

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 32

1'2017

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

«Научно-исследовательский институт кардиологии» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

**Заместители главного редактора –
Ю.Б. Лишманов, чл.-корр. РАН
С.В. Попов, академик 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.
И.А. Трубачева, д.м.н.
В.В. Удут, профессор

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.И. Афтanas (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 Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.

Входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2015 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Дата выхода в свет 15.05.2017 г.

Цена – свободная.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ

Тел./факс (3822) 55-84-10, E-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Электронная версия и архив журнала доступны по адресу:

http://sttonline.com/smj_o.html

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. 32

1'2017

FOUNDER AND PUBLISHER:

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research
Medical Center, Russian Academy of Sciences*

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, academician 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.
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 Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor). PI №F577-42013, 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 2015) for publication of investigations' results.

Date of publication 15.05.5017.
The price is free.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC
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://sttonline.com/smj_o.html

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

	От редакции 7	Editorial
	ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ	EDITORIAL
	Карпов Р.С. 8	Karpov R.S.
Академик Викентий Викентьевич Пекарский – выдающийся хирург, ученый-новатор и талантливый педагог		Professor Vikenty V. Pekarsky: an outstanding surgeon, scientist-innovator, and talented teacher
	КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	CLINICAL INVESTIGATIONS
Унашева А.И., Павлюкова Е.Н., Колосова М.В. 14	Unasheva A.I., Pavlyukova E.N., Kolosova M.V.	
Типы скручивания левого желудочка у здоровых детей и подростков		Types of left ventricular twist in healthy children and adolescents
Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф. 19	Zyubanova I.V., Mordovin V.F.	
Изменение концентраций ренина и альдостерона в зависимости от динамики артериального давления в отдаленные сроки после ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией		Renin and aldosterone concentrations change depending on the arterial blood pressure long-term after renal denervation in patients with resistant hypertension
Саркисова О.Л., Реброва Н.В., Рипп Т.М., Богомолова И.И., Анисимова Е.А., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. 23	Sarkisova O.L., Rebrova N.V., Ripp T.M., Bogomolova I.I., Anisimova E.A., Mordovin V.F., Karpov R.S.	
Влияние терапии лизиноприлом на суточный профиль артериального давления и цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом		Effect of lisinopril on blood pressure and cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis
Шрамко В.С. 28	Shramko V.S.	
Изменение баланса жирных кислот у пациентов с коронарным атеросклерозом		The change in the balance of fatty acids in patients with coronary atherosclerosis
Керчева М.А., Рябова Т.Р., Гусакова А.М. 31	Kercheva M.A., Ryabova T.R., Gusakova A.M.	
Неблагоприятное ремоделирование левого желудочка и сывороточный уровень матричных металлопротеиназ, маркеров миокардиальной дисфункции и субклинического воспаления у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST		Adverse left ventricular remodeling and the serum levels of matrix metalloproteinases, biomarkers of myocardium dysfunction and inflammation in patients with acute primary anterior STEMI
Александренко В.А., Муслимова Э.Ф., Кужелева Е.А., Афанасьев С.А., Гарганеева А.А. 36	Aleksandrenko V.A., Muslimova E.F., Kuzheleva E.A., Afanasiev S.A., Garganeeva A.A.	
Прогностическая роль полиморфизмов I/D гена ACE и T1565C гена ITGB3 в развитии осложнений острого инфаркта миокарда		Prognostic role of the ACE I/D polymorphism and of the ITGB3 T1565C polymorphism in the development of complications of acute myocardial infarction

- Гомбоева С.Б., Рябов В.В., Шелковникова Т.А., Усов В.Ю., Баев А.Е.**
 Возможности магнитно-резонансной томографии сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома у пациентов с необструктивным атеросклерозом коронарных артерий
- Кручинкина Е.В., Рябова Т.Р., Роговская Ю.В., Баталов Р.Е., Рябов В.В.**
 Встречаемость и профиль кардиотропных вирусных агентов в миокарде у больных декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией ишемического генеза
- Арчаков Е.А., Баталов Р.Е., Попов С.В., Муслимова Э.Ф., Сморгон А.В., Афанасьев С.А.**
 Роль полиморфизма гена кальсеквестрина в развитии фибрилляции предсердий и синдрома слабости синусового узла
- Богданов Ю.И., Вечерский Ю.Ю., Баталов Р.Е., Затолокин В.В., Попов С.В.**
 Отдаленные результаты комбинированного этапного подхода в лечении больных с фибрилляцией предсердий и коронарным шунтированием
- Силиванова И.Х., Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н.**
 Особенности течения тромбоэмболии легочной артерии при фибрилляции предсердий
- Горлова А.А.**
 Метаболические нарушения у пациентов с артериальными тромбоэмболиями большого круга кровообращения
- Колмыкова Ю.А., Коваленко А.В., Сумин А.Н.**
 Факторы, ассоциированные с патологическим лодыжечно-плечевым индексом, у больных с ишемическим инсультом
- Отт М.В., Сумин А.Н., Коваленко А.В.**
 Пограничные значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у больных с острым нарушением мозгового кровообращения: клиническое значение
- Ибрагимова М.Р., Багишева Н.В., Ибрагимова А.Р.**
 Сердечно-легочная коморбидность, влияние сердечно-сосудистых заболеваний на течение хронической обструктивной болезни легких и впервые выявленный туберкулез
- Казанцев А.Н.**
 Персонализированный выбор оптимальной стратегии хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и брахиоцефальных артерий
- 39 **Gomboeva S.B., Ryabov V.V., Shelkovnikova T.A., Ussov W.Yu., Baev A.E.**
 Capabilities of cardiac magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of acute coronary syndrome in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis
- 46 **Kruchinkina E.V., Ryabova T.R., Rogovskaya Yu.V., Batalov R.E., Ryabov V.V.**
 The incidence and profile of cardiotropic viral antigens in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure with systolic dysfunction of ischemic origin
- 50 **Archakov E.A., Batalov R.E., Popov S.V., Muslimova E.F., Smorgon A.V., Afanasiev S.A.**
 The role of polymorphism in the calsequestrin gene in the development of atrial fibrillation and sick sinus syndrome
- 54 **Bogdanov Y.I., Vechersky Yu.Yu., Batalov R.E., Zatolokin V.V., Popov S.V.**
 Long-term results of combined stepwise approach in treatment of patients with atrial fibrillation and coronary artery bypass grafting
- 57 **Silivanova I.H., Vasil'tseva O.Ya., Vorozhtsova I.N.**
 Peculiarities of pulmonary thromboembolism in atrial fibrillation
- 60 **Gorlova A.A.**
 Metabolic disorders in patients with arterial thromboembolism
- 63 **Kolmykova J.A., Kovalenko A.V., Sumin A.N.**
 Factors associated with abnormal ankle-brachial index in patients with ischemic stroke
- 67 **Ott M.V., Sumin A.N., Kovalenko A.V.**
 Borderline values of cardio-ankle vascular index in patients with acute stroke: clinical significance
- 70 **Ibragimova M.R., Bagisheva N.V., Ibragimova A.R.**
 Cardiopulmonary comorbidity: effects of cardiovascular diseases on the course of chronic obstructive pulmonary disease and newly diagnosed tuberculosis
- 74 **Kazantsev A.N.**
 Personalized choice of optimal strategy in surgical treatment of patients with combined coronary artery disease and brachiocephalic artery disease

- Связов Е.А.** 78 **Svyazov E.A.**
Сравнительный анализ отдаленных результатов коррекции частичного аномального дренажа правых верхних легочных вен в верхнюю полую вену
Correction of partial anomalous right upper pulmonary veins connection to the superior vena cava: comparative analysis of long-term results
- В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ** **HELP TO PHYSICIAN**
- Дамрина Е.В., Илов Н.Н.** 84 **Damrina E.V., Ilov N.N.**
Амбулаторное ведение больных с ИКД; тестирование в клинике или удаленный мониторинг?
Follow-up of patients with ICD: in-clinic interrogating or remote monitoring?
- Березняк Ю.С., Селезнев С.Б.** 87 **Bereznyak J.S., Seleznev S.B.**
Клинико-психологические особенности больных ишемической болезнью сердца
Clinical and psychological features of patients with coronary heart disease
- ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ** **LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH**
- Беляева С.А., Гутор С.С.** 92 **Belyaeva S.A., Gutor S.S.**
Оценка информативности биопсии миокарда по аутопсии тех же отделов сердца у больных ишемической кардиомиопатией
Assessment of informative value of myocardial biopsy based on autopsy data from the same cardiac compartments in patients with ischemic cardiomyopathy
- Кривкина Е.О., Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Великанова Е.А., Миронов А.В.** 96 **Krivkina E.O., Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Velikanova E.A., Mironov A.V.**
Биофункционализация RGD-пептидами и сосудистым эндотелиальным фактором роста – эффективный способ ранней эндотелизации биодеградируемых сосудистых графтов малого диаметра
Biofunctionalization with RGD peptides and vascular endothelial growth factor enhances endothelialization of biodegradable small-diameter vascular grafts
- Мухомедзянов А.В.** 101 **Mukhomedzyanov A.V.**
Участие эндогенных агонистов опиоидных рецепторов в повышении устойчивости сердца к повреждающему действию реперфузии
Involvement of endogenous opioid receptor agonists in increasing cardiac resistance to the damaging effects of reperfusion
- Стельмашенко А.И., Борисова Л.В., Гутор С.С., Суходоло И.В.** 104 **Stelmashenko A.I., Borisova L.V., Gutor S.S., Suhodolo I.V.**
Оценка энергетического обмена жизнеспособного миокарда у больных ишемической кардиомиопатией
Evaluation of energy metabolism of viable myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy
- Таркова А.Р., Чернявский А.М., Морозов С.В., Григорьев И.А., Ткачева Н.И., Родионов В.И.** 108 **Tarkova A.R., Chernyavskiy A.M., Morozov S.V., Grigor'ev I.A., Tkacheva N.I., Rodionov V.I.**
Оценка эффективности действия нового местного гемостатического ванкомицин-содержащего средства на основе окисленной целлюлозы в эксперименте
Efficacy evaluation of new local hemostatic vancomycin-containing agent based on oxidized cellulose in an experiment
- Шишкова Д.К., Кудрявцева Ю.А., Насонова М.В., Ходыревская Ю.И., Бурков Н.Н.** 111 **Shishkova D.K., Kudryavtseva Yu.A., Nasonova M.V., Khodyrevskaya Yu.I., Burkov N.N.**
Экспериментальное исследование биосовместимости противоспаечных мембран при околосердечной имплантации
Biocompatibility testing of natural and synthetic pericardial adhesion barriers

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**

**Тонкошкурова А.В., Смирнова И.Н.,
Воробьев В.А., Семенова Ю.В.** 116
Компоненты сердечно-сосудистого здоровья
и их динамика у работников крупного
промышленного предприятия

**SOCIAL MEDICINE
AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING**

**Tonkoshkurova A.V., Smirnova I.N., Vorobyov V.A.,
Semenova J.V.**
Components of the cardiovascular health
and their dynamics of large
industrial enterprises

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Карпов Р.С., Некрылов С.А., Попов С.В. 121
Студенческие годы академика Викентия
Викентьевича Пекарского

HISTORY OF MEDICINE

Karpov R.S., Nekrylov S.A., Popov S.V.
Student years of academician
Vikenty V. Pekarsky

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 124

INFORMATION FOR AUTHORS



ОТ РЕДАКЦИИ

Глубокоуважаемые читатели!

Сегодня мы представляем вашему вниманию первый номер «Сибирского медицинского журнала» за 2017 год. Этот выпуск приурочен к Всероссийской мемориальной конференции памяти академика В.В. Пекарского, проведенной совместно с XVII Ежегодным научно-практическим семинаром молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» и Конкурсом молодых ученых. Мы задумывали номер как некую передачу научной эстафеты от опытных исследователей, имеющих колоссальный авторитет в научном мире, молодым ученым, делающим первые шаги на научном поприще. Открывает номер очень неформальная и теплая историческая статья об основателе школы сердечно-сосудистой хирургии и интервенционной аритмологии г. Томска академике Викентии Викентьевиче Пекарском, написанная его соратником и другом научным руководителем НИИ кардиологии Томского НИМЦ академиком РАН Р.С. Карповым. Основу номера составляют публика-

ции, первыми авторами которых являются молодые ученые в возрасте до 35 лет без научной степени, принявшие участие в конкурсе. Эти публикации были признаны лучшими и отобраны из числа 32 работ, поданных на конкурс, существенно доработаны, порой переосмыслены благодаря опытным экспертам, в числе которых были академики РАН и доктора наук.

Недавно ровесник молодых ребят, чьи статьи мы публикуем, сказал: «Те, у кого нет корней, не летают. Их носит ветром». Нам очень хотелось бы, чтобы наши ученики знали свои истоки и понимали, что лежит в основе современной науки. Но мы очень надеемся, что ученики превзойдут учителей, ибо только в этом случае возможен прогресс.

Успешным ли получился экспериментальный номер, судить вам, читателям журнала. Нам хочется верить, что он получился!

*Искренне ваша,
научный редактор выпуска,
заместитель директора
по научной работе
НИИ кардиологии,
д.м.н. АА. Боценко*

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК 616.21(092)

АКАДЕМИК ВИКЕНТИЙ ВИКЕНТЬЕВИЧ ПЕКАРСКИЙ – ВЫДАЮЩИЙСЯ ХИРУРГ, УЧЕНЫЙ-НОВАТОР И ТАЛАНТЛИВЫЙ ПЕДАГОГ

Р.С. Карпов^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru

PROFESSOR VIKENTY V. PEKARSKY: AN OUTSTANDING SURGEON, SCIENTIST-INNOVATOR, AND TALENTED TEACHER

R.S. Karpov^{1,2}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

²Siberian State Medical University, Tomsk

В статье представлены личные воспоминания, краткая биография и основные вехи творческого пути в медицине академика Викентия Пекарского – выдающегося современника, блестящего хирурга, ученого-новатора и талантливого педагога. Дана краткая характеристика его научного наследия, отражен вклад в развитие отечественной кардиохирургии и интервенционной аритмологии. Показаны отдельные аспекты его новаторской, учебной, лечебной и общественной деятельности.

Ключевые слова: академик В.В. Пекарский, история медицины, отечественная кардиохирургия, интервенционная аритмология, Томский НИИ кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет, научное наследие, научная школа.

The article features personal memories, brief biography, and main landmarks of the creative path in medicine of Professor Vikenty V. Pekarsky, MD, PhD, Member of the Academy of Medical Sciences, an outstanding contemporary, brilliant surgeon, scientist-innovator, and talented teacher. Brief characteristics of his scientific legacy are given. His contribution in the development of national cardiac surgery and interventional arrhythmology is reported. The aspects of his innovative, teaching, clinical, and public activities are presented.

Key words: Vikenty V. Pekarsky, history of medicine, national cardiac surgery, interventional arrhythmology, Tomsk Cardiology Research Institute, Siberian State Medical University, scientific legacy, scientific school.

2 февраля 2017 г. исполнилось бы 80 лет В.В. Пекарскому – нашему выдающемуся современнику, блестящему хирургу, ученому-новатору и талантливому педагогу. Викентий Викентьевич родился в семье известного капитана речного флота Викентия Даниловича Пекарского и замечательного врача – акушера-гинеколога, сельского врача широкого профиля Марианны Георгиевны Кавецкой. Он мог бы стать капитаном, ибо вместе с отцом он ежегодно бороздил Обские просторы, работал матросом.

Большинство его школьных друзей стали речниками. Природа наделила его многими отцовскими качествами – высокий, физически сильный, выносливый, решительный, смелый, лидер в любой ситуации, но ведь все это так важно и для профессии врача-хирурга, которой он посвятил всю свою короткую, но очень яркую и высокополезную жизнь. Любовь к медицине ему привила Марианна Георгиевна, поэтому неслучайно при выборе профессии он отдал предпочтение учебе в Томском меди-



Рис. 1. В.В. Пекарский

динском институте [1]. Она часто брала сына на срочные вызовы в больницу, а став студентом, он нередко принимал участие в операциях. Мы учились с ним в одной студенческой группе. Однажды, когда мы были на IV курсе, мне пришлось быть свидетелем самостоятельной аппендэктомии, которую выполнил Викентий Пекарский, конечно же, под строгим контролем Марианны Георгиевны. И уже с первого курса было очевидно, что Викентий – будущий хирург. На II курсе он начал посещать дежурства по скорой помощи в клинике на кафедре пропедевтической хирургии, которой заведовал известный томский хирург профессор Сергей Петрович Ходкевич. Несомненно, большое влияние на формирование его как врача, хирурга и анестезиолога оказал доцент Николай Николаевич Паршин, основоположник современной анестезиологии в Томске. Начиная с III курса, Викентий Викентьевич активно занимался научными исследованиями в студенческом кружке кафедры пропедевтической хирургии. С помощью инженеров томских заводов он изготовил наркозный аппарат, освоил интратрахеальный наркоз, сначала в экспериментах на собаках, а на VI курсе он уже самостоятельно давал наркоз на сложных операциях известного томского хирурга-онколога А.Р. Генке.

Уже на первых курсах института он мечтал стать кардиохирургом, на циферблате его ручных часов было нарисовано сердце. В летние каникулы, начиная с III курса, Викентий ездил в Киев и работал в клиниках знаменитого кардиохирурга Н.М. Амосова, ассистировал великому хирургу. Всего этого он добивался самостоятельно, без рекомендаций и протекции. И при этом активно занимался спортом – был чемпионом ДСО “Медик” по метанию молота.

Как-то на первых курсах института он сказал: “Всю жизнь буду заниматься спортом и хирургией”. Жизнь внесла свои коррективы, но хирургии он остался фанатично предан до конца.

Викентий Викентьевич часто бывал в нашей семье, мы

вместе готовились к экзаменам, всегда с большим вниманием слушали Сергея Петровича Карпова. Осталось две фотографии того времени. На одной из них он – за рабочим столом Сергея Петровича, а на второй – весь поглощен рассказом Сергея Петровича о его длительной командировке с академиком В.Д. Тимаковым в США и Францию.

Большое значение в формировании Викентия Викентьевича как торакального хирурга имела работа в хирургическом отделении Томского городского противотуберкулезного диспансера под руководством замечательного фтизиохирурга Э.Ф. Фишера. Он много оперировал, давал наркозы. Но при этом не разрывал связь с кафедрой пропедевтической хирургии, где в то время были уникальные условия для экс-

периментальной хирургии – на 3-м этаже располагалось хирургическое отделение, а двумя этажами ниже в полуподвале – экспериментальная лаборатория и учебные комнаты.

В этот период его увлекала важнейшая проблема – кровопотери во время операции. Он глубоко изучил данную проблему и предложил метод определения операционной кровопотери, основанный на измерении электропроводности. Совместно с инженерами И.Г. Бурнашовым и К.С. Ивановым был разработан аппарат для измерения кровопотери, который затем выпущен малой серией и внедрен в практическую хирургию ряда клиник Томска и Москвы. Вот это качество хирурга-исследователя-новатора В.В. Пекарский пронес через всю свою творческую жизнь. Один из его соратников, известный клинический физиолог профессор Ю.А. Власов, вспоминает: “Стремительность, с которой он жил, жадность, с которой он работал, глубина технической проработки идей, которые он схватывал на лету и превращал в реальные материальные ценности, ставят его в один ряд с выдающимися хирургами Советского Союза и России” [1].

Но все это было еще впереди, предстоял упорный, порой изнурительный труд. Кстати, первое изобретение Викентия Викентьевича было сделано и воплощено в реально действующий инструмент еще в студенческие годы. Это была модификация комиссуротома Н.М. Амосова. Он опробовал его в прозекторской томских клиник и на кафедре судебной медицины. В 1964 г. он успешно защитил кандидатскую диссертацию “Определение кровопотери методом измерения электропроводности крови” [2]. В.В. Пекарскому поступило приглашение на работу в Новокузнецк, была гарантирована квартира, существенно большая зарплата. Пребывание в Томске обещало серьезные перспективы в науке, работу в родном коллективе кафедры пропедевтической хирургии, но... маленькая комнатуха, жена – врач скорой помощи, дочь трех лет. Конечно же, были колебания – победило увлечение наукой. Один из учеников В.В. Пекарского, А.В. Евтушенко,

вспоминает, что Викентий Викентьевич часто говорил своим молодым коллегам: “Наука, а особенно хирургическая наука – это подвижничество. Если пришел в науку, то сначала принеси клятву верности и готовности идти до конца, невзирая на трудности, и только после этого входи в храм. Не поклялся на крови – нечего тебе здесь делать” [1].

В 1964 г. начался один из самых продуктивных в научном плане этапов его работы. На кафедре пропедевтической хирургии В.В. Пекарский прошел основной путь профессионального роста: от врача-ординатора до заведующего кафедрой (1974 г.). В 1984 г. он был избран проректором по научной работе СибГМУ. Именно в это время (1964 г.) В.В. Пекарский начал исследование в таком новом и очень перспективном направлении, как электрическая стимуляция сердца. Направление это только зарождалось, не было аппаратуры, зарубежные литературные источники были малодоступны. И здесь проявились удивительно важные качества В.В. Пекарского – талант хирурга-исследователя, глубоко понимающего фундаментальные и технические основы данного направления, сочетавшиеся с колоссальными организаторскими способностями. Известный хирург, соратник В.В. Пекарского по кафедре, М.С. Дерюгина в своих воспоминаниях пишет: “У Викентия был талант руководителя, организатора. Когда сейчас возникают какие-то трудности хозяйственные, организационные проблемы, знавшие Викентия Викентьевича говорят: «Эх, был бы жив Пекарский!»” [1].

Была быстро сформирована группа энтузиастов, в которую входили квалифицированные инженеры (А.Ф. Кутелев, В.Н. Левашко, Г.И. Маргулис, В.Н. Заварзин, В.С. Колесниченко, В.А. Синцов) и студенты-кружковцы (А.К. Благовещенский, Э.О. Гимрих), ставшие в последующем сотрудниками кафедры. В кратчайшие сроки были созданы функционирующие модели асинхронных стимуляторов: комбинированный аппарат электрокардиостимулятор-дефибриллятор ЭКСД-1 и электростимулятор-2М для одиночной и парной стимуляции, а также универсальный биоуправляемый электрокардиостимулятор с регистрирующим устройством АСУРС-4М. Итогом этих работ стала докторская диссертация “Управление ритмом сердца с помощью электрической стимуляции парными, тройными и кардиосинхронизированными импульсами”, успешно защищенная Викентием Викентьевичем в 1972 г. [2].

Доктор наук, хирург в 35 лет, выполнивший самостоятельное исследование от идеи до ее воплощения в клиническую практику, создавший уникальное отечественное оборудование – явление в хирургии не такое частое.

В 1980 г. результаты этого приоритетного направления исследований были обобщены в уникальной монографии “Управление ритмом сердца с помощью электрической стимуляции парными и биоуправляемыми импульсами” [3].

Одной из важнейших проблем кардиологии и кардиохирургии является лечение сердечной недостаточности. С 1975 г. В.В. Пекарский с коллективом сотрудников кафедры пропедевтической хирургии приступил к разработке методики отдельного и сочетанного применения электрокардиостимуляции и вспомогательного кровообращения. Им фактически впервые была выдвинута кон-

цепция одномоментного управления двумя функциями сердца: электрической – с помощью электрокардиостимуляции и механической – с помощью одного из способов вспомогательного кровообращения методом прямого кардиомассажа, периферической или центральной контрпульсации, или внутриаортальной контрпульсации.

Качественно новым этапом исследований по электрокардиостимуляции явилось открытие в 1980 г. Сибирского филиала ВКНЦ АМН СССР, в структуре которого было организовано первое в Сибири и на Дальнем Востоке специализированное отделение электрокардиостимуляции и вспомогательного кровообращения. Возглавил отделение В.В. Пекарский. ГКНТ СССР утвердил тему исследований – “Разработать и внедрить в клиниках филиала ВКНЦ г. Томска метод и специализированное устройство для осуществления одномоментной электрокардиостимуляции и вспомогательного кровообращения внутриаортальным баллонированием” [4]. Совместно с СКБ МТ г. Кирово-Чепецка были разработаны и изготовлены аппараты АВК-5МС. С открытием филиала ВКНЦ АМН СССР появилась возможность современных электрофизиологических исследований. Для регистрации потенциала пучка Гиса пришлось изготавливать катетер. Была разработана клиническая оценка модификации способа хронического электрофизиологического исследования для подбора антиаритмической терапии; предложены прогностические критерии эффективности профилактической терапии [5]. Оценивая результаты исследований томских интервенционных аритмологов, проведенных под руководством В.В. Пекарского, его блестящий ученик Э.О. Гимрих (в настоящее время известный интервенционный кардиолог Майнского университета, Германия) выделил три научных проекта своего учителя с мировым приоритетом, которые подтверждены публикациями [1]. Прежде всего, это абляция АВ-узла. В 1982 г. была проведена успешная операция эндоваскулярной абляции АВ-узла молодому пациенту с фибрилляцией предсердий, выраженной тахикардией в течение многих месяцев до 200 в минуту (планировалась операция на открытом сердце – абляция хирургическим способом). Операцию тогда назвали “Деструкция АВ-соединения сердца” [6]. Зарубежная публикация появилась на несколько месяцев позже. В 1986 г. В.В. Пекарский с сотрудниками разработал и запатентовал биполярный способ абляции, способ абляции АВ-узла со стороны левого желудочка [7]. Первые зарубежные публикации появились соответственно в 1987 и 1991 гг. За этим последовали исследования по модуляции АВ-узла (1986 г.) при узловых тахикардиях, их результаты были опубликованы в научной печати в 1987 г. Первое описание подобного вмешательства другими авторами появилось только в 1988 г. Метод вошел в повседневную практику узловых тахикардий. Авторы назвали тогда эту процедуру контузией АВ-узла.

И, наконец, третий проект – это создание имплантируемого дефибриллятора. Общеизвестно, что мировой приоритет по развитию и внедрению имплантируемого дефибриллятора принадлежит профессору М. Murgowski (США). Приоритет В.В. Пекарского заключался в усовершенствовании формы электрического импульса. Целью было уменьшение энергии импульса для эффективной

дефибриляции, что привело бы к уменьшению размера дефибрилятора. Был создан наружный дефибрилятор со многими формами импульса. Было доказано в эксперименте, что при использовании биполярного симметричного прямоугольного импульса порог фибрилляции снижается на 35%. Результаты исследования были доложены и опубликованы в 1983 г., был получен патент [8]. Первая публикация за рубежом была напечатана лишь в 1987 г.

Внедрение биполярной формы импульса было осуществлено в имплантируемых дефибриляторах 3-го поколения в начале 90-х годов, фактически это революционизировало лечение данного вида жизнеугрожающих аритмий.

Один из основоположников отечественной интервенционной аритмологии Д.Ф. Егоров в своих воспоминаниях сказал: «Томскими учеными была опубликована первая в мире работа, показавшая, что бифазный электроимпульс снижает порог дефибриляции по сравнению с применяемым тогда монофазным импульсом» [1].

Результатом этих пионерских исследований было создание первых отечественных наружных и имплантируемых автоматических дефибриляторов (1985 г.). Значимость и приоритет этих исследований подтверждают известные специалисты в области хирургической аритмологии. В.П. Поляков, в частности, пишет в своих воспоминаниях: «Он упорно двигался вперед, занимаясь разработкой новых направлений (дефибриляция, кардиомиопластика, радиочастотная абляция). В этих областях он и остался пионером» [1].

Следует отметить еще одно очень важное качество Викентия Викентьевича. Своей увлеченностью, энергией и уверенностью в успехе он заражал не только студентов, врачей, соратников, но и представителей власти и ученых самого высокого уровня. Мы были свидетелями демонстраций достижений томских интервенционных аритмологов члену Политбюро ЦК КПСС Е.К. Лигачеву, председателю Госплана СССР Н.К. Байбакову, первым секретарям Томского Обкома КПСС А.Г. Мельникову и В.И. Зоркальцеву, президентам РАН А.П. Александрову и Г.И. Марчуку, президенту АМН СССР Н.Н. Блохину, Генеральному директору ВКНЦ АМН СССР Е.И. Чазову и многим другим.

Сегодня, ретроспективно оценивая научное наследие В.В. Пекарского, нельзя не обратить внимание на то, что, несмотря на многогранность его научного таланта, направление, связанное с глубокими исследованиями электрофизиологии сердца и интервенционной аритмологией, оказалось наиболее продуктивным, и его с полным основанием можно считать одним из основоположников современной аритмологии в СССР и России.

Занимаясь фундаментальными исследованиями в области интервенционной аритмологии, Викентий Викентьевич никогда не забывал главную мечту – большую хирургию сердца. Он посещал ведущие кардиологические клиники страны, встречался с Н.М. Амосовым, В.С. Савельевым, работал в клинике Института патологии кровообращения, постоянно консультируясь с академиком Е.Н. Мешалкиным, прошел специализацию по кардиохирургии в Институте сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева.

Первые операции пальцевой митральной комиссуротомии В.В. Пекарский выполнил в 1964-1965 гг. Фактически уже тогда была сформирована команда, включавшая в себя хирургов, терапевтов, рентгенологов, функциональных диагностов, морфологов. Спектр хирургических вмешательств ограничивался отсутствием аппарата искусственного кровообращения. Кроме митральных стенозов оперировали врожденные пороки сердца, дефекты межпредсердной перегородки и незаращение артериального протока, используя метод глубокой гипотермии по Е.Н. Мешалкину. Один из учителей и соратников Викентия Викентьевича Н.Н. Паршин пишет в воспоминаниях: «Про золотые руки Пекарского уже было известно, большие стремились попасть к нему. Викентий переживал за больных и выхаживал их, не думая о времени и усталости ... Он стал Мастером, на которого молиться надо. На него и молились» [1]. И действительно, оперировал он исключительно технично, готовился к каждой операции, сам тщательно обследовал больного, хорошо разбирался в электрокардиографии, фонокардиографии и рентгенографии. Тогда не было специальной ангиографической техники, и хирурги работали на стандартном оборудовании, проводили зондирование сердца и ангиографию, вручную передвигали кассеты с пленкой практически «под лучами рентгена». Подрывалось здоровье, были и трагические исходы; но торакальная хирургия развивалась.

К сожалению, становление большой хирургии сердца началось только через 20 лет – в 1987 г., когда с помощью первого секретаря Томского Обкома КПСС Виктора Ильича Зоркальцева удалось построить кардиохирургический корпус и приобрести современное оборудование. Викентию Викентьевичу было 50 лет – возраст, можно сказать, «предельный» для начала современной кардиохирургии. Так считал, в частности, министр здравоохранения РФ А.И. Потапов. Высказывал сомнение и Е.И. Чазов. Помню разговор с Викентием Викентьевичем. Он тогда сказал: «Да я во сне сделал уже все сложные операции на сердце». Но это, конечно же, было не только во сне. Для нашего коллектива другой кандидатуры просто не было.

Первые операции с искусственным кровообращением были сделаны В.В. Пекарским в 1988 г., и уже к 1990 г. в клинике выполнялся фактически весь спектр кардиохирургических операций того времени. Он был действительно блестящим хирургом. Об этом много говорили его коллеги. Так, Н.Н. Паршин, сам замечательный хирург, писал: «Я видел на своем веку многих хирургов, конечно, они хорошие, особенно Амосов и Мешалкин, кумиры Викентия Викентьевича. Но он оперировал не хуже и менее травматично, чем многие известные хирурги, особенно легкие. С каждой операцией он рос как грудной хирург и, в конце концов, стал Мастером...» [1]. Практически все первые кардиохирургические вмешательства в Томске были выполнены Викентием Пекарским. Он – истинный первопроходец томской, а во многом сибирской кардиохирургии. По мнению известного российского хирурга академика РАН Л.С. Барбараша, «уже в начале 90-х годов ТНЦ (имеется в виду НИИ кардиологии Томского научного центра) лидировал в Сибири в хирургии

ишемической болезни сердца, приобретенных и врожденных пороков и аритмий сердца ... Викентий Викентьевич олицетворял собой союз фундаментальной науки физиологии с хирургической кардиологией” [1].

