text{ м}^2$ , 95% ДИ 1,006–1,287;  $p = 0,002$ ), увеличением возраста (ОШ 1,029 при увеличении на каждый год 95% ДИ 1,003–1,059;  $p = 0,033$ ) и времени ИК (ОШ 1,016 при увеличении на 1 мин, 95% ДИ 1,010–1,022;  $p < 0,001$ ). Возраст и длительность ИК сохранили значимость в многофакторном анализе ( $p = 0,044$  и  $p < 0,001$  соответственно). Вероятность летального исхода возрастала при увеличении длительности ИК (ОШ 1,035 при увеличении на 1 мин, 95% ДИ 1,022–1,047,  $p < 0,001$ ) и выраженности митральной регургитации (ОШ 5,207; 95% ДИ 2,558–10,597,  $p < 0,001$ ), а также при снижении фракции выброса левого желудочка – ФВ ЛЖ (ОШ 1,064 при снижении на 1%, 95% ДИ 1,013–2,184,  $p = 0,012$ ). Заключение. При операции КШ наличие МФА связано с большей длительностью ИК и операции. Наличие МФА не приводит к значимому увеличению общего числа осложнений и летальности при КШ. Предикторы госпитальных осложнений – увеличение возраста и длительности ИК, снижение СКФ; предикторы госпитальной летальности – длительность ИК, митральная регургитация, снижение ФВ ЛЖ.

**Ключевые слова:** коронарное шунтирование, мультифокальный атеросклероз, послеоперационные осложнения.

**Aim:** The aim of the study was to determine the factors associated with in-hospital complications of coronary artery bypass grafting (CABG) and to investigate the impact of multifocal atherosclerosis (MFA) on short-term results of coronary artery bypass. **Materials and Methods:** A total of 708 consecutive patients (564 men; median age of 59 years) underwent CABG from May 22, 2011 to March 22, 2012. Three groups were assigned based on the presence of one- (n=350), two- (n=241), and three-vessel disease (n=117). Groups were comparable in clinical characteristics, medical-history parameters, data of laboratory and instrumental examination, and incidence of post-operative complications. Predictors of unfavorable outcomes after CABG were determined based on logistic regression. **Results:** Patients with MFA were older than patients with one-vessel disease ( $p < 0,001$ ). Time of cardiopulmonary bypass and total duration of surgery were significantly longer in group with two-vessel disease compared with other patient groups ( $p < 0,010$  and  $p < 0,001$ ). In one-way logistic regression, the probability of complications increased along with MDRD glomerular filtration rate decrease (GFR) (OR 1.014 for decrease by every  $\text{mL}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ , 95%CI 1.006-1.287;  $p = 0,002$ ), age increase (OR 1.029 for increase by every year 95%CI 1.003-1.059;  $p = 0,033$ ), and duration of cardiopulmonary bypass (OR 1.016 for increase by 1 min, 95%CI 1.010–1.022;  $p < 0,001$ ). Age and duration of cardiopulmonary bypass remained significant in multivariate analysis ( $p = 0,044$  and  $p < 0,001$ , respectively). Probability of lethal outcome increased along with an increase in cardiopulmonary bypass duration (OR 1.035 for increase by 1 min, 95%CI 1.022–1.047,  $p < 0,001$ ), mitral regurgitation degree (OR 5.207; 95%CI 2.558–10.597,  $p < 0,001$ ), and decrease in left ventricular ejection fraction (LV EF) (OR 1.064 for decrease by 1%, 95%CI 1.013–2.184,  $p = 0,012$ ). **Conclusions:** In CABG surgery, the presence of MFA is associated with longer duration of cardiopulmonary bypass and surgery. The presence of MFA did not significantly increase the total number of complications and the lethality rate in CABG. Predictors of hospital complications are increase in age and duration of cardiopulmonary bypass and decrease in GFR; predictors of in-hospital lethality are duration of cardiopulmonary bypass, mitral regurgitation, and decrease in LV EF.

**Key words:** coronary artery bypass surgery, multifocal atherosclerosis, post-operative complications.

## Введение

После опубликования результатов исследования REACH прогностическая значимость МФА у больных со стабильными клиническими проявлениями атеротромбоза различной локализации не вызывает сомнений [1, 2]. Неблагоприятное прогностическое значение МФА подтверждено и на других когортах больных: при остром коронарном синдроме [3–6], при прямой и непрямой реваскуляризации коронарных артерий [7–9], у больных острым нарушением мозгового кровообращения [10, 11], при операциях на брюшной аорте и нижних конечностях [12]. Неблагоприятное прогностическое значение МФА подтверждено и на данных выборках больных. После этого встал вопрос – а можно ли как-то повлиять на эту ситуацию? Имеет ли практический смысл выявление МФА, можно ли улучшить прогноз у данной категории больных при выявлении МФА [13]?

Неблагоприятное значение МФА определяется, прежде всего, наличием гемодинамически значимых стенозов

в нескольких важных артериальных бассейнах, которые вызывают ишемические изменения соответствующих органов. Поэтому можно предположить, что помимо агрессивной медикаментозной терапии [14] своевременное проведение реваскуляризации пораженных артериальных бассейнов способно повлиять на результаты лечения этих больных. Особенностью работы нашей клиники является активное выявление наличия МФА перед операциями (КШ) и при наличии показаний проведение реваскуляризации в некоронарных сосудистых бассейнах. Соответственно, цель настоящего исследования: изучить влияние наличия МФА и проведения вмешательств на некоронарных сосудистых бассейнах на непосредственные результаты операции КШ.

## Материал и методы

В исследование включены 708 последовательных пациентов (564 мужчин и 144 женщин) в возрасте от 33 лет

до 81 года (медиана возраста 59 лет), подвергшихся операции КШ в период с 22 марта 2011 по 22 марта 2012 г. Для анализа все пациенты были разделены на три группы в зависимости от количества пораженных артериальных бассейнов (коронарное русло, брахиоцефальные ветви дуги аорты и периферические артерии). Пораженным артериальный бассейн считался в том случае, если при обследовании пациента выявлялся стеноз 30% и более, и если на нем ранее была проведена реваскуляризирующая процедура. Таким образом, для анализа выделены следующие группы: группа 1 (n=350) – наличие поражения только одного сосудистого бассейна; группа 2 (n=241) – наличие поражения двух сосудистых бассейнов, группа 3 (n=117) – наличие поражения трех сосудистых бассейнов.

Эти группы были сопоставлены по основным демографическим, антропологическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования. Также была оценена распространенность послеоперационных осложнений и периоперационная смертность.

Дополнительно с помощью многофакторной логистической регрессии был проведен анализ факторов, ассоциированных с вероятностью развития периоперационных осложнений. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ, и все пациенты дали информированное согласие на участие в регистре.

Всем пациентам проводилось УЗ исследование брахиоцефальных ветвей дуги аорты и периферических артерий, коронарная ангиография. При необходимости для уточнения анатомических характеристик стеноза каротидного или периферического бассейна проводилась мультиспиральная компьютерная или селективная ангиография.

Степень стенозов каротидных, вертебральных, подключичных стенозов оценивали с помощью аппарата "Aloka 5500", дополнительно оценивали толщину комп-

лекса интима-медиа. При наличии стенозов некоронарных артерий более 60% они были верифицированы с помощью ангиографии во время проведения коронарной ангиографии.

Коронарную ангиографию выполняли с помощью ангиографических установок Innova 3100 (GE) и Artis (Siemens), оснащенных программой для проведения количественного анализа. Селективная ангиография артерий дуги аорты, артерий нижних конечностей проводилась при выявлении стенозов  $\geq 50\%$  в этих артериальных бассейнах при доплеровском ультразвуковом обследовании. МФА считалось одновременное наличие стенозов артерий в двух и более артериальных бассейнах, либо наличие в анамнезе процедуры реваскуляризации. Для некоронарных артериальных бассейнов учитывались стенозы от 30%.

Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ STATISTICA 6.0. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для всех количественных переменных распределение отличалось от нормального, они представлены в виде медианы и квартилей (Me[LQ;UQ]). Сравнение проводилось с использованием теста Краскела–Уоллеса и последующим выявлением межгрупповых различий с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения качественных и бинарных признаков применялся критерий  $\chi^2$  (хи-квадрат), с поправкой Йейтса для малых выборок. Для решения проблемы множественных сравнений использована поправка Бонферрони. Таким образом, исходя из попарного сравнения трех групп уровень критической значимости (p) был принят равным 0,017. Связь возможных факторов с вероятностью выявления осложнений оценивалась в модели логистической регрессии.

## Результаты

В таблице 1 сопоставлены клинические и демографические показатели в трех выделенных группах. Пациенты с поражением двух и трех сосудистых бассейнов были

Таблица 1

### Основные клинические и демографические характеристики групп сравнения

Показатели	Всего (n=708)	Группа 1, 1 бассейн (n=350)	Группа 2, 2 бассейна (n=241)	Группа 3, 3 бассейна (n=117)	p
Возраст (лет)	59,0 [54,0; 64,0]	57,0 (53,0; 63,0)	60,0 (55,0; 65,0)*	61,0 (56,0; 66,0)*	<0,001
Мужчины (n, %)	564 (79,7)	274 (78,3)	190 (78,8)	100 (85,5)	0,229
Вес (кг)	80,0 (70,0; 88,0)	80,0 (72,0; 89,0)	80,0 (72,0; 88,0)	76,0 (66,0; 85,0)	0,013
ИМТ (кг/см <sup>2</sup> )	28,0 (25,2; 31,2)	28,7 (25,5; 31,8)	28,0 (25,5; 30,5)	26,7 (24,2; 29,7)**	0,008
ПИКС (n, %)	456 (64,4)	241 (68,7)	152 (63,1)	63 (53,9)*	0,012
АГ (n, %)	626 (88,4)	298 (85,1)	220 (91,3)	108 (92,3)	0,026
Инсульт (n, %)	52 (7,3)	13 (3,7)	19 (7,9)	20 (17,1)**	<0,001
ХСН ФК по NYHA 3–4 (n, %)	191 (26,9)	91 (26,0)	75 (31,1)	25 (21,4)	0,126
Стенокардия ФК 3–4 (n, %)	280 (39,5)	145 (41,4)	87 (36,1)	48 (41,0)	0,402
Нестабильная стенокардия (n, %)	60 (8,5)	26 (7,4)	19 (7,9)	15 (12,8)	0,178
Сахарный диабет (n, %)	123 (17,4)	61 (17,4)	46 (19,1)	16 (13,7)	0,447
Курение (n, %)	247 (34,9)	106 (30,3)	91 (37,76)	50 (42,7)*	0,026

Примечание: \* – p<0,017 по сравнению с группой с поражением одного артериального бассейна; \*\* – p<0,017 по сравнению с группой с поражением двух артериальных бассейнов; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс.

Таблица 2

**Тяжесть поражения коронарного русла по КАГ, перенесенные ранее вмешательства на артериях, основные лабораторные и инструментальные данные**

Показатели	Всего (n=708)	Группа 1, 1 бассейн (n=350)	Группа 2, 2 бассейна (n=241)	Группа 3, 3 бассейна (n=117)	p
Ствол ЛКА $\leq 50\%$ (n, %)	131 (18,5)	69 (19,7)	45 (18,7)	17 (14,5)	0,456
Поражение 1 КА (n, %)	156 (22,0)	77 (22,0)	51 (21,2)	28 (23,9)	0,839
Поражение 2 КА (n, %)	190 (26,8)	105 (30,0)	59 (24,5)	26 (22,2)	0,155
Поражение 3 и более КА (n, %)	310 (43,8)	145 (41,4)	114 (47,3)	51 (43,6)	0,367
Переменяющаяся хромота (n, %)	88 (12,4)	10 (2,9)	38 (15,8)*	40 (34,2)**	<0,001
ЧКВ в анамнезе (n, %)	63 (8,9)	21 (6,0)	26 (10,8)	16 (13,7)*	0,018
ЧКВ по ОКС ранее (n, %)	44 (6,2)	13 (3,7)	21(8,7)*	10 (8,6)	0,024
КШ в анамнезе (n, %)	6 (0,8)	4 (1,1)	1 (0,4)	1 (0,9)	0,638
КЭЭ в анамнезе (n, %)	18 (2,5)	0	10 (4,1)	8 (6,8)*	<0,001
Операции на ПА в анамнезе (n, %)	4 (0,6)	0	2 (0,8)	2 (1,7)	0,081
О. холестерин (ммоль/л)	4,9 (4,2; 5,9)	4,9 (4,2; 5,9)	4,9 (4,2; 5,9)	4,9 (4,2;6,1)	0,986
Креатинин (мкмоль/л)	84,0 (71,0; 101,0)	83,0 (69,0; 98,5)	86,5 (72,0; 102,5)	87,0 (76,0;106,0)*	0,014
СКФ MDRD мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	83,3 (68,3; 101,9)	85,5 (71,0; 103,5)	81,6 (66,6; 102,1)	82,1 (66,9; 98,0)	0,066
ФВ ЛЖ (%)	60,0 (50,0; 64,0)	58,0 (49,0; 63,0)	60,0 (50,0; 64,0)	61,0 (52,5; 65,0)*	0,038

Примечание: \* –  $p < 0,017$  по сравнению с группой 1; \*\* –  $p < 0,017$  по сравнению с группой 2; ЛКА – левая коронарная артерия; КА – коронарная артерия; ОКС – острый коронарный синдром; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; ПА – периферические артерии.

Таблица 3

**Основные характеристики оперативного вмешательства и распространенность периоперационных осложнений**

Показатели	Всего (n=708)	Группа 1, 1 бассейн (n=350)	Группа 2, 2 бассейна (n=241)	Группа 3, 3 бассейна (n=117)	p
<i>Характеристики оперативного вмешательства</i>					
Операция с ИК (n, %)	619 (87,4)	299 (85,4)	214 (89,0)	106 (90,6)	0,214
Длительность ИК (мин)	96,0 (79,0; 113,0)	94,0 (76,0; 108,0)	99,0 (86,0; 120,0)*	93,5 (78,0; 110,0)#	0,001
Длительность операции (мин)	246,0 (204,0; 300,0)	240,0 (198,0; 264,0)	252,0 (207,0; 300,0)*	250,5 (204,0; 300,0)*	0,001
Более 1 коронарного шунта (n, %)	582 (82,2)	268 (77,5)	212 (86,5)*	102 (87,2)#	0,005
Более 2 коронарных шунтов (n, %)	357 (50,4)	155 (44,8)	141 (57,6)*	61 (52,1)	0,009
Сочетание КШ с КЭЭ (n, %)	13 (1,8)	0	7 (2,9)	6 (5,1)	0,001
Сочетание КШ с реконструкцией МК (n, %)	5 (0,7)	2 (0,6)	1 (0,4)	2 (1,7)	0,355
Сочетание КШ с реконструкцией АК (n, %)	11 (1,6)	4 (1,2)	3 (1,2)	4 (3,4)	0,203
Сочетание КШ с реконструкцией ЛЖ (n, %)	33 (4,7)	16 (4,6)	15 (6,1)	2 (1,7)	0,176
Сочетание КШ с РЧА (n, %)	20 (2,8)	11 (3,2)	5 (2,0)	4 (3,4)	0,651
<i>Периоперационные осложнения</i>					
Все осложнения (n, %)	57 (8,1)	21 (6,0)	21 (8,7)	15 (12,8)	0,057
Инфаркт миокарда (n, %)	6 (0,8)	1 (0,3)	4 (1,7)	1 (0,85)	0,201
Фибрилляция предсердий (n, %)	94 (13,3)	35 (10,0)	42 (17,4)*	17 (14,5)	0,030
Сердечная недостаточность (n, %)	4 (0,6)	3 (0,9)	1 (0,4)	0	0,524
Почечная недостаточность (n, %)	21 (2,9)	9 (2,6)	6 (2,5)	6 (5,13)	0,320
Дыхательная недостаточность (n, %)	21 (2,9)	5 (1,4)	8 (3,3)	8 (6,8)*	0,011
СПОН (n, %)	18 (2,5)	5 (1,4)	7 (2,9)	6 (5,1)	0,810
Инсульт (n, %)	7 (0,9)	2 (0,6)	3 (1,24)	2 (1,7)	0,495
Раневые осложнения (n, %)	18 (2,5)	7 (2,0)	5 (2,1)	6 (5,1)	0,151
Летальность (n, %)	10 (1,4)	4 (1,2)	3 (1,2)	4 (3,4)	0,203

Примечание: \* –  $p < 0,017$  по сравнению с группой 1; # –  $p < 0,017$  по сравнению с группой 2; КЭЭ – каротидная эндартерэктомия; МК – митральный клапан; АК – аортальный клапан; РЧА – радиочастотная абляция; СПОН – полиорганная недостаточность.