Поражает его широкий кругозор хирурга-исследователя. Он занимался ревматизмом, внедрял электроимпульсную терапию мерцательной аритмии, разработал хирургические методы лечения больных миопатиями, создал автономный стимулятор желудочно-кишечного тракта и зонд-электростимулятор, работал над проблемой электрической стимуляции спинного мозга и костей и т.д.

Но истинной его “лебединой песней” можно назвать разработку авторского варианта операции электрической стимуляционной кардиомиопластики для лечения тяжелой сердечной недостаточности, пионером которой был французский кардиохирург А. Карпантье. Была проведена большая серия экспериментов, изучались фундаментальные проблемы данного направления с привлечением физиологов, морфологов, инженеров. Были созданы модели отечественного программируемого дистанционного миостимулятора для тренировки мышцы и комплексного аппарата пейсмейкер, сочетающего в себе кардио- и миостимулятор с программатором залповых импульсов, управляемых дистанционно [9].

Разработанный отечественный имплантируемый кардиосинхронизированный миостимулятор ЭКС-445 не уступал миостимуляторам фирмы “Метроник”. Результаты исследований были опубликованы (совместно с А.А. Краковским и В.С. Чекановым) в первой отечественной монографии “Экспериментальная кардиомиопластика” (1992 г.) [9]. В 1993 г. на Втором съезде сердечно-сосудистых хирургов в Петербурге В.В. Пекарский выступил с блестящим докладом по операции кардиомиопластики у больных с сердечной недостаточностью. “Зал бурно аплодировал, все были восхищены и новой, красивой и трудной операцией, и демонстрацией, и, конечно, докладчиком”, – пишет участник съезда профессор В.М. Шипулин [1].

У В.В. Пекарского был высокий международный авторитет. Он постоянно участвовал в ежегодных встречах “Кардиостим” – Международного общества электростимуляции и электрофизиологии сердца (Испания, Австрия, Монако, Ницца, Вашингтон, Дюссельдорф, Токио), выступал с докладами, избирался членом Правления этого общества от нашей страны. У него были широкие творческие контакты с ведущими специалистами мира (Мировский, Фурман, США; Шиллер, Эдхаг, Швеция; Карпантье, Франция; Ларуссо, Италия и др.). Он читал лекции в Лондоне, в Королевской медицинской школе госпиталя Хаммерсмит, в Токийском университете. Присутствующий на лекции в Лондоне В.В. Новицкий вспоминает: “Я видел, как он докладывал о результатах выполненной в его клинике операции кардиомиопластики, я видел и запомнил на всю жизнь, как все ведущие хирурги Англии стоя, аплодисментами приветствовали его по окончании демонстрации фильма. Я был свидетелем этого триумфа” [1]. С таким же успехом прошла лекция в Токио. По просьбе японских коллег Викентий Викентьевич выполнил операцию кардиомиопластики в экспериментальной операционной на собаке. Был подписан контракт о проведении операций японским пациентам. В знак уважения

и признания ему были подарены часы с символом Токийского университета, организована встреча с наследным принцем и принцессой Японии.

Будучи заведующим кафедрой пропедевтической хирургии, Викентий Викентьевич большое внимания уделял студентам, был замечательным лектором. Он читал лекции всегда с вдохновением, на высоком теоретическом уровне, но при этом увязывал с практической хирургией, много демонстрировал больных, фильмы, слайды, делился результатами сложных операций, рассказывал о конференциях, зарубежных поездках, рисовал схемы операций на доске мелом. Лекции Пекарского всегда были событием, мобилизовывались сотрудники кафедры, врачи клиники – несли инструменты, оборудование, слайдоскопы, киноаппаратуру. Все было очень наглядно и интересно. После его практических занятий, как вспоминает В.М. Шипулин, практически вся мужская часть студентов мечтала о хирургии [1].

Один из его учеников, А.М. Чернявский, вспоминает: “... нас очаровал Викентий Викентьевич как лектор, который говорил о хирургии с воодушевлением и любовью. На его лекциях теория перекликалась с практикой, и студенты чувствовали себя соучастниками борьбы за человеческую жизнь” [1].

Он действительно своей эрудицией, неукротимой энергией и, конечно же, любовью и преданностью к кардиохирургии как магнит притягивал к себе молодежь. Почти всегда это были юноши, он был убежден, что хирургия, особенно кардиохирургия, не женская специальность, здесь нужна полная самоотдача и мужская выносливость. Пришедший к нему в научно-студенческий кружок студент сразу получал направление исследований. Викентий Викентьевич требовал от студента знания литературы, особое внимание обращал на их интерес к операции, брал на операции в качестве второго и третьего ассистентов. И все же главным, пожалуй, в воспитании молодежи был сам учитель – яркий образ хирурга-исследователя. Его ученик, блестящий хирург и ученый А.М. Чернявский, вспоминает: “Одной из отличительных черт его характера была требовательность, при этом самые высокие требования он предъявлял к самому себе, начиная с белоснежного халата и шапочки, бережного отношения к пациентам, доброжелательного отношения к коллегам” [1].

Далеко не все выдерживали, многие уходили, но многие и оставались. “Пекарский учил по принципу: делай как я! Так создавалась научная школа хирургов В.В. Пекарского, из которых вышло немало достойных людей”, – пишет академик РАН В.В. Новицкий [1]. У В.В. Пекарского было два основных направления исследований – аритмология и кардиохирургия, поэтому мы вправе говорить о двух школах: интервенционных аритмологов и кардиохирургов. Эти школы сегодня представляют и развивают высококвалифицированные специалисты. Первую – профессор Э.О. Гимрих, академик РАН С.В. Попов; вторую – профессора Г.Ц. Дамбаев, В.М. Шипулин, А.М. Чернявский, д.м.н. Е.В. Кривошеков, Ю.Ю. Вечерский, А.В. Евтушенко, Ш.Д. Ахмедов, Б.Н. Козлов; хирурги В.И. Найденкин, О.С. Попов, Т.Б. Комкова и др. Все они, прежде всего, блестящие хирурги-исследователи. У них также большое коли-

чество учеников. Таким образом, хирургическая школа академика Пекарского по-прежнему развивается вместе с прогрессом современной кардиохирургии и аритмологии.

Можно согласиться с одним из соратников Викентия Викентьевича в области хирургической аритмологии, известным самарским кардиохирургом, профессором В.П. Поляковым – “Викентий Викентьевич успел сделать главное в жизни – оставил после себя мощный коллектив учеников-единомышленников, подхвативших и развивших его идеи. Томский кардиохирургический центр остается ведущим в стране не только по проблемам аритмологии. Это – памятник на века Викентию Пекарскому” [1].

Литература

1. Открытое сердце. Воспоминания о Викентии Пекарском / сост. Р.С. Карпов, С.В. Попов. – Томск : СТТ, 2007. – 134 с.
2. Карпов Р.С., Попов С.В., Некрылов С.А. Викентий Викентьевич Пекарский: штрихи к биографии ученого, хирурга и педагога // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2015. – Т. 30, № 1. – С. 141–144.
3. Пекарский В.В. Управление ритмом и темпом сердца с помощью электрической стимуляции парными и биоуправляемыми импульсами. – Томск : Изд-во Томск. ун-та, 1980. – 209 с.
4. Пекарский В.В. Первые итоги и перспективы научных исследований отделения электрокардиостимуляции и вспомогательного кровообращения // Материалы 1-й научной отчетной сессии СФ ВКНЦ АМН СССР / под ред. Р.С. Карпова. – Томск, 1982. – С. 102–104.
5. Пекарский В.В. Современное состояние электрокардиостимуляции и задачи лечения аритмий // Материалы Всесоюзной конференции “Актуальные вопросы электрокардиостимуляции” под ред. В.В. Пекарского. – Томск, 1983. – С. 3–7.
6. Потапов А.И., Пекарский В.В. Итоги работы и перспективы научных исследований по электрокардиостимуляции, электрокардиодефибрилляции и вспомогательному кровообращению в Научном центре АМН СССР в г. Томске и медицинском институте // Материалы Всесоюзной конференции “Актуальные вопросы электрокардиостимуляции” под ред. В.В. Пекарского. – Томск, 1983. – С. 8–12.
7. Пекарский В.В., Гимрих Э.О., Благовещенский А.К. Способ урежающей электрической стимуляции сердца // Кардиологическая наука – практике. – Томск, 1990. – С. 30.
8. Пекарский В.В., Гимрих Э.О., Агафонников В.Ф. и др. Возможные пути повышения эффективности дефибрилляции при разработке имплантируемого дефибриллятора // Материалы Всесоюзной конференции “Актуальные вопросы электрокардиостимуляции” под ред. В.В. Пекарского. – Томск, 1983. – С. 146–147.
9. Краковский А.А., Чеканов В.С., Пекарский В.В. Экспериментальная кардиомиопластика. – Новосибирск : Наука, 1992. – 200 с.

Поступила 02.02.2017

Сведения об авторе

Карпов Ростислав Сергеевич, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.172.616.124.2]-073.432.19-073.4-8-053.2/6

ТИПЫ СКРУЧИВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

А.И. Унашева¹, Е.Н. Павлюкова¹, М.В. Колосова²

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: unasheva@inbox.ru

TYPES OF LEFT VENTRICULAR TWIST IN HEALTHY CHILDREN AND ADOLESCENTS

A.I. Unasheva¹, E.N. Pavlyukova¹, M.V. Kolosova²

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

²Siberian State Medical University, Tomsk

Статья посвящена изучению ротации левого желудочка (ЛЖ) на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки у здоровых детей и подростков с помощью двухмерной эхокардиографии (ЭхоКГ) с использованием технологии "след пятна". Выявлено 4 типа скручивания ЛЖ у детей и подростков. Взрослый (I) тип скручивания ЛЖ выявлен у 67,06%, детский тип (II, III тип) – у 23,52% исследуемых детей. Отрицательная апикальная ротация (IV тип) наблюдалась у 9,41%.

Ключевые слова: ротация левого желудочка, скручивание левого желудочка, здоровые дети и подростки, типы скручивания левого желудочка, механика левого желудочка, 2D Strain.

The article is devoted to the study of the left ventricular (LV) rotation at the level of the mitral valve, papillary muscles, and the apex in healthy children and adolescents using Two-Dimensional (2D) Speckle Tracking Imaging. Four types of LV twist were identified in children and adolescents. Adult type (I) of the LV twist was observed in 67.06% of cases. Child types (II, III) were found in 23.52%. Type of negative LV rotation was observed in 9.41%.

Key words: left ventricle rotation, left ventricle twist, healthy children and adolescents, left ventricular twist types, 2D speckle tracking imaging.

Введение

В 1957 г. испанский ученый F. Torrent-Guasp предложил теорию спирального строения миокарда желудочков, согласно которой миокард желудочков представлен в виде единой мышечной ленты, скрученной в виде спирали [3]. Это открытие стало отправной точкой для изучения и создания новой концепции механики желудочков.

Результаты экспериментального моделирования с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволили понять спиральную ориентацию миофибрилл ЛЖ, которая является структурной основой его враще-

ния (ротации), при котором верхушка сердца движется против часовой стрелки, а основание – по часовой [4]. Разнонаправленное движение верхушки по отношению к основанию в систолу приводит к скручиванию ЛЖ, а в диастолу – к раскручиванию [5]. Ротация ЛЖ играет важную роль в величине фракции выброса и наполнении ЛЖ [6], утрата которой может привести к тяжелой систолической дисфункции [5], которая наблюдается при дилатационной кардиомиопатии, у пациентов с некомпактным миокардом и при полной блокаде левой ножки пучка Гиса. Кроме того, апикальная ротация ЛЖ чувствительна к изменениям региональной и глобальной функции ЛЖ [6].

До недавнего времени сономикрометрия и МРТ были единственными методами оценки ротации и скручивания ЛЖ [7]. Сономикрометрия является агрессивным методом исследования, а использование МРТ в рутинной практике ограничено стоимостью, длительностью исследования, технической сложностью анализа данных.

Новая ультразвуковая технология “след пятна” (Speckle Tracking Imaging или 2D Strain) является не инвазивным, доступным методом исследования, позволяющим достаточно точно оценить ротацию, скорость ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов, папиллярных мышц и верхушки, а также скручивание и раскручивание ЛЖ [8], что подтверждается данными МРТ и сономикрометрии [9, 10].

Единичные данные литературы свидетельствуют о том, что у детей направление базальной ротации ЛЖ отличается от направления движения ЛЖ на уровне базальных сегментов у лиц старше 18 лет [11]. Показано, что у детей в возрасте 10–12 лет в ответ на физическую нагрузку отмечается больший прирост скручивания ЛЖ и меньший прирост значения раскручивания ЛЖ по сравнению с лицами в возрасте старше 18 лет [12]. В настоящее время недостаточно хорошо освещены вопросы апикальной ротации и скручивания ЛЖ у детей. Эти знания необходимы для понимания механики сердца в норме и при патологии, поскольку изменения ротации и скручивания ЛЖ являются ведущими факторами контрактильности миокарда [13], а также помогают определить диагностические предикторы заболеваний сердца [14].

Цель данного исследования: изучить ротацию ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки у здоровых детей и подростков.

Материал и методы

Анализ выполнен у 85 практически здоровых детей в возрасте от 2 мес. до 18 лет, которые относились к группе диспансерного наблюдения I–II. Критериями исключения из исследования служили: недоношенные дети (в том числе дети с внутриутробной инфекцией), отклонения в физическом развитии (опережение или отставание), патологические изменения на электрокардиограмме, отягощенный анамнез, в том числе по патологии сердечно-сосудистой системы у родственников, период реконвалесценции после острых заболеваний менее 6 мес. В зависимости от возраста дети были разделены на следующие подгруппы: от 0 до 3 лет (n=25); от 3 до 6 лет (n=15); от 6 до 11 лет (n=22); от 11 до 18 лет (n=23). По половому признаку группы между собой не различались. Клиническая и эхокардиографическая характеристика приведена в таблице 1.

Стандартная эхокардиография и технология “след пятна” (Speckle tracking Imaging) выполнены на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика MS5. ЭхоКГ в двухмерном режиме выполнена по стандартной методике из парастеральной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного

Таблица 1

Клинические и ЭхоКГ показатели здоровых детей и подростков в зависимости от возраста

Показатели	Дети до 3 лет (n=25)		От 3 до 6 лет (n=15)		От 6 до 11 лет (n=22)		От 11 до 18 лет (n=23)	
	M±SD	Me	M±SD	Me	M±SD	Me	M±SD	Me
Половое соотношение, М/Ж	15/10	10/5	13/9	9/14				
Средний возраст, лет	1,56±0,85	1,50	4,08±0,92	4,00	7,93±1,88	8,10	15,16±2,035	15,70
Масса, кг	10,03±2,52	11,00	15,21±1,57	15,00	24,63±6,33	23,650	54,85±25,96	55,00
Рост, м	76,94±10,93	78,00	99,07±6,84	96,00	123,86±13,08	122,500	154,04±29,87	161,00
КДО _(Simpson) , мл	21,23±8,27	22,00	31,00±7,86	29,00	47,00±11,81	48,500	72,00±17,54	68,00
КСО _(Simpson) , мл	5,19±2,58	6,00	7,56±3,00	8,00	12,33±4,66	12,000	19,16±7,10	19,00
ФВ ЛЖ, %	75,19±9,59	73,33	76,30±6,11	74,19	73,97±6,50	72,835	73,16±8,80	72,90
Индекс сферичности в диастолу, усл.ед.	1,78±0,26	1,70	1,67±0,25	1,65	1,77±0,25	1,833	1,96±0,19	1,92
Индекс сферичности в систолу, усл.ед.	2,14±0,46	2,00	1,94±0,45	2,00	1,91±0,45	2,069	2,66±1,66	2,17
Межелуночковая перегородка, мм	3,75±0,71	4,00	4,00±0,50	4,00	4,79±0,98	5,000	5,58±1,39	5,00
Задняя стенка ЛЖ, мм	3,80±0,76	4,00	4,22±0,83	4,00	5,00±1,00	5,000	6,53±1,39	6,00
КДР, мм	27,90±4,51	28,00	33,00±2,34	32,00	36,37±3,61	35,000	44,84±3,86	45,00
КСР, мм	15,70±3,42	15,00	18,11±3,33	19,00	19,50±4,87	20,000	25,90±3,83	26,00
E _{mitr} , см/с	103,00±16,75	100,00	97,57±18,48	97,00	99,20±16,87	101,000	92,53±13,34	88,00
A _{mitr} , см/с	73,80±18,81	78,50	58,57±18,09	60,00	53,80±11,99	51,000	50,22±10,90	48,00
E/A _{mitr} , усл.ед.	1,82±0,81	1,46	1,76±0,77	1,43	1,86±0,34	1,822	1,90±0,48	1,78
E _{mitr} /E _m , усл.ед.	6,78±2,12	6,52	5,57±1,46	5,35	5,62±1,47	5,571	4,64±0,50	4,82
E _m , см/с	16,00±2,71	16,00	18,00±2,00	17,00	19,00±4,17	19,000	19,89±2,92	20,00
S _m , см/с	9,75±2,77	9,00	11,00±2,45	10,00	11,87±2,87	11,000	10,74±2,13	10,00
A _m , см/с	8,82±5,23	7,00	6,17±0,75	6,00	6,25±1,54	6,500	7,57±1,91	7,00
E _m /A _m , усл.ед.	2,54±1,25	2,40	3,01±0,55	2,83	3,58±1,27	3,717	2,90±0,19	2,86

Примечания: М – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение, Me – медиана, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-диастолический размер, E_{mitr} – максимальная скорость трансмитрального кровотока в раннюю диастолу, см/с.

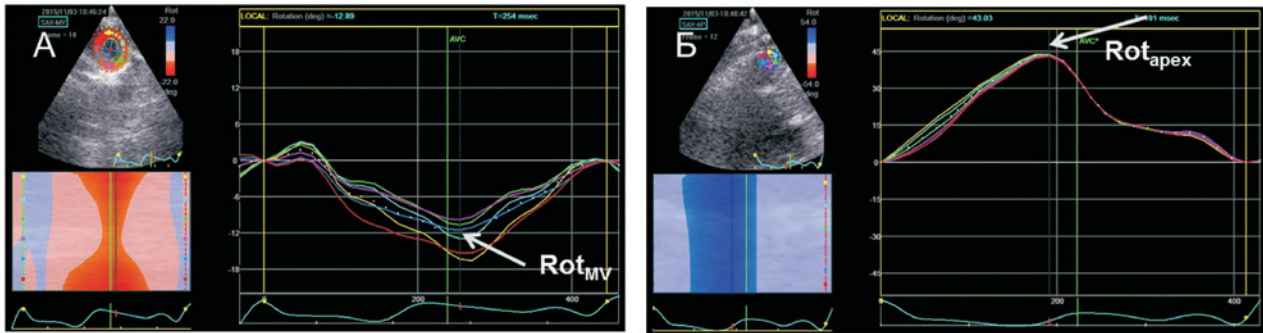


Рис. 1. Изображение ЛЖ по короткой оси на уровне митрального клапана (А) и на уровне верхушечных сегментов (Б) с использованием технологии Speckle Tracking Imaging у ребенка А, 2 мес. с частотой сердечных сокращений в покое 150 уд./мин. Кривые ротации (вращения) ЛЖ на уровне митрального клапана (А) и на уровне верхушки (Б)

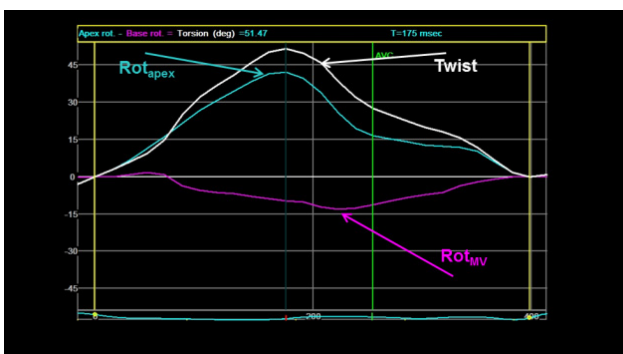


Рис. 2. Кривые ротации (вращения) ЛЖ на уровне митрального клапана (Rot_{MV} – розового цвета), верхушки (Rot_{apex} – голубого цвета) и скручивания ($Twist$) ЛЖ (белого цвета) у здорового доношенного ребенка в возрасте 2 мес. с частотой сердечных сокращений в покое 150 уд./мин

кольца митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки) и апикальной позиций (на уровне 4 и 2 камер и по длинной оси ЛЖ).

В режиме кинопетли регистрировали три сердечных цикла и затем выполняли оценку деформационных свойств миокарда ЛЖ в каждом сердечном цикле с помощью новой ультразвуковой технологии двухмерной Speckle Tracking Imaging с использованием soft-программы (Echopac PC, версия 113, GE Healthcare). Двухмерные изображения ЛЖ, зарегистрированные из парастернальной позиции в серошкальном изображении при частоте кадров (frame rate) 60 и более в секунду, автоматически “замораживались” в конце систолы. Проводилось оконтурирование границ эндокарда, и в автоматическом режиме был получен изогнутый M-режим. По кривым, полученным из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки (рис. 1), рассчитывали ротацию (Rotation) ЛЖ в градусах в конце систолы на базальном уровне (Rot_{MV}), на уровне папиллярных мышц (Rot_{PM}) и верхушечном уровне (Rot_{apex}) и скорость ротации (град/с⁻¹) на базальном ($RotR_{MV}$), на уровне папиллярных мышц ($RotR_{PM}$) и верхушечном уровне ($RotR_{apex}$).

Верхушка в систолу в норме движется против часовой стрелки, и кривые ротации имеют положительные

значения, а базальные сегменты – по часовой стрелке и имеют отрицательные значения. Скручивание ЛЖ ($Twist$) в конце систолы оценивали по кривой (рис. 2) или количественно: ротация верхушки минус ротация на базальном уровне в конце систолы.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии (Томск). До включения в исследование у всех законных представителей участников исследования (дети и подростки до 18 лет включительно) было получено письменное информированное согласие на проведение ЭхоКГ.

Внутриоператорская и межоператорская воспроизводимость значений глобальной ротации ЛЖ на уровне базальных сегментов и верхушки, скручивания ЛЖ выполнены у 10 здоровых детей. Значения ротации и скручивания ЛЖ значимо не различались и составили не более 5% для внутриоператорской и менее 10% – для межоператорской воспроизводимости.

Статистическая обработка данных

Гипотеза о гауссовском распределении по критериям Колмогорова–Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk) была отвергнута, поэтому при сравнительном анализе групп был использован тест Краскела–Уоллиса (Kruskal–Wallis, ANOVA). Критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При использовании таблиц сопряженности вычисляли значение Пирсона (χ^2), число степеней свободы (df), достигнутый уровень значимости для этого значения статистики. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – среднееквадратичное отклонение), медианы (Me) и нижней и верхней квартилей, минимального и максимального значений.

Результаты и обсуждение

Установлено четыре типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков (рис. 3).

Значения ротации ЛЖ на уровне базальных, апикальных сегментов, папиллярных мышц и скручивания приведены в таблице 2.

Первый тип (взрослый). Данный тип встречается у практически здоровых взрослых лиц. Этот тип регист-

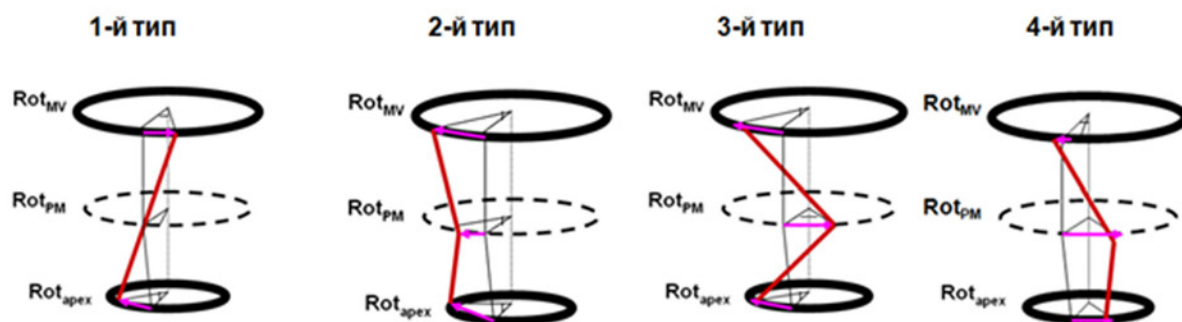


Рис. 3. Типы скручивания левого желудочка у практически здоровых детей и подростков

Таблица 2

Ротация ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц, верхушки сердца. Твист

Показатели	Тип скручивания	M±SD	Me	Нижняя / Верхняя квартиль	Минимальное / максимальное значение	Различия по Kruskal Wallis ANOVA (H, p)
Rot _{MV} , °	1	-4,98±2,89	-4,81	-6,70 / -3,09	-12,89 / -0,52	H=47,058; p=0,0001
	2	6,39±5,06	5,16	2,58 / 7,91	1,20 / 15,98	
	3	6,51±4,43	5,50	3,27 / 9,45	1,03 / 13,92	
	4	0,39±5,48	1,97	-3,78 / 4,47	-9,11 / 6,88	
Rot _{PM} , °	1	-2,46±5,79	-2,75	-6,02 / 2,06	-17,70 / 9,97	H=16,731; p=0,001
	2	4,26±3,05	2,92	2,23 / 5,16	1,55 / 10,83	
	3	-4,54±2,89	-4,12	-6,88 / -2,23	-9,97 / -1,03	
	4	-3,24±2,74	-3,52	-5,24 / -1,97	-6,53 / 2,06	
Rot _{apex} , °	1	8,43±7,43	7,05	3,61 / 10,66	0,34 / 41,77	H=23,606; p=0,0001
	2	10,23±5,24	10,66	6,02 / 12,55	3,09 / 21,00	
	3	6,48±4,33	6,10	2,58 / 9,11	1,38 / 14,09	
	4	-2,99±2,14	-2,23	-4,12 / -1,89	-7,05 / -0,34	
Twist, °	1	13,40±9,10	11,18	7,91 / 15,64	2,41 / 54,66	H=40,145; p=0,0001
	2	3,84±7,22	3,52	-1,04 / 9,46	-9,96 / 13,09	
	3	-0,03±6,92	0,77	-2,92 / 4,64	-11,86 / 11,00	
	4	-3,37±5,00	-3,35	-7,39 / 1,54	-10,66 / 2,06	

Таблица 3

Таблица вариантов скручивания в зависимости от возраста

Возраст	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4	Все дети
Все группы	57 (67,06%)	10 (11,76%)	10 (11,76%)	8 (9,41%)	85 (100%)
Дети до 3 лет	18 (21,18%)	2 (2,35%)	4 (4,71%)	1 (1,18%)	25 (29,41%)
От 3 до 6 лет	12 (14,12%)	0 (0,00%)	2 (2,35%)	1 (1,18%)	15 (17,65%)
От 6 до 11 лет	10 (11,76%)	6 (7,06%)	3 (3,53%)	3 (3,53%)	22 (25,88%)
От 11 до 18 лет	17 (20,00%)	2 (2,35%)	1 (1,18%)	3 (3,53%)	23 (27,06%)

Таблица 4

Таблица вариантов скручивания в зависимости от пола

Пол	Тип 1	Тип 2	Тип 3	Тип 4	Все дети
Все группы	57 (67,06%)	10 (11,76%)	10 (11,76%)	8 (9,41%)	85 (100%)
Мальчики	29 (34,12%)	7 (8,24%)	6 (7,06%)	5 (5,88%)	47 (55,29%)
Девочки	28 (32,94%)	3 (3,53%)	4 (4,71%)	3 (3,53%)	38 (44,71%)

рируется у 67,06% здоровых детей и подростков в возрасте от 2 мес. до 18 лет.

Второй тип – однонаправленное вращение ЛЖ против часовой стрелки на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки. Встречается у 11,76% здоровых детей в возрасте от 1 мес. до 14 лет.

Третий тип – однонаправленное вращение ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушки против часовой стрелки, на уровне папиллярных мышц – по часовой стрелке. Данный вариант скручивания встречается у 11,76% здоровых детей в возрасте до 18 лет.

Четвертый тип – однонаправленное движение ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушки по часовой стрелке. Данный вариант встречается у 9,41% детей.

Следует отметить, что в выделенных вариантах ротации ЛЖ не было выявлено значимых различий по возрасту (табл. 3) и половому соотношению (табл. 4).

Выявленные варианты скручивания ЛЖ связаны, с нашей точки зрения, с процессами роста и развития сердца у здоровых детей и подростков в постнатальный период. Первый тип разнонаправленного вращения ЛЖ наблюдается у взрослых здоровых лиц.

Выявленный второй тип ранее был описан в литературе [9, 13, 14]. Данный вариант скручивания наблюдался у детей до 14 лет и, вероятно, возникает из-за незрелости фиброзного кольца и фиброзных треугольников митрального и аортального клапана у детей, вследствие чего апикальная ротация доминирует над ротацией на уровне базальных сегментов и на уровне папиллярных мышц.

Третий вариант скручивания по сути является вариантом второго типа, отличием которого является то, что вращение ЛЖ на уровне папиллярных мышц противоположно ротации на уровне базальных и верхушечных сегментов.

Обращает на себя внимание четвертый тип скручивания. Единичные данные современной литературы согласуются с существованием феномена разнонаправленной ротации на уровне верхушки ЛЖ (от вращения против часовой стрелки, по часовой стрелке до полного отсутствия вращения) у здоровых детей [17]. Однако движение верхушки по часовой стрелке можно зарегистрировать у взрослого пациента при тяжелой систолической левожелудочковой дисфункции, при полной блокаде левой ножки пучка Гиса [1, 2]. Механизм аномального движения верхушки по часовой стрелке не совсем ясен.

Данные литературы, касающиеся этого вопроса у взрослых пациентов, относятся к больным с тяжелой левожелудочковой дисфункцией. В этом случае предполагается увеличение угла между субэпикардальным и субэндокардиальным слоями вследствие дилатации ЛЖ, а также потеря “винтовой структуры миофибрилл” [13] приводят к резкому снижению ротации верхушки, вплоть до ее “потери”. Учитывая тот факт, что ротация ЛЖ на уровне базальных сегментов хотя и снижена, но сохраняет свое направление, то верхушка ЛЖ в этих случаях подвергается пассивному движению за движением базальных сегментов.

Однако данным фактом нельзя объяснить наличие движения верхушки по часовой стрелке у здоровых детей, поскольку у детей на электрокардиограмме не было

зарегистрировано нарушений ритма сердца и внутрижелудочковой проводимости. Вышеизложенное дает основание рекомендовать динамическое наблюдение за этой группой детей.

Ограничение исследования: на данном этапе пока не выполнено проспективное динамическое наблюдение. Не было проведено генетическое исследование на предмет выявления носителей мутаций кардиомиопатий, болезней накопления у детей со вторым, третьим и четвертым типами скручивания ЛЖ.

Заключение

Установлено четыре типа скручивания ЛЖ у здоровых детей и подростков, родившихся доношенными. У 67,06% – “взрослый тип” скручивания, у 23,52% – варианты “детского типа”, и у 9,41% – четвертый тип скручивания.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Павлюкова Е.Н., Карпов Р.С. Деформация, ротация и поворот по оси левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией // Тер. архив. – 2012. – № 9. – С. 11–16.
2. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В., Веселкова Н.С. и др. Деформация миокарда и полная блокада левой ножки пучка Гиса // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 8. – С. 814–824.
3. Torrent-Guasp F, Buckberg G.D., Glemente C. et al. The structure and function of the helical heart and its buttress wrapping. The normal macroscopic structure of the heart // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2001. – Vol. 13, No. 4. – P. 301–319.
4. Opdahl A., Helle-Valle T., Remme E.W. et al. Apical rotation by Speckle Tracking echocardiography: a simplified bedside index of left ventricular twist // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21. – P. 1121–1128.
5. Helle-Valle T., Crosby J., Edvardsen T. et al. New noninvasive method for assessment of left ventricular rotation: speckle tracking echocardiography // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3149–3156.
6. Moon M.R., Ingels N.B. Jr., Daughters G.T. et al. Alterations in left ventricular twist mechanics with inotropic stimulation and volume loading in human subjects // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – P. 142–150.
7. Young A.A., Cowan B.R. Evaluation of left ventricular torsion by cardiovascular magnetic resonance // J. Cardiovasc. Magn. Reson. – 2012. – Vol. 24. – P. 14–49.
8. Leitman M., Lysyansky P., Sidenko S. et al. Two dimension strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – Vol. 17. – P. 1021–1029.
9. Amundsen B.H., Helle-Valle T., Edvardsen T. et al. Noninvasive myocardial strain measurement by Speckle Tracking echocardiography. Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging // J. Am. Coll. Cardiol. – 2006. – Vol. 47. – P. 789–793.
10. Goffinet C., Chenot F., Robert A. et al. Assessment of subendocardial vs. subepicardial left ventricular rotation and twist using two-dimensional speckle tracking echocardiography: comparison with tagged cardiac magnetic resonance // Eur. Heart J. – 2009. – Vol. 30. – P. 608–617.
11. Al-Naami G.H. Torsion of young hearts: a speckle tracking study

- of normal infants, children and adolescents // Eur. J. Echocardiography. – 2010. – Vol. 11. – P. 853–862.
12. Boissiere J., Maufrais C., Baquet G. et al. Specific left ventricular twist-untwist mechanics during exercise in children // Am. Soc. Echocardiogr. – 2013. – Vol. 26, No. 11. – P. 1298–1305.
 13. Sengupta P.P., Tajik J., Chandrasekaran K. et al. Twist mechanics of the Left Ventricle // JACC: Cardiovascular Imaging. – 2008. – Vol. 1, No. 3. – P. 366–376.
 14. Forsey J., Benson L., Rozenblyum E. et al. Early changes in apical rotation in genotype positive children with hypertrophic cardiomyopathy mutations without hypertrophic changes on two-dimensional imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2014. – Vol. 27. – P. 215–221.
 15. Notomi Y., Srinath G., Shiota T. et al. Maturational and Adaptive Modulation of Left Ventricular Torsional Biomechanics: Doppler Tissue Imaging Observation from Infancy to Adulthood // Circulation. – 2006. – Vol. 113. – P. 2534–2541.
 16. Yi Zhang, Qi-Chang Zhou, Da-Rong Pu. et al. Differences in left ventricular twist related to age: speckle tracking echocardiographic data for healthy volunteers from neonate to age 70 years // Echocardiography. – 2010. – Vol. 27. – P. 1205–1210.
 17. Hye Jin Kim, Ji-Hong Yoon, Eun-Jung Lee et al. Normal left ventricular torsion mechanics in healthy children: age related changes of torsion parameters are closely related to changes in heart rate // Korean Circ. J. – 2015. – Vol. 45, No. 2. – P. 131–140.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Унашева Аниса Исламгалиевна, аспирант отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: unasheva@inbox.ru.

Павлюкова Елена Николаевна, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Колосова Марина Владимировна, докт. мед. наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней с курсом детских инфекционных болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

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

E-mail: kolosova_mv@inbox.ru.

УДК 616.12-008.331.1-03-072.2

ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ РЕНИНА И АЛЬДОСТЕРОНА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДИНАМИКИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ В ОТДАЛЕННЫЕ СРОКИ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

RENIN AND ALDOSTERONE CONCENTRATIONS CHANGE DEPENDING ON THE ARTERIAL BLOOD PRESSURE LONG-TERM AFTER RENAL DENERVATION IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

I.V. Zyubanova, V.F. Mordovin

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

Метод транскатетерной симпатической денервации почечных артерий в последние годы широко используется во всем мире для лечения пациентов с резистентной артериальной гипертензией (АГ). Вместе с тем большое количество вопросов остается в связи с механизмами гипотензивного действия процедуры и длительностью терапевтического эффекта от вмешательства. Реализация эффектов радиочастотной абляции (РЧА) почечных артерий закономерно рассматривается через снижение симпатического влияния на почки и уменьшение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Предварительные исследования на животных констатировали значимые снижения уровней ренина и альдостерона после ренальной денервации вместе со снижением артериального давления (АД). При этом каких-либо изменений со стороны этих гормонов у пациентов после оперативного лечения в литературе не описано. Отдаленные эффекты катетерной денервации почек остаются также малоизученными.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, ренин, альдостерон, отдаленные результаты ренальной денервации.

In recent years, the method of renal arteries transcatheter sympathetic denervation for treating patients with resistant hypertension has been used worldwide. At the same time, many questions about the procedure of hypotensive mechanisms and therapeutic effect duration still remain without answers. The effects of radiofrequency ablation of renal arteries are considered to occur through downregulation of sympathetic effects on the kidneys and decrease in renin–angiotensin–aldosterone system activity. Preclinical animal studies confirmed significant decreases in the renin and aldosterone levels after renal denervation along with lowering blood pressure. However, no data are available regarding the changes in the levels of these hormones in patients after the operative treatment. Long-term effects of catheter renal denervation remain also insufficiently explored.

Key words: resistant hypertension, renal denervation, rennin, aldosterone, long-term effects of renal denervation.

Введение

АГ вносит наибольший вклад в заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых причин во всем мире [1]. В последние годы большое внимание уделяется проблеме АГ, резистентной к лечению, так как это состояние сопряжено с еще более высоким сердечно-сосудистым риском.

АГ считается резистентной, если на фоне приема 3 и более антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в оптимальных дозах не удается достичь целевых уровней АД [2]. Существенную роль в развитии резистентности АГ к терапии играет гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) [3]. При почечной гиперсимпатикотонии происходит нарушение функции длительной регуляции АД; повышение канальцевой реабсорбции натрия, задержка воды, повышение выделения ренина и активности РААС, а также уменьшение почечного кровотока за счет спазма артериол и снижения скорости клубочковой фильтрации.

Радиочастотная симпатическая денервация почек является современным способом лечения АГ, не поддающейся консервативной терапии, и практикуется во многих странах.

Множество авторов подтверждают выраженный гипотензивный эффект РЧА, который наблюдается не у всех больных. В зависимости от ответа на инвазивное лечение, общепринятым стало разделять пациентов на респондеров, у которых АД в результате ренальной денервации снизилось на 10 мм рт. ст. и более, и нереспондеров, у которых АД не снизилось или снизилось менее чем на 10 мм рт. ст. В литературе процент респондеров варьирует от 45 до 84 [4–6].

Что касается отдаленных результатов, имеются лишь единичные данные о сохранении гипотензивного эффекта денервации почек, в том числе Symplicity HTN-1 Study, где констатировано сохранение процента респондеров через 2 года после вмешательства (83%) и увеличение его до 93% к 3-летнему сроку наблюдения [7].

Динамика изменений активности компонентов РААС также остается недостаточно изученной. В испытаниях на животных неоднократно выявлялось снижение уровней ренина, альдостерона, ангиотензина II после ренальной денервации [8–11]. При этом, у людей большинство исследователей не наблюдали динамики уровней этих гормонов, возможно, ввиду малочисленности групп и небольших сроков наблюдения [12–14]. Сравнение дина-

мики этих показателей в группах респондеров и нереспондеров на протяжении длительного периода наблюдения не проводилось.

Цель исследования: оценить гипотензивную эффективность РЧА почечных артерий в течение длительного (до 2 лет) периода наблюдения; изучить динамику уровней ренина и альдостерона у пациентов в ближайшие и отдаленные сроки после вмешательства; сравнить уровни этих гормонов в случае эффективности и неэффективности инвазивного лечения.

Материал и методы

В исследование включены 77 пациентов (46 женщин и 31 мужчина) с гипертонической болезнью II–III стадии, резистентной к медикаментозной терапии АГ. Средний возраст составил 67 (51; 62) лет, средний стаж АГ – 20 (12; 32) лет, индекс массы тела (ИМТ) – 33,9 (31; 37,2), среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов на момент включения в исследование – $4,2 \pm 0,9$. Исходное среднесуточное систолическое АД (САД) составило 157 (147; 168) мм рт. ст., среднесуточное диастолическое артериальное давление (ДАД) – 92 (79; 99) мм рт. ст.

Всем пациентам после подписания информированного согласия была проведена РЧА почечных артерий эндокардиальным катетером либо системой Symplicity со средним количеством радиочастотных воздействий $13,4 \pm 1,8$. Пациенты с симптоматической АГ, анафилактическими реакциями на рентгенконтрастные препараты в анамнезе, тяжелой сопутствующей патологией в исследовании не включались.

На сроке 6 мес. пациенты были поделены на 2 группы в зависимости от эффективности гипотензивного эффекта ренальной денервации:

- 1-я группа: респондеры ($n=49$) – пациенты, АД которых через 6 мес. после РЧА снизилось на 10 и более мм рт. ст. по сравнению с исходным;
- 2-я группа: нереспондеры ($n=28$) – пациенты, АД которых через 6 мес. после РЧА не снижалось либо снижалось менее чем на 10 мм рт. ст.

В более отдаленные сроки наблюдения из одной группы в другую больные не перемещались вне зависимости от уровня АД; тактика ведения пациентов в разных группах не отличалась. Через 1 год был обследован 71 пациент: 45 из 1-й группы и 26 из 2-й группы; через 2 года –

39 больных: 21 респондер и 18 нереспондеров.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) выполнялось системой полностью автоматического измерения АД АВРМ-04 (Meditech, Венгрия), основанной на осциллометрическом методе.

Количественное определение биохимических показателей осуществлялось методом иммуноферментного анализа согласно инструкциям производителей. Уровень ренина определяли наборами для определения активного ренина в сыворотке и плазме IBL International (Германия); нормальными считались значения, не превышающие 31,2 пг/мл; уровень альдостерона – наборами DBC (Канада); нормальный диапазон 25–315 пг/мл.

Статистическая обработка полученных данных производилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Гипотеза о гауссовском распределении проверялась с помощью критерия Колмогорова–Смирнова (Kolmogorov–Smirnov test) с поправкой Лиллиефорса (Lilliefors). В случае нормального распределения выборки данные представлялись в виде среднего значения со среднеквадратичным отклонением ($M \pm SD$), а сравнение данных в таких выборках – с помощью t-критерия Стьюдента (t-test). При отсутствии согласия с нормальным законом распределения данные представлялись в

виде медианы и межквартильного размаха ($Me [LQ; UQ]$), для определения достоверности межгрупповых различий использовался тест Манна–Уитни (Mann-Whitney U Test), для оценки динамики показателей – тест знаков (Sign Test). Оценка корреляционных связей осуществлялась с использованием рангового коэффициента Спирмена (Spearman rank R). Статистическая значимость различий в частоте появления качественных признаков в группах оценивалась с помощью критерия χ^2 . Во всех процедурах статистического анализа различия величин оценивались как значимые при $p < 0,05$.

Результаты

В общей группе пациентов мы наблюдали значимое снижение уровней САД и ДАД на всех сроках обследования (табл. 1): в среднем на $-12/-10$ мм рт. ст. через 6 мес., $-11/-11$ через 1 год и $-22/-16$ через 2 года ($p < 0,001$); т.е. в отдаленные сроки наблюдения гипотензивный эффект становился еще более выраженным. Через 6 мес. гипотензивный эффект (т.е. снижение САД на 10 мм рт. ст. и более) наблюдался у 64% больных, через 1 год – у 68%, через 2 года – у 69% пациентов. Просматривалась умеренная корреляционная связь исходного уровня АД

Таблица 1

Динамика АД под влиянием РЧА почечных артерий в общей группе больных, в группах респондеров и нереспондеров (Me (LQ; UQ))

Срок	Показатели	Все пациенты	Респондеры (n=49)	Нереспондеры (n=28)	p для межгруппового сравнения
Исход	САД	157 (147; 168)	159 (153; 172)	150 (143,5; 159)	0,004
	ДАД	92 (79; 99)	93 (79; 101)	87,5 (78; 95,5)	0,200
6 мес.	САД	145 (133; 159), $p < 0,001$	137 (129; 148), $p < 0,001$	158,5 (148; 170), $p = 0,124$	0,001
	ДАД	82 (71; 91), $p < 0,001$	81 (69; 86), $p < 0,001$	90 (77,5; 100,5), $p = 0,556$	0,007
1 год	САД	146 (132; 157,5), $p < 0,001$	144 (131; 154), $p < 0,001$	150 (138; 165), $p = 0,424$	0,068
	ДАД	81 (75; 92), $p < 0,001$	80 (73; 91), $p < 0,001$	83 (77; 98), $p = 0,689$	0,258
2 года	САД	135 (131; 150), $p < 0,001$	133 (130; 150), $p = 0,002$	145 (135; 150), $p = 0,015$	0,111
	ДАД	76 (70; 88), $p < 0,001$	76 (68; 79), $p = 0,004$	79,5 (75; 89), $p = 0,034$	0,171

Примечание: p – уровень статистической значимости для сравнения динамики показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров.

Таблица 2

Динамика уровней активного ренина и альдостерона в сыворотке крови под влиянием РЧА почечных артерий в общей группе пациентов, группах респондеров и нереспондеров ($M \pm SD$; Me (LQ; UQ))

Срок	Показатели	Все пациенты	Респондеры	Нереспондеры	p для межгруппового сравнения	
Исход	Ренин	36,25±104,62	44,98±138,85	25,68±33,96	0,558	
		6 мес.	33,83±84,8, $p = 0,488$	45,50±116,04, $p = 0,818$	20,93±16,81, $p = 0,374$	0,367
		1 год	18,36±40,38, $p = 0,090$	20,87±50,56, $p = 0,212$	15,16±22,56, $p = 0,029$	0,659
		2 года	23,61±45,03, $p = 0,308$	20,17±32,19, $p = 0,292$	27,25±56,31, $p = 0,896$	0,639
Исход	Альдостерон	216,2 (167,0; 244,9)	208,6 (167,0; 245,9)	221,0 (167,0; 244,9)	0,830	
		6 мес.	215,1 (176,8; 265,2), $p = 0,268$	209,6 (179,7; 304,5), $p = 0,190$	217,0 (175,1; 250,2), $p = 1,0$	0,607
		1 год	198,4 (143,6; 243), $p = 0,060$	191,0 (143,6; 248,1), $p = 0,037$	202,9 (136,4; 243,0), $p = 0,814$	0,864
		2 года	181,7 (147,9; 255,6), $p = 0,021$	172,6 (125,2; 252,6), $p = 0,022$	191,0 (147,9; 253,0), $p = 0,480$	0,773

Примечание: p – уровень статистической значимости для сравнения динамики показателя с его исходным уровнем; p* – уровень статистической значимости для сравнения групп респондеров и нереспондеров.

со степенью его снижения через 6 мес. ($r=0,52$, $p<0,05$), через 1 год ($r=0,58$, $p<0,05$) и через 2 года после денервации ($r=0,66$, $p<0,05$).

Большую часть респондеров составляли женщины (34 человека, 69,4%), нереспондеров – мужчины (16 человек, 57,1%); преобладание женщин в группе респондеров было статистически значимым ($\chi^2=5,21$; $p=0,022$). ИМТ был значимо выше в группе респондеров – 34,5 (32,3; 39,5), по сравнению с нереспондерами – 31,9 (28,3; 35,0), ($p=0,024$). По возрасту, стажу АГ, количеству больных с нарушением углеводного обмена, количеству принимаемых антигипертензивных препаратов, количеству радиочастотных воздействий группы не отличались ($p>0,05$). Однако пациенты, исходно принимавшие верошпирон, достоверно чаще становились респондерами ренальной денервации ($\chi^2=5,45$; $p=0,020$), в 1-й группе их было 40,8%, а во 2-й – 14,3%. Динамика АД представлена в таблице 1.

В группе респондеров АД достоверно снижалось по сравнению с исходным на всех сроках наблюдения. В группе нереспондеров значимое снижение АД наблюдалось через 2 года после вмешательства, т.к. у части пациентов гипотензивный эффект возник впервые в отдаленные сроки после лечения.

При межгрупповом сравнении выявлена статистически значимая разница по исходному уровню АД, которое у респондеров оказалось выше ($p=0,004$). Через 6 мес. группы различались по уровню САД ($p<0,001$) и ДАД ($p=0,007$), однако через 1 и 2 года отличия по этим показателям исчезают ($p>0,05$).

Динамика уровней ренина и альдостерона у пациентов под влиянием ренальной денервации представлена в таблице 2.

В динамике выявлена тенденция к снижению уровней ренина и альдостерона на всех сроках наблюдения у пациентов после ренальной денервации по сравнению с исходными значениями. До вмешательства у больных с резистентной АГ наблюдается повышенный средний уровень ренина, далее он несколько снижается через 6 мес. после денервации, через 1 год достигает нормы и сохраняется в пределах референсных значений (хотя и с некоторым возрастанием) через 2 года наблюдения. Уровень альдостерона остается в диапазоне допустимых значений на всех сроках обследования, однако через 2 года после вмешательства степень его снижения в сравнении с исходом достигает статистической значимости ($p=0,021$). При этом уровень альдостерона в группах больных, принимавших и не принимавших спиронолактон, не отличался на всех сроках наблюдения ($p>0,05$).

Что касается групп, исходная концентрация активного ренина у респондеров превышает норму, через 1 год снижается до нормального уровня ($p>0,05$) и сохраняется в пределах допустимых значений в отдаленные сроки наблюдения. У нереспондеров исходный уровень ренина не превышает нормальный диапазон, через год значимо снижается ($p=0,029$), через 2 года становится даже чуть выше исходного, оставаясь в пределах допустимых значений. Значимых межгрупповых отличий по уровням ренина и альдостерона не выявлено на всех сроках наблюдения. Тенденция к снижению уровня альдостерона крови прослеживается в динамике в обеих группах, од-

нако более выражена у респондеров: через 1 год $p=0,037$, через 2 года $p=0,022$. При этом количество больных, принимавших верошпирон, в группах респондеров и нереспондеров в динамике послеоперационного наблюдения не отличалось ($p>0,05$).

Обсуждение

Согласно современным представлениям, длительное поддержание высокого АД и развитие гипертензии происходит при перенастройке работы почек под влиянием симпатической гиперактивации. В частности, при стимуляции β -рецепторов клубочков происходит секреция ренина и активация РААС, ведущая к задержке натрия и воды и повышению АД. Уменьшение симпатического влияния на почки посредством радиочастотного воздействия на почечные артерии является патогенетически обоснованным методом лечения эссенциальной АГ.

Длительное (до 2 лет) сохранение гипотензивного эффекта, а у некоторых пациентов отсроченное его появление, свидетельствует о постепенном восстановлении адекватной функции почек после ренальной денервации. Этим же можно объяснить снижение уровня активного ренина и альдостерона через 1 год в группе респондеров. Существенным является сохранение этого эффекта и в отдаленные сроки – через 2 года после РЧА. Исходно повышенный уровень ренина у респондеров и нормальный у нереспондеров может рассматриваться как предиктор эффективности катетерного лечения. Однако этот факт требует дальнейшего изучения.

По результатам выполненной работы можно сделать следующие выводы:

1. Гипотензивный эффект транскатетерной симпатической денервации почек у больных с резистентной АГ сохраняется длительно – до 2 лет.
2. Через 2 года после РЧА почечных артерий у части пациентов обнаруживается снижение АД при сохранении гипертензии до этого периода времени.
3. Обнаружена ассоциация гипотензивного действия процедуры со снижением уровня ренина и альдостерона.
4. Снижение уровней ренина у респондеров и альдостерона у всех пациентов после проведения ренальной денервации сохраняется в течение 2 лет наблюдения.

Литература

1. Organization WH. Global health risks: Mortality and burden of disease attributable to selected major risks. – 2009.
2. Calhoun D.A., Jones D., Textor S. et al. American Heart Association Professional Education Committee // Circulation. – 2008. – Vol. 117(25). – P. 510–526.
3. Tsioufis C., Kordalis A., Flessas D. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. Pathophysiology of resistant hypertension: the role of sympathetic nervous system // Int. J. Hypertens. – 2011. – P. 642416.
4. Wieneman H., Miencke F., Kaiser L. et al. Treating resistant hypertension with new devices // Minerva Cardioangiologica – 2014. – Vol. 62(3). – P. 235–241.

5. Esler M.D., Krum H., Sobotka P.A. et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P. 1903–1909.
6. Rohla M., Nahler A., Lambert T. et al. Predictors of response to renal denervation for resistant arterial hypertension: a single center experience // J. Hypertens. – 2016. – Vol. 34(1). – P. 123–129.
7. Krum H., Schlaich M.P., Sobotka P.A. et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study // Lancet. – 2014. – Vol. 383(9917). – P. 622–629.
8. Li X., Hong M., Zhu D. et al. Renal denervation attenuates aldosterone expression and associated cardiovascular pathophysiology in angiotensin II-induced hypertension // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 65(4). – P. 34.
9. Jiang F., Li H., Zhu F. et al. Investigation of the mechanism underlying the antihypertensive effect of catheter-based radiofrequency renal sympathetic denervation in hypertensive dogs // Biomed Rep. – 2015. – Vol. 3(2). – P. 254–260.
10. Zhao Q., Huang H., Wang X. et al. Changes of serum neurohormone after renal sympathetic denervation in dogs with pacing-induced heart failure // Int. J. Clin. Exp. Med. – 2014. – Vol. 7(11). – P. 4024–4030.
11. Lu J., Ling Z., Chen W. et al. Effects of renal sympathetic denervation using saline-irrigated radiofrequency ablation catheter on the activity of the renin-angiotensin system and endothelin-1 // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. – 2014. – Vol. 15(4). – P. 532–539.
12. Ezzahti M., Moelker A., Friesema E.C. et al. Blood pressure and neurohormonal responses to renal nerve ablation in treatment-resistant hypertension // J. Hypertens. – 2014. – Vol. 32(1). – P. 135–141.
13. Ewen S., Cremers B., Meyer M.R. et al. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33(12). – P. 2519–2525.
14. Ewen S., Cremers B., Meyer M.R. et al. Blood pressure changes after catheter-based renal denervation are related to reductions in total peripheral resistance // J. Hypertens. – 2015. – Vol. 33(12). – P. 2519–2525.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна, аспирант отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: zubanovai@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

УДК 616.12–008.331.1: 616.72–002–03

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ЛИЗИНОПРИЛОМ НА СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНУЮ РЕАКТИВНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

**О.Л. Саркисова¹, Н.В. Реброва^{1,2}, Т.М. Рипп^{1,2}, И.И. Богомолова¹, Е.А. Анисимова^{1,2},
В.Ф. Мордовин², Р.С. Карпов^{1,2}**

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: SarkisovaOlga@yandex.ru

EFFECT OF LISINAPRIL ON BLOOD PRESSURE AND CEREBROVASCULAR REACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

O.L. Sarkisova¹, N.V. Rebrova^{1,2}, T.M. Ripp^{1,2}, I.I. Bogomolova¹, E.A. Anisimova^{1,2}, V.F. Mordovin², R.S. Karpov^{1,2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk

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

Цель исследования: изучить влияние лизиноприла на суточный профиль артериального давления (АД) и показатели цереброваскулярной реактивности (ЦВР) у больных АГ в сочетании с ревматоидным артритом (РА). Материал и методы. В рамках открытого контролируемого 6-месячного исследования 15 больных (возраст – 61 (52; 64)

год; АД – 147,0 (142; 156)/87,0 (82; 90) мм рт. ст.) получали терапию лизиноприлом. До лечения и через 6 мес. терапии всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД), оценку ЦВР с помощью транскраниальной доплерографии средних мозговых артерий (СМА) в условиях гипероксической и гиперкапнической проб. Результаты. По результатам СМАД через 6 мес. терапии лизиноприлом выявлено достоверное снижение систолического и диастолического АД ($p=0,0339$). Терапия лизиноприлом приводила к достоверному изменению показателей ЦВР в гипероксической пробе в виде значимого снижения коэффициентов изменения скорости кровотока в СМА на $-28,6$ ($-39,32$; $2,90$)% ($p=0,037$) и индекса реактивности на -39 (-77 ; 7)% ($p=0,010$). Выводы. Терапия лизиноприлом оказывала значимый антигипертензивный эффект и улучшала ЦВР в гипероксической пробе у пациентов с АГ в сочетании с РА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, цереброваскулярная реактивность, лизиноприл.

Aim: To investigate the effects of lisinopril on blood pressure and cerebrovascular reactivity (CVR) in patients with arterial hypertension (AH) and rheumatoid arthritis (RA). **Materials and Methods.** Fifteen patients with AH and RA (age of 61 (52; 64) years; blood pressure (BP) of 147.0 (142; 156)/87.0 (82; 90) mmHg) received lisinopril during a six-month open controlled study. Ambulatory BP monitoring and evaluation of CVR were performed twice: initially and at the end of the study. CVR was evaluated using transcranial Doppler ultrasound (TCD) of the middle cerebral arteries (MCA) in hyperoxia and hypercapnia. **Results.** Treatment with Lisinopril significantly decreased CVR parameters in hyperoxia test as follows: the MCA coefficient of blood flow velocity change and the reactivity index significantly decreased by -28.6% (-39.32 ; 2.90) ($p=0.037$) and by -39% (-77 ; 7) ($p=0.010$), respectively, after lisinopril treatment. **Conclusions.** Lisinopril exerted a significant antihypertensive effect and improved CVR during hyperoxia in patients with AH and RA.

Key words: arterial hypertension, rheumatoid arthritis, cerebrovascular reactivity, lisinopril.

Введение

На сегодняшний день пристальное внимание уделяется проблеме сочетания РА и коморбидных заболеваний, поскольку эта ассоциация сопровождается потерей трудоспособности, нарушением качества жизни, снижением эффективности терапии, а также повышением риска преждевременной смерти пациентов с РА [1–3]. По данным российского регистра лечения больных РА (ОРЕЛ), включающего 3276 пациентов на ноябрь 2015 г., 27,9% больных РА (913 человек) имели в качестве наиболее частого коморбидного заболевания артериальную гипертензию (АГ). Аналогичные результаты были получены в регистрах стран Европы, Австралии [4, 5]. При АГ наблюдается нарушение механизмов ауторегуляции церебрального кровотока. Доказано, что нарушение ЦВР значительно повышает риск развития острых церебральных ишемий. Хроническое воспаление и аутоиммунные нарушения, свойственные РА, оказывают дополнительное повреждающее воздействие на сосудистую стенку и, вероятно, могут привести к более выраженному снижению компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. Формирование АГ у больных РА реализуется через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) и компоненты симпатoadренальной системы [6]. С этой точки зрения достаточно обоснованным кажется применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у данной категории больных. Органопротективные эффекты ИАПФ, в том числе лизиноприла, подтверждены результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований (ALLHAT, TROPHY, GISSI3, EUCLID). Сложность лечения АГ при РА обусловлена возможным ослаблением эффективности антигипертензивной терапии вследствие приема противоревматических препаратов (нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов, лефлунамида, циклоспорина и др.) [7]. На сегодняшний день отсутствуют сведения о возможности коррекции нарушенной ре-

активности сосудов головного мозга у больных АГ в сочетании с РА.

Цель исследования: изучить влияние лизиноприла на суточный профиль АД и показатели ЦВР у больных АГ в сочетании с РА.

Материал и методы

В рамках открытого контролируемого 6-месячного исследования обследовано 15 больных эссенциальной АГ с достоверным диагнозом РА в возрасте 61 (52; 64) года (Me (Q_{25} ; Q_{75})). Диагноз АГ и стратификация риска больных установлены на основании рекомендаций по лечению АГ ESH/ESC(2013), диагноз РА – в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги (ACR/EULAR 2008, 2010). Длительность АГ составила 15 (10; 22) лет, РА – 9 (6; 14) лет (табл. 1). У большинства пациентов установлена АГ 1-й степени, выявлена высокая частота встречаемости традиционных факторов риска – дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе. В группе преобладали пациенты, положительные по ревматоидному фактору (РФ) и антителам к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Большинство больных имели среднюю степень активности РА и III–IV рентгенологическую стадию РА. Основным базисным противовоспалительным препаратом был метотрексат, в качестве симптоматических препаратов использовали селективные ингибиторы ЦОГ-2. За весь период наблюдения активность РА и противоревматическая терапия не менялись.

Первый этап исследования включал проведение в стационаре исходных контрольных обследований (К1) после 14-дневной отмены предыдущей антигипертензивной терапии. После этого пациентам была назначена терапия лизиноприлом с индивидуальным подбором дозы (2,5–5–10–20–40 мг/сутки) в течение 2–4 недель. Через

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (n=15) (Ме (Q25; Q75))

Показатели	Значения
Возраст, годы	61 (52; 64)
Длительность АГ, годы	15 (10; 22)
АГ 1-й степени, n (%)	10 (67%)
АГ 2-й степени, n (%)	5 (33%)
Дислипидемия, n (%)	10 (67%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,96 (5,1; 6,53)
Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 25%, n (%)	10 (67%)
Ожирение I-II степени, n (%)	5 (38,5%)
Нарушение толерантности к глюкозе, n (%)	5 (38,5%)
Продолжительность РА, годы	9 (6; 14)
Серопозитивность по РФ, n (%)	9 (60%)
Серопозитивность по АЦЦП, n (%)	12 (80%)
Степень активности РА (DAS 28), усл. ед.	2,92 (2,52; 4,55)
Ремиссия РА, n (%)	6 (40%)
Низкая активность РА, n (%)	2 (13%)
Средняя активность РА, n (%)	7 (47%)
Рентгенологическая стадия I-II, n (%)	6 (40%)
Рентгенологическая стадия III-IV, n (%)	9 (60%)
Количество пациентов с системными проявлениями, n (%)	4 (27%)
Доза метотрексата (мг/неделю)	15,0 (10,0; 15,0)
Количество больных, получавших преднизолон, n (%)	4 (27%)
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	7 (47%)

Примечание: DAS 28 – индекс активности РА.

6 мес. антигипертензивной терапии было проведено второе контрольное обследование (К2), где выполнялись те же лабораторные и инструментальные методы, что и до лечения.

СМАД проводили с помощью аппарата СМАД АВРМ04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили на протяжении 24 ч с интервалами 15 мин во время бодрствования и 30 мин в период покоя. После оценки эффективности исследования (не менее 80% эффективных измерений) оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индексы времени (ИВГ) и площади (ИПГ) гипертонии, вариабельность и суточный индекс АД.

Реактивность сосудов головного мозга изучали с помощью транскраниальной доплерографии СМА с проведением гипероксической и гиперкапнической нагрузочных проб. Линейные скорости кровотока (ЛСК) измеряли в покое, в течение 2 мин ингаляции кислорода и в течение 3 мин восстановительного периода. Гиперкапническую пробу проводили по аналогичному протоколу с вдыханием 4%-й смеси углекислого газа с воздухом. Для проведения исследования использовали оригинальное ингаляционное устройство, обеспечивающее низкое сопротивление дыхательной системы, минимальный объем “мертвого” пространства, стабильную концентрацию и точное дозирование подаваемой газовой смеси. Оценивали изменения пиковой систолической скорости (Vps), конечной диастолической скорости (Ved), усредненной по времени максимальной скорости кровотока в СМА

(ТАМХ), коэффициенты изменения скорости кровотока в СМА (КИСабс. и КИСотн.), индекс реактивности (ИР). Расчет проводили по формулам $КИСабс. = V_2/V_0$, $КИСотн. = (V_2 - V_0)/V_0 \cdot 100\%$, где V_0 – исходная ЛСК в СМА (см/с), V_2 – ЛСК через 2 мин ингаляции газов (см/с), $ИР = ТАМХ_2/ТАМХ_0$, где $ТАМХ_0$ – исходная ТАМХ в СМА (см/с), $ТАМХ_2$ – ТАМХ в СМА через 2 мин ингаляции газов (см/с) [8].

Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программы STATISTICA 10.0. Результаты представлены как медиана и 25 – 75% квартили (Ме (Q₂₅; Q₇₅)). Нормальность распределения полученных величин проверяли с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Значимость различий оценивали с помощью критериев Манна–Уитни и Вилкоксона, точного критерия Фишера. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При индивидуальном титровании средняя доза лизиноприла составила 10,0 [5,0; 20,0] мг/сутки. Два пациента выбыли из исследования из-за развития побочного эффекта в виде кашля.