старше, чем больные с однобассейновым поражением ( $p < 0,001$ ). Вес и индекс массы тела (ИМТ) снижались по мере увеличения числа пораженных артериальных бассейнов ( $p = 0,013$  и  $p = 0,008$ ). Наибольшими они были в группе с поражением одного сосудистого бассейна, существенно меньшим – при поражении двух и трех артериальных бассейнов. По полу, распространенности са-

харного диабета, выраженности коронарной, сердечной недостаточности группы между собой не различались. При сравнении выделенных групп пациентов выявлен достоверный тренд увеличения доли пациентов с АГ ( $p = 0,026$ ) при увеличении числа пораженных артериальных бассейнов, однако межгрупповые сопоставления не выявили различий с требуемым уровнем статистической

значимости. Частота выявления ОНМК в анамнезе и курения также возрастала с увеличением тяжести поражения артериального русла ( $p < 0,001$  и  $p = 0,026$  соответственно). Напротив, перенесенный ранее инфаркт миокарда (ИМ) чаще выявлялся в группе 1 по сравнению с двумя другими группами (для тренда  $p = 0,012$ ).

При сопоставлении групп пациентов по результатам коронарной ангиографии достоверные различия выявлены не были. Значимое поражение ствола левой коронарной артерии, а также количество пораженных магистральных коронарных артерий встречалось одинаково часто (табл. 2). Закономерно чаще в группах с поражением нескольких артериальных регионов выявлялась клиника перемежающейся хромоты и перенесенная ранее КЭЭ ( $p < 0,001$ ), поскольку наличие оперативного вмешательства в анамнезе являлось критерием разделения на группы. В то же время пациенты с большей распространенностью атеросклероза чаще переносили плановые чрескожные вмешательства (ЧКВ) на коронарных артериях ( $p$  для тренда 0,018).

Уровень креатинина сыворотки крови возрастал с увеличением числа вовлеченных в атеросклеротический процесс артериальных бассейнов ( $p$  для тренда 0,014, табл. 2), достоверно выше он был в третьей группе по сравнению с первой ( $p = 0,008$ ). СКФ, рассчитанная по формуле MDRD, имела тенденцию к снижению при большем количестве пораженных артерий ( $p = 0,066$ ). ФВ ЛЖ достоверно возрастала с увеличением числа пораженных бассейнов ( $p = 0,038$ ). Достоверные межгрупповые различия выявлены между первой и третьей группой ( $p = 0,016$ ).

КШ в условиях ИК было выполнено 619 (87,4%) пациентам, группы по этому показателю не различались (табл. 3). Однако были выявлены межгрупповые различия по длительности ИК и общей длительности операции. Так, время ИК было достоверно больше в группе с поражением двух бассейнов по сравнению с остальными группами пациентов ( $p < 0,001$  по сравнению с первой группой,  $p = 0,008$  по сравнению со второй). Общая длительность операции была больше в группах с поражением нескольких артериальных регионов по сравнению с пациентами с изолированным коронарным атеросклерозом ( $p < 0,001$  и  $p = 0,014$  для группы 2 и 3 соответственно). Вероятно, это было связано с большим количеством коронарных шунтов и закономерно более ча-

Таблица 4

**Факторы, ассоциированные с послеоперационными осложнениями КШ**

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
<i>Однофакторная логистическая регрессия</i>			
Пол	1,119	0,653–1,918	0,682
Возраст при увеличении на каждый год	1,029	1,003–1,059	0,033
ИМТ	1,018	0,969–1,069	0,481
Сахарный диабет	0,806	0,447–1,453	0,471
СКФ MDRD при снижении на каждый мл/мин*1,73м <sup>2</sup>	1,014	1,006–1,287	0,002
ИК	1,362	0,679–2,729	0,383
Длительность ИК при увеличении на 1 мин	1,016	1,010–1,022	<0,001
Митральная регургитация	0,949	0,725–1,243	0,707
ФВ ЛЖ	0,986	0,966–1,005	0,152
Мультифокальный атеросклероз	1,219	0,923–1,609	0,162
<i>Многофакторная логистическая регрессия</i>			
Возраст	1,030	1,001–1,060	0,044
Длительность ИК при увеличении на 1 мин	1,038	1,015–1,044	<0,001

Примечание: ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 5

**Факторы, ассоциированные с госпитальной летальностью**

Показатели	ОШ	95% ДИ	p
<i>Однофакторная логистическая регрессия</i>			
Пол	2,586	0,327–20,451	0,367
Возраст	1,044	0,967–1,128	0,270
ИМТ	1,074	0,939–1,229	0,296
СКФ MDRD	0,984	0,959–1,010	0,218
ИК	1,429	0,179–11,411	0,736
Длительность ИК при увеличении на 1 мин	1,035	1,022–1,047	<0,001
Митральная регургитация	5,207	2,558–10,597	<0,001
ФВ ЛЖ при снижении на 1%	1,064	1,013–2,184	0,012
Мультифокальный атеросклероз	1,734	0,812–3,704	0,154
<i>Многофакторная логистическая регрессия</i>			
Длительность ИК при увеличении на 1 мин	1,031	1,016–1,046	<0,001

стому сочетанию КШ с реконструкцией каротидного бассейна ( $p = 0,001$ ). В то же время, группы не различались по сочетанию КШ с вмешательством на клапанах сердца и левом желудочке (табл. 3).

При анализе периоперационных осложнений и летальности выявлена тенденция к возрастанию общего числа осложнений с увеличением числа пораженных бассейнов ( $p = 0,057$ ). Достоверные различия были выявлены только по распространенности фибрилляции предсердий и дыхательной недостаточности (табл. 3). И то, и другое осложнение чаще встречались в группах с мультифокальным поражением, фибрилляция предсердий достоверно чаще в группе 2 по сравнению с группой 1 ( $p = 0,008$ ), а дыхательная недостаточность – в группе 3 по сравнению с группой 1 ( $p = 0,006$ ).

Общая госпитальная смертность составила 1,4% (10 пациентов), без межгрупповых различий. В группах с поражением трех артериальных бассейнов смертность составила 3,4%, в то время как среди пациентов с одним и двумя вовлеченными в атеросклеротический процесс регионами смертность была одинаковой, составив 1,2%.

Вероятность возникновения периоперационных осложнений в зависимости от того или иного фактора оценивалась с помощью логистической регрессии (табл. 4).



При однофакторном анализе вероятность осложнений возрастала со снижением СКФ MDRD (ОШ 1,014 при снижении на каждый мл/мин\*1,73 м<sup>2</sup>,  $p=0,002$ ) и увеличением возраста (ОШ 1,029;  $p=0,033$ ) и времени ИК (ОШ 1,016;  $p<0,001$ ). Возраст и длительность ИК также сохранили значимость и при проведении многофакторного анализа (ОШ 1,030;  $p=0,044$  и ОШ 1,038;  $p<0,001$  соответственно).

В таблице 5 представлены результаты анализа связи различных факторов с периоперационной смертностью после КШ. При проведении однофакторного регрессионного анализа вероятность летального исхода возрастала при увеличении длительности ИК (ОШ 1,035;  $p<0,001$ ) и выраженности митральной регургитации (ОШ 5,207;  $p<0,001$ ), а также при снижении ФВ ЛЖ (ОШ 1,064 при снижении на 1%,  $p=0,012$ ).

## Обсуждение

В настоящем исследовании показано, что наличие МФА при выполнении КШ было связано с большей длительностью операции, числом наложенных шунтов и необходимостью сочетанных операций. Однако это не привело к статистически значимому увеличению летальности и общего числа осложнений в период госпитализации у больных с МФА по сравнению с пациентами с изолированным поражением коронарного русла.

На первый взгляд, полученные нами результаты расходятся с приводимыми в литературе результатами других исследований. Так, среди 1597 больных, подвергнутых стентированию коронарных артерий, частота кардиальных событий была существенно выше при наличии МФА, чем при его отсутствии (12,1 против 3,8%;  $p<0,0001$ ). Соответственно, при регрессионном анализе риск сердечно-сосудистых событий возрастал в 1,64–1,74 раза до 10,62 раза ( $p<0,0001$ ) при наличии поражения одного, двух и трех некоронарных артериальных бассейна по сравнению с изолированным коронарным поражением [9]. После операции КШ риск сердечно-сосудистых осложнений возрастал как у больных с клиническими проявлениями периферического атеросклероза (в 3,6 раза), так и при снижении ЛПИ без клинических проявлений (в 3,3 раза) и при высоких значениях ЛПИ (в 1,9 раза). Эти же факторы были независимыми предикторами общей и кардиоваскулярной смертности при проспективном наблюдении после КШ [15]. В течение 3 лет после реваскуляризации миокарда (ЧКВ или КШ) кумулятивная частота развития кардиоваскулярной смерти, инфаркта миокарда и инсульта была существенно выше у больных МФА по сравнению с больными ИБС без признаков МФА (18,5 против 11,2%;  $p<0,0001$ ). Тем не менее, различий по частоте ИМ между этими группами больных не отмечено [8].

В настоящем исследовании имеется несколько отличий от вышеприведенных данных. Во-первых, в качестве критерия МФА мы использовали стенозы некоронарных артерий 30% и выше. Поводом для этого послужили ранее проведенные исследования, в которых было показано неблагоприятное клиническое и прогностическое значение даже таких проявлений МФА у больных с ост-

рыми и хроническими формами ИБС [16, 17]. Кроме того, субклинические проявления периферического атеросклероза, как было показано ранее, имели сходное прогностическое значение у больных после КШ, как и при наличии симптомов перемежающейся хромоты [15]. Во-вторых, в нашем исследовании использована активная тактика по реваскуляризации в некоронарных сосудистых бассейнах при наличии гемодинамически значимых стенозов. Части пациентов такие вмешательства были выполнены до КШ, другим – одновременно с проведением этой операции. Несомненно, что оптимальная хирургическая тактика при сочетанных поражениях нескольких артериальных бассейнах способна улучшить непосредственные результаты хирургического лечения [18].

Следует отметить, что в лечении больных МФА предлагается делать упор на активную вторичную профилактику, агрессивную медикаментозную терапию [14, 19, 20]. Действительно, такая терапия вполне может оказаться эффективной. Так, в популяционном исследовании в Западной Австралии было показано, что в течение 7 лет (с 2000 по 2007 гг.) отмечалось ежегодное снижение числа госпитализированных больных с МФА, что, по мнению авторов, является отражением эффективности первичной и вторичной профилактики [22]. Тем не менее в этом же исследовании отмечается высокая частота повторных госпитализаций [21], с другой стороны, у больных с ведущими симптомами некардиальных проявлений МФА до сих пор недостаточно активно проводится медикаментозная терапия [22]. Также показано, что проведение терапии в стандартных дозировках у этой категории больных дает меньший эффект, чем при менее выраженной распространенности атеросклероза [14].

Все это заставляет обращать внимание и на другие лечебные стратегии у больных МФА. Настоящее исследование показывает, что своевременное этапное и одномоментное хирургическое лечение гемодинамически значимых стенозов в различных артериальных бассейнах приводит к снижению непосредственного риска операций прямой реваскуляризации миокарда и может являться еще одним методом улучшения прогноза у данной категории больных.

## Заключение

При операции КШ поражение двух артериальных бассейнов выявлено у 34% больных, трех – у 16,5% больных. Наличие МФА было связано с наложением большего количества шунтов, большей частотой сочетанных вмешательств, с большей длительностью ИК и операции. Однако наличие МФА не приводило к статистически значимому увеличению общего числа осложнений и летальности при КШ.

## Литература

1. Suarez C., Zeymer U., Limbourg T. et al. REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry // *Vasc. Med.* – 2010. – Vol. 15(4). – P. 259–265.
2. Панченко Е.П., по поручению участников регистра REACH в РФ. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторны-

- ми больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 9–15.
3. Bhatt D.L., Peterson E.D., Harrington R.A. et al. CRUSADE Investigators. Prior polyvascular disease: risk factor for adverse ischaemic outcomes in acute coronary syndromes // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30(10). – P. 1195–1202.
  4. Meizels A., Zeitoun D.M., Bataille V. et al. ALLIANCE investigators. Impact of polyvascular disease on baseline characteristics, management and mortality in acute myocardial infarction. The Alliance project // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2010. – Vol. 103(4). – P. 207–214.
  5. Барбараш Л.С., Кашгалап В.В., Зыков М.В. и др. Распространенность и клиническая значимость мультифокального атеросклероза у пациентов с инфарктом миокарда и подъемом сегмента ST // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 5. – С. 31–36.
  6. Subherwal S., Bhatt D.L., Li S. et al. Polyvascular disease and long-term cardiovascular outcomes in older patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2012, Jul 1. – Vol. 5(4). – P. 541–549.
  7. Morikami Y., Natsuaki M., Morimoto T. et al. Impact of polyvascular disease on clinical outcomes in patients undergoing coronary revascularization: an observation from the CREDO-Kyoto Registry Cohort-2 // Atherosclerosis. – 2013, Jun. – Vol. 228(2). – P. 426–431.
  8. Miura T., Soga Y., Doijiri T. et al. Prevalence and clinical outcome of polyvascular atherosclerotic disease in patients undergoing coronary intervention // Circ. J. – 2013. – Vol. 77(1). – P. 89–95.
  9. Барбараш Л.С., Ганюков В.И. Организация и тактика проведения чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST. – Кемерово, 2012. – 230 с.
  10. Kohro T., Yamazaki T. Will diagnosing polyvascular disease in coronary heart disease patients improve their outcomes? // Circ. J. – 2013. – Vol. 77(1). – P. 43–44.
  11. Blanco M., Sobrino T., Montaner J. et al. Stroke with polyvascular atherothrombotic disease // Atherosclerosis. – 2010, Feb. – Vol. 208(2). – P. 587–592.
  12. Cimminiello C., Zaninelli A., Carolei A. et al. Atherothrombotic burden and medium-term prognosis in patients with acute ischemic stroke: findings of the SIRIO study // Cerebrovasc. Dis. – 2012. – Vol. 33(4). – P. 341–347.
  13. Hibi K., Kimura T., Kimura K. et al. Clinically evident polyvascular disease and regression of coronary atherosclerosis after intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome: serial intravascular ultrasound from the Japanese assessment of pitavastatin and atorvastatin in acute coronary syndrome (JAPAN-ACS) trial // Atherosclerosis. – 2011, Dec. – Vol. 219(2). – P. 743–749.
  14. Van Kuijk J.P., Flu W.J., Welten G.M. et al. Long-term prognosis of patients with peripheral arterial disease with or without polyvascular atherosclerotic disease // Eur. Heart J. – 2010, Apr. – Vol. 31(8). – P. 992–999.
  15. Despotovic N., Erceg P., Brajovic M. et al. Progression of polyvascular disease—is there any rule? // Adv. Gerontol. – 2008. – Vol. 21(3). – P. 420–423.
  16. Aboyans V., Lacroix P., Postil A. et al. Subclinical peripheral arterial disease and incompressible ankle arteries are both long-term prognostic factors in patients undergoing coronary artery bypass grafting // JACC. – 2005. – Vol. 46(5). – P. 815–820.
  17. Барбараш Л.С., Шафранская К.С., Иванов С.В. и др. Возможность использования модифицированной шкалы EUROSCORE для оценки годового прогноза коронарного шунтирования у пациентов с мультифокальным атеросклерозом // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2010. – № 2. – С. 52–56.
  18. Барбараш О.Л., Кашгалап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2012. – № 1. – С. 12–16.
  19. Авалиани В.М. Особенности аортокоронарного шунтирования у больных системным атеросклерозом. – Архангельск: Изд-во СГМУ, 2007. – 224 с.
  20. Yakubov S. Polyvascular atherosclerotic disease: recognizing the risks and managing the syndrome // Cur. Med. Res. Opin. – 2009. – Vol. 25(11). – P. 2631–2641.
  21. Саутина Е.В., Чигинева В.В., Золозова Е.А. и др. Контроль ишемии миокарда у больных стенокардией напряжения с многососудистым атеросклеротическим поражением // Кардиология. – 2012. – № 8. – С. 15–19.
  22. Nedkoff L., Briffa T.G., Knuiam M. et al. Temporal trends in the incidence and recurrence of hospitalised atherothrombotic disease in an Australian population, 2000-07: data linkage study // Heart. – 2012, Oct. – Vol. 98(19). – P. 1449–1456.

Поступила 15.02.2016

#### Сведения об авторах

**Безденежных Андрей Викторович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: andrew 22014@mail.ru.

**Сумин Алексей Николаевич**, докт. мед. наук, заведующий отделом мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: sumian@cardio.kem.ru.

**Иванов Сергей Васильевич**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: ivansv@kemcardio.ru.

**Барбараш Ольга Леонидовна**, докт. мед. наук, профессор, директор НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: barbol@kemcardio.ru.

## НУТРИТИВНЫЙ СТАТУС У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

О.С. Шкода, В.В. Ломиворотов, С.М. Ефремов, А.Н. Шилова, Ю.Е. Клеванец

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина" Минздрава России  
E-mail: olgashkoda\_nsk@mail.ru

## NUTRITIONAL STATUS IN PATIENTS WITH HEART FAILURE

O.S. Shkoda, V.V. Lomivorotov, S.M. Efremov, A.N. Shilova, J.E. Klevanets

Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. E.N. Meshalkin"

В последние годы активно изучается роль питательного статуса пациентов с сердечно-сосудистой патологией в развитии возможных осложнений течения и прогноза заболевания. На этапе госпитализации до проведения хирургического и терапевтического лечения обследованы две группы пациентов: 70 человек с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) и 116 человек с приобретенными клапанными пороками сердца (ППС). Проводилось определение концентрации альбумина и абсолютного количества лимфоцитов (АКЛ), а также измерение индекса массы тела (ИМТ) с целью оценки нутритивного статуса (НС) и измерение мозговых натрийуретических пептидов (НУП) с целью оценки степени сердечной недостаточности (СН). Выявлена связь между увеличением ИМТ и снижением уровня НУП в обеих обследованных группах. В группе с ППС обнаружено уменьшение концентрации альбумина и АКЛ по мере увеличения НУП, что может указывать на влияние степени развития СН на развитие нутритивной недостаточности.

**Ключевые слова:** тромбоэмболия легочной артерии, приобретенные пороки сердца, натрийуретические пептиды, нутритивный статус.

In recent years, the role of nutritional status in the development of complications and in the prognosis of patients with cardiovascular diseases was studied. This study included 70 patients with pulmonary embolism and 116 patients with acquired heart diseases before surgical and pharmacological treatment. Albumin concentration, absolute lymphocyte count, and BMI were determined to assess the nutritional status. Concentrations of brain natriuretic peptides were measured to assess the degree of heart failure. Association between increase in BMI and decrease in the BNP level were found in both examined groups. In acquired heart disease group, decreases in the albumin concentration and absolute lymphocyte count were associated with an increase in BNP, which may suggest that the degree of heart failure affects the development of nutritional deficiency.

**Key words:** pulmonary embolism, acquired heart diseases, brain natriuretic peptides, nutritional status.

### Введение

Оценка НС является неотъемлемой частью при многих заболеваниях, которые могут сопровождаться прогрессирующей потерей массы тела: это и патология органов пищеварения, и многие хронические заболевания, такие как почечная недостаточность, аутоиммунные и онкологические заболевания [1, 5, 7]. Не менее важным является этот показатель и для обширной группы больных СН, которая остается одной из наиболее значимых проблем для системы здравоохранения.

Наиболее часто встречается хроническая форма СН (ХСН) как результат различных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), в том числе и ППС. Доказано, что у пациентов с длительной хронической сердечно-сосудистой патологией происходит избыточная активация нейроэндокринной и гуморальной системы и развитие вследствие этого гиперметаболизма, нарушения всасывания нутриентов и, в конечном счете, белково-энергетической недостаточности [3, 5]. Зачастую хирургический метод является единственным для лечения ППС, что при наличии нутритивной недостаточности является дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода хирургического вмешательства, развития послеопера-

ционных осложнений и увеличения сроков госпитализации [1].

Не меньшую значимость в структуре сердечно-сосудистой патологии за счет высокой летальности играет острая сердечная недостаточность (ОСН). Механизмы метаболических нарушений при данной патологии связаны не только с синдромом гиперметаболизма-гиперкатаболизма, но и с возникающей системной воспалительной реакцией, вызванной наличием ишемизированных тканей (инфаркт миокарда – ИМ), либо региональным перфузионным дефицитом (тромбоэмболия) [4, 8]. Поскольку пациенты с ОСН, как правило, поступают в отделение реанимации и интенсивной терапии, вопрос об адекватной оценке их НС является также актуальным и важным для дальнейшей коррекции выявленных нарушений [2].

Тем не менее, необходимость и объем нутритивной поддержки определяются состоянием пациента и степенью тяжести патологии. В связи с этим цель данного исследования: оценить на этапе госпитализации НС пациентов с острым и хроническим расстройством гемодинамики и выявить взаимосвязь между основными показателями НС в этих группах пациентов и степенью СН.



## Материал и методы

Было проведено исследование в дооперационный период двух независимых групп пациентов. В первой группе пациентов было обследовано 70 человек (в возрасте от 23 до 83 лет; 29 мужчин, 41 женщина) с симптомами острой правожелудочковой недостаточности и диагнозом острой ТЭЛА, экстренно поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина в 2011–2013 гг. После верификации диагноза больным данной группы проводился тромболизис и/или катетерная фрагментация тромбов и/или установка кавафилтра.

Во группе 2 обследовано 116 человек с верифицированным диагнозом ППС (в возрасте 25–76 лет; 50 мужчин, 66 женщин), поступивших в НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина в течение 2012 г. для плановой хирургической операции клапанной коррекции.

Для оценки НС использовали такие основные показатели, как индекс массы тела (ИМТ, кг/м<sup>2</sup>), содержание в крови альбумина и АКЛ. Для оценки СН измеряли плазменные концентрации мозговых НУП: BNP и NT-proBNP. Все лабораторные показатели определяли с использованием коммерческих наборов и тест-систем согласно инструкции производителей.

Для статистического анализа использовали программу Statistica 10.0. Проверка распределения случайных величин на нормальность осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные, распределенные по нормальному закону, представлены в виде среднего и стандартного отклонения (M±SD). В случае непараметрического распределения результаты представлены в виде медианы и интерквартильного размаха M(Q25:Q75). Проверка достоверности различий непараметрически распределенных величин производилась с использованием критерия Манна–Уитни. Для проведения корреляционного анализа применялся ранговый коэффициент Спирмена. Все различия считались статистически значимыми при p<0,05.

## Результаты

Основные клинико-лабораторные характеристики исследуемых групп пациентов представлены в таблице 1. Группы пациентов с ТЭЛА и ППС не отличались по половозрастному составу, средней концентрации альбумина и НУП.

Средние значения ИМТ в группе с клапанными пороками являлись нормальными, а в группе с ТЭЛА выходили за пределы нормальных значений массы тела (18,5–24,9; ВОЗ, 1997), причем, согласно значению индекса, основная часть пациентов страдали избыточной массой тела или ожирением. В этой группе не было ни одного пациента с дефицитом массы тела, а в процентном отношении количество пациентов с нормальными значениями ИМТ составило 8,6%, с избыточной массой тела – 35,7%, а с ожирением различной степени – 55,7%. В то же время распределение по ИМТ в группе с ППС выглядело следующим образом: 1,7% – с дефицитом, 44% – с нормальной, 29,3% – с избыточной массой тела, 25% – с ожирением.

Таблица 1

### Основные клинико-лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование

Признаки	ТЭЛА (n=70)	ППС (n=116)
Мужчины, %	41,4	43,1
Женщины, %	58,6	56,9
Средний возраст, годы	55,6±16,2	56±10,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,9±6,6	26,9±5,1
<i>Лабораторные показатели</i>		
Альбумин, г/л	38,1±3,8	44,2±3,4
BNP, пг/мл	157,6 (85,7; 444,3)	149,5 (68,8; 248,2)
NT-proBNP, пг/мл	158,9 (41,6; 582,7)	168,3 (16,9; 500)
WBC, *10 <sup>6</sup> кл/л	9170±420	6900±1,8
L, %	21,5±8,7	37,3±11,2
АКЛ, *10 <sup>6</sup> кл/л	1769,3±765,9	2567,3±1130,6
Длительность госпитализации, дни	13,2±5,5	23,9±14

Также было обнаружено значительное снижение АКЛ на фоне общего повышения относительного количества лейкоцитов в группе с острой тромбоэмболией.

На следующем этапе для обеих групп обследованных пациентов с целью определения связи мозговых НУП и НС был проведен корреляционный анализ между уровнями BNP, NT-proBNP и измеренными показателями НС. Проведенный корреляционный анализ выявил наличие слабой отрицательной связи между уровнем НУП и ИМТ, а также связи между BNP и АКЛ в группе пациентов с ППС; наличие связи между уровнем BNP и концентрацией альбумина в обеих группах – слабой отрицательной и умеренной отрицательной в группах с ТЭЛА и ППС соответственно.

Согласно полученным данным, исследуемые группы пациентов были разделены на подгруппы по НС (с признаками нутритивной недостаточности и без нее) по каждому из показателей, и было проведено измерение уровня НУП в каждой из подгрупп (табл. 2).

Поскольку в группе пациентов с ТЭЛА не было больных с дефицитом массы тела, а в группе с приобретенными пороками их было всего 2 человека, разделение на подгруппы по ИМТ выглядело следующим образом: пациенты с нормальной и/или недостаточной массой тела (ИМТ<25), пациенты с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9), пациенты с ожирением (ИМТ>30). Выявлено, что в обеих исследуемых группах больных происходит снижение уровня НУП по мере возрастания массы тела. Причем в группе пациентов с ТЭЛА по уровню BNP наблюдается лишь тенденция к снижению, тогда как уровень NT-proBNP достоверно снижается в 3,6 раза от подгруппы с нормальной массой тела к подгруппе с ожирением (p<0,05). В группе с ППС достоверно снижаются уровни как BNP, так и NT-pro-BNP (в 3 и 5,3 раза соответственно, p<0,05).

По лабораторным признакам нутритивной недостаточности в группе больных с ТЭЛА не выявлено связи между НС и уровнями НУП. Напротив, в группе с ППС уровни и BNP и NT-proBNP были в 5 раз больше в подгруппе пациентов с концентрацией альбумина менее 40 г/л и в 2 раза больше у пациентов с АКЛ менее 1600\*10<sup>6</sup> кл/л, то есть появление лабораторных призна-



Таблица 2

**Концентрация BNP и NT-проBNP в крови пациентов с ТЭЛА и ППС**

Исследуемые показатели		ТЭЛА (n=70)		ППС (n=116)	
		BNP, пг/мл	NT-проBNP, пг/мл	BNP, пг/мл	NT-проBNP, пг/мл
ИМТ	<25	184,8 (153,6; 222,3)	497 (339; 622,9)	187,7 (80,5; 308,7)	317,7 (50,7; 784,4)
	25–29,9	157,6 (128,6; 608)	158,9 (44,4; 480,5)	155,2 (68,8; 240,2)	178,2 (16; 432,2)
	>30	154 (54,5; 344,8)	138,6 (20,8; 576,7)	93,9 (62,8; 149,5)	60 (3,3; 202,2)
p		p <sub>1</sub> =0,12	p <sub>1</sub> =0,1	p <sub>1</sub> =0,13	p <sub>1</sub> =0,07
		p <sub>2</sub> =0,34	p <sub>2</sub> =0,51	p <sub>2</sub> =0,11	p <sub>2</sub> =0,08
		p <sub>3</sub> =0,45	p <sub>3</sub> <0,05	p <sub>3</sub> <0,05	p <sub>3</sub> <0,001
Альбумин	<40 г/л	143,9 (91; 536,7)	187,5 (101,9; 602,3)	774,6 (288,1; 2346,1)	900,7 (697,1; 1952,2)
	>40 г/л	161,8 (78; 258,3)	144,2 (40,2; 493,2)	143,9 (66,4; 218,4)	162,3 (158; 419,4)
	p	p=0,73	p=0,21	p<0,0004	p<0,0002
Абсолютное количество лимфоцитов	<1600*10 <sup>6</sup> кл/л	165,4 (98,7; 417,2)	152,5 (100; 740,3)	291,1 (162,6; 454,1)	360,6 (170,6; 573)
	>1600*10 <sup>6</sup> кл/л	157,6 (76,9; 402,5)	187,5 (37; 576,7)	139,4 (63,8; 230,4)	162,3 (15,3; 447,4)
	p	p=0,77	p=0,54	p<0,0003	p=0,06

Примечание: достоверность различий p<sub>1</sub> – ИМТ<25 по сравнению с ИМТ 25–29,9; p<sub>2</sub> – ИМТ 25–29,9 по сравнению с ИМТ >30; p<sub>3</sub> – ИМТ <25 по сравнению с ИМТ >30.

ков нутритивной недостаточности у этих пациентов, возможно, непосредственно связано с увеличением мозговых НУП, то есть с усилением СН.

**Обсуждение**

Результаты, полученные в данном исследовании, показали, что степень СН, оценка которой проводилась исходя из уровня увеличения мозговых НУП, и исходный ИС имеют различную степень взаимосвязи в группах пациентов с ОСН и ХСН.

В кардиологической практике измерение уровня BNP и его предшественника NT-проBNP широко используется для оценки сократительной функции сердца и диагностики СН до проведения инструментального исследования. Увеличение НУП происходит в результате повышения напряжения миокарда при увеличении давления в левом желудочке сердца, а также при ишемии миокарда [9]. Прогностическое значение определения мозговых НУП было доказано в многочисленных исследованиях при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе и для пациентов с ППС и острой ТЭЛА [16]. Тем не менее, различные исследования показывают разную прогностическую ценность мозговых НУП в зависимости от переменных, выбранных исследователями в качестве возможных значимых факторов, таких как, например, пол, возраст, этническая принадлежность, клинические характеристики. В нашем исследовании таким фактором является ИС.