Через 6 мес. терапии лизиноприл благоприятно влиял на показатели офисного АД и суточный профиль АД (табл. 2). Через 6 мес. терапии целевой уровень АД был достигнут у 12 (80%) больных. По результатам СМАД, среднесуточные значения АД снизились на 14,0 (6,5; 17,5)/7,0 (6,5; 11,5) мм рт. ст. ($p=0,003$), среднедневные – на 10,0 (6,0; 22,5)/9,5 (4,5; 13,5) мм рт. ст. ($p=0,0114$). Терапия лизиноприлом приводила к значимому снижению ИВГ и ИПГ ($p=0,0012$). На фоне лечения наблюдали незначимое изменение количества dipper с 33 до 36%, non-dipper с 25 до 50%, night-peaker с 33 до 23% больных.

В настоящее время в литературе отсутствуют однозначные данные о антигипертензивной эффективности лизиноприла в случае совместного применения с НПВП. В исследовании SUCCESS-VII было показано снижение эффективности ИАПФ на фоне приема селективного ингибитора ЦОГ-2 рофекоксиба [9]. Нами получены данные о хорошем антигипертензивном эффекте лизиноприла у пациентов с АГ 1–2-й степени в сочетании с РА, что совпадает с результатами работы О.А. Кисляк, где установлено, что совместное применение НПВП и лизиноприла не снижало эффективности последнего [10].

По результатам гипероксической пробы у больных АГ в сочетании с РА установлена высокая частота нарушения ЦВР. Только у 11% больных наблюдали адекватное снижение ЛСК в СМА на 20% и более. У 67% больных наблюдали недостаточное снижение, а у 22% – “извращенную” реакцию с увеличением скоростных показателей. В среднем по СМА группе не установлено достоверных изменений ЛСК в СМА в гипероксической пробе до и через 6 мес. терапии лизиноприлом (рис. 1).

Тем не менее, мы наблюдали достоверную положительную динамику показателей ЦВР в виде значимого снижения КИСотн., КИСабс. и ИР (табл. 3). Установлена отчетливая тенденция к увеличению количества больных с адекватным снижением ЛСК в СМА с 11 до 50% ($p=0,068$).

Таблица 2

Результаты офисного измерения и СМАД у больных АГ в сочетании с РА на фоне терапии лизиноприлом (Ме (Q₂₅; Q₇₅))

Показатели		Исход	Через 6 мес. терапии	p
Офисное САД, мм рт. ст.		147,0 (142; 156)	119,0 (118; 131)	p=0,000046
Офисное ДАД, мм рт. ст.		87,0 (82; 90)	73,0 (69;75)	p=0,000181
САД, мм рт. ст.	Сутки	141,0 (135; 142)	127,0 (119;135)	p=0,000907
	День	144,0 (137; 146)	131,0 (120;138)	p=0,000999
	Ночь	135,0 (120; 140)	123,0 (119;128)	p=0,114706
ДАД, мм рт. ст.	Сутки	81,0 (76; 82,5)	73,0 (67;76)	p=0,003033
	День	81,0 (78; 88)	77,0 (68;80)	p=0,011431
	Ночь	76,0 (66; 77)	66,0 (63;70)	p=0,033896
Среднее АД, мм рт. ст.	Сутки	100,5 (97; 102)	90,0 (87;94)	p=0,000451
	День	103,0 (97; 108)	92,0 (87;98)	p=0,001933
	Ночь	94,5 (84; 99,5)	86,0 (82;88)	p=0,060580
ЧСС, уд/мин	Сутки	73,0 (64; 79)	69,0 (66;75)	p=0,341161
	День	75,5 (68; 84)	72,0 (69;78)	p=0,288845
	Ночь	67,5 (57; 72,5)	62,0 (58;73)	p=0,891836
Пульсовое АД, усл. ед.	Сутки	60,5 (55; 65,5)	55,0 (51;59)	p=0,182656
	День	60,0 (55; 64,5)	52,0 (49;60)	p=0,141941
	Ночь	63,0 (53; 67,5)	59,0 (51;60)	p=0,264829
Минимальное САД, мм рт. ст.		106,5 (96; 119,5)	98,0 (94;105)	p=0,157300
Максимальное САД, мм рт. ст.		179,5 (173; 194,5)	170,0 (155;175)	p=0,017978
Минимальное ДАД, мм рт. ст.		52,5 (47; 62,5)	49,0 (46;52)	p=0,231447
Максимальное ДАД, мм рт. ст.		114,0 (107; 136,5)	100,0 (95;104)	p=0,004296
Вариабельность САД, %	Сутки	18,0 (13; 21)	14,0 (13;16)	p=0,072490
	День	15,0 (13; 20)	14,5 (13;17)	p=0,123892
	Ночь	15,0 (11; 17)	12,5 (8,5;15,5)	p=0,234953
Вариабельность ДАД, % сутки	Сутки	13,0 (9; 15)	11,0 (9;11)	p=0,218356
	День	11,0 (9; 14)	10,0 (9;11)	p=0,781814
	Ночь	9,0 (6; 12)	8,0 (7;10)	p=0,072490
Суточный индекс САД, %		5,0 (-1; 17,5)	6,0 (4;10)	p=0,934973
Суточный индекс ДАД, %		12,0 (4; 23)	12,0 (9;17)	p=0,723674
ИВГ, % САД		61,5 (50; 66,5)	33,0 (23;49)	p=0,001211
ДАД		20,0 (13,5; 39,5)	5,0 (3;8)	p=0,000822
ИПГ, мм рт. ст.* САД		257,0 (180; 302,5)	73,0 (43;165)	p=0,000999
ДАД		43,0 (30; 76)	6,0 (3;12)	p=0,000451
ДП, усл. ед.	Сутки	10228,5 (8864; 11627)	8546,0 (8337;9249)	p=0,060580
	День	10779,5 (9890,5; 12092)	9283,0 (8419;10346)	p=0,020795
	Ночь	8544,5 (6978; 9926)	7761,0 (6827;8935)	p=0,341161

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, ДП – двойное произведение.

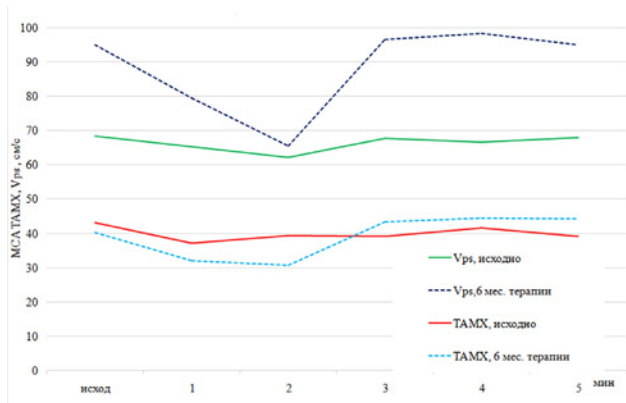


Рис. 1. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы до и через 6 мес. терапии лизиноприлом

Количество пациентов с недостаточной и извращенной реакцией мозгового кровотока на гипероксию изменялось незначимо с 67 до 40% (p=0,2422) и с 22 до 10% (p=0,4582) соответственно.

По результатам гиперкапнической пробы, до лечения у 55% пациентов наблюдали адекватное увеличение ЛСК на 50–70%, у остальных – недостаточное их увеличение менее чем на 50%. Терапия лизиноприлом не приводила к изменению типа ответной реакции кровотока в СМА в условиях гиперкапнии. Лизиноприл не оказывал значимого влияния ни на скоростные показатели мозгового кровотока (рис. 2), ни на показатели ЦВР в условиях гиперкапнической пробы.

Работ, посвященных влиянию ИАПФ на ЦВР у пациентов с АГ в сочетании с РА, нет. По данным нашей работы, 6-месячная терапия лизиноприлом приводила к достоверному улучшению показателей ЦВР у данной категории пациентов. В ранее проведенном исследовании нами было обнаружено улучшение показателей ЦВР на

Таблица 3

Динамика показателей цереброваскулярной реактивности при проведении гипероксической и гиперкапнической проб на фоне терапии лизиноприлом у больных АГ в сочетании с РА

Показатели	Гипероксическая проба			Гиперкапническая проба		
	Исход	6 мес. терапии	p	Исход	6 мес. терапии	p
КИСабс., усл. ед.	0,92 (0,84; 0,97)	0,78 (0,56; 0,86)	p=0,012	1,5 (1,37; 1,68)	1,36 (1,21; 1,55)	p=0,112
КИСотн., %	-7,8 (-15,9; -2,9)	-21,7 (-44,3; -13,4)	p=0,037	50,0 (37,2; 68,4)	36,5 (20,8; 5,4)	p=0,112
ИР, усл. ед.	1,0 (0,91; 1,03)	0,69 (0,29; 0,79)	p=0,010	1,62 (1,25; 1,69)	1,29 (1,08; 1,55)	p=0,111

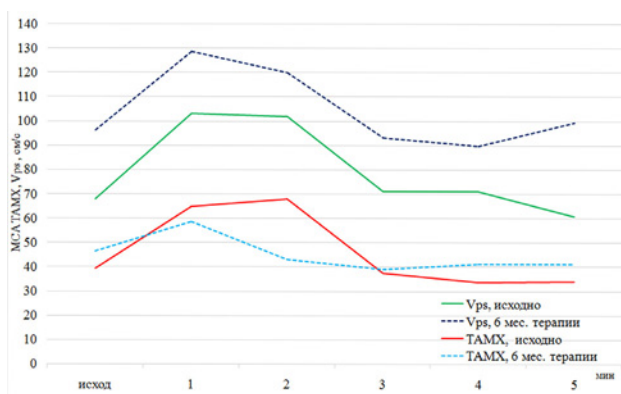


Рис. 2. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гиперкапнической пробы до и через 6 мес. терапии лизиноприлом

фоне терапии валсартаном у пациентов с АГ в сочетании с РА [11]. Работы других авторов также демонстрируют положительное влияние терапии блокаторов рецепторов к ангиотензину II на сосудистую реактивность головного мозга у больных АГ [12].

Выводы

Таким образом, 6-месячная терапия лизиноприлом оказывает значимый антигипертензивный эффект и улучшает ЦВР в гипероксической пробе у пациентов с АГ в сочетании с РА.

Литература

- Гордеев А.В., Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Концепция коморбидности в ревматологической практике // Науч.-практ. ревматол. – 2014. – Т. 52(4). – С. 362–365.
- Radner H., Yoshida K., Solomon D.H. Multimorbidity and rheumatic conditions – enhancing the concept of comorbidity // Nat. Rev. Rheumatol. – 2014. – Vol. 10. – P. 252–256.
- Ranganath V.K., Maranian P., Elashoff D.A. et al. Comorbidity are associated with poorer outcome in community patients with rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2013. – Vol. 52. – P. 1809–1817.
- Hyrich K., Symmons D., Watson K. et al. BSRBR Control Centre Consortium on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register. Baseline comorbidity levels in biologic and standard DMARD treated patients with rheumatoid arthritis: results from a national register // Ann. Rheum. Dis. – 2006. – Vol. 65. – P. 895–898.

- Briggs A.M., March L., Lassere M. et al. Baseline comorbidities in a population-based cohort of rheumatoid arthritis patients receiving biological therapy: data from the Australian Rheumatology Association Database // Int. J. Rheum. – 2009. – Article ID 861481.
- Hall F.C., Dalbeth N. Disease modification and cardiovascular risk reduction: two sides of the same coin // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44. – P. 1473–1482.
- Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматол. – 2011. – № 50(3). – С. 52–68.
- Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Рипп Е.Г. и др. Комплексная оценка параметров цереброваскулярной реактивности // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2016. – Т. 31, № 1. – С. 12–17.
- Wbelton A., White W.B., Bello A.E. et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis // Am. J. Cardiol. – 2002. – Vol. 90. – P. 959–963.
- Кисляк О.А. Ингибитор АПФ лизиноприл в лечении пожилых пациентов с изолированной систолической и систоло-диастолической артериальной гипертензией // Леч. дело. – 2007. – № 2. – С. 43–50.
- Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Рипп Т.М. и др. Влияние валсартана на цереброваскулярную реактивность у больных артериальной гипертензией в сочетании с ревматоидным артритом // Артериальная гипертензия 2016: итоги и перспективы: тезисы XII всероссийского конгресса. – М., 2016. – С. 15.
- Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II // Артер. гипертензия. – 2010. – № 16(5). – С. 504–510.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Саркисова Ольга Леонидовна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: SarkisovaOlga@yandex.ru.

Реброва Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адреса: 634012, Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: rebrova2009@mail.ru.

Рипп Татьяна Михайловна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; центр медицинской симуляции, аттестации и сертификации ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

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

Богомолова Ирина Ивановна, врач-терапевт, заведующая приемным отделением №2 ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

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

E-mail: doc_bii@mail.ru.

Анисимова Елена Алексеевна, аспирантка отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; центр медицинской симуляции, атте-

станции и сертификации ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Мордовин Виктор Федорович, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Карнов Ростислав Сергеевич, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адреса: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616.13.002.2-004.6

ИЗМЕНЕНИЕ БАЛАНСА ЖИРНЫХ КИСЛОТ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАРНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

В.С. Шрамко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины", Новосибирск
E-mail: Nosova@211.ru

THE CHANGE IN THE BALANCE OF FATTY ACIDS IN PATIENTS WITH CORONARY ATHEROSCLEROSIS

V.S. Shramko

Institute of Internal and Preventive Medicine, Novosibirsk

Цель: исследовать изменения баланса жирных кислот у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Материал и методы. Сравнительное исследование баланса 10 жирных кислот проводилось у 40 мужчин, в том числе 30 пациентов с ИБС, коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, без острого коронарного синдрома и 10 человек без ИБС. Жирные кислоты определялись методом высокоэффективной газожидкостной хроматографии. Результаты. У пациентов с ИБС при сравнении с группой контроля было выявлено статистически достоверное увеличение содержания пальмитиновой (88,5±3,1 мг/дл, что в 2,2 раза больше), стеариновой (25,4±0,8 мг/дл, что в 1,6 раза больше), миристиновой (3,7±0,3 мг/дл, в 2,8 раза больше) кислот. Из мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК): уровень пальмитолеиновой кислоты был 2,6 раза, а олеиновой – в 1,95 раза выше. Снижение фракции полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) в данной группе обусловлено в основном за счет арахидоновой кислоты (9,07±0,7 мг/дл, в 1,4 раза меньше по сравнению с группой контроля). Различия были значимыми, $p < 0,01$. Выводы. Таким образом, изменение баланса жирных кислот при коронарном атеросклерозе выражается в статистически значимом увеличении пальмитиновой, миристиновой, стеариновой кислот и МНЖК, а также статистически достоверном снижении арахидоновой кислоты.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, жирные кислоты.

Aim. The aim of the study was to investigate the changes in the balance of fatty acids in patients with coronary heart disease (CHD). Material and Methods. A comparative study of balance of 10 fatty acids was carried out in 40 men, including 30 patients with coronary artery disease and verified coronary angiographic coronary atherosclerosis without acute coronary syndrome and in 10 individuals without CHD. Fatty acids were determined using high performance gas-liquid chromatography. Results. Patients with CHD had a statistically significant increase in the content of palmitic (88.5±3.1

mg/DL, which is 2.2 times more), stearic (25.4 mm+0.8 mg/DL, which is 1.6 more), and myristic (3.7 V+0.3 mg/DL, 2.8 times) acids compared with the control group. The levels of monounsaturated fatty acids (MUFAs) changed as follows: the levels of palmitoleic and oleic acids were 2.6 and 1.95 times higher compared with control. The decrease in the fraction of polyunsaturated fatty acids (PUFA) in this group was mainly due to the expense of arachidonic acid (9.07+0.7 mg/DL; by 1.4 times lower in comparison with the corresponding value in the control group). The differences were significant, $p < 0.01$. Conclusion. The study showed that, in coronary atherosclerosis, changes in fatty acid balance consist in a statistically significant increase in palmitic acid, stearic acid, myristic acid, and monounsaturated fatty acids, as well as in a statistically significant decrease in arachidonic acid.

Key words: atherosclerosis, coronary heart disease, fatty acids.

Введение

Болезни системы кровообращения занимают ведущее место по распространенности как среди населения в Российской Федерации, так и в большинстве развитых стран мира. Преимущественно обусловленные атеросклеротическим поражением, они остаются первой причиной инвалидизации и смертности среди жителей экономически развитых стран [3].

Эпидемиологические и клинические исследования, проводимые в разных странах мира на протяжении многих лет, показали, что нарушение липидного обмена влияет на развитие атеросклероза [1]. Добиться реальных успехов в борьбе с атеросклерозом можно, расширив круг исследований, направленных на выявление “липидных факторов” риска, в первую очередь, исследование профиля жирных кислот крови [9].

При изучении роли жирных кислот в организме, их метаболизма и патологических последствий его нарушений необходимо количественное определение жирных кислот, присутствующих в биологических образцах как в свободной, так и в связанной форме [5].

Цель работы: исследовать изменения баланса жирных кислот в сыворотке крови пациентов с ИБС.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках Программы совместных научно-исследовательских работ ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины” (ФГБНУ “НИИТПМ”), ФГБУ “Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина” Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” МЗ РФ) и ФГБУ “Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова” Сибирское отделение Российской академии наук (ФГБУ “НИОХ” СО РАН). В исследование были включены 40 мужчин в возрасте 38–66 лет. В первую группу вошли 30 человек с ИБС, коронароангиографически верифицированным коронарным атеросклерозом, без острого коронарного синдрома со стабильной стенокардией напряжения, поступивших на лечение в клинику ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” МЗ РФ. Критериями исключения были инфаркт миокарда давностью менее 6 мес., острые и обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, почечная недостаточность, активные заболевания печени, онкологические заболевания. В контрольную группу были включены относительно здоровые мужчины в количестве 10 человек,

проходившие обследование в клинике ФГБНУ “НИИТПМ”. Согласно данным клинико-функциональных исследований, ИБС у них не выявлена. Всеми пациентами заполнялась форма информированного согласия на участие в исследовании.

Материал исследования – сыворотка крови. У всех мужчин однократно утром натощак проводился забор материала из локтевой вены. Во всех образцах методом высокоэффективной газо-жидкостной хроматографии определяли 10 жирных кислот: миристиновую (C 14:0), пентадекановую (C 15:0), пальмитиновую (C 16:0), пальмитолеиновую (C 16:1), стеариновую (C 18:0), олеиновую (C 18:1), α -линоленовую (C 18:3 (ω -6)), линолевою (C 18:2 (ω -6)), арахидиновую (C 20:0) и арахидоновую (C 20:4 (ω -6)). Оценку окислительного стресса (FORT) проводили на анализаторе FORM Plus (Callegari, Италия).

Полученные результаты анализировали с помощью статистического пакета прикладных программ “SPSS 13.0 for Windows”. Значения в таблицах представлены как $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В сыворотке крови идентифицировано десять жирных кислот, из них пять – насыщенных (НЖК): миристиновая, пентадекановая, пальмитиновая, стеариновая, арахидиновая, и пять – ненасыщенных (ННЖК): МНЖК – пальмитолеиновая, олеиновая; ПНЖК – линолевая, α -линоленовая, арахидоновая.

У пациентов с коронарным атеросклерозом при сравнении с показателями лиц без ИБС было выявлено статистически значимое увеличение (в 1,3 раза) относительного содержания НЖК – 41,24% от общего количества кислот (таблица). Наибольший вклад в увеличение относительного содержания НЖК внесли пальмитиновая, стеариновая и миристиновая кислоты. Концентрация пальмитиновой кислоты составила $88,5 \pm 3,1$ мг/дл, что в 2,2 раза больше ($p < 0,01$), чем в группе сравнения. Уровни стеариновой и миристиновой кислоты были выше в 1,6 и в 2,8 раза ($p < 0,01$), составили $25,4 \pm 0,8$ мг/дл и $3,7 \pm 0,3$ мг/дл соответственно. Схожие данные были получены Chen X. et al. [4] в изменениях уровней жирных кислот: уровень пальмитиновой кислоты (C 16:0) вырос в 8 раз, уровень стеариновой кислоты – в 3 раза у пациентов с атеросклерозом по сравнению с уровнями кислот в контрольной группе. И хотя наши результаты не столь ярко выражены, но они также подтверждают, что эти жирные кислоты определены как потенциальные

Таблица

Содержание жирных кислот у пациентов с ИБС и в группе контроля, мг/дл

Жирные кислоты	Пациенты с ИБС, мг/дл М±σ	Контрольная группа, мг/дл М±σ
Миристиновая С 14:0	3,7±0,3**	1,3±0,2
Пентадекановая С 15:0	0,9±0,05	0,7±0,05
Пальмитиновая С 16:0	88,5±3,1**	40,6±1,8
Пальмитолеиновая С 16:1	7,4±0,4**	1,4±0,3
Стеариновая С 18:0	25,4±0,8**	16,1±0,5
Олеиновая С 18:1	76,3±2,8**	39,05±1,8
Линолевая С 18:2 (ω-6)	76,4±2,9	74,03±2,7
γ-линоленовая С 18:3 (ω-6)	1,03±0,2	0,8±0,05
Арахидиновая С 20:0	1,1±0,1	1,4±0,3
Арахидиновая С 20:4 (ω-6)	9,07±0,7**	12,3±0,8
Сумма НЖК, %	41,24	31,5
Сумма ННЖК, %	58,76	68,5
Сумма МНЖК, %	28,83	22,25
Сумма ПНЖК, %	29,93	46,22

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

биомаркеры в клинической диагностике атеросклероза.

Общая сумма ННЖК в группе пациентов с ИБС составила 58,76%, отмечается увеличение фракции МНЖК при сравнении с контрольной группой. Уровень пальмитолеиновой кислоты был в 2,6 раза ($p < 0,01$), а олеиновой – в 1,95 раза ($p < 0,01$) выше.

Снижение фракции ПНЖК в данной группе обусловлено в основном за счет арахидиновой кислоты: ее содержание по сравнению с группой контроля снизилось в 1,4 раза ($p < 0,01$) и составило 9,07±0,7 мг/дл. Подобные результаты получены в работах других авторов [2, 7, 8] – более высокие показатели НЖК, особенно пальмитиновой кислоты, повышают риск развития сердечной недостаточности и ИБС как среди мужчин, так и среди женщин [7, 8], а содержание ПНЖК в сыворотке крови в группе контроля значительно выше, чем у пациентов с классической ИБС [2]. Полученные нами данные подтверждают исследования жирнокислотного состава атеросклеротических бляшек у пациентов с ИБС N.R. Lausada et al. [6], в ходе которого установлено, что основные жирные кислоты – пальмитиновая, олеиновая, линолевая, стеариновая и арахидиновая, а оставшиеся жирные кислоты составляют менее 5% от общего количества кислот.

При проведении оценки окислительного стресса (FORT) была отмечена тенденция к повышению показателей у пациентов с ИБС, но отличия были недостоверны ($p = 0,06$). Корреляционный анализ не выявил зависимости между показателями, характеризующими степень окислительного стресса и изучаемым спектром жирных кислот. Сильные корреляционные связи ($p < 0,01$; $r > 0,7$) выявлены между МНЖК и НЖК: пальмитолеиновой и олеиновой с пальмитиновой, стеариновой, миристиновой кислотами. Арахидиновая кислота показала сильную прямую связь ($r = 0,71^{**}$) с линолевой кислотой, умеренную обратную связь с НЖК и МНЖК. С пентадекановой и γ-линоленовой кислотами связи выявлено не было.

Выводы

При заболеваниях с атеросклеротическим повреждением наблюдается нарушение липидного обмена, сопровождающееся изменением баланса жирных кислот. Содержание НЖК и МНЖК в сыворотке крови пациентов с коронарным атеросклерозом значительно выше, чем в группе контроля. Наиболее значимыми представляются увеличения НЖК (пальмитиновой кислоты, миристиновой и стеариновой кислот) и МНЖК (олеиновой, пальмитолеиновой кислот). Также было установлено, что изменение баланса жирных кислот выражается в статистически значимом снижении ПНЖК – арахидиновой кислоты – у пациентов с атеросклерозом коронарных артерий.

Литература

1. Салахова Л.Р., Никитина Е.В., Гарусов А.В. Экспрессное определение жирных кислот в капиллярной крови методом газовой хроматографии // Вестн. Казанского технолог. университета. – 2007. – № 3–4. – С. 27–32.
2. Алексеева О.П., Долбин И.В., Федоренко А.А., Шаленкова М.А. Характеристика обмена жирных кислот у больных ишемической болезнью сердца с измененными и неизменными коронарными артериями // Клинич. медицина. – 2010. – Т. 88, № 6. – С. 35–39.
3. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертония и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2006. – Т. 5, № 2. – С. 73–80.
4. Chen X., Liu L., Palacios G. et al. Plasma metabolomics reveals biomarkers of the atherosclerosis // J. Sep. Sci. – 2010. – Vol. 33, No. 17–18. – P. 2776–2783.
5. Jones P.M., Bennett M.J. Clinical applications of 3-hydroxy fatty acid analysis by gas chromatography–mass spectrometry // Biochim. Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1811, No. 11. – P. 657–662.
6. Lausada N.R., Bouillon S., Bouillon F. et al. Erythrocyte membrane, plasma and atherosclerotic plaque lipid pattern in coronary disease // Medicina (B Aires). – 2007. – Vol. 67, No. 5. – P. 451–457.
7. Wang L., Folsom A.R., Eckfeldt J.H. Plasma fatty acid composition and incidence of coronary heart disease in middle aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2003. – Vol. 13, No. 5. – P. 256–266.
8. Yamagishi K., Hedison J.A., Folsom A.R. Plasma fatty acid composition and incident heart failure in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // Am. J. Cardiol. – 2008. – Vol. 156, No. 5. – P. 965–974.
9. Yang Y.J., Choi M.H., Paik M.J. et al. Gas chromatographic–mass spectrometric determination of plasma saturated fatty acids using pentafluorophenyl-di-methylsilyl derivatization // J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl. – 2000. – Vol. 742, No. 1. – P. 37–46.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторе

Шрамко Виктория Сергеевна, младший научный сотрудник ФГБНУ “Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины”.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
E-mail: Nosova@211.ru.

УДК 616.127-005.8-06

НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И СЫВОРОТОЧНЫЙ УРОВЕНЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ, МАРКЕРОВ МИОКАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПЕРВИЧНЫМ ПЕРЕДНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

М.А. Керчева, Т.Р. Рябова, А.М. Гусакова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: tmkelka06@rambler.ru

ADVERSE LEFT VENTRICULAR REMODELING AND THE SERUM LEVELS OF MATRIX METALLOPROTEINASES, BIOMARKERS OF MYOCARDIUM DYSFUNCTION AND INFLAMMATION IN PATIENTS WITH ACUTE PRIMARY ANTERIOR STEMI

М.А. Kercheva, T.R. Ryabova, A.M. Gusakova

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

Цель работы: оценка динамики уровня матриксных металлопротеиназ (ММП-2, 3, 9), ST2, NTproBNP, IL1 β , hCRP в сыворотке крови и ее влияния на структурно-функциональную перестройку миокарда в ранние и отдаленные сроки у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST (спST). В исследование включен 21 пациент (средний возраст – 60,5 \pm 7,4 лет). Экстренная реперфузионная терапия проведена у всех пациентов, у трети – в течение первых 3 ч. Эхокардиографию, включая 2D speckle tracking режим (ste), проводили на 3-и (T2), 7-е (T3), 14-е сутки (T4) и через 6 мес. после острого ИМ (T5; “Vivid E9”, GE Healthcare). Содержание в сыворотке крови ММП-2, 3, 9, ST2, IL1 β , hCRP, NTproBNP методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа определяли в те же временные точки, а также в первые сутки (T1). Затем пациентов поделили на 2 группы: с повышенной концентрацией ST2 в T1 (>35 нг/мл) – ST2>N и нормальной (<35 нг/мл) – ST2 N. Выявлено, что динамика всех маркеров имела разнонаправленный характер. Повышение уровня ММП-3 к 7-м суткам, продолжающееся до 6-месячного периода наблюдения, сопровождалось обратной динамикой ММП-9 в те же сроки. Значимой динамики показателя ММП-2 не выявлено. Отмечено снижение показателя IL1 β к 14-м суткам, а также ST2, NTproBNP, hCRP уже к 7-м суткам. Наибольшей прогностической ценностью в отношении развития неблагоприятного ремоделирования левого желудочка обладал маркер ST2. Его величина больше 35 нг/мл при поступлении была ассоциирована с наличием систолической дисфункции.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, ST2, NTproBNP, IL1 β , hCRP, инфаркт миокарда, неблагоприятное ремоделирование левого желудочка.

The aim of this study was to assess the changes in serum levels of matrix metalloproteases (MMP-2, 3, 9), ST2, NTproBNP, IL1 β , and hCRP and their impact on the adverse left ventricular remodeling (LVR) in patients with acute primary anterior STEMI. The study included 21 patients aged 60.5 \pm 7.4 years. All of them received urgent reperfusion therapy; one third of patients received the treatment during the first 3 h. Echocardiography with 2D speckle tracking imaging was performed at day 3 (T2), 7 (T3), and 14 (T4) after STEMI and after 6 months (T5) after AMI (Vivid E9, GE Healthcare). The concentrations of MMP-2, MMP-3, MMP-9, ST2, IL1 β , hCRP, and NTproBNP were determined at the same time point and at a day of admission (T1) by the method of quantitative enzyme-linked immunosorbent assay. After that, patients were divided into 2 groups: group 1 comprised patients with the level of ST2 > 35 ng/mL; group 2 comprised patients with ST2 < 35 ng/mL at T1. The study showed that changes in the markers were multidirectional. The level of MMP-2 did not significantly change. The level of MMP-3 increased to T3 and continued to increase to T5; the changes in levels of MMP-9 were reverse over the same period. The level of IL1 β decreased to T4 though this parameter as well as the levels of ST2, NTproBNP, and hCRP exceeded the normal range during the entire observation period. The levels of ST2, NTproBNP, and hCRP were changing to T3 and significantly decreased to T5. Marker ST2 demonstrated the best predictive value for the development of adverse left ventricular remodeling. ST2 level of more than 35 ng/mL at a time of admission was associated with the presence of systolic dysfunction, increased wall motion score index, increased end-systolic volume, increased 2D global longitudinal strain, and reduced ejection fraction in the early post-infarction period.

Key words: MMP, ST2, NTproBNP, IL1 β , hCRP, adverse left ventricular remodeling, acute myocardial infarction.

Введение

В условиях современной фармакоинвазивной терапии острого ИМ проблема развития неблагоприятного постинфарктного ремоделирования левого желудочка (ЛЖР) не теряет своей актуальности. Изменение нарушения обмена соединительной ткани в ответ на ИМ и последующее асептическое воспаление рассматривается как одна из парадигм развития структурно-функциональной перестройки сердца после ИМ. Поиск наиболее чувствительных, доступных и специфических биологических маркеров развития ЛЖР вызывает большой интерес [1–5]. Комплексная оценка ранней и поздней динамики маркеров, ее связь с изменениями клинико-инструментальных показателей (развитием неблагоприятного ЛЖР и систолической дисфункции) даст наибольшую пользу для клинической практики. Известно, что у пациентов после ИМ с сердечной недостаточностью объема ЛЖ и фракция выброса (ФВ), а также 2D глобальная продольная деформация (GLS) обладают высокой прогностической ценностью в отношении развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [6–8]. Изучение динамики маркеров, временных рамок ее изменения, связи с развитием неблагоприятного ЛЖР будут применимы в рискометрии, определении сроков фармакоингибирования маркеров.

Цель исследования: оценить динамику уровня ММП (ММП-2, 3, 9), ST2, NTproBNP, IL1 β , hCRP в сыворотке крови и ее влияние на структурно-функциональную перестройку миокарда в ранние и отдаленные сроки у пациентов с острым первичным передним ИМспST.

Материал и методы

В исследование включен 21 пациент с острым первичным передним Q-ИМспST, поступившие в палату интенсивной терапии в течение первых 24 ч от начала за-

болевания. Коронарорентрикулография была проведена всем пациентам в течение первых суток от начала заболевания. Исследование зарегистрировано в базе ClinicalTrials.gov, идентификационный номер NCT02562651. Критерии исключения: возраст >75 лет, неудовлетворительная визуализация сердца, острая недостаточность ЛЖ III–IV функциональный класс (ФК) по Т. Killip, синусовая брадикардия, наличие постоянной формы фибрилляции предсердий, клапанных пороков сердца, декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН) (III–IV ФК по NYHA), тяжелая сопутствующая патология. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие. Основные клинико-анамнестические данные представлены в таблице 1. Среди ранних осложнений наиболее часто встречались острая сердечная недостаточность (ОСН) – 61%, нарушения ритма сердца (НРС) – 38% случаев, среди поздних – ХСН ФК I – 80% и НРС – 19%.