Было показано, что и в группе пациентов с ТЭЛА и в группе с ППС лица с избыточной массой тела и ожирением имеют значительно более низкие уровни BNP и NT-проBNP. Полученные данные не противоречат данным других авторов [10, 13]. Причем, согласно другим исследованиям, у лиц с дефицитом массы тела также отмечались уровни НУП выше, чем в последующих группах по мере нарастания ИМТ. При этом отмечалась и другая зависимость – повышенный ИМТ у больных СН был ассоциирован с лучшим прогнозом исхода заболевания и лучшей выживаемостью [12]. Поскольку ожирение является одной из причин развития ССЗ, подобные данные кажутся

нелогичными. В связи с этим подобное явление получило название обратной эпидемиологии (reverse epidemiology), и объяснение данного феномена требует дальнейшего исследования. Например, существуют доказательства того, что провоспалительный цитокин TNF- $\alpha$ , вызывающий повреждение сердечной мышцы и высвобождение из кардиомиоцитов BNP, имеет меньшую активность у людей с ожирением. Это происходит за счет того, что жировая ткань продуцирует водорастворимые рецепторы TNF- $\alpha$ , и в результате увеличения их концентрации происходит нейтрализация цитокина и его повреждающих эффектов. Также снижение уровней НУП у людей с ожирением может быть результатом повышенной активности нейтральной эндопептидазы в жировой ткани и, как следствие, ускоренной деградации BNP [14]. Поскольку в нашем исследовании уменьшался уровень и BNP, и его предшественника, можно предположить, что при ожирении происходит также уменьшение производства НУП.

По лабораторным показателям ИС были получены данные, частично различающиеся в исследуемых группах. Так, отрицательная корреляционная связь разной силы между концентрацией альбумина и BNP была получена в обеих группах. То есть выраженность СН оказывает влияние на синтез альбумина в случае как острого, так и хронического процессов. При этом в группе с ТЭЛА уровни НУП достоверно не изменялись у лиц с признаками нутритивной недостаточности и без нее и были одинаково повышенными в обеих подгруппах (143,9 и 161,8 – по BNP; 187,5 и 144,2 – по NT-проBNP), тогда как взаимосвязь высоких уровней НУП и сниженной концентрации альбумина в группе с ППС была более выраженной и достоверно значимой. С учетом более сильной отрицательной корреляционной связи между этими показателями это указывает на большую прогностическую ценность полученных данных для пациентов с ХСН, чем для пациентов с острой правожелудочковой недостаточностью (ТЭЛА в данном исследовании). Определение сывороточного альбумина наиболее часто используется для оценки висцерального пула белков и состояния процессов белкового синтеза. Рекомендованные референс-

ные значения концентрации этого белка – 35–50 г/л. Но Европейским обществом по питанию для больных хроническими заболеваниями с высоким риском развития нутритивной недостаточности было рекомендовано поддерживать концентрацию альбумина выше 40 г/л, так как гипоальбуминемия является сравнительно поздним признаком нутритивной недостаточности, альбумин имеет длительный период полувыведения, а также значительный синтетический печеночный резерв. Учитывая патофизиологические механизмы развития ОСН и ХСН, можно предположить, что в обоих случаях в организме происходит изменение обмена веществ, характерное для системной воспалительной реакции, а именно явления гиперметаболизма [3]. Только в случае с ХСН состояние больных осложняется постепенным прогрессированием процесса и возникновением нарушений как всасывания нутриентов, так и их повышенного потребления или выделения, тогда как при ОСН подобные нарушения на момент возможного исследования не формируются или их влияние незначительно.

Для АКЛ было получено похожее расхождение в группах с ТЭЛА и ППС, что и для концентрации альбумина, что может указывать на верность нашего предположения о разных сроках возникновения метаболических нарушений при ОСН и ХСН. Изначально в группе пациентов с ТЭЛА было обнаружено достоверное снижение АКЛ и относительного количества лимфоцитов на фоне повышения абсолютного количества лейкоцитов по сравнению с группой пациентов с ППС. При этом корреляционная связь между этим лабораторным показателем НС и уровнем НУП в этой группе отсутствовала вообще, уровни BNP и NT-проBNP были примерно одинаковыми в подгруппе больных ТЭЛА с АКЛ  $<1600 \cdot 10^6$  кл/л (165,4 и 152,5 пг/мл) и с АКЛ  $>1600 \cdot 10^6$  кл/л (157,6 и 187,5 пг/мл). Вполне вероятно, что уменьшение АКЛ связано не столько со степенью СН, сколько с самым острым патологическим процессом. Согласно данным литературы, относительное содержание лимфоцитов  $<25\%$  является независимым предиктором долгосрочной смертности пациентов с ОСН [15]. Также имеются данные, что АКЛ  $<1600 \cdot 10^6$  кл/л является значимым критерием в оценке риска операции у кардиохирургических пациентов [6]. У пациентов с ТЭЛА происходит снижение обоих этих показателей, что также связано с нейрогуморальной активацией, повышением продукции эндогенных катехоламинов и кортизола. Они могут вызывать апоптоз лимфоцитов, а катехоламины, помимо этого, оказывают “отрицательную” регуляцию пролиферации и дифференцировки лимфоцитов [11]. Также лимфоцитопения может быть результатом системного противовоспалительного ответа, развивающегося на фоне тромбоэмболии. Все эти изменения происходят достаточно быстро, и уже через 3–4 ч после возникновения острой тромбоэмболии мы можем наблюдать подобную картину крови.

В группе больных с ППС мы получили достоверное увеличение уровней мозговых НУП при снижении АКЛ, то есть прогрессирование СН оказывает влияние на количество лимфоцитов периферической крови. Это кажется закономерным, поскольку в данной группе пациентов в основе лимфоцитопении лежит угнетение лимфоидно-

го роста кроветворения в пользу эритроидного на фоне нарушения гемодинамики и нарастающей тканевой гипоксии.

Таким образом, на этапе госпитализации у исследованных больных с острой ТЭЛА и больных с ППС нарушения НС проявлялись по-разному. Группа с ТЭЛА преимущественно имела большую массу тела, а лабораторные признаки, которые наиболее часто используются для диагностики нутритивной недостаточности, в этой группе имели существенное ограничение в применении. Так, концентрация сывороточного альбумина являлась скорее показателем общего состояния здоровья организма, чем собственно НС из-за короткого срока между событиями тромбоэмболии и госпитализации с последующим измерением этого параметра. Снижение АКЛ также происходит в результате воспалительных реакций, а не отображает метаболические нарушения. Все изменения развились в короткий срок и не зависели от степени СН.

В группе с ППС было показано, что по мере прогрессирования СН происходит увеличение нутритивной недостаточности, проявляющееся в снижении синтеза альбумина и угнетении лимфоидного роста кроветворения.

Поскольку было проведено лишь первоначальное измерение ИМТ без дальнейшей оценки риска развития осложнений или летальности в зависимости от его значений, мы не можем охарактеризовать прогностическую ценность этого индекса в данном исследовании. Но, учитывая данные других авторов, вероятно, следует пересмотреть роль избыточной массы тела и ожирения в патогенезе ОСН и ХСН.

## Литература

1. Арутюнов Г.П., Костюкевич О.И., Былова Н.А. Распространенность, клиническая значимость гипотрофии и эффективность нутритивной поддержки у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 2. – С. 22–33.
2. Ефремов С.М., Дерягин М.Н., Шмырев В.А. и др. Возможность раннего энтерального питания в кардиохирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – № 3. – С. 27–33.
3. Косинец В.А. Нутритивная поддержка организма в условиях критических состояний // Новости хирургии. – 2013. – Т. 21, № 2. – С. 100–104.
4. Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем // Интенсивная терапия. – 2005. – № 1. – С. 44–49.
5. Лейдерман И.Н., Хачатуров С.А., Левит А.Л. Особенности нутритивной поддержки в кардиологии и кардиохирургии: современное состояние проблемы // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 28–33.
6. Ломиворотов В.В., Ефремов С.М., Бобшко В.А. и др. Прогностическое значение абсолютного количества лимфоцитов у кардиохирургических пациентов // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2013. – № 2. – С. 41–45.
7. Шугов Е.В. Нутритивный статус у больных с хронической почечной недостаточностью (Обзор литературы) // Нефрология и диализ. – 2008. – Т. 10, № 3–4. – С. 199–208.
8. Belohlavek J., Dytrych V., Linhart A. Pulmonary embolism, part I: Epidemiology, risk factors and risk stratification, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and nonthrombotic pulmonary embolism // Experimental Clinical

- Cardiology. – 2013. – Vol. 18, No. 2. – P. 129–138.
9. Clerico A., Edmin M. Diagnostic accuracy and prognostic relevance of the measurement of cardiac Natriuretic peptides: a review // Clinical Chemistry. – 2004. – No. 50. – P. 33–50.
  10. Horwich T., Fonarow G., Hamilton M. et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiology. – 2001. – No. 38. – P. 789–795.
  11. Jo J., Lee M., Lee J. Leukocytes and systemic inflammatory response syndrome as prognostic factors in pulmonary embolism patients // Pulmonary Medicine. – 2013. – No. 13. – P. 74.
  12. Kalantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H. et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients // Kidney Int. – 2003. – No. 63. – P. 793–808.
  13. Kenchaiah S., Evans J., Levy D. et al. Obesity and the risk of heart failure // The New England Journal of Medicine. – 2002. – No. 347. – P. 305–213.
  14. McCullough P., Sandberg K.R. Sorting out the evidence on natriuretic peptides // Reviews in Cardiovascular Medicine. – 2003. – No. 4. – P. 13–19.
  15. Rudiger A., Buckhard O., Haspes P. et al. The relative lymphocyte count on hospital admission is a risk factor for long-term mortality in patients with acute heart failure // American Journal of Emergency Medicine. – 2006. – Vol. 24. – P. 451–454.
  16. Vuilleumier N., Le Gal G., Verschuren E.F. et al. Cardiac biomarkers for risk stratification in non-massive pulmonary embolism: a multicenter prospective study // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2008. – Vol. 7. – P. 391–398.

Поступила 19.01.2016

#### Сведения об авторах

**Шкода Ольга Сергеевна**, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории клинической иммунологии отделения лабораторной диагностики ФГБУ

“Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: olgashkoda\_nsk@mail.ru.

**Ломиворотов Владимир Владимирович**, докт. мед. наук, заместитель директора по научной работе, руководитель Центра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: vv\_lomivorotov@meshalkin.ru.

**Ефремов Сергей Михайлович**, докт. мед. наук, старший научный сотрудник центра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: s\_efremov@meshalkin.ru.

**Шилова Анна Николаевна**, докт. мед. наук, заведующая отделением лабораторной диагностики ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: shilovaanna77@mail.ru.

**Клеванец Юлия Евгеньевна**, врач-кардиолог кардиохирургического отделения сосудистой патологии и гибридных технологий ФГБУ “Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: u\_klevanets@meshalkin.ru.

# В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.12-008.331.1

## СОСТОЯНИЕ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПОСТИНФАРКТНЫМ КАРДИОСКЛЕРОЗОМ

Н.В. Страхова, О.Н. Красноруцкая, Ю.А. Котова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
E-mail: tinka8@mail.ru

## HEMODYNAMIC STATE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND POST-INFARCTION CARDIOSCLEROSIS

N.V. Strakhova, O.N. Krasnorutskay, Yu.A. Kotova

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko

В статье отражены результаты сравнительного исследования состояния гемодинамики у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от наличия постинфарктного кардиосклероза (ПИК). Показатели центральной и периферической гемодинамики определены методом объемной компрессионной осциллометрии (ОКО). Показано, что у больных АГ и ПИК имеются выраженные расстройства гемодинамики, заключающиеся в повышенной скорости пульсовой волны, линейной скорости кровотока и снижении податливости сосудистой системы.

**Ключевые слова:** объемная компрессионная осциллометрия, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия.

The article presents the results of a comparative study of hemodynamic state in patients with arterial hypertension (AH) depending on the presence of postinfarction cardiosclerosis (PCS). The parameters of central and peripheral hemodynamics were determined by the method of volumetric compression oscillometry (VCO). Data showed that patients with AH and PCS had pronounced hemodynamic disorders seen as an increase in pulse wave rate, an increase in blood flow linear velocity, and a decrease in vascular compliance.

**Key words:** volumetric compression oscillometry, postinfarction cardiosclerosis, arterial hypertension.

### Введение

Анализ изменений состояния гемодинамики у больных АГ в сочетании с ПИК является крайне важным при оценке степени тяжести состояния больного, прогноза и выбора лекарственной терапии. Метод ОКО позволяет оценивать неинвазивным способом 17 параметров центральной и периферической гемодинамики с возможностью многократного повторения измерений при динамическом наблюдении больных с ПИК.

Цель исследования: оценить состояние гемодинамики у больных АГ и ПИК.

Задачи:

1. Определить состояние гемодинамики методом ОКО у больных АГ при наличии и отсутствии факторов риска и при наличии ПИК.

2. Выявить характерные изменения гемодинамических показателей ОКО у больных АГ с ПИК.
3. Сравнить изменения состояния гемодинамики у больных АГ с различным клиническим течением заболевания.
4. Оценить взаимосвязь гемодинамических нарушений и наличия факторов риска и ПИК у больных АГ.

### Материал и методы

Материалом для исследования стало обследование 97 пациентов в условиях терапевтического поликлинического приема в БУЗ ВО "Воронежская городская поликлиника № 8", в том числе 53 женщин (54,6%) и 44 (45,4%) мужчин в возрасте от 19 до 85 лет, средний возраст – 59,6±12,7 лет.



Все пациенты были разделены на 3 группы: в 1-ю группу вошли больные неосложненной АГ (32 пациента, средний возраст – 58,5 лет), во 2-ю группу были включены 33 больных АГ тяжелого клинического течения с наличием ПИК (средний возраст – 64,1 года). Контрольную группу (КГ, 3-ю группу) составили 32 дополнительно обследованных человека, сравнимых с лицами 1 и 2-й групп по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), не имеющих АГ и ассоциированных клинических состояний в анамнезе (средний возраст – 56,2 лет). В 1-й группе больные АГ имели один или несколько факторов риска, но не имели поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний.

Комплекс обследования больных с АГ включал стандартные методы исследования: сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные (общий анализ крови, общий анализ мочи, определение содержания глюкозы в плазме крови натощак, пероральный тест толерантности к глюкозе, определение сывороточного креатинина, СКФ, клиренса креатинина, определение общего холестерина крови, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, триглицеридов крови) и инструментальные методы (электрокардиография по стандартной методике).

Исследование состояния гемодинамики осуществлялось методом ОКО на аппаратно-программном комплексе АПКО-8-РИЦ-М [1]. Обследование каждого пациента проводилось трижды с интервалом 2 мин после обязательного 15-минутного отдыха. Данный метод в течение 30-60 с позволяет определять 17 параметров состояния системы кровообращения на плечевой артерии путем компьютерного анализа изменений мгновенных значений объема плечевой артерии и давления в ней под действием нарастающего давления в пережимной манжете.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с использованием программы SPSS Statistics 17.0.