Эхокардиографию, включая 2D ste, проводили на 3-и (Т2), 7-е (Т3), 14-е сутки (Т4) и через 6 мес. после острого ИМ (Т5; “Vivid E9”, GE Healthcare), данные обрабатывали в off-line режиме [8–11].

У всех пациентов при поступлении в стационар (Т1) на 3-и (Т2), 7-е (Т3) и 14-е (Т4) сутки, а также через 6 мес. (Т5) от начала заболевания определяли содержание в сыворотке крови ММП-2, 3, 9, ST2, IL1 β , hCRP, NTproBNP методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа. Затем пациентов поделили на 2 группы: с повышенной концентрацией ST2 на 1-е сутки (>35 нг/мл) – ST2>N и нормальной (<35 нг/мл) – ST2 N [12].

Анализ данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10. Результаты представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения – M \pm SD. Критический уровень значимости

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные исследуемых больных

Показатели	M \pm SD, n,%
Возраст (лет)	60,5 \pm 7,4
Факторы риска ИБС: мужской пол / курение / ожирение / АГ / СД 2 типа / дислипидемия	17(77%) / 12 (54%) / 8 (36%) / 15 (68%) / 15 (71%) / 7 (32%)
Предынфарктная стенокардия	8 (36%)
1, 2-сосудистое поражение коронарных артерий	19 (91%) / 2 (9%)
Тромболизис+ ЧКВ / первичное ЧКВ / отсроченное ЧКВ	10 (45%) / 7 (32%) / 4 (23%)
Время реперфузии, часы / первые 3 ч	5,1 \pm 3,6 / 7 (33%)
Полная реваскуляризация	16 (72%)
ОСН при поступлении (ФК по Т. Killip – I, II, III)	20 (96%) / 0 / 1 (4%)
Лечение в госпитальном периоде (к 14-м суткам)	
аспирин+клопидогрель / аспирин+тикагрелор	16 (76%) / 5 (24%)
и-АПФ / β -аб / сартаны / антагонисты кальция / диуретики / статины	8 (38%) / 20 (95%) / 1 (5%) / 1 (5%) / 1 (5%) / 19 (90%)
Показатели ЭхоКГ, 2D ste	
КДО ЛЖ, мл / дельта КДО (3 сутки–6 мес.),%	104,2 \pm 27,5 / 15,3 \pm 26,5
КСО ЛЖ, мл / дельта КСО (3 сутки–6 мес.),%	49,2 \pm 15,8 / 19,3 \pm 41,7
ФВ ЛЖ, % / дельта ФВ (3 сутки–6 мес.),%	52,7 \pm 9,4 / 4,4 \pm 22,6
2D GLS, % / дельта 2D GLS (3 сутки–6 мес.),%	-10,7 \pm 3,5 / 11,8 \pm 27

Примечание: АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца, КДО – конечный диастолический объем, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, СД – сахарный диабет, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, 2D ste – speckle tracking echocardiography, GLS – global longitudinal strain.

$p < 0,05$. Для анализа данных в случае нормального распределения использовали t-тест Стьюдента с поправкой Бонферрони, при ненормальном – критерий Фридмана. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. С помощью множественной регрессионной модели оценивали информативную значимость изучаемых маркеров в оценке развития неблагоприятного ЛЖР [13].

Результаты

Динамика исследуемых маркеров носила разнонаправленный характер (табл. 2). Среди ММП выявлено снижение ММП-9, в то время как ММП-3 показала повышение к Т5, динамика же ММП-2 в среднем по группе отсутствовала. Стоит отметить, что уровень ММП-9 снизился уже к Т3 ($p < 0,05$) и продолжал снижаться до Т5 ($p < 0,05$). Уровень ММП-3, напротив, увеличился к Т3 ($p < 0,05$) и продолжал расти до Т5 ($p < 0,05$), став в 2,5 раза выше, чем при поступлении ($p < 0,05$). Однако с Т3 до Т4 динамика

этих маркеров отсутствовала. Повышенный уровень hCRP снижало к Т4 ($p < 0,05$) в 2 раза и нормализовало к Т5. NTproBNP снижался с Т1 к Т5 ($p < 0,05$), будучи на всех этапах исследования в среднем выше нормы, как и IL1 β , снижающийся к Т4 ($p < 0,05$). Показатель ST2 в Т1 был выше нормы в 3 раза, но уже к Т2 выявлено его снижение ($p < 0,05$), а у 50% пациентов – нормализация. Однако в Т5 у 15% пациентов показатель был повышен. Интересным представляется отсутствие динамики показателей ST2, ММП-9 с Т3 до Т5; динамика в этот период выявлена только у NTproBNP и hCRP, ММП-3.

После деления пациентов на 2 группы относительно величины ST2 в Т1 выявлено, что по клиничко-anamnestическим данным группы не различались. В группе ST2 N нарушение систолической функции ЛЖ в ранний постинфарктный период менее выражено, на что указывает меньший показатель КСО и больший ФВ ЛЖ в Т4, а также меньшая величина индекса нарушения локальной сократимости (ИНЛС) в Т3 и 2D GLS в Т2–4 (рис. 1). Взаимосвязь всего ряда маркеров с клиничко-anamnestическими

Таблица 2

Динамика ММП-2, 3, 9, NTproBNP, hCRP, ST2, IL1 β по суткам

Маркеры	T1	T2	T3	T4	T5	Дельта T1-T5, %	Дельта T1-T4, %
ММП-2, нг/мл	224,9±84,1	190,6±63,9	224,5±90,1	233,3±70,3	262,9±96,3	30,7±46,1	22,8±63,9
ММП-3, нг/мл	14,2±14,4	29,4±20,4	19,9±14,9*	22±21,8#	23,3±8,7γδ	150,3±154,6	64,7±68,5
ММП-9, нг/мл	905,9±772,4	749,6±648	538±520,6*	469,7±621,9	365,5±449,4γν	-61,3±60,9	-78,5±76,2
NTproBNP, пг/мл	456,8±359,3	502,2±286,4	419,8±377,1	344,1±254,8	198,8±139,5γμ	-23,1±82,3	-19,04±117,1
ST2, нг/мл	90,5±83	46,3±35,4ξ	30±11,3*∞	28,7±7,8#ι	28,7±8,8γ	-45,9±29	-49,6±25,4
IL1β, пг/мл	1,2±0,4	1±0,3	1,1±0,7	0,9±0,4ι	0,9±0,7	-11±60,8	-18,8±37,2
hCRP, мг/л	7,1±3,7	9,9±2	7,6±3,2	4,7±3χ	3,4±2,8μν°	-9,9±121	-83,3±155,6

Примечание: * – $p < 0,05$ – значимость различий между T1 и T3, # – $p < 0,05$ – между T1 и T4, γ – $p < 0,05$ – между T1 и T5; δ – $p < 0,05$ – между T4 и T5, ι – $p < 0,05$ – между T2 и T4, ∞ – $p < 0,05$ – между T2 и T3, ξ – $p < 0,05$ – между T1 и T2, μ – $p < 0,05$ – между T3 и T5, ν – $p < 0,05$ – между T2 и T5, χ – $p < 0,05$ – между T2 и T4, ° – $p < 0,05$ – между T3 и T4.

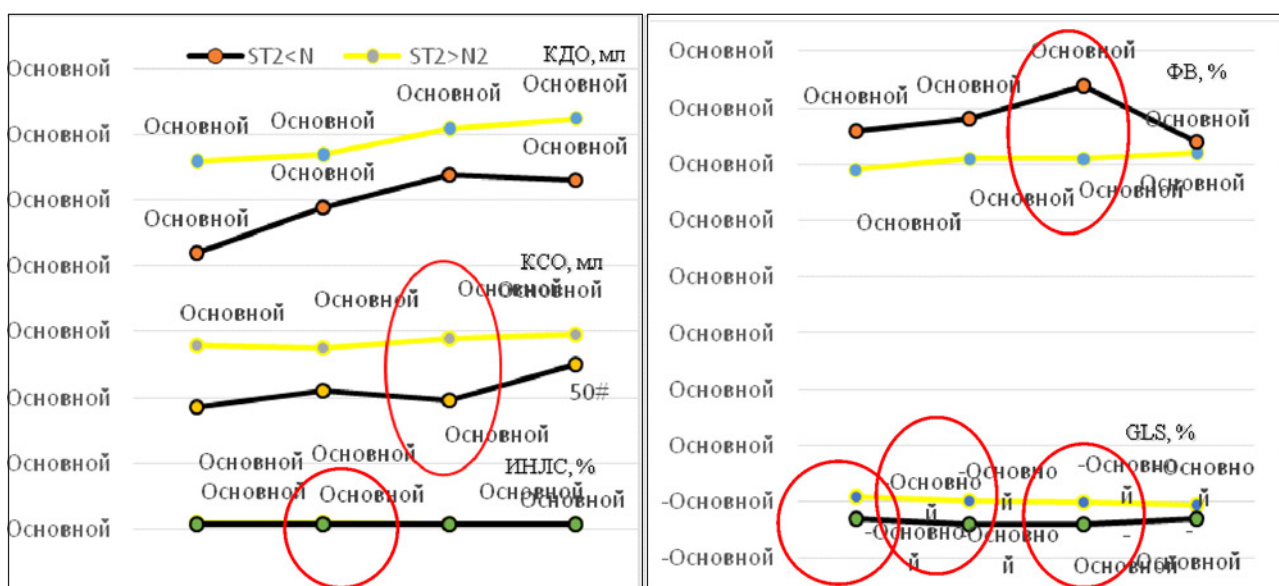


Рис. 1. Динамика показателей стандартной и 2D ст эхокардиографии в группах ST2>N, ST2 N. * – $p < 0,05$, значимость различий между T3 и T4, # – $p < 0,05$ – между T4 и T5; красным цветом обведено различие между группами, $p < 0,05$

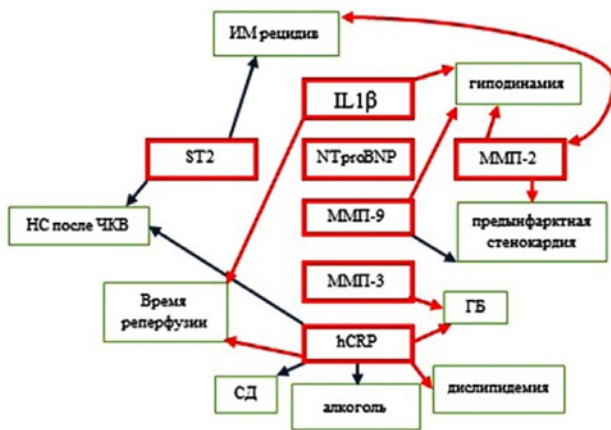


Рис. 2. Корреляция маркеров и клинико-инструментальных данных. Синими стрелками обозначена обратная связь ($p < 0,05$, $r < 0,7$), красными – прямая связь ($p < 0,05$, $r > 0,7$)

данными и показателями ультразвуковой диагностики сердца показаны на рисунке 2.

Среди показателей ММП выявлена корреляция только между уровнем ММП-9 и КСО ЛЖ, КДО ЛЖ в Т5 ($r = 0,81$; $r = 0,77$; $p < 0,05$ соответственно). Уровень ST2 имел прямую корреляцию с ИНЛС в Т2 ($r = 0,75$; $p < 0,05$).

Для множественной регрессионной модели были взяты в учет время реперфузии, ФВ ЛЖ, 2D GLS, а также новые возможные маркеры развития неблагоприятного ЛЖР – ММП-9, ST2. По результатам анализа выявлено наличие взаимосвязи ЛЖР с временем реперфузии ($p = 0,014$) и уровнем ST2 в Т2 ($p = 0,03$).

Обсуждение

Проблема развития неблагоприятного ЛЖР после ИМ изучается уже в течение 30 лет, однако наиболее освещена структура изменения гемодинамики и топографии ЛЖ согласно данным инструментальных методов. В последнее время произошло смещение акцента на изучение структурно-функциональной перестройки сердца на клеточно-молекулярном уровне в ответ на ИМ. Комплексный анализ динамики маркеров деградации соединительной ткани, маркеров воспаления и гемодинамического стресса и их связь с развитием неблагоприятного ЛЖР способствуют нахождению специфичного, наиболее доступного маркера развития ЛЖР.

Наличие разнонаправленной динамики среди маркеров деградации соединительной ткани – ММП – указывает на разные точки их приложения, что требует дальнейшего изучения [5, 15]. Повышение уровня ММП-3 в ранний постинфарктный период сопоставимо с результатами других исследователей, в отличие от отсутствия динамики ММП-2. Однако отмечена вовлеченность маркера в процесс формирования раннего ЛЖР, о чем говорит наличие корреляции ММП-2 с 2D GLS в ранние сро-

ки ИМ [15]. Связь между уровнем ММП-2 и наличием прединфарктной стенокардии, риском развития повторного ИМ указывает на возможность использования ММП-2 в качестве маркера нестабильности атеросклеротической бляшки (АСБ). Наибольшую роль в дестабилизации АСБ играет ММП-9, отмечена ее высокая экспрессия у пациентов с острым коронарным синдромом, в том числе и в первые сутки, что подтверждается нашими данными. Однако сроки повышения и динамика маркера в нашей выборке отлична от существующих данных [15, 16]. Существующая связь неблагоприятного ЛЖР и уровня ММП-9 в Т5 указывает на его вовлеченность в деградацию соединительнотканного матрикса после развития острого ИМ, ведущую к истончению и растяжению инфарктной зоны, экспансии инфаркта, прогрессирующей дилатации сердца и его фиброзу [14]. Наличие динамики ММП-3, 9, ST2 в ранний период после ИМ (до Т3) и ее отсутствие с Т3 до Т5 делает актуальным изучение фармакоингибирования маркеров в эти сроки [17].

Среди маркеров миокардиального стресса (ST2 и NTproBNP) только ST2 показал корреляцию с клинико-анамнестическими данными, наличием систолической дисфункции, выраженной в наличии прямой связи с ИНЛС, КСО ЛЖ и 2D GLS и обратной с ФВ в ранний постинфарктный период, что указывает на его большую прогностическую ценность, подтверждающуюся данными многофакторного анализа. Дальнейший анализ двух групп подтвердил эти данные. NTproBNP, включенный в клиническую практику в качестве предиктора неблагоприятного прогноза ХСН [18], как и hCRP, обладал низкой специфичностью в нашем исследовании, на что указывало либо отсутствие, либо наличие большого количества связей с клинико-анамнестическими данными [19, 20].

Выводы

Содержание в сыворотке крови ММП-2 у пациентов с острым первичным передним ИМспСТ не зависело от сроков ИМ, тогда как изменение сывороточных уровней ММП-3 и ММП-9 зафиксировано, начиная с 7-х суток ИМ и заканчивая 6 мес. болезни.

Снижение показателей субклинического воспаления и гемодинамического стресса у пациентов с острым первичным передним ИМспСТ начиналось на 7-е сутки ИМ и продолжалось до 6 мес. болезни.

Выявлена ассоциация между развитием неблагоприятного ремоделирования ЛЖ и маркерами ММП-9 и ST2.

Время реперфузии и сывороточный уровень ST2 подтвердили свою взаимосвязь с ремоделированием сердца в множественной регрессионной модели. Установлено, что величина ST2 больше 35 нг/мл при поступлении была ассоциирована с наличием систолической дисфункции.

Литература

1. Park J.P., Lee B.K. Relationship between multiple plasma biomarkers and vulnerable plaque determined by virtual histology intravascular ultrasound // Circulation. – 2010. – Vol. 74, No. 2. – P. 332–336.

2. Akasaka Y., Morimoto N. et al. Myocardial apoptosis associated with the expression of proinflammatory cytokines during the course of myocardial infarction // *Mod. Pathol.* – 2006. – Vol. 19, No. 4 – P. 588–598.
3. Ilyasova D., Ivanova A. et al. Correlation between two markers of inflammation, serum C-reactive protein and interleukin 6, and indices of oxidative stress in patients with high risk of cardiovascular disease // *Biomarkers.* – 2008. – Vol. 13, No. 1. – P. 41–51.
4. Kai H., Ikeda H. et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32. – P. 368–372.
5. Турна А.А., Тогузов Р.Т. Матриксные металлопротеиназы и сердечно-сосудистые заболевания // *Артер. гипертензия.* – 2009. – № 5(15). – С. 532–538.
6. Joyce E., Hoogslag G.E. et al. Association between left ventricular global longitudinal strain and adverse left ventricular dilatation after ST-segment-elevation myocardial infarction // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* – 2014. – № 7. – P. 74–81.
7. Leitman M., Lysyansky P. et al. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function // *J. Am. Soc. Echocardiograph.* – 2004. – № 17. – P. 1021–1029.
8. Керчева М.А., Рябов В.В. и др. Динамика показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с острым первичным передним инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Сиб. мед. журн. (Томск).* – 2016. – Т. 31, № 2. – С. 43–47.
9. Lang R.M., Badano L.P. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – No. 16. – P. 233–271.
10. Voigt J.U., Pedrizzetti G. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging // *Eur. Heart J., Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – No. 16. – P. 1–11.
11. Kercheva M., Ryabova T. et al. Intraobserver reproducibility of parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography, dynamics of global longitudinal strain I in patients with acute primary anterior STEMI // *AIP Conf. Proc.* – 2015. – Vol. 1688. – P. 030017–1–4.
12. Genis A.B. The International ST2 Consensus Panel: Introduction // *Am. J. Cardiology.* – 2015. – Vol. 115, Iss. 7. – P. 1B–2B.
13. Гланц С.А. Медикобиологическая статистика / пер. с англ. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
14. Палеев Ф.Н., Абудеева И.С. и др. Неспецифические маркеры воспаления в прогнозировании течения ишемической болезни сердца // *Кардиология.* – 2009. – № 9. – С. 59–65.
15. Марков В.А., Рябов В.В. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск: STT, 2014. – 244 с.
16. Webb C.S., Bonnema D.D. et al. Specific temporal profile of matrix metalloproteinase release occurs in patients after myocardial infarction // *Circulation.* – 2006. – No. 114. – P. 1020–1027.
17. Печерина Т.Б., Груздева О.В. и др. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре // *Кардиология.* – 2013. – Т. 6(53). – С. 8–24.
18. Cerisano G., Buonamici P. et al. Early short-term doxycycline therapy in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction to prevent the ominous progression to adverse remodeling: the TIPTOP trial // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35, No. 3. – P. 184–191.
19. Hlatky M.A., Greenland P. 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.
20. Anitha G., Nagaraj M. et al. Comparative evaluation of levels of C-reactive protein and PMN in periodontitis patients related to cardiovascular disease // *Indian Soc. Periodontol.* – 2013. – Vol. 17, No. 3. – P. 330–332.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Керчева Мария Анатольевна, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: tmkelka06@rambler.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. фарм. наук, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ I/D ГЕНА ACE И T1565C ГЕНА ITGB3 В РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

В.А. Александренко, Э.Ф. Муслимова, Е.А. Кужелева, С.А. Афанасьев, А.А. Гарганеева

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru

PROGNOSTIC ROLE OF THE ACE I/D POLYMORPHISM AND OF THE ITGB3 T1565C POLYMORPHISM IN THE DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS OF ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

V.A. Aleksandrenko, E.F. Muslimova, E.A. Kuzheleva, S.A. Afanasiev, A.A. Garganeeva

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences

Проведен анализ клинического течения инфаркта миокарда (ИМ) у 190 пациентов с акцентом на генетические предикторы развития осложнений в остром периоде ИМ. Полученные ассоциации открывают дополнительные возможности для оценки прогноза у данной категории больных.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, осложнения инфаркта миокарда, полиморфизм, ген ACE, ген ITGB3.

Clinical course of myocardial infarction was analyzed in 190 patients with an emphasis on the genetic predictors of complications of acute myocardial infarction. These associations provide additional opportunities to evaluate the prognosis in this group of patients.

Key words: myocardial infarction, complications of myocardial infarction, polymorphism, gene ACE, gene ITGB3.

Введение

Изучение генетических предикторов ИМ – актуальное направление современной кардиологии. Важным аспектом является изучение генов, влияющих на развитие ИМ опосредованно через различного рода механизмы, такие как ренин-ангиотензиновая система (ген ACE – ген, кодирующий ангиотензинпревращающий фермент) и система коагуляции (ген ITGB3 – ген, кодирующий белок интегрин бета-3). Имеется ряд исследований по оценке ассоциации полиморфизмов данных генов с отдаленными осложнениями ИМ, а также с осложнениями после проведенных интервенционных вмешательств при ИМ [1–3, 9], но в большинстве из них акцент ставится на изучение генетических предпосылок именно отдаленного прогноза ИМ, и меньшее внимание уделяется осложнениям острого периода, таким как острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), острая аневризма левого желудочка (ОАЛЖ), остро возникшие нарушения ритма сердца (НРС) и др., а ведь именно они во многом определяют дальнейшее течение постинфарктного периода и влияют на отдаленный прогноз [4–6, 11, 12]. Кроме того, данные литературы по возможности использования генетических полиморфизмов для стратификации риска развития осложнений ИМ до сих пор остаются недостаточными и противоречивыми [2], а уровень смертности от повторных ИМ по-прежнему остается высоким [7]. Все это диктует необходимость проведения дополнительных исследований, направленных на изучение различных точек приложения генетических маркеров при развитии

ИМ, в частности, их ассоциаций с развитием осложнений острого периода ишемической болезни сердца.

Цель исследования: оценить наличие ассоциации между полиморфизмами I/D гена ACE и T1565C гена ITGB3 и риском развития осложнений в остром периоде ИМ.

Задачи исследования: анализ клинической характеристики и течения ИМ у пациентов исследуемой группы и последующее выявление ассоциаций между полиморфизмами I/D гена ACE и T1565C гена ITGB3 и осложнениями острого периода ИМ.

Материал и методы

В исследование было включено 190 пациентов, перенесших ИМ, из них 149 мужчин (78,4%) и 41 женщина (21,6%). Средний возраст мужчин на момент включения в исследование составил $59,9 \pm 7,6$ года, средний возраст женщин – $67,2 \pm 8,2$ года. В исследуемой выборке пациентов женщины оказались достоверно старше мужчин ($p < 0,001$, $t = 5,350$).

Критерии включения пациентов в исследование – ранее установленный, согласно критериям Российского и Европейского обществ кардиологов, диагноз ИМ на основании клинических, электрокардиографических и биохимических (энзимологических) данных, а также подписанное пациентом добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования являлись: возраст пациента на момент включения в исследование

моложе 18 лет, а также наличиеотягощающих фонowych и сопутствующих заболеваний, самостоятельно влияющих на прогноз (терминальная почечная и печеночная недостаточность, тяжелый сахарный диабет, тиреотоксикоз, онкологические заболевания, аутоиммунные заболевания, а также острые инфекционные заболевания или обострение хронических).

Работа выполнена в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты, включенные в исследование, были проинформированы о целях и методике его проведения и дали информированное согласие на определение у них полиморфизмов изучаемых генов.

У всех больных определялся I/D (rs4646994) полиморфизм гена ACE и полиморфизм T1565C (rs5918) гена ITGB3. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью набора реагентов Wizard Genomic DNA Purification Kit (Promega, USA). Амплификация проводилась методом полимеразной цепной реакции с помощью наборов SNP-express (НПФ ЛИТЕХ, Россия) с дальнейшей электрофоретической детекцией.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы STATISTICA 10. Количественные данные анализировались на соответствие нормальному закону распределения с помощью критерия Шапиро–Уилка. При сравнении количественных непараметрических данных использовался тест Манна–Уитни; для данных, соответствующих нормальному закону распределения, – t-тест Стьюдента. Для сравнения частот аллелей и генотипов между группами использовался критерий χ^2 Пирсона или двухсторонний точный критерий Фишера. При сравнении трех и более групп применялась поправка Бонферрони. При расчете отношения шансов был использован бинарный логистический регрессионный анализ, результаты которого представлены в виде значения отношений шансов (ОШ), значения p и 95% доверительного интервала (ДИ). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В представленной выборке пациентов частоты генотипов II, ID и DD составили соответственно 52 (27,4%), 98 (51,6%) и 40 (21,0%). Генотипы 1665TT, 1565TC и 1565CC гена ITGB3 представлены частотами 131 (68,9%), 55 (29%) и 4 (2,1%).

Распределение частот исследуемых полиморфных генов ACE и ITGB3 соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($p > 0,05$).

Из всех пациентов, включенных в исследование, у 126 больных (66,3%) был диагностирован ИМ с подъемом сегмента ST (ИМпST), у 56 больных – ИМ без подъема сегмента ST (ИМбпST). В 69% случаев ИМ был крупноочаговым (ИМ с зубцом Q), в 31% – ИМ без зубца Q. Практически у всех пациентов (95,4%) ИМ сопровождался типичной клинической картиной.

Нами были проанализированы осложнения острого периода ИМ. Из таблицы 1 видно, что в структуре осложнений преобладали острые НРС (наджелудочковые и желудочковые аритмии, нарушения предсердно-желудочко-

вой и внутрижелудочковой проводимости), которые наблюдались практически у каждого пятого пациента, а также ОАЛЖ (20%); ОЛЖН имела место в 19,5% случаев, причем в 4,2% был выявлен кардиогенный шок, а в 2,1% – отек легких (1,6% – интерстициальный отек легких, в 0,5% – альвеолярный отек легких), остальные осложнения наблюдались реже. Выявлено, что ОЛЖН достоверно более часто диагностировалась в группе пациентов с подъемом сегмента ST (ОШ=2,84; 95% ДИ 1,11–7,27, $p=0,029$, $\chi^2=5,03$).

Был проведен анализ на наличие ассоциаций полиморфизма I/D гена ACE и полиморфизма T1565C гена ITGB3 с риском развития осложнений острого периода ИМ. Выявлена ассоциация полиморфизма I/D гена ACE с возникновением такого осложнения, как ОЛЖН ($p=0,018$), таблица 2. Шанс развития данного осложнения у пациентов с генотипом II гена ACE в 3 раза выше по сравнению с носителями генотипов ID и DD (ОШ=2,96; 95% ДИ 1,38–6,33, $p=0,007$, $\chi^2=8,18$). Данный факт расходится с результатами исследований, доказавших протективную роль аллеля I в развитии сердечно-сосудистых событий [1, 13, 14], но в то же время подтверждает результаты работ, в которых протективная роль аллеля I не была доказана [8].

Таблица 1

Характеристика осложнений ИМ, возникших в остром периоде

Осложнения	Количество больных	
	n	%
Острые НРС	64	33,7
ОАЛЖ	38	20
ОЛЖН	37	19,5
Ранняя постинфарктная стенокардия	19	10
Рецидив ИМ	12	6,3
Кардиогенный шок	8	4,2
Отек легких	4	2,1
Перикардит	2,6	5
ТЭЛА	1	0,5
ОНМК	1	0,5

Примечание: ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения.

Таблица 2

Сравнительный анализ частоты возникновения ОЛЖН у пациентов-носителей разных генотипов полиморфизма I/D гена ACE

Генотип ACE	ОЛЖН	
	есть	нет
II	17 (32,7%)	35 (67,3%)
ID	14 (14,3%)	84 (85,7%)
DD	6 (15%)	34 (85%)

$p=0,018$

Примечание: p – достоверность различий в распределении частоты встречаемости ОЛЖН среди пациентов с разными генотипами гена ACE.

В результате нашего исследования была обнаружена ассоциация полиморфизма I/D гена ACE с развитием ОАЛЖ. Генотип ID полиморфного варианта гена ACE ассоциирован со статистически значимым снижением риска возникновения острой аневризмы ЛЖ (ОШ=0,353; 95% ДИ 0,16-0,80, $p=0,017$, $\chi^2=6,49$). Также выявлена тенденция к более редкому развитию аневризмы ЛЖ у носителей аллеля I гена ACE по сравнению с пациентами, имеющими в генотипе аллель D полиморфизма I/D гена ACE ($p=0,058$, $\chi^2=3,85$), что подтверждает протективную роль последнего.

В проведенном нами исследовании не было выявлено достоверных различий по частоте встречаемости острых НРС у носителей разных генотипов полиморфных генов ACE и ITGB3 ($p>0,05$).

Для гена ITGB3 не было установлено прямой ассоциации с осложнениями острого периода ИМ, но была найдена ассоциация аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена ITGB3 с более редким возникновением повторных ИМ ($p=0,016$, $\chi^2=5,85$), что, несомненно, подтверждает его вклад в прогноз пациентов с ИМ, но расходится с результатами исследований, доказавшими вклад аллеля 1565C в предрасположенность к тромбозу.

Выводы

Установленные в результате выполненного исследования ассоциации полиморфизмов генов ACE и ITGB3 с тяжелыми осложнениями, возникающими в остром периоде ИМ, позволяют говорить о необходимости их дальнейшего изучения, а противоречивые данные литературы подтверждают это. Выявленные в нашем исследовании ассоциации свидетельствуют о необходимости рассмотрения полиморфных вариантов генов ACE и ITGB3 в предикторных моделях осложнений инфаркта; а их более углубленное изучение совместно с другими генами, показавшими свое влияние на прогноз при инфаркте, позволит расширить границы прогнозирования и профилактики осложнений как в остром периоде ИМ, так и в последующем течении постинфарктного периода.

Литература

1. Солодун М.В. Генетические маркеры годового исхода инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Вестн. нов. мед. технологий. – 2016. – № 1. – С. 96–200.
2. Круглов В.Н., Хохлунов С.М., Рубаненко А.О. и др. Генетические аспекты прогнозирования осложнений после чрескожного коронарного вмешательства у пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST // Мед. альманах. – 2015. – № 3. – С. 81–83.
3. Реброва Т.Ю., Муслимова Э.Ф., Афанасьев С.А. и др. Аллель D гена ангиотензинпревращающего фермента – возможный фактор риска рестеноза после коронарного стентирования у больных ишемической болезнью сердца // Клиническая медицина. – 2012. – № 11. – С. 24–25.
4. Илашук Т.А. Маркеры краткосрочного и отдаленного прогноза у пациентов с острым инфарктом миокарда, осложненным острой левожелудочковой недостаточностью // Кардиология: теория и практика. – 2013. – С. 15–22.
5. Бобровская Е.Е., Бузова Н.Н., Кон В.Е. Предикторы осложненного течения и неблагоприятного прогноза у больных

с инфарктом миокарда // Артер. гипертенз. – 2009. – № 5. – С. 539–542.

6. Корнева Ю.С. Анализ смертельных осложнений инфаркта миокарда // Аспирантский вестн. Поволжья. – 2010. – № 3–4. – С. 211–214.
7. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. и др. Инфаркт миокарда на рубеже двух столетий: демографические и социальные тенденции // Клиническая медицина. – 2016. – № 6. – С. 463–466.
8. Кашталап В.В., Барбараш О.Л., Иноземцева А.А. и др. Применение полиморфных вариантов генов, ассоциированных с липидными нарушениями и артериальной гипертензией, для оценки тяжести инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST // Тезисы XI Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия: от теории к практике». – 2015. – С. 65–66.
9. Galasso G., Santulli G., Piscione F. et al. The GPIIIA PLA2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // BMC Cardiovasc. Disorders. – 2010. – No. 10. – P. 41.
10. Bonnici F., Keavney B., Collins R et al. Angiotensin converting enzyme insertion or deletion polymorphism and coronary restenosis: meta-analysis of 16 studies // Br. Med. J. – 2002. – No. 325. – P. 517.
11. Ahmed W., Malik M., Saeed I. et al. Role of tissue plasminogen activator and plasminogen inhibitor in myocardial infarction // Mol. Biol. Rep. – 2011. – No. 4. – P. 8–2541.
12. Steg Ph. G., James S. K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2012. – No. 33. – P. 2569–2619.
13. Parenica J., Pavkova Goldbergova M.P., Kala P. et al. ACE gene insertion/deletion polymorphism has a mild influence on the acute development of left ventricular dysfunction in patients with ST elevation myocardial infarction treated with primary PCI // BMC Cardiovasc. Disord. – 2010. – No. 10. – P. 60.
14. Araujo M.A., Goulart L.R., Cordeiro E.R. et al. Genotypic interactions of renin-angiotensin system genes in myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2005. – No. 103. – P. 27–32.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Александренко Виктория Анатольевна, ординатор отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: v.a.aleksandrenko@mail.ru.