## Результаты и обсуждение

При тщательном анализе полученных при исследовании данных и дальнейшей статистической обработке было выявлено, что изменения состояния гемодинамики, определяемые методом ОКО, зависят от клинического течения АГ. Статистические различия показателей ОКО среди пациентов 3 групп в зависимости от характера рас-

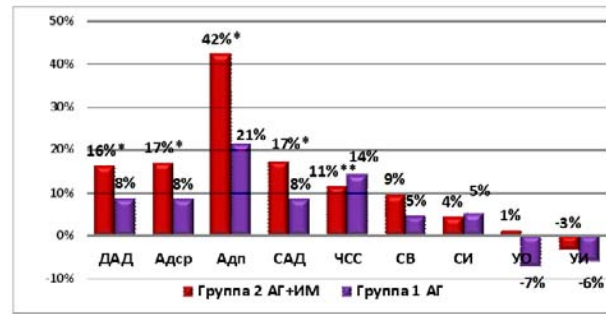


Рис. 1. Изменение показателей ОКО у больных относительно лиц КГ, не имеющих АГ и ИМ в анамнезе. Примечание: \* –  $p < 0,001$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,05$

пределения признака (распределение оценивалось по критериям Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка) определялись по критерию Крускала–Уоллеса и результатам однофакторного дисперсионного анализа. Различия в уровнях систолического (САД), диастолического (ДАД), конечного систолического (КонечнСистАД), среднего (Адср) и пульсового (АДпульс) АД методом ОКО оказались значимы на уровне  $p < 0,000$ , а различия в частоте сердечных сокращений (ЧСС) при  $p < 0,01$ . При сравнении выделенных групп попарно по U-критерию Манна–Уитни и t-критерию Стьюдента выяснилось, что уровень АД оказался на 2–10% выше в группе больных АГ по сравнению с пациентами, не имеющими АГ ( $p < 0,01$ ). В группе больных АГ, перенесших ИМ, уровень АД достоверно увеличился на 10–42% по сравнению с лицами без АГ и на 9–21% по сравнению с больными АГ без ИМ в анамнезе ( $p < 0,000$ ; рис. 1).

Сердечные показатели ОКО (минутный объем, сердечный индекс, ударный объем, ударный индекс) не отличались между группами пациентов ( $p > 0,05$ ; рис. 1). Сосудистые показатели ОКО оказались достоверно изменены в исследуемых группах (таблица).

Изменения сосудистых показателей при наличии ПИК заключались прежде всего в более высоких значениях ЛСК, СПВ, УПССф/УПССр и снижении податливости плечевой артерии и интегрального показателя податливости сосудистой системы в целом (таблица). При этом степень выраженности этих изменений была более значимой в группе больных АГ без ПИК по сравнению с КГ. А

Таблица

### Изменения сосудистых показателей ОКО в исследуемых группах

Показатели	АГ vs КГ	АГ+ИМ vs КГ	АГ+ИМ vs АГ
Диаметр артерии (ДиамАрт)	14,67%**	20,49%*	5,07%***
Податливость артерии	-10,95%	-20,47%***	-10,69%
Линейная скорость кровотока (ЛСК)	7,61%	17,17%***	8,88%
Скорость пульсовой волны (СПВ)	10,36%*	26,61%*	14,73%*
Податливость сосудистой системы (ПодСС)	-22,10%*	-26,20%*	-5,27%
Общее периферическое сопротивление сосудов	4,18%	9,42%	5,03%
Удельное периферическое сопротивление сосудов фактическое (УПССф)	2,94%	14,77%	11,49%
Удельное периферическое сопротивление сосудов рабочее (УПССр)	-7,47%	-3,27%	4,54%
УПССф/УПССр	10,63%**	18,36%*	6,99%

Примечание: \* -  $p < 0,001$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,05$  (по U-критерию Манна–Уитни).

при наличии ПИК описываемые изменения были максимально выражены (СПВ больше на 27%, ЛСК на 17%, ПодСС меньше на 26%).

Анализ корреляций Спирмена позволил установить следующие взаимосвязи между исследуемыми показателями возраста и СПВ ( $r=0,294$ ;  $p<0,01$ ), возраста и АД-пульс ( $r=0,382$ ;  $p<0,000$ ), возраста и ЛСК ( $r=0,371$ ;  $p<0,000$ ), возраста и ПодСС ( $r=-0,385$ ;  $p<0,000$ ), ЛСК и дислипидемией ( $r=-0,365$ ;  $p<0,000$ ), СПВ и ГЛЖ ( $r=0,466$ ;  $p<0,000$ ), а также возрастом ( $r=0,294$ ;  $p<0,003$ ), ДиамАрт и ИМ ( $r=0,366$ ;  $p<0,000$ ), УПССр и курением ( $r=0,356$ ;  $p<0,000$ ), а также возрастом ( $r=-0,39$ ;  $p<0,000$ ), ИМ и УПССф/УПССр ( $r=0,355$ ;  $p<0,000$ ).

### Выводы

1. При наличии ПИК у больных АГ происходит увеличение диаметра плечевой артерии, СПВ, ЛСК, снижение податливости плечевой артерии и сосудистой системы.
2. Обнаружена достоверная связь между показателями ОКО и факторами риска сердечно-сосудистых осложнений, а также наличием ПИК.
3. Повышение СПВ, ЛСК, САД ОКО, АДср ОКО, снижение податливости сосудистой системы, определяемые методом ОКО, являются прогностическими признаками неблагоприятного клинического течения АГ.

### Литература

1. Белов Ю.В., Варакин В.А. Структурно-геометрические изменения миокарда и особенности центральной гемодинамики при постинфарктном ремоделировании левого желудочка // Кардиология. – 2003. – Т. 43, № 1. – С. 19.
2. Дегтярев В.А. Возможности комплексного исследования системы кровообращения у населения методом объемной компрессионной осциллометрии // Российские медицинские вести. – 2003. – № 4. – С. 18-29.

3. Орлова Е.В., Тишкина Н.В. Оценка влияния школы здоровья на модифицируемые факторы риска артериальной гипертензии // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – Т. 17, № 2. – С. 293–295.
4. Овсянникова В.В., Минаков Э.В. Сравнительная оценка жесткости аорты методами объемной компрессионной осциллометрии и объемной сфигмографии // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – Т. 13, № 2. – 2014. – С. 317–321.
5. Страхова Н.В., Зуйкова А.А., Петрова Т.Н. и др. Объемная компрессионная осциллометрия: новая модель прогнозирования клинического течения артериальной гипертензии // Перспективы науки. – 2013. – № 2(41). – С. 19–21.

Поступила 12.02.2016

### Сведения об авторах

**Страхова Наталья Викторовна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

E-mail: tinka8@mail.ru.

**Красноуцкая Ольга Николаевна**, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

E-mail: onkrasnorutckaja@rambler.ru.

**Котова Юлия Александровна**, ассистент кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Адрес: 394036, г. Воронеж, ул. Студенческая, 10.

E-mail: kotova\_u@inbox.ru.

# ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.151.5-02:616.61-002

## ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВОСПАЛЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ПОЧЕЧНОЙ ПАТОЛОГИИ

О.Ф. Сибирева<sup>1</sup>, В.Ю. Серебров<sup>1,2</sup>, Н.В. Канская<sup>1</sup>, Т.В. Жаворонок<sup>1</sup>, И.А. Позднякова<sup>1</sup>, Е.А. Степанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

E-mail: sivruk68@mail.ru

## THE EFFECTS OF INFLAMMATORY FACTORS ON THE INDICES OF BLOOD COAGULATION SYSTEM IN THE PRESENCE OF RENAL PATHOLOGY

O.F. Sibireva<sup>1</sup>, V.Yu. Serebrov<sup>1,2</sup>, N.V. Kanskaya<sup>1</sup>, T.V. Zhavoronok<sup>1</sup>, I.A. Pozdnyakova<sup>1</sup>, Ye.A. Stepanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup>The National Research Tomsk Polytechnic University

Изучается роль генетически обусловленных и приобретенных форм патологии гемостаза при нефропатии и воспалении в почках с учетом выраженности альбуминурии и клиренса креатинина для оценки прогноза заболевания и осложнений его течения, а также для разработки новых подходов к лечению хронической почечной недостаточности (ХПН).

**Ключевые слова:** хроническая почечная недостаточность, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, плазменные антикоагулянты, цитокины.

The role of genetically-associated and acquired forms of hemostasis pathology in the presence of nephropathy and kidney inflammation was studied taking into account severity of albuminuria and creatinine clearance to evaluate the prognosis and complications of the disease and to develop new approaches for the treatment of chronic renal disease.

**Key words:** chronic renal insufficiency, vascular-platelet hemostasis, plasma anticoagulants, cytokines.

В настоящее время установлена связь между клинической выраженностью нефропатии и интенсивностью воспаления в почках. На экспериментальных моделях показана взаимосвязь макрофагальной инфильтрации клубочков и канальцев с выраженностью почечного фиброза, альбуминурией и клиренсом креатинина. На фоне этого возросла диагностическая значимость различных маркеров воспаления, в частности, сопряженность уровня провоспалительных цитокинов при хронической почечной патологии и изменений показателей свертывающей системы крови [1–5, 8, 9].

Для оценки активности процессов иммунологически обусловленного воспаления, протекающих в почках, актуально определение уровня провоспалительных цитокинов. Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) опосредует эффект стимулирования миграции и пролиферации фибробластов, что очень важно в патогенезе склероза почек. Уровень интерлейкина-6 (IL-6) повышен в крови при многих па-

тологических состояниях, включая мезангиопролиферативный гломерулонефрит. Данный интерлейкин регулирует пролиферацию мезангиальных эпителиоцитов, образование гранул и формирование фиброза в почках. Фактор некроза опухолей альфа (TNF- $\alpha$ ) выступает одним из медиаторов деструкции тканей, что имеет место при хроническом воспалении, этому цитокину также отводят существенную роль в развитии внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности. Современные представления о гемостазе как связующем звене между иммунитетом и воспалением подкрепляются данными, полученными при изучении механизмов индукции и прогрессирования гломерулонефрита. В процессе иммунного воспаления в клубочках почки локально активируется система гемостаза, связанная со стимулирующим влиянием продуцируемых клетками иммунной системы цитокинов на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, плазменное звено коагуляции и фибринолиз

[1, 6–8]. Провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ) также хорошо известны как индукторы высвобождения тканевого фактора моноцитами [1, 8].

Цель исследования: проанализировать взаимосвязь параметров гемокоагуляции с показателями факторов воспаления, прямо или опосредованно влияющих на систему свертывания крови, а также выяснить роль патологии системы гемостаза в патогенезе хронической болезни почек (ХБП).

## Материал и методы

Обследован 481 больной ХБП, из них 213 пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН), 176 – с сахарным диабетом 1 и 2-го типа (СД1, СД2), и 92 – с хроническим алкоголизмом (ХА). В обследование не вовлекались больные ХБП, не давшие информированного согласия на участие, пациенты в возрасте более 60 лет и с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В группу сравнения вошло 50 здоровых доноров.

В группу 1 вошло 142 пациента – 86 мужчин и 56 женщин, средний возраст – 38,50 (23,00; 51,00) лет с сохраненной функцией почек, т.е. без депрессии скорости клубочковой фильтрации (более 80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>).

У 71 пациента была диагностирована азотемическая стадия болезни, из них 30 больных – 15 мужчин и 15 женщин, средний возраст 48,00 (40,00; 53,00) лет, длительность заболевания 7,50 (3,00; 18,00) лет – были с консервативно-курабельной стадией ХПН – группа 2, и 41 больной – 15 женщин и 26 мужчин, средний возраст 47,00 (38,00; 56,00) лет, длительность заболевания 11,50 (6,00; 18,00) лет – с терминальной стадией ХПН – группа 3, получавшие терапию программным гемодиализом (бикарбонатный диализ) по 4 ч три раза в неделю на аппаратах “искусственная почка” “4008S” фирмы Fresenius (Германия) и “Multimat” фирмы Bellco (Италия).

Диабетическая нефропатия III–IV стадий верифицирована у 36 (55,39%) больных СД1 и 52 (46,85%) больных СД2 при наличии микроальбуминурии или протеинурии. Начинающуюся нефропатию (стадия микроальбуминурии) диагностировали при уровне альбуминурии от 30 до 300 мг в сутки, выраженную нефропатию (стадия протеинурии) – при более высоких значениях суточной потери белка с мочой. У всех больных с диабетической нефропатией азотовыделительная функция почек была сохранена.

У 43 (46,74%) больных ХА при тщательном обследовании патологии со стороны почек не выявлено (группа 1). У 49 (53,26%) пациентов имелись признаки алкогольного поражения почек – алкогольная нефропатия (группа 2), из них 12 (24,49%) были с микроальбуминурией и 37 (75,51%) – с наличием протеинурии.

Материалом являлась периферическая кровь, взятая утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл.

Методы исследования. Исследовали показатель протромбина по Квику, тромбиновое и каолиновое время, количество тромбоцитов, уровень эндотелина-1, агрегацию тромбоцитов с адреналином и ристомидином, скорость и время агрегации тромбоцитов, антитромбин III (АТ III), фактор Виллебранда (ФВ), уровень растворимых

фибриномономерных комплексов, С-белка, активность факторов свертывания V, VII и VIII. Оценивали содержание цитокинов IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  хемолуминесцентным иммуноферментным методом и уровень С-реактивного протеина (СРП) в сыворотке крови с помощью реактивов фирмы “Siemens Diagnostics” (Великобритания) производства компании Diagnostics Products Corporation. Статистический анализ полученных данных проводили при помощи пакетов статистических программ Statistica 6.0 и Биостатистика 4.03.

## Результаты и обсуждение

Причиной активации свертывающей системы при ХГН является наличие системного воспалительного процесса. На это указывает установленная нами статистически значимая положительная корреляционная зависимость между показателями содержания в крови СРП и D-димера ( $r_s=0,38$ ;  $p<0,05$ ), индексом активности нефрита и фактором VIIIa ( $r_s=0,48$ ;  $p<0,05$ ), уровнем IL-6 и фактором VIIa ( $r_s=0,42$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательная – между уровнями IL-8, СРП и активностью АТ III ( $r_s=-0,51$ ,  $r_s=-0,61$ ;  $p<0,05$  соответственно). При прогрессировании ХБП важна роль цитокинов как регуляторов гемостаза и иммунитета. Цитокины стимулируют сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, процесс свертывания крови и приводят к торможению фибринолиза. Эта реакция проявляется за счет активации эндотелия и макрофагов (моноцитов), экспрессирующих ФВ, тканевой фактор, а также ингибиторы фибринолиза. Одновременно IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  стимулируют гепатоциты, способствуя увеличению синтеза белков острой фазы воспаления, в частности, фибриногена,  $\alpha_2$ -макроглобулина,  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -антиплазмина, принимающих участие в свертывании крови и ингибирующих фибринолиз. Одним из основных белков острой фазы выступает СРП, имеющий непосредственное отношение к течению иммунологических реакций. В больших дозах он тормозит фагоцитоз, активирует систему комплемента, способствует продукции IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , играющих важную роль не только в развитии воспаления, но и регуляции синтеза белков острой фазы и иммунном ответе. Под влиянием IL-1 $\beta$  клетки эндотелия усиленно синтезируют и секретируют тканевой фактор. В экспрессии тканевого фактора моноцитами также участвует СРП, тем самым индуцируя диссеминированное внутрисосудистое свертывание. Связываясь с фактором активации тромбоцитов, СРП способствует агрегации тромбоцитов, стимулируя в них образование тромбосана-A<sub>2</sub>, вызывающего необратимую агрегацию кровяных пластинок. Возможно, СРП блокирует действие гепарина и тем самым ускоряет переход фибриногена в фибрин под действием тромбина. Также СРП способен образовывать комплексы с фибриногеном, активирующие систему комплемента [1–3, 7–9].

Кроме группы больных алкоголизмом во всех остальных сравниваемых группах уровень СРП превышал контрольные значения, однако в группах больных ХГН это увеличение было кратно больше, чем в группе больных СД. Гиперкоагуляция при СД обеспечивается за счет увеличенной продукции белка ингибитора активаторов плаз-



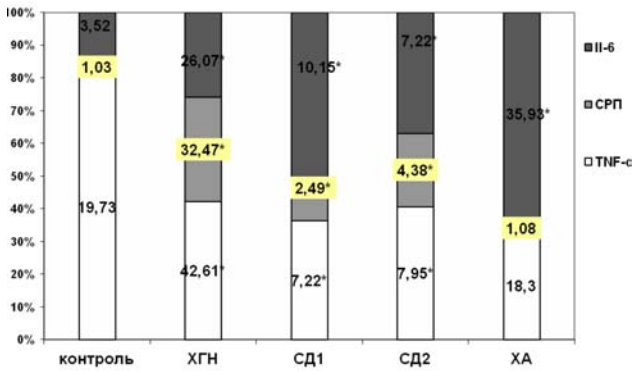


Рис. 1. Уровень IL-6, CRP и TNF-α в крови при ХГН, СД, ХА в группе контроля. Примечание: \* – различия с группой контроля статистически значимы. Ось абсцисс – название обследуемых групп; ось ординат – уровень IL-6, CRP и TNF-α (%)

миногена-1 под действием CRP, особенно в условиях гипергликемии.

Уровни IL-6, IL-8 также были повышены в разной степени во всех группах (рис. 1), в том числе и у больных алкоголизмом. У больных ХГН гиперпродукция провоспалительных цитокинов и высокое содержание CRP указывают на наличие системного воспалительного процесса. Уровень TNF-α у больных ХА был сопоставимым с таковым в контроле, а у больных СД был ниже значений нормы, вероятно, потому что активация секреции TNF-α типична для генерализованных процессов преимущественно бактериальной этиологии.

Надо отметить, что у больных СД и ХА с нефропатией изменения показателей тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза были более выраженными, чем у пациентов этих групп без нефропатии. Это, опять же, согласуется с итогами воспроизведения феномена Шварцмана и эндотоксического шока, когда особенно интенсивно гиперкоагуляция развивалась при совместном введении IL-1β и TNF-α, сопровождаясь инициацией и значительным увеличением синтеза и экспрессии тканевого фактора эндотелиальными клетками [8]. У больных СД, больных ХА с нефропатией и у пациентов с консервативно-курабельной стадией ХПН было замечено повышение уровня IL-1β в крови. Повышение синтеза IL-1β приводит к активации ряда генов в клетках эндотелия сосудов и в мезангиальных клетках почек и к увеличению продукции коллагена IV типа, составляющего здесь основу межклеточного матрикса. В этой связи увеличение уровня IL-1β можно считать предиктором развития и прогрессирования нефропатии.

## Литература

1. Козлов В.А., Борисов А.Г., Смирнова С.В. и др. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: руководство для врачей. – Новосибирск: Наука, 2009. – 274 с.
2. Кузник Б.И. Цитокины и система гемостаза. Сообщение 1. Цитокины и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2012. – № 2. – С. 12–23.
3. Национальные клинические рекомендации. – 4-е изд. – М.: Силиция-Полиграф, 2011. – 568 с.

4. Скопец И.С., Везикова Н.Н., Марусенко И.М. и др. Острый коронарный синдром: комплексный взгляд на проблему. Значение госпитального и амбулаторного этапов лечения пациентов // Архив внутр. медицины. – 2012. – № 3. – С. 58–64.
5. Шимохина Н.Ю., Петрова М.М., Савченко А.А. Агрегационная активность тромбоцитов в системе гемостаза у больных с осложненным течением гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца в различные периоды ишемического инсульта // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 21–24.
6. Шимохина Н.Ю., Савченко А.А., Чижикова И.К. и др. Особенности системы гемостаза и хемилюминисцентной активности нейтрофильных гранулоцитов у больных острым коронарным синдромом // Сиб. мед. обозрение. – 2012. – Т. 6(78). – С. 21–24.
7. Шимохина Н.Ю., Савченко А.А., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Прогностическое значение определения метаболического статуса тромбоцитов у больных с цереброваскулярными осложнениями гипертонической болезни в сочетании с ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2012. – Т. 6(52). – С. 14–18.
8. Ярилин А.А. Иммунология. – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 752 с.
9. Levi M. The coagulant response in sepsis and inflammation // Hamostaseologie. – 2010. – Vol. 30. – P. 10–16.

Поступила 01.02.2016

## Сведения об авторах

**Сибирева Ольга Филитовна**, докт. мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, заведующая клинико-диагностической лабораторией ОГАУЗ ТОКБ.  
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: sivruk68@mail.ru.

**Серебров Владимир Юрьевич**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, профессор кафедры биотехнологии и органической химии ИФВТ ФБГОУ ВПО НИТПУ.  
Адреса: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.  
E-mail: serebrov@ssmu.ru.

**Канская Наталья Викторовна**, докт. мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.  
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

**Жаворонок Татьяна Васильевна**, докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.  
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: tavaza@ngs.ru.

**Позднякова Ирина Анатольевна**, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: irapozd1963@yandex.ru.

**Степанова Екатерина Алексеевна**, заведующая лабораторией оптической спектроскопии ГБОУ ВПО

СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: carpicon@mail.ru.

УДК 616.13/14-089.819.843-77:615.461:577.1]-092.9

## РЕГЕНЕРАЦИЯ КРОВЕНОСНОГО СОСУДА НА ОСНОВЕ ГРАФТА ИЗ ПОЛИКАПРОЛАКТОНА В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

В.В. Севостьянова<sup>1</sup>, А.В. Миронов<sup>1</sup>, Т.В. Глушкова<sup>1</sup>, А.Ю. Бураго<sup>1</sup>, В.Г. Матвеева<sup>1</sup>, Л.В. Антонова<sup>1</sup>, Ю.А. Кудрявцева<sup>1</sup>, А.М. Сейфалиан<sup>2</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1</sup>, Л.С. Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово

<sup>2</sup>Centre for Nanotechnology & Regenerative Medicine, University College London, England, UK

E-mail: sevostyanova.victoria@gmail.com

## EXPERIMENTAL STUDY OF POLYCAPROLACTONE VASCULAR GRAFT FOR BLOOD VESSEL REGENERATION

V.V. Sevostyanova<sup>1</sup>, A.V. Mironov<sup>1</sup>, T.V. Glushkova<sup>1</sup>, A.Yu. Burago<sup>1</sup>, V.G. Matveeva<sup>1</sup>, L.V. Antonova<sup>1</sup>, Yu.A. Kudryavtseva<sup>1</sup>, A.M. Seifalian<sup>2</sup>, O.L. Barbarash<sup>1</sup>, L.S. Barbarash<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup>Centre for Nanotechnology & Regenerative Medicine, UCL Division of Surgery & Interventional Science, University College London (UCL), London, England, UK and NanoRegMed Ltd, London, England, UK

Работа посвящена изучению регенерации кровеносного сосуда на основе графта из поликапролактона (polycaprolactone, PCL) в долгосрочном исследовании. Графты изготавливали из PCL методом электроспиннинга с дальнейшей оценкой их морфологии и механических свойств. Для изучения формирования кровеносного сосуда и биосовместимости графты имплантировали в брюшную часть аорты крыс на 2 недели, 1 и 10 мес. PCL графты, изготовленные методом электроспиннинга, имели высокопористую структуру. По механическим свойствам PCL графты отличались от нативных сосудов, но выдерживали механическую нагрузку, создаваемую током крови. Имплантированные в кровеносное русло графты заселялись клетками, синтезирующими межклеточный матрикс и формирующими стенку кровеносного сосуда, в связи с чем PCL графты биосовместимы и могут выполнять роль временных сосудистых протезов.

**Ключевые слова:** сосудистый графт, поликапролактон, электроспиннинг, тканевая инженерия.

The polycaprolactone (PCL) vascular graft for tissue regeneration was evaluated in the long-term *in vivo* study. The grafts were fabricated by electrospinning with the further morphological assessment and mechanical tests. Grafts were implanted into rat abdominal aortas for 2 weeks, 1 and 10 months to evaluate the formation of blood vessels and graft biocompatibility. PCL grafts had a highly porous structure. Mechanical properties of the grafts differed from those of native vessels; however, grafts were able to withstand the mechanical stress created by a blood flow. Implanted grafts were infiltrated by the host cells. Thus, PCL grafts are biocompatible and can be used as temporary vascular prostheses.

**Key words:** vascular graft, polycaprolactone, electrospinning, tissue engineering.

### Введение

Традиционным способом лечения заболеваний, связанных со значительным поражением коронарных и периферических артерий, является хирургическое вмешательство с имплантацией биологических или синтетических протезов [1]. В качестве "золотого стандарта" для проведения данных операций используют аутотрансплантаты, такие как подкожная вена, а также грудная и лучевая артерии. Однако применение аутологических вен и артерий в большинстве случаев приводит к повторным опе-

рациям, связанным с деструктивными изменениями и окклюзией шунтов. Кроме того, около 30% пациентов не обладают подходящими для трансплантации венами или артериями в результате уже перенесенных операций либо других заболеваний [2].

Существует несколько подходов к созданию альтернативных сосудистых графтов малого диаметра. Первый подход основан на использовании синтетических полимеров. Наиболее известными являются трансплантаты из полиэтилентерефталата (polyethylene terephthalate, PET

– Dacron) и политетрафторэтилена (polytetrafluoroethylene, ePTFE – Teflon) [3]. Однако данные графты не эффективны в реконструкции артерий малого диаметра (<5 мм) в результате низкой скорости кровотока, что приводит к тромбозу и гиперплазии неоинтимы в зоне анастомоза [4].

Существенные успехи были достигнуты в тканевой инженерии кровеносных сосудов с использованием биодеградируемых природных и синтетических полимеров [5]. Графты, изготовленные из природных полимеров, наиболее биосовместимы, а также способны поддерживать прикрепление клеток, их рост, дифференцировку и жизнеспособность [5, 6]. Тем не менее, данные материалы имеют недостатки, связанные с невозможностью контролировать их деградацию, а также с недостаточной прочностью и эластичностью [6].

Одним из перспективных синтетических полимеров для изготовления сосудистых графтов является поликапролактон (polycaprolactone, PCL), поскольку он обладает высокой прочностью и эластичностью, медленной скоростью биодеградации и хорошей биосовместимостью [7–9]. Ранее нами были получены результаты по имплантации PCL графтов в брюшную часть аорты крыс сроком на 6 недель, свидетельствующие о проходимости графтов и клеточной инфильтрации его стенок [10]. Тем не менее, интерес вызывает функционирование сосудистого PCL графта в долгосрочных исследованиях. Цель исследования: изучение особенностей регенерации кровеносного сосуда в разные сроки имплантации графта в кровеносное русло в эксперименте на животных.

## Материал и методы

**Изготовление графтов.** Сосудистые графты диаметром 2 мм изготавливали методом электроспиннинга на приборе Nanon-01A (MECC CO, Япония) из 14%-го раствора PCL, M=80000 (Sigma-Aldrich Co. LLC, США) в хлороформе при подаваемом напряжении 15 кВ и скорости подачи раствора – 0,5 мл/ч, расстоянии до коллектора – 15 см, в качестве коллектора использовали вращающиеся штифты диаметром 2 мм.

**Оценка поверхности графтов.** Образцы PCL графтов (0,5x0,5 мм) покрывали золотым токопроводящим напылением толщиной в 30 нм и изучали на сканирующем электронном микроскопе S3400N (Hitachi, Япония). Размер волокон и пор, а также пористость материала определяли с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health, США).

**Механические свойства графтов.** Исследование осуществляли с использованием универсальной испытательной машины “Zwick/roell”-2.5N (Германия). Прочность PCL графтов оценивали по максимальному напряжению при растяжении, упруго-деформативные свойства – по удлинению до нарушения целостности образца и модулю упругости.

Определение комплаентности стенки графта осуществляли на базе лаборатории NanoRegMed (Лондон, Англия) под руководством проф. А.М. Сейфалиана. Исследование проводили с помощью установки артериального пульсирующего потока с физиологическими параметрами.

Таблица 1

### Гемодинамические значения пульсирующего тона

Физические параметры	Переменная
Среднее давление (мм рт. ст.)*	30–90
Пульсовое давление (мм рт. ст.)	62
Частота пульсирующего цикла (Гц)	1
Средняя скорость потока (мл/мин)	100
Температура перфузата (°C)	37

Примечание: \* – с шагом в 30 мм рт. ст.

ми. Для перфузии в установке применяли гепаринизированную (Heparin sodium, CP Pharmaceuticals Ltd., Англия) цельную кровь, смешанную с физиологическим раствором (Baxter Healthcare Ltd., Англия) в соотношении 2:1. PCL графты диаметром 2 мм, длиной 50 мм (n=6) подвергали 3%-му продольному растяжению для воспроизведения характеристик *in vivo*. Диаметры просвета определяли посредством системы отслеживания движений сосудистой стенки (Pie Medical Wall Track Version 2, Pie Medical Systems, Нидерланды). Данные по гемодинамике представлены в таблице 1.

После сбора данных комплаентность (C) рассчитывали по формуле:

$$C (\% \text{mmHg}^{-1} \times 10^{-2}) = [(Ds - Dd) / Dd(Ps - Pd)] \times 10^4,$$

где P, D, s и d – давление, диаметр, систола и диастола соответственно.

В качестве контроля использовали синтетические сосудистые протезы Dacron и ePTFE, а также участки внутренних грудных артерий (A. thoracica interna) и подкожных вен (V. saphena), которые забирали при проведении операции аортокоронарного шунтирования у пациентов, подписавших Договор информированного согласия на забор биоматериала.

**Имплантация *in vivo*.** Сосудистые графты с внутренним диаметром 2 мм и длиной 10 мм после стерилизации этилен оксидом имплантировали в брюшную часть аорты крыс самцов линии Wistar массой 400–450 г (n=10). Животных вводили в наркоз 3%-м изофлураном, операцию проводили с ингаляционным наркозом 1,5%-го изофлурана. Графт имплантировали ниже почечной артерии и выше уровня бифуркации с использованием шовного материала 9-0. Животных содержали в условиях вивария при свободном доступе к пище и воде на рационе питания. Опыты проводили, соблюдая принципы гуманного обращения с животными, регламентированные требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986).

Спустя 2 недели, 1 и 10 мес. зону анастомоза и сам PCL графт оценивали гистологически с окрашиванием гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали статис-



тически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде среднее  $\pm$  стандартное отклонение ( $M \pm SD$ ) и как медиана и 25 и 75-й процентиля Me (25; 75%).

## Результаты и обсуждение

**Характеристика поверхности графтов.** Изготовленные PCL графты состояли из волокон и имели высокопористую структуру. Средний диаметр PCL волокон составил  $2,05 \pm 0,69$  мкм, средний диаметр пор – 23,58 мкм, пористость – 49,7%. Такая морфология способна имитировать структуры внеклеточного матрикса, состоящего из фибриллярных белков. Тонкие полимерные волокна обеспечивают большую площадь доступной поверхности для взаимодействия, что способствует лучшему прикреплению клеток, а также обеспечивает транспорт питательных веществ и удаление продуктов метаболизма [11, 12].

**Механические свойства.** При изучении механических свойств PCL графтов было обнаружено, что их прочность в 2,7 раза ниже прочности нативных вен человека (табл. 2). При этом эластичность полимерного материала в 10 раз превышала эластичность кровеносных сосудов. Кроме того, PCL графты обладали большей жесткостью. При этом зависимость “напряжение – удлинение” для PCL графтов имела форму, характерную для многих других синтетических полимеров. Отличия кривой “напряжение – удлинение” для PCL графтов от данной зависимости для нативных сосудов обусловлены в первую очередь наличием в тканях коллагена, эластина и гликозаминогликанов, обеспечивающих основную часть механической прочности сосудов [13].

При изучении свойств артерий наблюдали экспоненциальное снижение комплаентности при повышении среднего давления (табл. 3). Графты Dacron и ePTFE демонстрировали среднюю комплаентность в 1,8–2% на мм рт. ст.  $\cdot 10^{-2}$ , и этот параметр не изменялся значительно на всем диапазоне давления, что отличалось от комплаентности артерий. Графты из PCL показали снижение комплаентности с увеличением среднего давления крови, но с очень высоким стандартным отклонением.