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: muslimovaef@yandex.ru.

Кужелева Елена Андреевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых за-

болеваний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: snigireva1209@rambler.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Гарганеева Алла Анатольевна, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

УДК 616-12-008. 616-127

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ СЕРДЦА В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С НЕОБСТРУКТИВНЫМ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

С.Б. Гомбоева^{1,2}, В.В. Рябов^{1,2,3}, Т.А. Шелковникова¹, В.Ю. Усов¹, А.Е. Баев¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский государственный университет"

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: gomboevasayana@gmail.com

CAPABILITIES OF CARDIAC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH NONOBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS

S.B. Gomboeva^{1,2}, V.V. Ryabov^{1,2,3}, T.A. Shelkovnikova¹, W.Yu. Ussov¹, A.E. Baev¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

²National Research Tomsk State University

³Siberian State Medical University, Tomsk

Цель исследования: оценить возможности магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца в дифференциальной диагностике острого коронарного синдрома (ОКС) у пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом (НОКА). Материал и методы. Проводимое исследование нерандомизированное, открытое, контролируемое. Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov: NCT02655718. Мы представляем результаты субанализа исследования, который включает данные пациентов с ОКС, госпитализированных в отделение неотложной кардиологии (ОНК) в 2015–2016 гг. Критерии включения: 1. Клиника ОКС. 2. НОКА (нормальные коронарные артерии / атеросклеротические бляшки <50%), подтвержденный инвазивной коронарной ангиографией (КАГ). 3. Возраст старше 18 лет на момент рандомизации. Критерием исключения была ранее проведенная реваскуляризация коронарных артерий. 22 пациентам проведена МРТ сердца. Результаты. Среди 604 человек, госпитализированных в ОНК с клиникой ОКС в 2015–2016 гг., в 23 (3,8%) случаях выявлен НОКА, подтвержденный инвазивной КАГ. 22 пациентам проведена МРТ сердца, на основании которой у 13 (56%) человек диагностирован острый инфаркт миокарда (ОИМ), в 3 (13%) – нестабильная стенокардия, и в трети случаев – псевдокоронарный вариант течения миокардита. Выводы. Доля пациентов с НОКА составляет 3,8%. Возможности МРТ сердца визуализировать миокард позволяют безопасно применять его в дифференциальной диагностике ОКС у пациентов с НОКА.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, необструктивный коронарный атеросклероз, магнитно-резонансная томография сердца.

The aim of the study was to evaluate the capabilities of cardiac MRI in the differential diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis. Material and Methods. This non-randomized open controlled study was registered on ClinicalTrials.gov: NCT02655718. This article presents the results of the subanalysis of the study. Analysis included data of ACS patients admitted to the Emergency Department of Cardiology Research Institute in 2015–2016. Inclusion criteria were nonobstructive coronary atherosclerosis (normal coronary arteries / plaques <50%), confirmed by invasive coronary angiography, age \geq 18 years at the time of randomization. The exclusion criteria were previous revascularization of the coronary arteries. 22 patients underwent cardiac MRI. Results. Among 604 individuals who were hospitalized with ACS to the Emergency Department of Cardiology Research Institute in 2015–2016, 3.8% (23) patients had nonobstructive coronary atherosclerosis confirmed by coronary angiography. 22 patients underwent cardiac MRI. Acute myocardial infarction was diagnosed in 56% (13) of cases; unstable angina was diagnosed in 13% (3) of cases; and 1/3 of cases had pseudo-coronary scenario of myocarditis. Conclusions. The proportion of patients with nonobstructive coronary atherosclerosis was 3.8%. Cardiac MRI can be used for differential diagnosis of ACS in patients with nonobstructive coronary atherosclerosis.

Key words: acute coronary syndrome, nonobstructive coronary artery, cardiac MRI.

Актуальность

Ранняя инвазивная стратегия лечения пациентов с ОКС выявила проблему увеличения частоты обнаружения клинических случаев, в которых морфологическим субстратом ОКС является невыраженный атеросклероз коронарных артерий или его отсутствие [1–3]. Согласно результатам мета-анализа 28 публикаций, распространенность этих случаев составляет 6% (95% CI, 5–7%) [4].

Эксперты Европейского общества кардиологов предлагают ввести понятие Myocardial infarction with nonobstructive coronary atherosclerosis – MINOCA, которое является “рабочим” диагнозом, аналогично понятию сердечной недостаточности – ОКС. Предпосылкой к внедрению данного определения явилась необходимость дообследования пациентов для выявления ведущих причин развития ОКС при НОКА [5]. Механизмы развития MINOCA могут быть как кардиальными, так и некардиальными, и требуют специфического лечения [6–7].

Высокая разрешающая способность МРТ сердца и возможность оценки функционального и структурного состояния миокарда позволяют говорить о высокой диагностической значимости его применения в дифференциальной диагностике ОКС у пациентов с НОКА и расценивать МРТ сердца как виртуальную биопсию миокарда [8].

В настоящее время усовершенствование методик визуализации МРТ сердца выявляет основные патофизиологические процессы в миокарде: отек, гиперемия и фиброз, что позволяет дифференцировать ишемические, воспалительные и генетические заболевания сердца [8].

Цель проводимого исследования: оценить возможности МРТ сердца в дифференциальной диагностике ОКС у пациентов с НОКА.

Материал и методы

Проводимое исследование нерандомизированное, открытое, контролируемое. Зарегистрировано на ClinicalTrials.gov: NCT02655718. Мы представляем результаты субанализа исследования, который включает данные пациентов с ОКС, госпитализированных в ОНК в 2015–2016 гг.

Исследование утверждено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии, Томский НИМЦ РАН, протокол №139 от 18.11.2015 г. Пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

В проводимое исследование включены пациенты с клиникой ОКС [9] и НОКА (нормальные коронарные артерии / атеросклеротические бляшки <50%), подтвержденным инвазивной КАГ, старше 18 лет на момент рандомизации. Больные с ранее проведенной реваскуляризацией коронарных артерий были исключены из исследования.

Определены первичные конечные точки: госпитальная летальность, ОИМ [6], нестабильная стенокардия [9], синдром Такоцубо [10] и миокардит [11]. Смерть, рецидив инфаркта, инсульта, развитие сердечной недостаточности и повторные госпитализации в течение 6 мес. после выписки из стационара определялись как вторичные конечные точки.

Всем пациентам проводилась КАГ с целью оценки атеросклеротического повреждения коронарного русла, динамическое измерение количественного/качественного тропонина I, КФК, КФК–МВ с целью оценки закономерной динамики снижения кардиоспецифических ферментов.

Исследования сердца выполнялись на магнитно-резонансном томографе Vantage Titan (Toshiba) 1,5 Тл с ЭКГ-синхронизацией и получением изображений миокарда по короткой и длинной осям до и после введения контрастного препарата. Срезы выполнялись от верхушки до основания сердца толщиной 8 мм. Протокол МРТ-исследования включал использование T1-, T2-взвешенных последовательностей и последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани для визуальной оценки состояния миокарда (наличие области отека, жировой перестройки и т.д.), динамических SSFP последовательностей с задержкой дыхания для функционального исследования сердца, оценки его региональной и общей сократимости. Для определения характера контрастирования миокарда использовалась градиентная последовательность “инверсия–восстановление” (GR–IR) с получением изображений сердца в 2-, 4-камерных проекциях через 8–20 мин после внутривенного введения контрастного препарата.

Анализ полученных результатов проводился в программе STATISTICA 10. Сравнение между группами проводилось с использованием U-критерия Манна–Уитни и точного критерия Фишера. Значение $p \leq 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Всего	ОКСнСТ	ОКСбнСТ
Количество больных, n (%)	23(100)	11(48)	12(52)
Мужчины, n (%)	17(73)	7(41)	10(59)
Средний возраст, среднее ± std. откл.	55,7±9,4	54,9±10,4	56,5±8,8
Гипертоническая болезнь, n (%)	19(83)	9(47)	10(53)
Дислипидемия, n (%)	15(65)	7(47)	8(53)
Ожирение, n (%)	8(35)	2(25)	6(75)
Наследственность, n (%)	8(34)	4(50)	4(50)
Курение, n (%)	12(52)	4(33)	8(67)
Сахарный диабет, 2-й тип, n (%)	3(13)	1(33)	2(67)
ХБП, n (%)	1(4)	1(100)	0
СКФ, среднее ± std. откл., (мл/мин/1,73 м ²)	70,04±13,9	71,1±11,4	69±16,3
Атеросклероз, n (%)	18(78)	7(39)	11(61)
Стенозирующий, n (%)	1(4)	0	1(100)
Стенокардия в анамнезе, n (%)	12(52)	5(42)	7(58)
Инсульт в анамнезе, n (%)	2(9)	0	2(100)
Перенесенный ИМ, n (%)	1(4)	0	1(100)
Врожденный порок сердца, n (%)	3(13)	1(33)	2(67)

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОКСнСТ – ОКС с подъемом ST, ОКСбнСТ – ОКС без подъема ST.

Таблица 2

Характеристика острого коронарного синдрома

Показатели	Всего	ОКСнСТ	ОКСбнСТ	p
Шкала GRACE				
Высокий риск, n (%)	6(26)	4(67)	2(33)	p>0,05
Средний риск, n (%)	2(9)	2(10)	0	p>0,05
Низкий риск, n (%)	15(65)	5(33)	10(67)	p>0,05
Кардиоспецифические маркеры				
Повышение ферментов при поступлении, n (%)	13(57)	8(62)	5(38)	p<0,05
Нет повышения ферментов при поступлении, n (%)	10(44)	2(20)	8(80)	
КФК-МВ при поступлении	Максимум, ед/л 1930	Минимум, ед/л 9		
Увеличение КФК-МВ в течение суток n (%)	3(13)	2(67)	1(33)	p>0,05
Вч. Тропонин I в течение первых суток	Максимум, нг/мл 7,71	Минимум, нг/мл 0,01		
Повышение тропонина I в течение суток, n (%)	17(74)	8(47)	9(53)	p>0,05
Нет повышения тропонина I в течение суток, n (%)	5(22)	3(60)	2(40)	p>0,05
Время поступления в стационар от начала симптомов				
6 ч от начала симптомов, n (%)	10(43)	6(60)	4(40)	p>0,05
6–24 ч, n (%)	8(35)	4(50)	4(50)	p>0,05
Более 24 ч, n (%)	5(22)	1(20)	4(80)	p>0,05
Инвазивная стратегия				
КАГ в течение 2 ч, n (%)	4(17)	4(100)	0	p>0,05
КАГ в течение 24 ч, n (%)	10(43)	2(20)	8(80)	p>0,05
КАГ в течение 72 ч, n (%)	3(13)	3(100)	0	p>0,05
КАГ плановая, n (%)	6(26)	2(33)	4(67)	p>0,05
ТЛТ на догоспитальном этапе/эффективная, n (%)	3/1(13/4)	3/1(100/33)	0	p>0,05
ТЛТ в стационаре/эффективная, n (%)	2/2(9/9)	1/1(50/50)	1/1(50/50)	p>0,05
Результаты коронарной ангиографии				
Стеноз менее 50%, n (%)	5(22)	4(80)	1(20)	p>0,05
Стеноз менее 30%, n (%)	6(26)	2(33)	4(67)	p>0,05
Неизмененные коронарные артерии, n (%)	12(52)	5(42)	7(58)	p>0,05
Спазм коронарной артерии, n (%)	1(4)	1(100)	0	p>0,05
Замедление коронарного кровотока выявлено/не выявлено, n (%)	15/8(65/35)	5/6(33/75)	10/2(67/25)	p>0,05

Примечание: КФК МВ – креатинфосфокиназа МВ, Вч. Тропонин I – высокочувствительный тропонин I, NKN – тромболитическая терапия.

Клиническая характеристика пациентов

В 2015–2016 гг. с клиникой ОКС в ОНК было госпитализировано 604 человека. В 23 (3,8%) случаях выявлен НОКА по результатам КАГ. В исследуемой группе пациентов преобладают мужчины – 17 (73%), средний возраст составил 56 ± 9 лет. Клинико-anamnestические характеристики в обеих группах статистически не различались ($p \geq 0,05$), таблица 1.

Риск госпитальных сердечно-сосудистых событий и смерти по шкале GRACE низкий у большинства пациентов – 15 (65%), повышение кардиоспецифических ферментов при поступлении отмечено у половины пациентов – 13 (57%). В группе с ОКСнST выявлено статистически значимое повышение уровня кардиоспецифических ферментов при поступлении. 10 (43%) больных госпитализировалось в течение первых 6 ч от начала заболевания, позднее поступление (6–24 ч/ ≥ 24 ч) характерно для пациентов с ОКСбпST – 4 (80%).

По результатам КАГ, интактные коронарные артерии выявлены у половины пациентов – 12 (52%). Замедление коронарного кровотока определялось у 15 (65%), выраженный спазм коронарной артерии до уменьшения просвета сосуда на 75% выявлен у 1 (9%) в группе с ОКСнST (табл. 2).

У пациентов с ОКСнST и ОКСбпST не было статистически значимой разницы в госпитальных исходах ОКС. 22 пациента выписано из стационара, один умер; у половины больных – 13 (56%) диагностирован ОИМ; у 3 (13%) пациентов диагностирована нестабильная стенокардия; псевдокоронарный вариант течения миокардита – у 7 (30%) человек (табл. 3).

Среднее количество дней, через которое проводилась МРТ сердца, от момента развития ОКС составило 10 ± 6 дней (от 3 до 24 дней). Одному пациенту МРТ-исследование не проведено из-за тяжести состояния, обусловлен-

ного дыхательной недостаточностью и нестабильностью гемодинамики, второму не удалось выполнить инфузию контрастного вещества (КВ) из-за панической атаки. Среднее значение фракции выброса (ФВ) левого желудочка $59 \pm 9\%$.

По полученным данным, усиление интенсивности T2-сигнала, свидетельствующее об отеке миокарда, определяется у 39% человек, накопление контраста в раннюю фазу контрастирования/гиперемия – в 26%, в позднюю фазу/фиброз – в 96% (рис. 1). Субэндокардиальный отек выявлялся в 22%, интрамиокардиальный – в 17%, субэпикардиальный отек не визуализировался (рис. 2). Фиброз миокарда выявлялся в 96% случаев. В четверти случаев определялся интрамиокардиальный (26%) и в четверти случаев – сочетание субэндокардиального и интрамиокардиального фиброза. В 17% выявлена комбинация субэпикардиального и интрамиокардиального накопления контраста в позднюю фазу контрастирования (рис. 3).

Все пациенты получали стандартную терапию ОКС согласно национальным рекомендациям: двойную дезагрегантную терапию (100%), бета-адреноблокаторы (96%), статины (91%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (70%) или сартаны (17%), нефракционированный гепарин (91%) с последующим переводом на низкомолекулярные гепарины (78%). Необходимость в инотропной поддержке дофамином, внутриаортальной баллонной контрпульсации была у 4% (1) пациентов. Терапия корректировалась согласно результатам клинико-инструментального исследования.

Обсуждение

В группе исследуемых больных распространенность НОКА составляет 3,8%, что несколько ниже результатов мета-анализа 28 публикаций, где распространенность

Таблица 3

Диагноз больных при выписке из стационара

Показатели	Всего	ОКСнST	ОКСбпST	p
Пациенты, n (%)	23(100)	11(48)	12(52)	
ОИМ, n (%)	13(56)	7(54)	6(46)	$p > 0,05$
С подъемом ST, n (%)	5(22)	5(100)	0	
Без подъема ST, n (%)	8(35)	2(25)	6(75)	
Нестабильная стенокардия, n (%)	3(13)	1(33)	2(67)	$p > 0,05$
Миокардит, n (%)	7(30)	3(43)	4(57)	$p > 0,05$
Псевдокоронарный вариант, n (%)	7(30)	3(43)	4(57)	
Миокардит+ возможный АФС, n (%)	2(9)	2(100)	0	
ОИМ + миокардит, n (%)	1(4)	1(100)	0	
Миокардит + ТЭЛА, n (%)	1(4)	0	1(100)	
Миокардит + ФП, n (%)	2(9)	0	2(100)	
Врожденный порок сердца, n (%)	3(13)	1(33)	2(67)	$p > 0,05$
Смерть, n (%)	1(4)	1(100)	0	$p > 0,05$
ТЭЛА, n (%)	1(4)	0	1(8)	$p > 0,05$
Гипертоническая болезнь, n (%)	21(91)	10(48)	11(52)	$p > 0,05$
Тромбоз вен нижних конечностей, n (%)	1(4)	0	1(100)	$p > 0,05$
Рак легких, n (%)	1(4)	1(100)	0	$p > 0,05$

Примечание: АФС – антифосфолипидный синдром, ТЭЛА – тромбоз легочной артерии, ФП – фибрилляция предсердий.

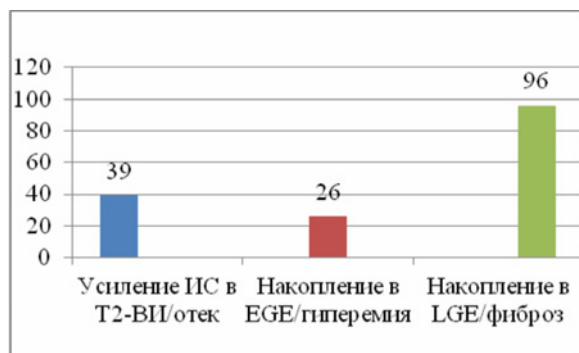


Рис. 1. Характеристика МРТ сердца



Рис. 2. Характеристика отека миокарда



Рис. 3. Характеристика фиброза миокарда

MINOCA составляет 6% (ДИ 95%, 5–7%). Средний возраст больных составил 56 ± 9 лет, что сопоставимо с данными S. Pasupathy et al., 2015. Доля женщин составила 27%, что ниже ранее полученных данных – 40% [4].

По результатам сравнительных исследований, которые включали пациентов с MINOCA и ИМ и обструктивным коронарным атеросклерозом (ОКА), выявлено, что пациенты с MINOCA менее склонны к дислипидемии по сравнению с пациентами с ИМ с ОКА: 21% (95% доверительный интервал, 6–35%) против 32% (95% доверительный интервал, 30–59%) соответственно. Другие сердечно-сосудистые факторы, в том числе артериальная гипертензия, сахарный диабет, курение, отягощенный семейный анамнез сходны в группах с MINOCA и ИМ ОКА [4]. По результатам мета-анализа G.M. De Ferrari et al. (2014), пациенты с MINOCA реже страдали сахарным диабетом, заболеваниями периферических сосудов или ишемической болезнью в анамнезе, что соответствует полученным данным: стенокардии (52%), перенесенного ИМ (4%), инсультов (9%) [12].

Высокая разрешающая способность, возможность оценки анатомических структур и функционального состояния сердца и миокарда определяют пользу внедрения

в рутинную клиническую практику МРТ сердца для выявления ведущих причин развития ОКС у пациентов с НОКА. Возможность выявления отека, гиперемии и фиброза миокарда позволяет определить как ишемические, так и неишемические причины повреждения миокарда [13–17].

Повреждение миокарда ишемического генеза характеризуется его отеком и формированием очага некроза, соответствующего бассейну кровоснабжения определенной коронарной артерии [15–17]. Отек миокарда в острую фазу инфаркта может быть визуализирован в виде субэндокардиального усиления интенсивности сигнала в T2-взвешенных изображениях, определяемым как “myocardium at risk”. Преимуществом этого метода является возможность дифференцировать ОИМ от постинфарктного кардиосклероза. Позднее накопление контраста на T1-взвешенных изображениях в режиме инверсия-восстановление наблюдается при необратимых изменениях в миокарде – фиброзе/некрозе. Данный феномен позволяет дифференцировать постинфарктный некроз, локализующийся субэндокардиально или трансмурально (рис. 4), от фиброза неишемического генеза, при котором отмечается интрамуральное или субэпикардиаль-

МРТ критерии ИМ:

- Локальное усиление T2-сигнала/**отек** (позволяет дифференцировать ОИМ от перенесенного)
- Субэндокардиальное/трансмуральное накопление КВ при позднем контрастировании/**рубец**

*P. Rajiah, M. Y. Desai, D. Kwon et al
RSNA, 2013, 1383-1412*

Рис. 4. Критерии Lake–Louise

Критерии Lake-Louise (при выявлении 2 из 3 критериев диагностируется миокардит):

1. Локальное /диффузное усиление интенсивности T2-сигнала/**отек** (рис. 1)
2. Увеличение отношения интенсивности раннего T1-сигнала от миокарда к сигналу от скелетных мышц /**гиперемия**
3. Повышенное накопление КВ на отсроченных T1-взвешенных изображениях/**фиброз** (рис. 2)

Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E, European Heart Journal, 2013: 34 (33): 2636 -48.

Рис. 5. МРТ-критерии ИМ

ное распределение контраста, или миокардит, при котором регистрируется субэпикардиальное или фокальное контрастирование [8, 13, 14]. При микросудистой ангиопатии внутри зон накопления контраста может быть ослабление интенсивности сигнала, что вызвано обструкцией капилляров некротизированными клетками [8, 17].

По результатам КАГ у 7 (30%) пациентов выявлены интактные коронарные артерии и увеличение кардио-специфических ферментов. Применение МРТ сердца у этой группы больных позволило определить наличие ишемических изменений в миокарде и поставить диагноз ОИМ 2-го типа. По МРТ сердца визуализировалась картина субэндокардиального усиления T2-сигнала в сочетании с субэндокардиальным, субэпикардиальным и интрамиокардиальным накоплением контраста в позднюю фазу накопления в 1 (4%) случае.

Раннее накопление контраста субэндокардиально в сочетании с поздним субэпикардиальным и интрамиокардиальным накоплением отмечено у 1 (4%) пациента, субэндокардиальное и интрамиокардиальное позднее накопление выявлено в 1 (4%) случае, субэндокардиальное позднее контрастирование – в 1 (4%), интрамиокардиальное позднее накопление КВ – в 2 (8%). У всех этих пациентов имелись некоронарогенные причины повреждения миокарда, такие как пароксизм фибрилляции предсердий, гипертрофия левого желудочка, эритроцитоз в периферической крови, развитие ишемии на фоне коронарита в результате миокардита. У одного пациента ОИМ развился на фоне паранеопластического синдрома, подтвержденного на аутопсии.

При повреждении миокарда воспалительного генеза на МРТ выявляется усиление интенсивности T2-сигнала. Для данного феномена характерно мезо- или субэпикардиальное распределение, и встречается оно только у 7 (30%) пациентов [13, 14]. Раннее накопление КВ на T1-

взвешенных изображениях, локализованное интрамиокардиально или субэпикардиально, свидетельствует о гиперемии миокарда при острых воспалительных заболеваниях. Согласно разработанным Lake–Louise критериям (рис. 5), наличие 2 из 3 феноменов является диагностическим признаком для миокардита [11]. У 2 (8%) пациентов был выставлен диагноз миокардита на основании МРТ-критериев.

В настоящее время эндомиокардиальная биопсия является “золотым стандартом” диагностики миокардита, позволяя определить патофизиологические процессы в миокарде согласно дополненному определению A.L.P. Saforio et al., миокардит верифицируется при обнаружении ≥ 14 лейкоцитов в 1 мм^2 биоптата, в том числе до 4 моноцитов в 1 мм^2 , 7 и более CD 3+ T-лимфоцитов в 1 мм^2 . Однако, принимая во внимание возможные осложнения манипуляции, такие как гемотампонада, нарушения ритма и проводимости сердца, тромбоэмболические осложнения, показания к ее проведению ограничены [11].

По результатам клинко-инструментальных исследований, у 7 (30%) пациентов было подозрение на миокардит. По МРТ сердца визуализировалось интрамиокардиальное и субэпикардиальное накопление КВ при отсроченном контрастировании у 3 (13%) пациентов, интрамиокардиальное усиление T2-сигнала в сочетании с интрамиокардиальным накоплением КВ в позднюю фазу контрастирования – у 1 (4%); субэндокардиальное и интрамиокардиальное распределение КВ при позднем контрастировании – у 1 (4%); субэндокардиальное усиление T2-сигнала в сочетании с субэндокардиальным, субэпикардиальным и интрамиокардиальным накоплением в позднюю фазу контрастирования – у 1 (4%); субэндокардиальное усиление T2-сигнала в сочетании с субэндокардиальным накоплением в раннюю фазу контрастирования и интрамиокардиальным накоплением при отсроченном контрастировании – у 1 (4%) пациента.

По результатам эндомикардиальной биопсии миокарда у 6 (26%) пациентов подтвержден вирусный миокардит. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов миокарда выявлена экспрессия ВПГ-6, цитомегаловируса, энтеровируса и вируса Эпштейна-Барра. У 1 (4%) миокардит не подтвердился, по МРТ сердца у него выявлены признаки ОИМ в сочетании с интрамуральным и субэпикардиальным фиброзом миокарда.

Принимая во внимание полученные данные, есть основание говорить о пользе применения МРТ сердца в дифференциальной диагностике ОКС у пациентов с НОКА.

Выводы

Доля пациентов с ОКС и НОКА, госпитализированных в ОНК с ноября 2015 г. по май 2016 г., составляет 3,8%. Эти больные представляют гетерогенную группу пациентов с ОИМ, миокардитом, ТЭЛА, нестабильной стенокардией, гипертонической болезнью.

Возможности МРТ сердца визуализировать миокард позволяют безопасно применять его в дифференциальной диагностике ОКС у пациентов с НОКА.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

- Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябова Т.Р. и др. Случай псевдокоронарного варианта клинического течения воспалительной вирусной кардиомиопатии // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2015. – Т. 30(4). – С. 60–65.
- Planer D., Mehran R., Ohman E.M. et al. Prognosis of patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease propensity-matched analysis from the acute catheterization and urgent intervention triage strategy trial // Circulation. – 2014. – Vol. 7. – P. 285–293.
- Tornvall P., Gerbaud E., Behaghel A. et al. Myocarditis or “true” infarction by cardiac magnetic resonance in patients with a clinical diagnosis of myocardial infarction without obstructive coronary disease // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241(1). – P. 87–91.
- Pasupathy S., Air T.M., Dreyer R.P. et al. Systematic Review of Patients Presenting With Suspected Myocardial Infarction and Nonobstructive Coronary Arteries // Circulation. – 2015. – Vol. 131. – P. 861–870.
- Agewall S., Beltrame J.F., Reynolds H.R. et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries // Eur. Heart J. [Electronic resource] – doi:10.1093/eurheartj/ehw149 (дата обращения 24.11.2016).
- Третье универсальное определение инфаркта миокарда // Рос. кардиол. журн. – 2013. – № 2(100).
- Pasupathy S., Tavella R., Beltrame J.F. The What, When, Who, Why, How and Where of Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries (MINOCA) // Circulation. – 2016. – No. 80. – P. 11–16.
- Rajiah P., Desai M.Y., Kwon D. et al. MR Imaging of Myocardial Infarction // RSNA. – 2013. – P. 1383–1412.
- Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [Electronic resource] // Eur. Heart J. – 2015. – Doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
- Pilgrim T.M., Wyss T.R. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review // Int. J. Cardiol. – 2008. – No. 124(3). – P. 283–292.
- Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // Eur. Heart J. – 2013. – No. 34(33). – P. 2636–2648.
- De Ferrari G.M., Fox K.A., White J.A. et al. Outcomes among non-ST-segment elevation acute coronary syndromes patients with no angiographically obstructive coronary artery disease: observations from 37,101 patients // Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care. – 2014. – Vol. 3(1). – P. 37–45.
- Esposito A., Francone M., Faletti R. Lights and shadows of cardiac magnetic resonance imaging in acute myocarditis // Insights Imaging. – 2016. – No. 7. – P. 99–110.
- Ferreira V.M., Piechnik S.K., Dall'Armellina E. T1-mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2013. – No. 6(10). – P. 1048–1058.
- Herzog B., Greenwood J., Plein S. CMR Pocket Guide, 2013 [Electronic resource]. – URL: https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/CMR-guide-2013.pdf (дата обращения 01.12.2016).
- Mulia E., Wicaksono S.H., Kasim M. Role of cardiac MRI in acute myocardial infarction // Med. J. Indones. – 2013. – Vol. 22. – P. 46–53.
- Стукалова О.В., Староверов И.И., Жукова Н.А. и др. Магнитно-резонансная томография сердца у больных инфарктом миокарда // Кубанский научн. мед. вестн. – 2010. – № 6. – С. 134–139.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Гомбоева Саяна Баировна, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский Томский государственный университет”.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: gombobovayasayana@gmail.com.

Рябов Вячеслав Валерьевич, докт. мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО “Национальный исследовательский Томский государственный университет”, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

Шелковникова Татьяна Александровна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории рентгеновских и томографических методов исследования Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр

Российской академии наук.

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

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

Баев Андрей Евгеньевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

УДК 616.12-005.4-008.46-07-08

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ И ПРОФИЛЬ КАРДИОТРОПНЫХ ВИРУСНЫХ АГЕНТОВ В МИОКАРДЕ У БОЛЬНЫХ ДЕКОМПЕНСИРОВАННОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ С СИСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА

Е.В. Кручинкина^{1,2}, Т.Р. Рябова¹, Ю.В. Роговская^{1,2}, Р.Е. Баталов^{1,2}, В.В. Рябов^{1,2,3}

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский государственный университет"

³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: katy990@mail.ru

THE INCIDENCE AND PROFILE OF CARDIOTROPIC VIRAL ANTIGENS IN THE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED CHRONIC HEART FAILURE WITH SYSTOLIC DYSFUNCTION OF ISCHEMIC ORIGIN

E.V. Kruchinkina^{1,2}, T.R. Ryabova¹, Yu.V. Rogovskaya^{1,2}, R.E. Batalov^{1,2}, V.V. Ryabov^{1,2,3}

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

²National Research Tomsk State University

³Siberian State Medical University, Tomsk

В данной статье представлены результаты обследования и лечения 12 пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Проведено исследование клеточного состава и профиля вирусов в ткани миокарда у больных, госпитализированных в НИИ кардиологии (Томск) в период с 2015 по 2016 гг. Показана частота встречаемости воспаления и присутствия вируса в миокарде у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с декомпенсацией ХСН.

Ключевые слова: декомпенсация хронической сердечной недостаточности, воспалительная кардиомиопатия, эндомикардиальная биопсия, иммуногистохимический анализ.

This article presents the results of examination and treatment of 12 patients with decompensated chronic heart failure (CHF). The heart cellular composition and profile of viruses in the myocardial tissue were studied in patients hospitalized to the Cardiology Research Institute in Tomsk during the period from 2015 to 2016. Study showed the frequencies of inflammation and the presence of viruses in the myocardium in patients with coronary heart disease (CHD) and decompensated CHF.

Key words: decompensated heart failure; ischemic heart disease, inflammatory cardiomyopathy, endomyocardial biopsy, immunohistochemistry.

Введение

Декомпенсация ХСН является актуальной медицинской и социальной проблемой современного общества. Количество случаев ХСН в настоящее время в европейских странах составляет 15 млн, в США – 5,7 млн [1], в РФ – 7,9 млн [2]. Из них 49% случаев в РФ приходится на госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН [3].

В 70% случаев ИБС [4] и в 10–15% ишемическая кардиомиопатия (ИКМП) как следствие ремоделирования левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда выступают этиологическими факторами декомпенсации ХСН [5]. За последние 30 лет удалось добиться снижения смертности от ИБС на 40% за счет эффективного инвазивного и медикаментозного лечения [6]. В свою очередь, применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, бета-блокаторов и девайсной терапии достоверно снизили риск смерти от ХСН на 14–19, 23 и 20% соответственно [7]. Тем не менее, уровень смертности остается высоким: ≈50% людей с ХСН умирают в течение 5 лет [8, 9], количество случаев острой декомпенсации ХСН не снижается.

Это свидетельствует о недостаточности наших знаний о патофизиологии ХСН, ее прогрессировании и декомпенсации. Вопросам воспалительных реакций при ХСН уделяется большое значение [10], сформирована парадигма воспаления при ХСН. Однако результаты экспериментальных и поисковых клинических исследований не привели к появлению эффективной противовоспалительной стратегии при синдроме ХСН [11, 12].

Это послужило причиной проведения исследования, направленного на изучение молекулярно-клеточного фенотипа воспаления в ткани миокарда (вирусное, вирусное и аутоиммунное воспаление, аутоиммунное) у больных ИБС с декомпенсацией ХСН и/или прогрессирующей дилатацией сердца [13].

Материал и методы

В исследование включено 12 больных с симптомами декомпенсации ХСН и систолической дисфункцией ишемического генеза, проходивших лечение в отделении неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск) в период с 2015 по 2016 гг. В состав обследованных больных входили: 11 мужчин – 91,67% и 1 женщина – 8,3% в возрасте от 51 до 75 лет (средний возраст – 61,08±8,3 лет).

В исследование включаются больные не старше 75 лет с клиническими проявлениями декомпенсации ХСН II–IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA со сниженной (<40%) фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), с успешно выполненной ангиопластикой и/или коронарным шунтированием, не ранее 6 мес. до вступления в исследование. Данное исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, идентификационный номер: NCT02649517, протокол клинического исследования опубликован [14].

Критериями исключения являются: острый коронарный синдром менее чем за 6 мес. до госпитализации; гемодинамически значимые клапанные пороки сердца; тромбоз правого предсердия или правого желудочка; со-

стояние после операции, затрудняющей доступ к правому желудочку (кава-фильтры, пликация полых вен, операция Маастарда или Сеннинга по поводу d-транспозиции магистральных артерий, механический протез трехстворчатого клапана); наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на течение основного заболевания и результаты исследования. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии (Томск).

Всем больным выполняется коронарная ангиография (КАГ) с целью исключения значимого стеноза коронарных артерий, рестеноза стента, окклюзии артериальных и венозных шунтов. Больные получали лекарственную терапию согласно российским и международным рекомендациям по лечению ИБС и ХСН. Клинико-функциональные параметры оценивали при помощи следующих методик: шкала оценки клинического состояния (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева, тест с 6-минутной ходьбой, динамика ФК ХСН и ИБС.

После КАГ, при отсутствии показаний для реваскуляризации миокарда, проводилась эндомиокардиальная биопсия (ЭМБ) правого желудочка для подтверждения/исключения воспалительного компонента в ткани миокарда.

ЭМБ проводилась под контролем рентгенографии через бедренную вену. Данные были получены при помощи иммуногистохимического анализа (ИГХ) фрагментов сердечной мышцы с помощью набора моно- и поликлональных антител к энтеровирусу, вирусу герпеса человека 1, 2 и 6-го типа, аденовирусу, и вирусу Эпштейна–Барра и парвовирусу В19, системы визуализации HRP DAB (horseradish peroxidase – 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза хрена – 3,3'-диаминобензидин) на современном универсальном прямом исследовательском микроскопе. Критерии активности миокардита оценивались по Далласским критериям [15].

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью программы Excel 2010 и STATISTICA 10.0 (Stat Soft Inc., Tulsa OK, USA). Проверка гипотезы о гауссовском распределении проводилась по критериям Колмогорова–Смирнова. Выборочные параметры представлены в таблицах в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее, σ – стандартное отклонение или в виде абсолютного числа больных (n) и в %. При ненормальном распределении корреляция оценена по Спирмену. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты

Клинико-anamnestические данные исследуемых больных представлены в таблице 1. Средний возраст всех включенных пациентов составил 61,08±7,84 года, среди них было 91,67% мужчин и 8,3% женщин. Наиболее встречаемыми симптомами декомпенсации ХСН при поступлении были: увеличение печени, отеки голеней, хрипы в легких и перебои в работе сердца.

При анализе таблицы 1 видно, что у пациентов с декомпенсацией ХСН наблюдались низкая ФВ ЛЖ

Таблица 1

Клинико-анамнестические данные

Показатели	M±σ, n, %
Возраст (лет)	61,08±7,84
Пол	
М	11(91,67%)
Ж	1(8,3%)
Цианоз губ	5(41,67%)
Одышка в покое	3(25%)
Повышение массы тела в последнюю неделю	1(8,33%)
Положение в постели: горизонтальное, полусидящее	2(16,67%)/1(8,33%)
Набухание шейных вен	3(25%)
Перебои в сердце	6(50%)
Хрипы в легких	6(50%)
Увеличение печени	9(75%)
Отеки голеней	8(66,67%)
ЧДД, вд./мин	19,58±3,12
ЧСС, уд./мин	76,17±16,35
САД, мм рт. ст.	120±17,83
ДАД, мм рт. ст.	75,83±10,74
При поступлении	
Креатинин, мкмоль/л	119,41±36,43
Мочевина, ммоль/л	8,81±4,92
Гемоглобин, г/л	141±15,78
Лейкоциты, 10 ⁹ /мм ³	7,72±1,48
Моноциты, %	7,01±2,33
ФВ ЛЖ	29,17±9,4

Примечание: ЧДД – частота дыхательных движений, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2

Результаты ЭМБ

Показатели	Абс.	%
Встречаемость воспалительного инфильтрата	7	58,33
Вирус-позитивность воспалительного инфильтрата	10	83,33
Лимфогистиоцитарные инфильтраты в интерстициальной ткани (>14 и 7–10)	3	25
Интерстициальный фиброз	8	66,67
Субэндокардиальный фиброз	4	33,33
Некроз в миокарде	2	16,67
Склероз миокарда	4	33,33
Энтеровирус	7	63,64
Парвовирус В19	0	0
Вирус герпеса человека 1-го типа	0	0
Вирус герпеса человека 2-го типа	0	0
Вирус герпеса человека 6-го типа	7	63,64
Аденовирус	0	0
Вирус Эпштейна–Барра	4	36,36
Цитомегаловирус	0	0
Всего	12	100

(29,17±9,4), увеличение печени, хрипы в легких, перебои в работе сердца и выраженный отечный синдром, при нормальном уровне систолического АД, ЧСС и ЧДД.

Основные показатели ЭМБ представлены в таблице 2.

Нами отмечено, что при декомпенсации ХСН у большей части больных, согласно Далласским критериям [15], присутствует воспалительный процесс в миокарде.

У 3 больных (25%) выявлен активный миокардит, у 4 (33,33%) – признаки хронического миокардита; у остальных 5 обследуемых больных (41,67%) признаков миокардита не было выявлено. При проведении ИГХ одному больному не определялись вирусные антигены. У 2 (18,18%) больных не был обнаружен вирусный агент в ткани миокарда. Наиболее встречаемое сочетание представлено энтеровирусом с вирусом Эпштейна–Барра – 4 (36,36%) и энтеровирусом с вирусом герпеса человека 6-го типа – 4 (36,36%). Выявлена корреляция между воспалительным инфильтратом и наличием энтеровируса, и вируса Эпштейна–Барра ($p=0,05$; $r=0,62$ и $r=0,58$ соответственно). При сравнении таблиц 1 и 2 отмечается обратная зависимость между наличием хрипов в легких и присутствием энтеровируса ($p<0,05$; $r=-0,65$), а также увеличением размеров печени как проявлением застоя по большому кругу, и наличием вируса герпеса человека 6-го типа ($p<0,05$; $r=-0,61$).

Обсуждение

В последнее время уделяется большое внимание клеточному составу в ткани миокарда при заболеваниях сердца, ХСН не является исключением. Сформулирована воспалительная парадигма ХСН [15, 16]. Проводились клинические исследования, направленные на изучение сыровороточных показателей воспаления [17] и маркеров моноцитов [18] у больных с декомпенсацией ХСН. Однако в доступной нам литературе мы не обнаружили работ, в которых определялись клеточный состав и влияние вирусов в ткани миокарда на течение ХСН.

На данный момент результаты исследования показали, что пациенты, госпитализированные по поводу декомпенсации ХСН, имели признаки миокардита в 7 (58,33%) случаях. В большинстве случаев выявлено присутствие вируса в ткани миокарда – 9 (81,82%). В настоящее время набор больных в исследование продолжается, но полученные уже результаты позволяют нам предположить, что воспаление и присутствие вируса в миокарде играет значимую роль в развитии декомпенсации ХСН.

Выводы

Представлена частота встречаемости воспаления и вирусных агентов в ткани миокарда у больных с декомпенсацией ХСН, а также выявлены наиболее встречаемые вирусы, которыми оказались энтеровирус и вирус герпеса человека 6-го типа.

Литература

1. Miro O., Peacock F.W., McMurray J.J. et al. European Society of Cardiology– Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department // Eur. Heart J.: Acute Cardiovasc. Care. – 2016. – Vol. 10. – P. 1–10.
2. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Новые рекомендации по диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (диастолической сердечной недостаточности) // Сердечн. недостат. – 2013. – № 5. – С. 297–300.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и ле-

- чению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечн. недостат. – 2013. – № 7. – С. 379–472.
4. Козырев О.А., Никонорова И.В. Нейроэндокринные соотношения у женщин с хронической сердечной недостаточностью // Вестн. нов. мед. технологий. Электронный журнал. – 2015. – № 3. – С. 1–5.
 5. Маслов Л.Н., Рябов В.В., Сазонова С.И. Клеточная трансплантация в лечении инфаркта миокарда: проблемы и перспективы // Вестн. трансплантологии и искусственных органов (Москва). – 2003. – № 4. – С. 78–86.
 6. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2015. – № 1. – С. 11–13.
 7. Thomsen M.M., Lewinter Ch., Kober L. Varying effects of recommended treatments for heart failure with reduced ejection fraction: meta-analysis of randomized controlled trials in the ESC and ACCF/AHA guidelines // ESC Heart Failure. – 2016. – Vol. 10. – P. 1–10.
 8. Hobbs F.D., Roalfe A.K., Davis R.C. et al. Research Practices Consortium (MidReC). Prognosis of all cause heart failure and borderline left ventricular systolic dysfunction: 5 year mortality follow-up of the Echocardiographic Heart of England Screening Study (ECHOES) // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28, No. 6. – P. 1128–1134.
 9. Roger V.L. Epidemiology of heart failure // NIH Public Access. – 2013. – Vol. 113, No. 6. – P. 646–659.
 10. Rogovskaya Yu., Botalov R., Ryabov V. et al. Role of inflammation, viruses and tissue macrophages in the development of idiopathic arrhythmia and heart failure // Key Engineering Materials. – 2016. – Vol. 683. – P. 487–492.
 11. Ковалева О.Н. Коррекция цитокиновой агрессии при сердечной недостаточности: теоретические предпосылки и практические реалии // Сердечн. недостат. – 2011. – № 2. – С. 93–100.
 12. Briasoulis A., Androulakis E., Christophides Th. et al. The role of inflammation and cell death in the pathogenesis, progression and treatment of heart failure // Heart Fail. Rev. – 2016. – Vol. 21, No. 2. – P. 169–176.
 13. Томбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябова Т.Р. и др. Случай псевдокоронарного варианта клинического течения воспалительной вирусной кардиомиопатии // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2015. – Т. 30, № 4. – С. 60–65.
 14. Ryabov V.V., Kruchinkina E.V., Rogovskaya Yu.V. et al. Clinical and morphological characteristics of chronic inflammation in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure accompanied by ischemic systolic dysfunction: study protocol for an open-label nonrandomized trial // Clin. Trials in Degenerative Diseases. – 2016. – No. 4. – In press.
 15. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on a etiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2636–2648.
 16. Харченко Е.П. Сердечная недостаточность: патогенетический континуум и биомаркеры // Кардиология. – 2012. – № 3. – С. 53–64.
 17. Костенко В.А., Арискина О.Б., Осипова И.В. и др. Элементы системного воспалительного ответа и клинические параллели у пациентов с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2014. – Т. 29, № 3. – С. 37–40.
 18. Goonewardena S.N., Stein A.B., Tsuchida R.E. et al. Monocyte subsets and inflammatory cytokines in acute decompensated heart failure // J. Cardiac Fail. – 2016. – Vol. 22, No. 5. – P. 358–365.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Кручинкина Екатерина Владимировна, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, младший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: katy990@mail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: rtrtom@mail.ru.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет».

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: mynga@sibmail.com.

Баталов Роман Ефимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, докт. мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

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

РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА КАЛЬСЕКВЕСТРИНА В РАЗВИТИИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И СИНДРОМА СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА

Е.А. Арчаков, Р.Е. Баталов, С.В. Попов, Э.Ф. Муслимова, А.В. Сморгон, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: aea_cardio@mail.ru

THE ROLE OF POLYMORPHISM IN THE CALSEQUESTRIN GENE IN THE DEVELOPMENT OF ATRIAL FIBRILLATION AND SICK SINUS SYNDROME

E.A. Archakov, R.E. Batalov, S.V. Popov, E.F. Muslimova, A.V. Smorgon, S.A. Afanasiev

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

В настоящее время особое внимание уделяется исследованию роли генетических факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии. Широкое внедрение генетических и клеточных технологий в будущем, возможно, решит проблемы профилактики и лечения различных нарушений ритма сердца. Транспортирующие ионные системы кардиомиоцитов играют большую роль в регуляции гомеостаза клеток миокарда. В литературе описаны полиморфные варианты гена кальсеквестрина, связанные с аритмией, внезапной сердечной смертью и развитием сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Цель: проанализировать роль полиморфизма гена кальсеквестрина в развитии фибрилляции предсердий (ФП) и синдрома слабости синусового узла (СССУ). В исследование включено 47 пациентов, средний возраст – $67,0 \pm 15,4$ лет; из них 38 (80,8%) мужчин с ФП – 15 (31,9%), СССУ – 11 (23,4%) и их сочетанием – 21 (44,6%). В исследуемую группу вошли пациенты с ИБС – 27 (57,4%), гипертонической болезнью – 10 (21,2%), миокардитом – 3 (6,4%), идиопатическим нарушением ритма сердца – 7 (14,9%). Всего 35 пациентов имели генотип С/С и 12 – генотип С/Т. Частота встречаемости аллеля С в выборке пациентов с сочетанием ФП и СССУ – 88%, аллеля Т – 12%; в группе с ФП аллель С – 93%, аллель Т – 7%; в группе с СССУ аллель С – 77%, аллель Т – 23%. Заключение. Полученные данные не показали достоверной связи развития ФП и СССУ с генетическим полиморфизмом белка кальсеквестрина.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синдром слабости синусового узла, кальсеквестрин.

At present, special attention is given to studying the role of genetic factors in the development of cardiovascular diseases. Wide implementation of the genetic and cellular technologies in the future may contribute to solving the problem of prevention and treatment of cardiac arrhythmias. Ion transport systems in the cardiomyocytes play an important role in the regulation of homeostasis of myocardial cells. The literature describes polymorphic variants in the calsequestrin gene associated with arrhythmias, sudden cardiac death, and development of heart failure in patients with ischemic heart disease. Objective: The objective of the study was to analyze the role of polymorphism in the calsequestrin 1 gene in the development of atrial fibrillation (AF) and sick sinus syndrome (SSS). The study included 47 patients aged 67.0 ± 15.4 years (38 men (80.8%)). Among these patients, 15 individuals (31.9%) had AF; 11 patients (23.4%) had SSS; and 21 patients (44.6%) had combination of these pathologies. These patients had coronary artery disease ($n=27$ (57.4%)), hypertension ($n=10$ (21.2%)), myocarditis ($n=3$ (6.4%)), and idiopathic heart rhythm disturbances ($n=7$ (14.9%)). Only 35 patients had C/C genotype and 12 patients had C/T genotype. The frequencies of the C and T alleles in patients with a combination of AF and SSS were 88% and 12%, respectively. The frequencies of the C and T alleles in AF group were 93% and 7%, respectively. The frequencies of the C and T alleles in SSS group were 77% and 23%, respectively. Conclusion. The findings showed no significant associations of AF and SSS with the polymorphisms in the calsequestrin gene.

Key words: atrial fibrillation, sick sinus syndrome, calsequestrin.

ФП – наиболее распространенная аритмия сердца. Известно, что ФП ассоциируется с пятикратным увеличением риска развития инсульта, трехкратным увеличением сердечной недостаточности, двукратным увеличением деменции и смертности [1–3]. ФП – сложное нарушение ритма сердца, которое требует междисциплинарного подхода. В течение длительного времени фармакотерапия была единственным способом лечения ФП. Не так давно были предложены и стали активно развиваться хирургические и интервенционные способы лечения. Несмотря на значительные успехи данных методов, далеко не всегда можно добиться желаемого эффекта.

Достаточно часто в клинической практике наблюдается сочетание ФП и СССУ [4], в основе которого лежит снижение способности синусового узла (СУ) выполнять задачи доминантного пейсмейкера или различные варианты нарушения проведения импульса [5, 6].

Распространенность дисфункции СУ в общей популяции неизвестна. Согласно имеющейся информации, у кардиологических больных она составляет приблизительно 3:5000. Признаки заболевания СУ отмечаются у 6,3–24% больных, в связи с чем они нуждаются в имплантации водителя ритма. Считается, что нарушения функции СУ одинаково часто встречаются у мужчин и жен-

цин. С возрастом частота возникновения СССУ увеличивается.

Органическое происхождение заболевания проводящей системы сердца требует как можно более раннего выявления больных и своевременной хирургической коррекции с целью предотвращения внезапной смерти.

В подавляющем большинстве случаев СССУ является приобретенным и лишь в редких случаях – врожденным заболеванием. В его основе лежат дегенеративные изменения в синусно-предсердной области, обусловленные многими причинами (ИБС, артериальная гипертензия, кардиомиопатии, гемохроматоз, метастазы опухолей, коллагенозы, инфекционные и инфекционно-аллергические заболевания, амилоидоз сердца, токсические поражения, операции на сердце).

В некоторых случаях не удается выявить причину возникновения как СССУ, так и ФП, в связи с чем необходимо более глубокое изучение молекулярно-клеточных механизмов, регуляции гомеостаза ионов.

Ключевым фактором в понимании природы ФП и СССУ может стать полиморфизм генов, кодирующих белки ионных каналов. Мутации в этих генах могут приводить к нарушению гомеостаза ионов в миокарде. Одним из наиболее важных ионов в клетках сердца является ион кальция – Ca²⁺. Подавляющее большинство клеток, в том числе и кардиомиоциты, имеют специальные системы, которые в покое поддерживают внутриклеточную концентрацию Ca²⁺ на низком уровне и обеспечивают его быстрое удаление после прекращения действия внешнего сигнала, системы, которые в ответ на этот сигнал обеспечивают вход Ca²⁺ в клетку из окружающей среды или его освобождение из внутриклеточных источников, а также те, которые отвечают на изменение внутриклеточной концентрации Ca²⁺ изменением своей функциональной активности. Первые два типа систем представлены мембранными белками – Ca²⁺-каналами и Ca²⁺-насосами. Последняя подразумевает существование в цитоплазме специальных белков, которые при связывании Ca²⁺ изменяют свою активность, регулируют различные внутриклеточные процессы. В настоящее время такие системы хорошо известны, причем, несмотря на огромное разнообразие клеток и выполняемых ими функций, они достаточно универсальны и имеют много общих свойств. Основным депо и регулятором внутриклеточного транспорта Ca²⁺ в кардиомиоцитах является саркоплазматический ретикулум (СР) [7]. Транспортирующие системы СР осуществляют связывание и перенос этого иона. Так, Ca²⁺-АТФ-аза СР участвует в процессах обратного захвата ионов Ca²⁺. Белок – кальсеквестрин обеспечивает связывание Ca²⁺ внутри СР, а рианодиновые рецепторы осуществляют их освобождение. Осцилляции Ca²⁺ внутри клетки играют определяющую роль в процессах электромеханического сопряжения кардиомиоцитов и, соответственно, сократительной активности сердца [8].

Выявлен ряд мутаций гена кальсеквестрина CASQ2, также определяющих развитие желудочковой тахикардии; хотя они описаны в небольшом количестве семей и их доля в общей структуре заболевания неизвестна [9]. Существуют варианты, связанные с семейной аритмогенной дисплазией правого желудочка. В литературе представлено мало информации о роли однонуклеотидных

полиморфизмов гена CASQ2 в развитии сердечно-сосудистой патологии. Тем не менее, описаны полиморфные варианты, связанные с аритмией, внезапной сердечной смертью и развитием сердечной недостаточности (СН) у больных ИБС [10].

В последнее время в литературе довольно часто стали появляться результаты исследований, проведенных на лабораторных животных, которые показывают связь полиморфизма генов кальцийтранспортирующих белков, в том числе кальсеквестрина, рианодиновых рецепторов, с развитием нарушений ритма сердца. По данным авторов этих исследований, с дисфункцией систем могут быть связаны задержка потенциала действия в синоатриальном узле с развитием брадикардии, возникновение эктопической и re-entry активности с развитием ФП [11].

Материал и методы

В исследование включено 47 пациентов, средний возраст – 67,0±12,4 лет; из них 38 мужчин 38 (80,8%), с ФП – 15 (31,9%), СССУ – 11 (23,4%) и их сочетанием – 21 (44,6%). В исследуемую группу вошли пациенты с ИБС – 27 (57,4%), гипертонической болезнью – 10 (21,2%), миокардитом – 3 (6,4%), идиопатическим нарушением ритма сердца – 7 (14,9%). Пациенты разделены на 3 группы: первая – пациенты с наличием ФП и СССУ, вторая – только с ФП и третья – с СССУ. Пациентам с верифицированным диагнозом СССУ имплантирован электрокардиостимулятор (ЭКС). Всем исследуемым взята кровь из кубитальной вены в пробирку с этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) для последующего проведения генетического анализа. Получены образцы ДНК у 47 пациентов с ФП и СССУ. Выделение ДНК из цельной крови осуществляли с помощью набора реагентов “Wizard Genomic DNA Purification Kit” (“Promega”, USA) по предлагаемому фирмой протоколу. Выполнена полимеразная цепная реакция (ПЦР) с использованием набора реактивов (ООО “ТестГен”, Россия) и амплификатора T-100 (Bio-Rad).

Используемые праймеры:

- Прямой праймер: CCAGAACTATAAGCTGAATACACCA.
- Обратный праймер:
AATAATAATAAATCATAAAACCCATTTGATTTTCTTGCACA.

Условия амплификации. Первая денатурация: 95 °С – 2 мин 35 циклов; 94 °С – 10 с; 62 °С – 20 с; 72 °С – 20 с. Последний синтез цепи: 72 °С – 2 мин.

Для определения генотипа производилось последующее расщепление продуктов ПЦР с использованием рестриктазы CASQ2-rs6684209 (BssT1I, НПО “СибЭнзим”, Россия). Регистрация результатов осуществлялась электрофоретическим методом в 4%-м агарозном геле на основе однократного трис-боратного буфера с добавлением бромистого этидия. В своей работе мы использовали электрофоретические камеры и гель-документирующую систему Bio-Rad Gel Doc 2000TM производства фирмы “Bio-Rad” (USA).

После обработки рестриктазой получают следующие продукты:

- Фрагмент длиной 207 п.н. (пар нуклеотидов) – генотип С/С.

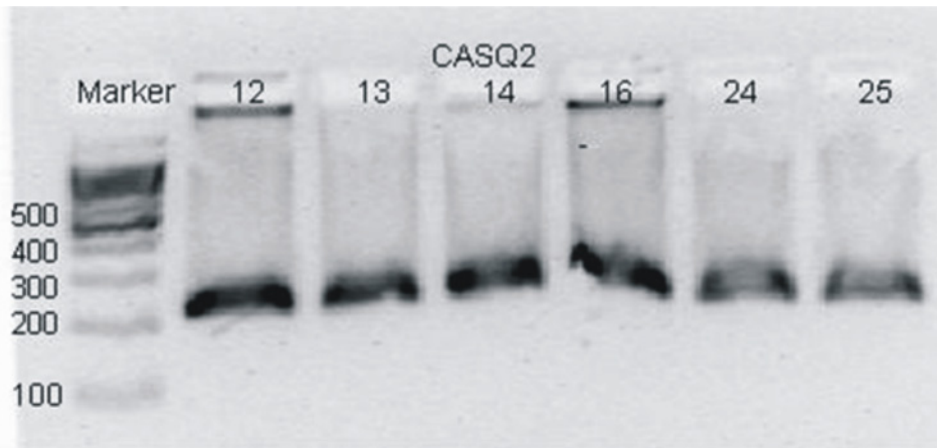


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов рестрикции гена кальсеквестрина (CASQ2), указывающая на длину полученных фрагментов, что демонстрирует генотип С/С. Сверху цифрами указаны номера проб, сбоку – количество пар нуклеотидов

- Фрагменты длиной 182 и 25 п.н. – генотип Т/Т.
- Фрагменты длиной 207, 182 и 25 п.н. – генотип С/Т.

Результаты и обсуждение

Выполнен анализ полиморфизма rs6684209 гена кальсеквестрина CASQ2 у 47 пациентов методом анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ-анализ), рисунок 1.

Всего 35 пациентов имели генотип С/С и 12 – генотип С/Т. У первой группы пациентов выявлен генотип С/С полиморфизма rs6684209 гена CASQ2 у 16, генотип С/Т – у 5. У второй группы пациентов обнаружен генотип С/С гена CASQ2 в 13 случаях, генотип С/Т – в 2. В третьей группе 6 пациентов имели гомозиготный генотип и 5 – гетерозиготный (рис. 2).

Частота встречаемости аллеля С в выборке пациентов с сочетанием ФП и CCCU – 88%, аллеля Т – 12%, в группе с ФП аллель С – 93%, аллель Т – 7%, в группе с CCCU аллель С – 77%, аллель Т – 23%.

Результаты статистической обработки полученных данных представлены в таблице. В нашем исследовании распределение генотипов гена CASQ2 в обследованных группах соответствовало равновесию Харди–Вейнберга. Частота встречаемости генотипов и аллелей в исследовании оказалась сопоставима с данными, полученными в европейской популяции (рис. 3).

Анализ распределения частот генотипов полиморфизма С/Т гена CASQ2 и аллелей не показал наличия статистически значимых различий между исследуемыми группами ($\chi^2=0,91$, $p=0,63$; $\chi^2=1,7$, $p=0,42$).

Для оценки взаимосвязи носительства того или иного аллеля гена CASQ2 с развитием ФП и CCCU рассчитана величина показателя OR (Odds Ratio – отношение шансов). С учетом полученных данных положительной ассоциации между изучаемым фактором и развитием патологического состояния не выявлено.

Полученные результаты у небольшой группы пациентов не выявили связи полиморфизма гена CASQ2 с та-

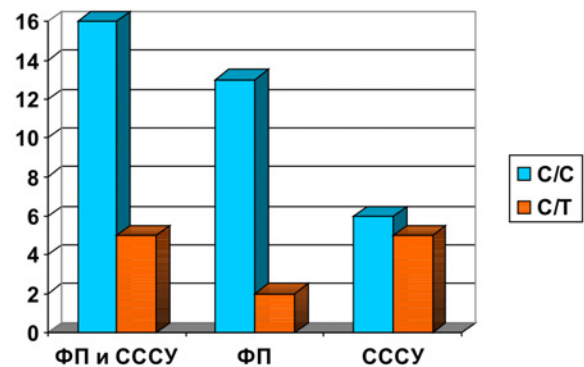


Рис. 2. Распространенность генотипов С/С и С/Т у пациентов разных групп, где слева по оси представлено количество пациентов: С/С и С/Т – генотипы CASQ2.

Таблица

Распределение частот генотипов CASQ2 и аллелей в группах исследования

Группы	Генотипы		Аллель	
	С/С (%)	С/Т (%)	С (%)	Т (%)
ФП и CCCU (n=21)	76,2	23,8	88,0	12,0
ФП (n=15)	86,7	13,3	93,0	7,0
CCCU (n=11)	55,0	45,0	77,0	23,0
p	p1=0,63		p2=0,42	

Примечание: С и Т – аллели гена CASQ2, – значимость различий в распределении генотипов и аллелей между исследуемыми группами (p1 и p2 соответственно).

кими заболеваниями, как ФП и CCCU. По данным литературных источников, мутация CASQ2 встречается в 1–2% случаев у пациентов с полиморфной желудочковой тахикардией. Распространенность мутации у пациентов с другими нарушениями ритма сердца неизвестна.

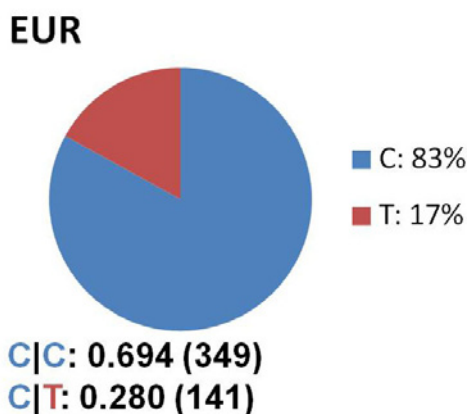


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов и аллелей в европейской популяции, где С и Т – аллели гена CASQ2

Выводы

Связи развития ФП и CCCУ с генетическим полиморфизмом белка кальсеквестрина в исследуемой выборке не выявлено.

Литература

1. January C.T., Wann L.S., Alpert J.S. et al. Guideline for the management of patients with atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 64, No. 21. – P. 2246–2280.
2. Turakhia M., Solomon M.D., Jhaveri M. et al. Burden, timing, and relationship of cardiovascular hospitalization to mortality among Medicare beneficiaries with newly diagnosed atrial fibrillation // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 166, No. 3. – P. 573–580.
3. Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 2803–2817.
4. Lehnart S.E., Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // Heart Fail. Rev. – 2009. – Vol. 14. – P. 213–224.
5. Priori S.G., Allot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 13–15.
6. Емельянчик Е.Ю., Анциферова Е.В., Чернова А.А. и др. Диагностика синдрома слабости синусового узла у детей // Вестн. аритмол. – 2010. – Т. 32, № 61. – С. 6–14.
7. Franzini-Armstrong C., Protasi F., Ramesh V. Shape, size, and distribution of Ca(2+) release units and couplons in skeletal and cardiac muscles // Biophys. J. – 1999. – No. 77. – P. 1528–1539.
8. Heinzl F.R., MacQuaide N., Biesmans L., Sipido K. Dyssynchrony of Ca2+ release from the sarcoplasmic reticulum as subcellular mechanism of cardiac contractile dysfunction // J. Mol. Cell Cardiol. – 2011. – Vol. 50, No. 3. – P. 390–400.
9. Бокерия О.Л., Ахобеков А.А. Ионные каналы и их роль в развитии нарушений ритма сердца // Анн. аритмол. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 277–284.
10. Refaat M.M., Aouizerat B.E., Pullinger C.R. Association of CASQ2 polymorphisms with sudden cardiac arrest and heart failure in patients with coronary artery disease // Heart Rhythm. – 2014. – Vol. 11. – P. 646–652.
11. Glukhov A.V., Kalyanasundaram A., Lou Q. et al. Calsequestrin 2

deletion causes sinoatrial node dysfunction and atrial arrhythmias associated with altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling and degenerative fibrosis within the mouse atrial pacemaker complex // Eur. Heart J. – 2015 – Vol. 14, No. 36(11). – P. 686–697.

12. Gussak I., Antzelevitch C. Electrical diseases of the heart. Genetics, mechanisms, treatment, prevention. – London : Springer-Verlag, 2008. – P. 461–654, 705–719.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Арчаков Евгений Александрович, аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: aea_cardio@mail.ru.

Баталов Роман Ефимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Попов Сергей Валентинович, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: muslimovef@ya.ru.

Сморгон Андрей Владимирович, младший научный сотрудник отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: sav.ssmu@gmail.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, докт. мед. наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-иссле-

довательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: tursky@cardiotomsk.ru.