При деформации артерии не отвечают на давление линейным растяжением, и их комплаентность уменьшается при более высоком давлении. Данная особенность описана как анизотропия и не выявлена при физиологических условиях у доступных на сегодняшнее время сосудистых протезов [14]. Комплаентность графтов из PCL отличалась от комплаентности артерий. Однако их вязкоэластические свойства были более схожи со свойствами артерий в сравнении с протезами Dacron и ePTFE. Возможно, что при применении этих графтов в качестве трехмерного каркаса с инкорпорированием клеток их комплаентность может быть более близкой к

артериям в сравнении с экспериментами *in vitro*.

**Ремоделирование PCL графтов.** Через 2 недели после имплантации в 50% случаев было обнаружено образование пристеночного тромба в зоне анастомозов. Другая половина графтов не имела признаков тромбообразования на внутренней поверхности. Подобная картина наблюдалась также через 1 и 10 мес. после имплантации. Тромбообразование в части имплантированных PCL графтов может быть обусловлено несовпадением диаметра протеза и нативной аорты, которое приводит к нарушению гемодинамики в данной области.

Важными характеристиками заживления сосудистого графта являются образование внутренней эндотелиальной выстилки и инфильтрация стенки трансплантата клетками. Признаки эндотелизации наблюдались уже через 2 недели после имплантации, чему, вероятно, способствовала пористая морфология внутренней поверхности графта. Также через месяц имплантации на внутренней поверхности графтов определяли частичное формирование неоинтимы, которая представляла собой тонкую выстилку.

Высокопористая структура PCL графтов способствовала проникновению клеток в их стенки. Так, через 2 недели отмечали слабую клеточную инфильтрацию в стенке имплантированного графта, представленную преимущественно макрофагами и фибробластами. К 1-му мес. исследования клетки проникали на 2/3 толщины графта. Через 10 мес. имплантации клетки располагались по всей толщине графта и активно формировали внеклеточный матрикс, о чем свидетельствовали волокна коллагена в стенке протеза. На наружной поверхности имплантатов наблюдали реакцию на инородное тело с образованием гигантских многоядерных клеток, а также волокон соединительной ткани. К 10-му мес. данная реакция на инородное тело уменьшалась.

В проведенном исследовании низкая скорость деградации PCL и активный синтез фибробластами внеклеточного вещества в графтах способствовали сохранению

Таблица 2

### Сравнение механических свойств PCL графтов и нативной вены

Графт	Прочность, МПа	Относительное удлинение, %	$E_{mod}$ , МПа
PCL	3,72 (3,35–4,51)*	779,92 (743,35–802,31)*	4,025 (3,52–5,71)*
Нативная v. saphena	10,09 (8,05–12,13)	73,1 (62,8–81,8)	1,37 (0,89–1,75)

Примечание: \* $p < 0,05$  – относительно нативной V. saphena.

Таблица 3

### Комплаентность (С, процент на мм рт. ст. $\cdot 10^{-2}$ ) PCL графтов в сравнении с комплаентностью подвздошных артерий и вены человека, графтов Dacron и ePTFE

C	PCL	A. thoracica interna	V. saphena	Dacron	ePTFE
С при 30 мм рт.ст.	6,1 $\pm$ 5,2	18,3 $\pm$ 12,8	24,2 $\pm$ 13,1	1,9 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,5
С при 60 мм рт.ст.	4,7 $\pm$ 3,6	8,9 $\pm$ 7,3	3,4 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,4
С при 90 мм рт.ст.	2,8 $\pm$ 2,1	3,5 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 1,0	0,8 $\pm$ 0,2



целостности имплантата в условиях кровообращения на протяжении 10 мес.

## Выводы

Исследование PCL графтов в физиологических условиях путем имплантации в брюшную часть аорты крыс продемонстрировало их эндотелизацию и активную трансмуральную инфильтрацию клетками, синтезирующими внеклеточный матрикс. Данные процессы обеспечивали регенерацию тканей. Кроме того, сосудистые графты, изготовленные методом электроспиннинга, были способны выдерживать длительную механическую нагрузку, оказываемую током крови. Таким образом, PCL графты могут быть использованы в качестве основы для восстановления кровеносного сосуда *in situ*. Тем не менее, остается потребность в улучшении их проходимости, механических и вязкоэластических свойств.

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00050) и проведено в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

## Литература

1. Taggart D.P. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 2, No. 4. – P. 427–430.
2. Desai M., Seifalian A.M., Hamilton G. Role of prosthetic conduits in coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40, No. 2. – P. 394–398.
3. Roll S., Muller-Nordratern J., Keil T. et al Dacron vs. PTFE as bypass materials in peripheral vascular surgery – systematic review and meta-analysis // *BMC Surgery.* – 2008. – Vol. 8. – P. 22.
4. Chlupac J., Filova E., Bacakova L. Blood vessel replacement: 50 years of development and tissue engineering paradigms in vascular surgery // *Physiol. Res.* – 2009. – No. 58, Suppl. 2. – P. s119–s139.
5. Catto V., Fare S., Freddi G. et al. Vascular tissue engineering: recent advances in small diameter blood vessel regeneration // *ISRN Vascular Medicine.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–27.
6. Hirai J., Matsuda T. Self-organized, tubular hybrid vascular tissue composed of vascular cells and collagen for low pressure loaded venous system // *Cell Transplant.* – 1995. – Vol. 4, No. 6. – P. 597–608.
7. Pektok E., Nottelet B., Tille J. et al. Degradation and healing characteristics of small-diameter poly( $\epsilon$ -caprolactone) vascular grafts in the rat systemic arterial circulation // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, No. 24. – P. 2563–2570.
8. Iwasaki K., Kojima K., Kodama S. et al. Bioengineered three-layered robust and elastic artery using hemodynamically equivalent pulsatile bioreactor // *Circulation.* – 2008. – Vol. 118, No. 14, Suppl. – P. s52–s57.
9. Wu W., Allen R.A., Wang Y. et al. Fast-degrading elastomer enables rapid remodeling of a cell-free synthetic graft into a neoartery // *Nat. Med.* – 2012. – Vol. 18, No. 7. – P. 1148–1153.
10. Sevostyanova V.V., Elgudin Y.L., Glushkova T.V. et al. Use of polycaprolactone grafts for small-diameter blood vessels // *Angiol Sosud Khir.* – 2015. – No. 21. – P. 44–53.
11. Pham Q., Sharma U., Mikos A. Electrospinning of polymeric nanofibers for tissue engineering applications: A Review // *Tissue engineering.* – 2006. – Vol. 12, No. 5. – P. 1197–1211.
12. Sill T.J., von Recum H.A. Electrospinning: Applications in drug

delivery and tissue engineering // *Biomaterials.* – 2008. – Vol. 29, No. 13. – P. 1989–2006.

13. Heureux N.L., Paquet S., Labbe R. et al. A completely biological tissue-engineered human blood vessel // *FASEB J.* – 1998. – Vol. 12, No. 1. – P. 47–56.
14. Tai N.R., Salacinski H.J., Edwards A. et al. Compliance properties of conduits used in vascular reconstruction // *Br. J. Surg.* – 2000. – Vol. 87, No. 11. – P. 1516–1524.

Поступила 12.02.2016

## Сведения об авторах

**Севостьянова Виктория Владимировна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: sevostyanova.victoria@gmail.com.

**Мионов Андрей Владимирович**, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: a.mir.80@mail.ru.

**Глушкова Татьяна Владимировна**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6

E-mail: bio.tvg@mail.ru.

**Бураго Андрей Юрьевич**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: burago\_andrey@mail.ru.

**Матвеева Вера Геннадьевна**, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: matveeva\_vg@mail.ru.

**Антонова Лариса Валерьевна**, канд. мед. наук, заведующий лабораторией клеточных технологий НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: antonova.la@mail.ru.

**Кудрявцева Юлия Александровна**, докт. биол. наук, заведующий отделом экспериментальной и клинической кардиологии НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: yulia\_k1970@mail.ru.

**Сейфалиан Александр М.**, Ph.D., профессор нанотехнологии и регенеративной медицины, заведующий Division of Surgery & Interventional Science University College London, руководитель NanoRegMed Ltd.

Адрес: NW3 2QG, London, UK, UCL Centre for

Nanotechnology & Regenerative Medicine, 9th Floor,  
Royal Free Campus, Pond Street.

E-mail: seifalian.ucl@gmail.com.

**Барбараш Ольга Леонидовна**, докт. мед. наук, профессор, директор НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: barbol@kemcardio.ru.

**Барбараш Леонид Семенович**, докт. мед. наук, академик РАН, главный научный сотрудник НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: ls.barbarash@gmail.com.

# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 61:378.4 (571.16)

## ВЫПУСКНИК МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ИМПЕРАТОРСКОГО ТОМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В.А. ЛЯПУСТИН: ОСНОВНЫЕ ВЕХИ БИОГРАФИИ

С.А. Некрылов, А.Н. Кузьмин, С.Ф. Фоминых

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский государственный университет"  
E-mail: san\_hist@sibmail.com

## GRADUATE OF THE FACULTY OF MEDICINE OF IMPERIAL TOMSK UNIVERSITY V.A. LYAPUSTIN: KEY MILESTONES OF BIOGRAPHY

S.A. Nekrylov, A.N. Kuzmin, S.F. Fominykh

National Research Tomsk State University

На основе архивного материала и интернет-источников реконструирована биография врача, выпускника медицинского факультета 1894 г. Василия Алексеевича Ляпустина. Дан краткий обзор его лечебной, научной и общественной деятельности.

**Ключевые слова:** медицинский факультет Императорского Томского университета, выпускники, биография, В.А. Ляпустин.

On the basis of archival materials and Internet sources the authors reconstructed the biography of Vasily A. Lyapustin, the doctor and the graduate of the Faculty of Medicine in 1894. A brief review of his medical, scientific and social activities is given.

**Key words:** Medical faculty of the Tomsk Imperial University, graduates, biography, V.A. Lyapustin.



Рис. 1. Фото В.А. Ляпустина

Василий Алексеевич Ляпустин родился 28 февраля (12 марта) 1867 г. в селе Красноярском Камышловского уезда Пермской губернии (рис. 1). Его отец, Алексей Иванович, священник Введенской церкви села Воскресенское Екатеринбургского уезда Пермской губернии, был женат на Екатерине Яковлевне. В семье родилось шестеро детей.

По окончании Екатеринбургского духовного училища Василий Ляпустин с 1881 г. обучался в Пермской духовной семинарии. В это время он познакомился с уральским писателем Д.Н. Маминым-Сибиряком. Завершив учебу в семинарии (1887), Ляпустин полтора года преподавал Закон Божий в начальном народном училище села Булзинское Екатеринбургского уезда в 98 верстах от Екатеринбурга. "Исполнял обязанность с усердием и пример-

но", – как отзывался о нем инспектор народных училищ Оренбургского учебного округа [1, л. 7]. В свидетельстве, выданном ему уездным исправником, отмечалось, что Василий Ляпустин "по собранным сведениям ... поведения хорошего и в политическом отношении благонадежный" [1, л. 8].

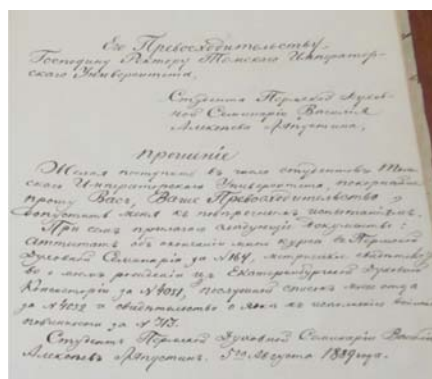


Рис. 2. Заявление В.А. Ляпустина ректору Томского Императорского университета



Рис. 3. Фото профессора П.М. Альбицкого



Рис. 4. Фото профессора М.Г. Курлова



Рис. 5. Фото профессора Э.Г. Салищева

В 1889 г. он поступил на первый курс медицинского факультета Императорского Томского университета (рис. 2).

Это был второй набор. Среди тех, кто с ним одновременно учился, были будущие профессора Н.В. Вершинин, Н.С. Спасский и первый врач-казах А.Д. Айтбакин [2, с. 171]. Среди его учителей были профессора А.И. Судаков, П.М. Альбицкий (рис. 3), Н.М. Малиев, М.Г. Курлов (рис. 4), Е.С. Образцов, М.Ф. Попов, Н.А. Рогович, Э.Г. Салищев (рис. 5) и др. [3].

Из общего числа тогдашних студентов 70–82% были мало или совсем не обеспечены. К числу их относился и В.А. Ляпустин. В журнале заседаний правления ИТУ за 1892 г. есть запись о том, что он просил правление выдать ему ссуду в 50 руб. [4, л. 24]. В январе 1893 г. ему была назначена стипендия Степного генерал-губернатора Колпаковского в размере 142 руб. 50 коп. в год [1, л. 25]. Обучаясь на 3-м курсе, В.А. Ляпустин попросил правление поселить его в общежитии без платы за проживание [4, л. 10 об.].

Его поселили в комнате на втором этаже вместе со студентом-первокурсником Валерием Васильевым. При общежитии или Доме студентов, как его называли (рис. 6), имелись столовая и библиотека. В апреле 1893 г. В.А. Ляпустин попросил отпуск в Пермскую губернию “ввиду ожидаемой холерной эпидемии” [1, л. 27].

Осенью 1894 г. он держал экзамен на звание лекаря в медицинской испытательной комиссии при Императорском Томском университете. После окончания университета он возвратился на Урал. В 1896–1899 гг. В.А. Ляпустин работал земским врачом в Ирбитском и Верхотурском уездах Пермской губернии. В 1900–1901 гг. он стажировался в Сорбонне (Париж) в клинике известного хирурга Тюфье, а для поездки за границу был использован капитал его жены Л.К. Мичуриной [5].



Рис. 6. Дом общежития студентов, 1892

Вернувшись в Россию, В.А. Ляпустин продолжил работу земским врачом в том же Верхотурском уезде. В 1902 г. он переехал в Челябинск, где стал главным врачом городской больницы, которая при нем заметно расширилась. Во время русско-японской войны (1904–1905) при больнице были открыты курсы сестер милосердия. Однако в 1906 г. после конфликта с городским головой А.Ф. Бейвелем В.А. Ляпустин был уволен. В 1907 г. он уехал в Саратов, где устроился в хирургическое отделение Александровской губернской земской больницы. В 1909–1916 гг. он служил в железнодорожной больнице в Козлове Тамбовской губернии. Будучи врачом-хирургом, В.А. Ляпустин на станции Астапово Рязанско-Уральской железной дороги в ноябре 1910 г. провел последние дни у изголовья умирающего великого русского писателя Льва Николаевича Толстого (рис. 7) и оставил об этом свои воспоминания под названием “Памятные дни в Астапово” [6].

В 1916 г. В.А. Ляпустин возвратился на Урал и стал служить врачом в госпитале Пермских пушечных заводов в Мотовилихе. В годы Гражданской войны он оказался в Сибири и служил военным врачом в Барнауле и Новониколаевске, а в 1920 г. вновь вернулся на Урал, на этот раз в Нижний Тагил [7].

В 1921 г. В.А. Ляпустин руководил проведением капитального ремонта здания бывшего Демидовского заводского госпиталя (больницы) в Нижнем Тагиле. Больница стала называться 2-й Советской. При ней открылись отделения хирургическое, терапевтическое, акушерское – всего на 120 коек. В 1923 г. здесь же появились центральная амбулатория, лаборатория. В это же время он выступал с докладами о борьбе с холерой и голодом на съездах врачей. Будучи членом Уральского общества любителей естествознания, он стал учредителем и первым членом Тагильского общества изучения местного края (1924). До конца жизни Ляпустин являлся почетным членом этого общества. В 1925 г. он переехал в Свердловск, где по его инициативе был открыт окружной кабинет профессиональных заболеваний. В.А. Ляпустин редактировал сборник научных трудов, издававшийся этим кабинетом [8].

Он был одним из организаторов 1-го съезда врачей Урала (1927) и возглавлял его оргкомитет. В.А. Ляпустин стал основателем Института профессиональных заболеваний (ныне Екатеринбургский медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих про-



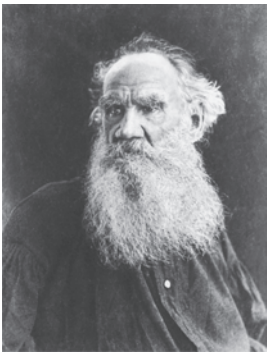


Рис. 7. Фото Л.Н. Толстого, 1900-е

мышленных предприятий) и вплоть до 1932 г. являлся его директором. Одновременно он принимал участие в работе научной ассоциации врачей, Совета промышленности ВСНХ. Большое внимание В.А. Ляпустин уделял профилактике зубных заболеваний и возглавлял Уральскую зубную комиссию на Урале [9].

В 1935 г. под его редакцией вышел сборник «Эпидемический зуб на Урале. Труды и материалы Зубной комиссии 1932–1934 гг.». Первым в стране В.А. Ляпустин начал проводить йодную профилактику зоба (тиреотоксикоза), занимался решением проблемы медикаментозного лечения больных. В 1935 г. он основал Институт экспериментальной медицины, где работал до конца жизни. В 1937 г. ВАК ВКВШ присудил ему ученую степень кандидата медицинских наук по совокупности научных работ без защиты диссертаций. В.А. Ляпустин умер во время Великой Отечественной войны (1 августа 1942 г.) и был похоронен на Ивановском кладбище Свердловска (ныне Екатеринбург).

## Литература

1. Государственный архив Томской области (ГАТО). – Ф. 102 (Томский государственный университет). – Оп. 2. – Д.2752 (Личное дело В.А. Ляпустина).
2. Краткий исторический очерк Томского университета за первые 25 лет его существования (1888–1913 гг.). – Томск : Типо-литография Сибирск. Т-ва Печатн. дела, 1917. – 544 с.
3. Профессора Томского университета: биографический словарь. Вып. 1. / С.Ф. Фоминых, С.А. Некрылов, Л.Л. Берцун и др.; отв. ред. С.Ф. Фоминых. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1996. – 285 с.
4. ГАТО – Ф. 102. – Оп. 1. – Д. 55 (Журналы заседаний правления Императорского Томского университета).
5. Уральский врач у постели Толстого [Электронный ресурс].

– URL: <http://kam-news.ru/uralskij-vrach-u-posteli-lva-tolstogo.html> (дата обращения 15.03.2015).

6. Последний приют Льва Толстого [Электронный ресурс]. – URL: <http://mediazavod.ru/articles/daily/obshchestvo/4544/> (дата обращения 14.02.2015).
7. Энциклопедия Челябинской области. Ляпустин Василий Алексеевич [Электронный ресурс]. – URL: <http://chelportal.ru/?site=encyclopedia&t=Ljapustin&id=7767> (дата обращения 02.02.2015).
8. У.О.Л.Е. к Т.О.И.М.К.: немного об истории Тагильского краеведения. [Электронный ресурс] – URL: <https://vsenovostint.ru/2015/06/23/ot-u-o-l-e-k-t-o-i-m-k> (дата обращения 01.03.2015).
9. Историческая+справка+фонда+p-15d [Электронный ресурс] – URL: <http://www.uzluga.ru/potr//main.html> (дата обращения 03.03.2015).

Поступила 15.03.2016

## Сведения об авторах

**Некрылов Сергей Александрович**, докт. истор. наук, профессор кафедры современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: san\_hist@sibmail.com.

**Кузьмин Андрей Николаевич**, аспирант кафедры современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: kyzmin2008andrey@mail.ru.

**Фоминых Сергей Федорович**, докт. истор. наук, профессор, заведующий кафедрой современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: sergei.fominyh1940@mail.ru.

# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

## Авторские права и ответственность

Настоящие Правила разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации.

Автор(ы), направляя статью в редакцию, поручает редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в электронном виде и в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Авторами.

## Условия публикации статьи

1. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях договор расторгается и статья снимается с публикации (все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»). Соблюдение норм научной этики является обязательным требованием для всех авторов.
2. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы; соответствовать правилам оформления.
3. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется электронная версия материалов и 1 экземпляр статьи в машинописном виде. Текст должен быть вычитан и подписан автором, который несет ответственность за научно-теоретический уровень публикуемого материала.
4. Прием статей в очередной номер журнала заканчивается за 1,5 месяца до его выхода.

## Технические требования к оформлению статьи

### 1. Текст

- Статья должна быть набрана в формате doc или rtf и представлена в редакцию в виде файла, а также в печатном виде.
- Название файла (папки) должно содержать Ф.И.О. автора и название статьи.
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 10–12 страниц, заметок из практики – 4–5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц, формата А4, включая иллюстрации. Нумерация страниц обязательна.
- Текст должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт – «Times New Roman», размер шрифта – 14, цвет-авто

(черный), масштаб – 100%, смещение и кернинг отсутствуют, анимация не используется.

- Параметры страницы: все поля – по 2 см со всех сторон, выравнивание по ширине страницы.
- При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения (аббревиатуры) допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.
- Структура статьи: 1) УДК; 2) название (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилия автора (авторов); 4) место работы автора (авторов) с указанием города. Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке. Далее через 2 межстрочных интервала излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) и ключевые слова (не более 10–12 слов или словосочетаний) на русском языке. Ниже (через 2 межстрочных интервала) приводятся резюме и ключевые слова на английском языке. Далее через 2 интервала печатается основной текст статьи в соответствии с общепринятой структурой для публикаций данного направления.
- Для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материал и методы, Результаты и обсуждение, Заключение, Выводы, Литература. Каждый элемент статьи должен быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. В разделе “Материал и методы” обязательно указание на неукоснительное соблюдение международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных в процессе выполнения научной работы, а также наличие заполненного информированного согласия у всех пациентов, включенных в клинические исследования. В конце статьи в обязательном порядке размещается информация о наличии/отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и/или написании статьи. Если конфликта интересов нет, то следует указать: “Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов”.

### 2. Иллюстрации

- При наличии в статье таблиц, рисунков и формул в тексте должны содержаться ссылки на их нумерацию в круглых скобках.
- Таблицы должны иметь заголовки, расположенные над верхней границей, а каждый рисунок – подпись, ука-

зание авторства или источник заимствования.

- Таблиц должно быть не более 3–4. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и “шапку” таблицы. Каждая таблица печатается с номером и названием, которые выравниваются по левому краю.
- Все графические изображения (рисунки, графики, схемы, фотографии) именуется как рисунки и имеют сквозную нумерацию.
- Рисунки размещаются в рамках рабочего поля непосредственно в тексте статьи. Кроме того, рисунки, изготовленные в любом графическом редакторе, присылаются отдельным файлом в одном из графических форматов: GIF, JPEG, BMP, TIFF.
- Иллюстрации к статье должны быть даны с разрешением 300 dpi или 2000 x 3000 пикселей.
- Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь последовательную нумерацию и подрисуючную подпись.
- Таблицы и схемы должны быть хорошо читаемы. Максимальный размер рисунка, таблицы или схемы 170 x 240 мм.

### 3. Ссылки

- Подстраничные примечания не допускаются.
- Ссылки в тексте на цитируемую литературу даются в квадратных скобках. В конце статьи приводится библиографический список, оформленный по ГОСТу 7.0.5.2008 (<http://protect.gost.ru/>), сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3] в соответствии с нумерацией в списке литературы. Рекомендуется цитировать в оригинальных статьях не более 15, а в обзорах – 60 источников.

Примеры оформления литературы:

*Статьи:*

Идов Э.М., Белов В.А., Кальной П.С. Современное состояние проблемы реконструктивных операций на митральном клапане у пациентов с патологией соединительной ткани (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 1. – С. 28–31.

Ahmad R.M., Gilinov A.M., Mc Carthy P.M. et al. Annular geometry and motion in human ischemic mitral regurgitation. Novel assessment with three-dimensional echocardiography and computer reconstruction // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78. – No 6. – P. 2063–2068.  
*Монографии:*

Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.

Jenkins C.D. Psychosocial and behavioral factors. – Philadelphia: Saunders, 1983. – 87 p.

*Материалы конференций:*

Шмелева В.М., Гуржий А.А., Рыбакова Л.П. Оксидантный “стресс – основа эндотелиальной дисфункции при гипергомоцистеинемии // Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирур-

гии: сб. матер. III Всерос. науч. конф. – М., 2007. – С. 262–263.

*Авторефераты диссертаций:*

Шахнович П.Г. Связь маркеров внутриклеточных инфекций с функцией эндотелия и факторами сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 23 с.

*Электронный ресурс:*

Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age Standardization Of Rates: A New Who Standard [Electronic resource] // GPE Discussion Paper Series. – URL: <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (дата обращения 09.06.2013).

### 4. Сведения об авторах (на русском и английском языках)

- Фамилия, имя, отчество.
- Ученая степень.
- Ученое звание.
- Место учебы, работы (полностью).
- Должность.
- Полный почтовый служебный адрес и E-mail.
- Номер служебного телефона (не публикуется).
- E-mail.

Отдельно указываются контакты автора, с которым редакция будет вести переписку: фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон (желательно сотовый), адрес электронной почты.

Последняя страница машинописного экземпляра статьи собственноручно подписывается всеми авторами. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание и перевод своей статьи редакции; подтверждает, что материал не публиковался в других изданиях; а также гарантирует соблюдение международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных, которые были включены в исследование.

### Порядок представления и рецензирования рукописей

1. К рассмотрению принимаются статьи, оформленные в строгом соответствии с установленными правилами подачи материалов для публикации.
2. Авторы в течение 7 дней получают уведомление о получении статьи. В случае невыполнения требований статья может быть возвращена на доработку.
3. Редакционная коллегия и редакция обеспечивают рецензирование всех материалов, поступающих в “портфель” журнала, с целью их экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.
4. Редколлегия оставляет за собой право отклонить статью или вернуть её на доработку. Если статья не удовлетворяет требованиям (по тематике, научному уровню, новизне, глубине исследования, а также формальной стороне), автору направляется мотивирован-

- ный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.
5. Автору отправляется уведомление как в случае положительной, так и в случае отрицательной рецензии.
  6. Доработанный вариант статьи направляется рецензенту на повторное рецензирование.
  7. Редколлегия оставляет за собой право производить редакционные изменения, не искажающие основное содержание статьи.
  8. Взгляды автора и редколлегии могут не совпадать, в этом случае может быть сделано подстрочное примечание к статье.
  9. Оплата рецензий производится исходя из объема рукописей.
  10. Статьи печатаются в порядке очередности их поступления в редакцию. Если статья направляется автору на доработку, то датой поступления статьи считается дата возвращения доработанной статьи.
  11. В одном номере журнала не может быть опубликовано более двух статей одного автора.
  12. Рецензии хранятся в архиве редакции в течение 5 лет, вместе с оригиналами статей.
  13. Рукописи статей и магнитные носители авторам не возвращаются.
  14. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.
  15. Публикация статей осуществляется в соответствии с заключенными с авторами договорами.

#### **Авторская этика**

1. Отделять оригинальные данные и гипотезы от данных и гипотез других авторов, а также ваших собственных ранее опубликованных данных. Пользоваться ссылками. При свободном цитировании и пересказе своими словами ссылаться на источник. При дослов-

ном цитировании текста заключать его в кавычки, иначе он будет расцениваться как плагиат.

2. Редакция оставляет за собой право отказать в публикации статьи, если в ней превышен допустимый порог цитирования (в том числе и самоцитирования) – свыше 20% от общего объема материала, а также при нарушении авторских прав других авторов.

#### **Условия публикации статей в Сибирском медицинском журнале**

Публикации в журнале со 2-го полугодия 2010 г. платные, стоимость одной страницы рукописи статьи – 200 рублей. В случае положительного решения о принятии статьи в печать автору высылается квитанция на оплату. При поступлении денег статья включается в ближайший номер журнала. Бесплатно публикуются только статьи аспирантов, если автор один, и им предоставлена справка с места учебы. Взнос за публикацию статьи перечисляется на счет НИИ кардиологии.

При оплате указываются Ф.И.О., цель платежа.

Платежные реквизиты НИИ кардиологии  
ИНН/КПП 7021000660/701701001  
УФК по Томской области (НИИ кардиологии л/с  
20656X91500)  
Р/счет 40501810500002000002 в ГРКЦ ГУ Банка России  
по ТО г. Томск  
БИК 046902001  
ОКПО 04766207  
ОКОНХ 95110  
ОКТМО 69701000  
КБК 000 0 00 00000 00 0000 180 (целевой взнос для публикации статьи в Сибирском медицинском журнале)

#### **СТАТЬИ АСПИРАНТОВ ПУБЛИКУЮТСЯ БЕСПЛАТНО**





ДОСТАВЛЯЕМАЯ  
ЭНЕРГИЯ ЗАРЯДА –  
**40 ДЖОУЛЕЙ**

АНТИТАХИКАРДИТИЧЕСКАЯ  
СТИМУЛЯЦИЯ  
**ДО И ВО ВРЕМЯ**  
ЗАРЯДА

МОНИТОРИНГ  
НАКОПЛЕНИЯ  
**ЖИДКОСТИ В ЛЕГКИХ**



Продукция для аритмологии  
**St. Jude Medical**

**ЗАО "ИМПЛАНТА"**

119002, Москва, Карманицкий пер., 9, Арбат Бизнес Центр, офис 701

Тел: +7 (495) 234 9119

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



ST. JUDE MEDICAL

# Therapy™ Cool Flex™ Управляемый орошаемый катетер

Лазерная обработка  
кончика катетера  
обеспечивает контроль  
силы давления на миокард  
и перераспределение  
потока орошения  
при выполнении абляции



ЗАО "ИМПЛАНТА"  
119002, Москва, Карманицкий пер., 9  
Арбат Бизнес Центр, офис 701  
Тел: +7 (495) 234 91 19  
[www.implanta.ru](http://www.implanta.ru)

Подписной индекс в каталоге Роспечать 20232  
Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны  
Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования

**Выпускающие редакторы:**

И.А. Трубачева  
О.М. Рудникович

**Номер готовили:**

Я.Д. Анфиногенова  
Н.Н. Исаева

**На первой странице обложки** помещен портрет выпускника Императорского Томского университета, врача Льва Николаевича Толстого, кандидата медицинских наук Василия Алексеевича Ляпустина (1867–1942)

При перепечатке материалов из Сибирского медицинского журнала ссылка на источник обязательна.  
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи, дискеты и CD.  
Ответственность за достоверность сведений в рекламе и объявлениях несет рекламодатель.

**Оригинал-макет выполнен Издательством “СТТ”**

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина 15<sup>Б</sup>-1  
Тел.: (3822) 421-455  
E-mail: stt@sttonline.com

Формат 60x90/8. Тираж 500 экз.  
Отпечатано с электронного файла.

Бумага Select. Гарнитура GaramondNarrowC.  
**Отпечатано:** Издательство “СТТ” и полиграфические партнеры,  
г. Томск, 634028, пр. Ленина 15<sup>Б</sup>-1. Заказ № 601.