УДК 616.12-008.313.2-089

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЭТАПНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ

Ю.И. Богданов, Ю.Ю. Вечерский, Р.Е. Баталов, В.В. Затолокин, С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru

LONG-TERM RESULTS OF COMBINED STEPWISE APPROACH IN TREATMENT OF PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Y.I. Bogdanov, Yu.Yu. Vechersky, R.E. Batalov, V.V. Zatolokin. S.V. Popov

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

Статья посвящена проблеме хирургического лечения ишемической болезни сердца (ИБС) в сочетании с фибрилляцией предсердий (ФП). Несмотря на увеличение хирургических вмешательств по коррекции ФП во время коронарного шунтирования (КШ), в среднем хирургическая абляция ФП выполняется лишь у 27,5% пациентов во время КШ. В статье приведены отдаленные результаты одноцентрового, проспективного исследования по оценке эффективности комбинированного этапного подхода в лечении больных с ФП и КШ в сравнении с одноэтапной хирургической абляцией ФП.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, хирургическая абляция.

The article is devoted to surgical treatment of the coronary artery disease in combination with atrial fibrillation. Despite the growing number of surgical atrial fibrillation ablation procedures during coronary artery bypass grafting surgery, only 27.5% of patients receive intervention for atrial fibrillation correction in addition to CABG. Article comprises long-term results of the prospective, single-center trial on clinical efficacy of combined stepwise approach in treatment of patients with atrial fibrillation and CABG in comparison with surgical ablation alone.

Key words: coronary artery disease, atrial fibrillation, coronary artery bypass grafting, surgical ablation.

ФП является наиболее распространенным видом нарушения ритма сердца среди наджелудочковых тахикардий. По данным многоцентровых клинических исследований выявлено, что распространенность ФП составляет около 0,5% в возрасте от 50 до 59 лет, после 75 лет – до 9%, причем чаще регистрируется у мужчин. По данным Фремингемского исследования, наличие ФП увеличивает риск инсульта в 5 раз. У больных ИБС или сердечной недостаточностью ФП удваивает риск инсульта у мужчин, а у женщин утраивает. Для лиц в возрасте от 80 до 89 лет ФП является единственным сердечно-сосудистым заболеванием, которое независимо от других факторов влияет на частоту инсультов. Атрибутивный риск инсульта снижается с возрастом при всех сердечно-сосудистых состояниях, кроме ФП, при которой риск значительно увеличивается [1].

В ретроспективном исследовании, включавшем 21534 пациента после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ), было показано, что ФП в предоперационном периоде является независимым предиктором ранней и отдаленной летальности [2]. Несколько когортных исследований признали ФП маркером для повышенной летальности [3]. Средний возраст пациентов, которым выполняется операция АКШ, увеличивается, следовательно, увеличивается число пациентов с ФП, подлежащих операции АКШ. По данным одного из исследований, распространенность ФП у пациентов с изолированной АКШ составляет от 2,7% у молодых пациентов до 22,3% для пациентов в возрасте 75–80 лет. Как правило, пациенты с ФП, подвергающиеся операции АКШ, более пожилые, со сниженной фракцией выброса (ФВ), они чаще страдают сахарным диабетом и артериальной гипертензией по сравнению с пациентами без ФП [5].

Тем не менее ФП как переменная никогда не входила в калькуляторы расчета периоперационного риска, такие как Euroscore и STS score. ФП особенно ухудшает прогноз у кардиохирургических пациентов с низкой ФВ и хронической сердечной недостаточностью [3, 4].

Материал и методы

Данное исследование относится к проспективным, одноцентровым, контролируемым исследованиям. В НИИ кардиологии (Томск) за период с 2012 по 2015 гг. выполнено 50 операций по коррекции ФП во время операции КШ. В исследование включены больные в возрасте от 18 до 90 лет с верифицированной ИБС, показаниями к КШ и подтвержденной ФП. В исследование включено 28 пациентов (24 мужчины и 4 женщины) в возрасте от 44 до 76 лет (средний возраст – 64,1±7,8 лет) с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП и ИБС (табл. 1).

При поступлении в стационар большинство пациентов предъявляли жалобы на перебои в работе сердца (95%), учащенное сердцебиение, давящие боли за грудной и одышку (91%). Все пациенты получали антиаритмическую терапию на догоспитальном этапе. Однако в 95% она оказалась неэффективна. На госпитальном этапе всем пациентам проводилось следующее обследование: электрокардиограмма (ЭКГ) в 12 отведениях, клинический и биохимический анализ крови, трансторакальная эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография для исключения тромбов в ушке левого предсердия, коронарография выполнялась при ее отсутствии на догоспитальном этапе.

В зависимости от методики пациенты были распределены на 2 группы. Пациентам первой группы выполнялась прямая реваскуляризация миокарда и эпикардиальная биполярная радиочастотная абляция легочных вен и крыши левого предсердия с использованием биполярных электродов Atricure и резекцией ушка левого предсердия, а также электрофизиологического исследования через 16±7 дней после операции с катетерной эндокардиальной антральной изоляцией легочных вен, в случае обнаружения восстановления проведения в легочные вены

(n=18). Во второй (контрольной) группе пациентов выполнялась прямая реваскуляризация миокарда и только биполярная эпикардиальная абляция по вышеописанной схеме (n=10). Всем пациентам выполнена перевязка ушка левого предсердия для предотвращения образования тромбов. Результаты оценивались по суточному мониторингу ЭКГ.

Результаты и обсуждение

В раннем послеоперационном периоде и на 30-е сутки после операции пациентам проведено суточное мониторирование ЭКГ. У 1 пациента основной группы (5,6%) и у 3 пациентов контрольной группы (30%) зарегистрированы рецидивы ФП на госпитальном этапе. По данным ЭФИ, полная электрическая изоляция всех легочных вен после биполярной эпикардиальной абляции была достигнута у 5 пациентов (27,7%). В остальных случаях было выявлено восстановление проведения в легочные вены (72,3%). Во всех случаях обнаружения восстановления проведения выполнялась антральная изоляция легочных вен. Согласно последним данным, восстановление проведения в легочных венах очень часто наблюдается среди пациентов, свободных от ФП. Это было подчеркнуто в других исследованиях на пациентах без клинических рецидивов аритмии. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейшего изучения роли восстановления проведения в легочных венах в развитии рецидивов после процедуры абляции. По результатам наблюдения, через 12 месяцев после вмешательства синусовый ритм сохранялся у 15 пациентов группы этапного подхода (83,3%), по сравнению с 6 пациентами контрольной группы (60%), рисунок 1. Осложнение в виде кровотечения зарегистрировано у одного пациента основной группы (5,6%), что потребовало ревизии в первые сутки после операции и переливания свежезамороженной плазмы (табл. 2). Источником кровотечения являлась коллатераль левой внутренней грудной артерии. Летальных исходов в обеих группах не зарегистрировано.

Заключение

Одним из преимуществ эндокардиальной абляции является возможность проведения ЭФИ, так как у пациентов после операции АКШ возникает необходимость верификации электрофизиологических изменений после эпикардиальной абляции.

За последнее десятилетие катетерная абляция и хирургическое лечение ФП достигли значительных результатов. Разработка новых источников энергии и миниинвазивных подходов вывели лечение ФП на качественно новый уровень. На сегодняшний день абляция ФП при операции КШ улучшает прогноз без значительного увеличения операционного риска для пациента.

Хотя рутинное интраоперационное картирование в настоящее время недоступно для контроля эффективности абляции во время кардиохирургической операции, по всей вероятности, стратегия, основанная на комбинировании преимуществ хирургического метода при операции КШ и электрофизиологического исследования с

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Эпи+эндокардиальная абляция (n=18)	Эпикардиальная абляция (n=10)
Возраст	64±4 лет	63±3,3 лет
Длительно персистирующая ФП	11	6
Персистирующая ФП	7	4
Длительность пароксизма (мес.)	9±3,2	10±2
ФВ%	65±2%	62±3%
Средние размеры ЛП, мм	58±1,6	53,1±4,4
Аритмический анамнез (годы)	3±0,7	3±1,3
NYHA class%	I	32,3%
	II	66,7%
Инфаркт в анамнезе%	28,8%	33,3%
Объем поражения коронарного русла Syntax (средний балл)	24,5	25,3

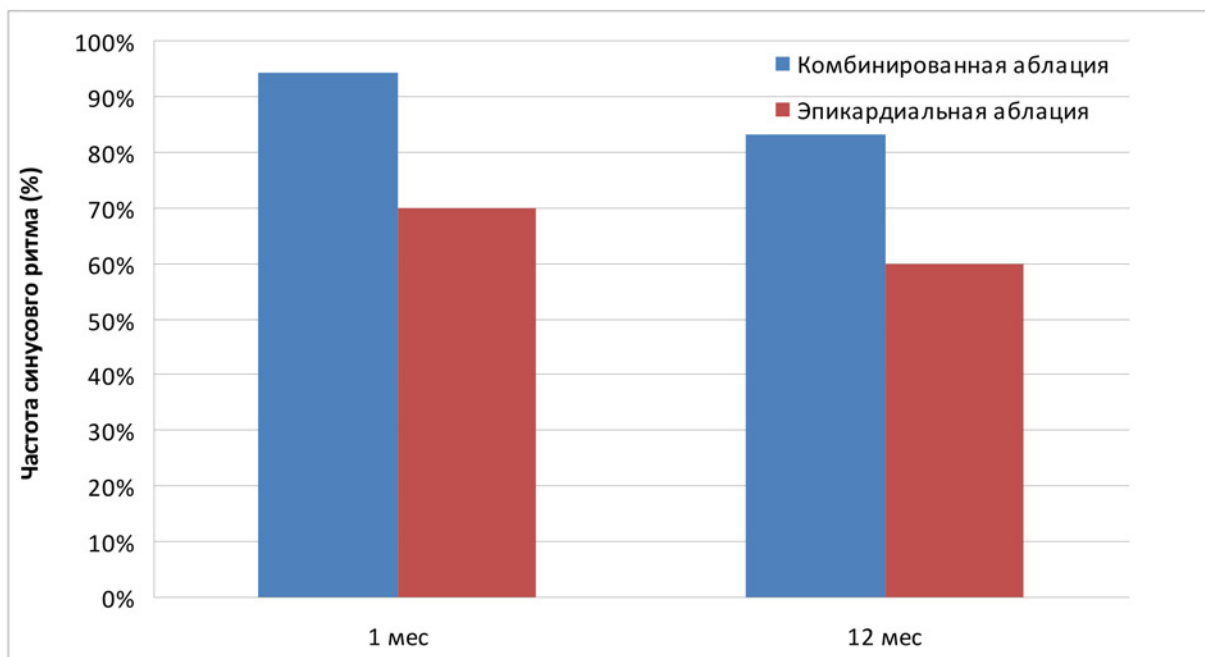


Рис. 1. Эффективность коррекции ФП через 12 мес.

Таблица 2

Полученные результаты

Показатели	Эпи+эндокардиальная абляция (n=18)	Эпикардальная абляция (n=10)
Рецидив ФП (30 дней)	5,6%	30%
Синусовый ритм через 12 мес.	83,3% (p<0,05)	60% (p<0,05)
Осложнение (кровотечение)	5,6%	-

катетерной аблацией, в раннем послеоперационном периоде способна улучшить результаты путем достижения большей трансмуральности, устранения прорывов абляционных линий и нанесения дополнительных воздействий на этапе электрофизиологического исследования и катетерной аблации.

Литература

1. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // Stroke. – 1991. – No. 22. – P. 983–988.
2. Saxena A., Kapoor J., Dinh D.T. et al. Preoperative atrial fibrillation is an independent predictor of worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass graft surgery // J. Cardiol. – 2015. – Vol. 65. – P. 224–229.
3. Benjamin E.J., Wolf P.A., D'Agostino R.B. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 946–952.
4. Quader M.A., McCarthy P.M., Gillinov A.M. et al. Does preoperative atrial fibrillation reduce survival after coronary artery bypass grafting? // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 1514–1524.
5. Ad N., Barnett S.D., Haan C.K. et al. Does preoperative atrial

fibrillation increase the risk for mortality and morbidity after coronary artery bypass grafting? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2009. – Vol. 137. – P. 901–906.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Богданов Юрий Игоревич, аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Вечерский Юрий Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: vjj@cardio.tsu.ru.

Баталов Роман Ефимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Затолокин Василий Викторович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник, врач-хирург отделения сер-

дечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Попов Сергей Валентинович, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

академии наук, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

УДК 616.12-008.313.2

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

И.Х. Силиванова, О.Я. Васильцева, И.Н. Ворожцова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: avita@cardio-tomsk.ru

PECULIARITIES OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM IN ATRIAL FIBRILLATION

I.H. Silivanova, O.Ya. Vasil'tseva, I.N. Vorozhtsova

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

Цель исследования: изучить особенности течения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) среди умерших с фибрилляцией предсердий (ФП) в стационарах г. Томска за период с 2013 по 2015 гг. и провести клинко-патологоанатомические сопоставления с анализом источников эмболии. Материал и методы. Проанализированы протоколы вскрытий и истории болезни 134 пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагностированной прижизненно и/или посмертно ТЭЛА и умерших в стационарах Томска в период с 01.01.13 по 31.12.15 гг. Результаты. Ведущей патологией у пациентов с ТЭЛА были сердечно-сосудистые заболевания, которые имели место у 86,5%. Согласно патологоанатомическому заключению, ТЭЛА стала основной причиной смерти в 63,4% случаев. В правых отделах сердца тромбы выявлены у 29% пациентов, из них в ушке правого предсердия тромбы обнаружены в 21,6% случаев, пристеночно расположенные тромбы в правых отделах (в предсердии, желудочке) – в 7,4% случаев. ФП в группе в целом выявлена у 48 (33,5%) пациентов. В группе пациентов с ФП в правых отделах сердца тромбы выявлены в 54,1% случаев.

Ключевые слова: тромбоз, эмболия, фибрилляция предсердий.

Aim: The aim of the study was to elucidate the peculiarities of pulmonary thromboembolism among patients with atrial fibrillation who died in hospitals in Tomsk during the period from 2013 to 2015 and to conduct clinical and pathological comparison in regard to the analysis of embolic sources. Materials and Methods: The records of autopsies and medical records of 134 patients aged 18 years and older diagnosed in vivo and/or post mortem with pulmonary embolism who died in the hospitals of the city of Tomsk during the period from January 01, 2013 to December 31, 2015. Results. Cardiovascular diseases which occurred in 86.5% represented the leading pathology in patients with pulmonary embolism. According to autopsy reports, pulmonary embolism was the main cause of death in 63.4% of cases. Thrombi in the right heart were found in 29% of patients: 21.6% in the right atrial appendage and 7.4% in atria and ventricles (mural thrombi). In the entire group, atrial fibrillation was found in 48 (33.5%) of patients. Thrombi in the right heart were found in 54.1% of patients with atrial fibrillation.

Key words: thrombosis, embolism, atrial fibrillation.

Введение

ТЭЛА – это острая окклюзия тромбом или эмболом ствола одной или нескольких ветвей легочных артерий. ТЭЛА является одним из самых распространенных кар-

диологических заболеваний, сопоставимых по распространенности с острым коронарным синдромом, и занимает третье место в структуре сердечно-сосудистой смертности. ФП – наиболее часто встречающееся нарушение ритма сердца, впервые она представлена в действу-

ющих рекомендациях Европейского общества кардиологов (2014) в качестве мощного фактора риска ТЭЛА. Однако роль ФП в развитии ТЭЛА изучена недостаточно.

Цель: изучить особенности течения тромбоэмболии ветвей легочной артерии среди умерших с ФП в стационарах г. Томска за период с 2013 по 2015 гг. и провести клиничко-патологоанатомические сопоставления с анализом источников эмболии.

Материал и методы

Проанализированы протоколы вскрытий и истории болезни 134 пациентов в возрасте 18 лет и старше с диагностированной прижизненно и/или посмертно ТЭЛА и умерших в стационарах города Томска в период с 01.01.13 по 31.12.15 гг.

Результаты

Проведен анализ протоколов вскрытий и истории болезни пациентов с ТЭЛА (134 случая, 61,1% женщины), умерших в стационарах г. Томска за период с 01.01.2013 по 31.12.2015 гг. Средний возраст пациентов составил $70,31 \pm 15,09$ лет.

В исследуемой группе лиц 23,8% страдали онкологическими заболеваниями, 62,5% – патологией дыхательной системы, 13,4% – инфекционными заболеваниями, 6,7% – заболеваниями желудочно-кишечного тракта, 2,2% пациентов страдали заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Ведущей патологией у пациентов с ТЭЛА были сердечно-сосудистые заболевания, которые имели место у 86,5%. Среди них артериальная гипертензия наблюдалась у 88,0%, ишемическая болезнь сердца – у 85,0%, у 33,5% пациентов причиной смерти явился острый инфаркт миокарда, 25,3% имели перенесенный острый инфаркт миокарда в анамнезе. Из 134 пациентов 60 (44,7%) страдали ожирением, при этом ожирение 1-й степени наблюдалось у 34 пациентов (27%), 2-й степени – у 20 пациентов (33,4%), 3-й степенью ожирения страдали 6 пациентов (5,5%).

Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе диагностирован у 27,6% пациентов, на момент госпитализации 51,3% пациентов имели декомпенсированное состояние, 27% находились в состоянии компенсации. В 5,5% случаев сахарный диабет впервые выявлен на момент госпитализации. Данные об уровне гликированного гемоглобина на момент госпитализации не известны ни в одном случае, так как за время стационарного лечения показатель не определялся.

Массивный объем поражения легочной артерии выявлен у 77 (57,5%), субмассивный объем – у 26 (19,4%) пациентов, сегментарный – у 31 (23,1%) пациента. Поражение ветвей легочной артерии среднего калибра преобладало (72,3%), а поражение крупных ветвей, мелких ветвей и ствола легочной артерии имели одинаковое число пациентов (по 39,5%). При этом сочетанное поражение мелких и средних ветвей легочной артерии имело место в 27,6% случаев, крупных и средних ветвей – в 21,6% случаев.

Двустороннее поражение ветвей легочной артерии обнаружено у 88,8% пациентов, поражение ветвей толь-

ко правого легкого – у 8,2% пациентов, левого легкого – у 2,9% пациентов.

Согласно патологоанатомическому заключению, ТЭЛА стала основной причиной смерти в 63,4% случаев. В группе умерших в целом источником тромбоэмболии в подавляющем большинстве случаев были вены нижних конечностей (77,6%). В правых отделах сердца тромбы выявлены у 29% пациентов, при этом в ушке правого предсердия тромбы обнаружены в 21,6% случаев, пристеночно расположенные тромбы в правых отделах (в предсердии, желудочке) – в 7,4% случаев. Наименьшее количество составили тромбы на трикуспидальном клапане (0,7% случаев) и в венах малого таза (2,2% случаев). Сочетание нескольких источников эмболии имело место у 17,9% пациентов, при этом представляет интерес, что сочетанное тромбообразование в венах нижних конечностей и правых отделах сердца было вдвое больше (13,4%) по сравнению с сочетанным наличием тромбов в венах нижних конечностей и левых отделах сердца (6,7%). В 1,4% случаев источники эмболии не были установлены.

Левые отделы сердца были источником тромбоэмболии в 11,9% случаев, при этом тромбы в ушке левого предсердия располагались в 11,1% случаев, пристеночно в левых отделах (предсердии и желудочке) – в 2,98% случаев. Среди пациентов с ТЭЛА острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе встречалось у 13,4% пациентов.

ФП в группе в целом выявлена у 48 (33,5%) пациентов. Из них у 77% пациентов ФП имела постоянную (хроническую) форму, у 23% пациентов – пароксизмальную. Это были пациенты в возрасте от 43 до 96 лет, средний возраст составил $73,6 \pm 13,08$ лет. В группе пациентов с ФП основным источником эмболии легочной артерии, как и в группе в целом, являлись вены нижних конечностей (64,5%). В правых отделах сердца тромбы выявлены в 54,1% случаев: они располагались преимущественно в ушке правого предсердия (45,8%), пристеночно в полости правого желудочка и предсердия – в 8,3%. В левых отделах сердца тромбы также располагались преимущественно в ушке левого предсердия (27%), в полости левого желудочка и предсердия они выявлены в 6,2% случаев. Сочетанное тромбообразование (в правых и левых отделах сердца) имело место в 25% случаев. Среди лиц с ФП ОНМК в анамнезе наблюдалось у 27,7% пациентов.

Таким образом, среди лиц с ФП и легочной эмболией тромбы в правых отделах выявлялись чаще, чем в группе с ТЭЛА в целом. Тромботические массы располагались преимущественно в ушке правого предсердия. При этом у лиц с ФП и тромбами в ушке правого предсердия преобладала ТЭЛА сегментарного объема.

Литература

1. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Карпов Р.С. Госпитальная тромбоэмболия правых камер сердца // Кардиология. – 2013. – № 6. – С. 46–50.
2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия. – М.: Практика, 2015. – 928 с.
3. Васильцев Я.С., Васильцева О.Я., Дроздов В.Ф. и др. Некоторые аспекты распространенности тромбоэмболии ветвей легочной артерии в стационарах города Томска в 2003–

- 2005 г. по данным патологоанатомических вскрытий. Причины диагностических ошибок // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2007. – Т. 22, № 4. – С. 19–23.
4. Васильцев Я.С., Васильцева О.Я., Инзель Т.Н. Сложности дифференциальной диагностики тромбозов и тромбоемболий // Актуальные вопросы медицинского обеспечения войск, подготовки и совершенствования военно-медицинских кадров / под ред. О.А. Жаткина. – Томск: Изд. ТвМед.И, 2003. – Вып. 8. – С. 99.
 5. Васильцева О.Я., Ворожцова И.Н., Крестинин А.В., Карпов Р.С. Сердце как источник тромбоемболии ветвей легочной артерии : тез. докл. международной конференции “Современная кардиология: эра инноваций”, Томск, 24–25 июня 2010 г. // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2010. – Т. 2 (1). – С. 86.
 6. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоемболических осложнений // Флебология. – 2010. – Т. 4, № 1, вып. 2. – С. 1–37.
 7. Васильцев Я.С., Васильцева О.Я., Дроздов В.Ф., Ворожцова И.Н., Карпов Р.С. Частота встречаемости тромбоемболии в систему легочной артерии в стационарах г. Томска в 2003–2007 гг. по данным патологоанатомических вскрытий // Тез. докл. конф. “Кардиоваскулярная терапия и профилактика”. – 2008. – № 7. – С. 62.
 8. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Богуто О.Н. Эмболия магистральных артерий при фибрилляции предсердий // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 236–242.
 9. Bekwelem W., Connolly S.J., Halperin J.L., Adabag S. Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: incidence, risk factors, and outcomes [Electronic resource] // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – P. 787–789. – Doi: 10.1161/circulationaha.114.013243.
 10. Konstantinides S.V., Torbicki A., Agnelli G. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35(43). – P. 3033–3073.
 11. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Силиванова Ирина Хусановна, врач-кардиолог отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: avita@cardio-tomsk.ru.

Васильцева Оксана Ярославна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: vasiltsseva@cardio-tomsk.ru.

Ворожцова Ирина Николаевна, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: abv@mail.tomsknet.ru.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНЫМИ ТРОМБОЭМБОЛИЯМИ БОЛЬШОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ

А.А. Горлова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: angorlova@bk.ru

METABOLIC DISORDERS IN PATIENTS WITH ARTERIAL THROMBOEMBOLISM

A.A. Gorlova

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

Проведен ретроспективный анализ историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий пациентов в период с 1.01.2008 по 31.12.2015 гг. Диагноз, по данным медицинской документации, устанавливался прижизненно на основании жалоб, данных анамнеза, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования и/или по данным патологоанатомического исследования. Среди метаболических нарушений у пациентов с артериальными эмболиями были выделены ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия в сочетании с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки. Ожирение диагностировано у 26% пациентов, причем превалировало ожирение 1-й степени – 54,9%. Сахарный диабет 2-го типа имел место у 35% пациентов, из них тяжелой степени – в 78%. Декомпенсация диабета зафиксирована в 69,1% случаев. На момент поступления в стационар уровень гликемии в среднем составил 9,7 ммоль/л. Необходимо подчеркнуть, что среди лиц с артериальными эмболиями во всех случаях наблюдалось множественное поражение сосудов с наличием атеросклеротических бляшек на разных стадиях развития. На момент поступления в стационар уровень общего холестерина в среднем составил 4,55 ммоль/л.

Ключевые слова: эмболия, метаболические нарушения, фибрилляция предсердий, ишемический инсульт.

Retrospective analysis of case histories and protocols of postmortem autopsies of patients in the period from 1.01.2008 until 31.12.2015 is presented. The diagnosis, according to medical records, was established in vivo on the basis of complaints, anamnesis, results of laboratory and instrumental methods, and was confirmed at autopsy. In patients with arterial emboli, the following metabolic disorders were detected: obesity, diabetes mellitus type 2, and dyslipidemia in combination with atherosclerotic plaques in the vascular wall. Obesity was diagnosed in 26% of patients and degree 1 obesity prevailed (54.9%). Diabetes mellitus type 2 occurred in 35% patients and 78% of them had severe decompensated in 69.1% of cases. At the time of admission, blood glucose levels averaged 9.7 mmol/L. It should be emphasized that polyvascular disease with the presence of atherosclerotic plaques at the different stages of their development was observed in all persons with arterial emboli. At the time of admission, the level of total cholesterol was 4.55 mmol/L on average.

Key words: embolism, metabolic disorders, atrial fibrillation, ischemic stroke.

Введение

Согласно современным литературным данным, более 90% всех случаев артериальных эмболий большого круга кровообращения развивается на фоне заболеваний сердца, приводящих к нарушению сократительной функции сердца, а также при врожденных и приобретенных пороках сердца [1, 2]. Таким образом, наличие у пациента фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточности, инфекционного эндокардита и постинфарктной аневризмы предрасполагает к развитию артериальных тромбоэмболий [3–5]. Важная роль в развитии сердечно-сосудистой патологии отводится нарушению жирового, липидного, углеводного обменов [11, 14]. Так, согласно литературным данным, риск развития инсульта у больных сахарным диабетом выше в 4–7 раз [12, 13]. Эмбологенная артериальная окклюзия большого круга кровообращения характеризуется многообразием клинических проявлений в зависимости от ее уровня и объема

поражения, что обусловлено непредсказуемым движением эмбола. Наиболее часто эмболы из камер сердца попадают в бассейн средней мозговой артерии, что приводит к развитию кардиоэмболического инсульта [6–8]. Среди других уровней эмболии артериального сосудистого русла возможна окклюзия бифуркации аорты, подвздошной, бедренной, подколенной артерий и области подключичной и плечевой артерий [9, 10]. Учитывая необходимость прогнозирования характера и течения патологического процесса, необходим комплексный подход к определению предрасполагающих факторов риска.

Цель исследования: изучить частоту случаев эмболии артериального русла у пациентов, госпитализированных в стационары Томска за период с 2008 по 2015 гг., по данным историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий.

Материал и методы

По материалам историй болезни и протоколов патологоанатомических вскрытий проведено ретроспективное исследование данных пациентов, умерших в период с 1.01.2008 по 31.12.2015 гг. в стационарах Томска, у которых при патологоанатомическом исследовании выявлена эмболия артериального русла большого круга кровообращения. Всего за 7-летний период умерло 7948 больных, которые были подвергнуты вскрытию. Согласно протоколам патологоанатомических вскрытий, эмболия артериального русла большого круга кровообращения выявлена у 273 умерших (3,4%) и расценивалась как осложнение основного или сопутствующего заболевания в зависимости от выявленной при аутопсии патологии.

Результаты и обсуждение

За период с 01.01.2008 по 31.12.2015 гг. вскрытию были подвергнуты 7948 пациентов, умерших в стационарах Томска. Согласно данным аутопсии, эмболия артериального русла большого круга кровообращения выявлена у 273 умерших (3,4%) и во всех случаях расценивалась как осложнение основного или сопутствующего заболевания в зависимости от выявленной при аутопсии патологии.

Среди лиц с артериальными тромбоэмболиями 53,2% составили женщины. Средний возраст пациентов в исследуемой группе – $68,7 \pm 13,6$ лет. Ишемическая болезнь сердца обнаружена у 225 (82,4%) пациентов, в том числе инфаркт миокарда в процессе последней госпитализации имел место у 76 (27,8%) пациентов, постинфарктный кардиосклероз – у 126 пациентов (46,1%). Постинфарктная аневризма выявлена у 41 (15,0%). Хроническая сердечная недостаточность диагностирована у 216 пациентов (79,1%), причем у подавляющего большинства пациентов (в 76% случаев) – в стадии декомпенсации. ФП была зафиксирована у 144 пациентов (52,7%). При оценке риска тромбоэмболических событий у пациентов с ФП по шкале CHA₂DS₂-VASc средний балл составил 6,8, что соответствует высокому риску развития артериальной тромбоэмболии. Инфекционный эндокардит был диагностирован у 34 (12,5%) пациентов. Онкологические заболевания выявлены у 25 (9,2%), из них у 23 (92%) – злокачественные. При анализе структуры эмболических материалов оказалось, что наиболее часто (в 91% случаев) у лиц с артериальными эмболиями большого круга кровообращения это были тромботические массы. Эмболы бактериальной природы выявлены у 18 (6,6%), а раковая эмболия – у 7 (2,6%) пациентов. Источниками эмболии, согласно протоколам патологоанатомических вскрытий, были тромботические массы поверхности эрозивной атеросклеротической бляшки средней мозговой артерии (39,2% случаев) и базилярной артерии (23% случаев). В качестве других источников эмболии зарегистрированы: внутренние сонные артерии в 5% случаев, задняя мозговая артерия – в 3%, аорта – в 2,9%. Поражения данных сосудистых бассейнов также обусловлено атеросклеротическим процессом. Случаи эмболии из камер сердца составили 53,8%: чаще всего тромбоз наблюдался в ушке левого предсердия – 18,3%, а также пристеночно в левом желудочке в 16,8%, тромботические массы в левом

предсердии наблюдались в 2,9%. Наличие крупных вегетаций и флотирующих тромбов на аортальном клапане наблюдалось в 7,7%, на митральном – в 7,3%, и их сочетание – в 1,8% случаев. У 20,2% пациентов выявлено сочетанное эмболическое поражение артериального и венозного русла (с развитием легочной эмболии), причем для 5,9% пациентов венозные тромбоэмболические осложнения явились причиной смерти. Также в 27,5% случаев был выявлен множественный тромбоэмболический синдром с поражением 2 и более артериальных сосудистых бассейнов. Соответственно, наиболее часто у пациентов развивалось острое нарушение мозгового кровообращения (69,2%). В отношении локализации преобладало поражение теменных долей (справа – в 44,4% случаев, слева – в 39,1% случаев) и височной области (справа – в 29,1%, слева – в 24%); инфаркт лобной доли выявлен в 10% случаев, ствола мозга – в 17%. Инфаркт селезенки обнаружен у 22,7%, инфаркт тонкой кишки с гангреной в 16,8%. Инфаркты почек выявлены в 10,6%, в том числе слева – в 18,7%, справа – в 17,2% случаев. Сочетание эмболического поражения мозга с инфарктом селезенки наблюдалось в 13,2% случаев, с инфарктом почек – в 3,7% случаев (слева в 9,2%, справа в 5,6%). Среди метаболических нарушений у пациентов с артериальными эмболиями были выделены ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия в сочетании с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки. Ожирение диагностировано у 26% пациентов, причем ожирению 1-й степени соответствовало 54,9%, ожирению 2-й степени – 21,1%, ожирению 3-й степени – 18,3% пациентов. Сахарный диабет 2-го типа имел место у 35% пациентов, из них средней степени тяжести – у 17%, тяжелой степени – у 78%. Компенсация диабета достигнута в 10,6% случаев, субкомпенсация – в 18%. Среди пациентов с сахарным диабетом декомпенсация зафиксирована у 69,1%. На момент поступления в стационар уровень гликемии в среднем составил 9,7 ммоль/л. Потребность в инсулине, по данным историй болезни, имела место у 28,7% пациентов. Важно отметить, что определение уровня гликированного гемоглобина проводилось в единичных случаях.

Согласно литературным данным, гипергликемия за счет неферментативного гликозилирования повышает атерогенные свойства плазмы крови как на фоне, так и независимо от гиперлипидемии, способствует снижению клиренса атерогенных фракций липопротеидов и увеличивает время их циркуляции, а также усиливает процессы перекисного окисления [15, 16]. Вероятно, именно этим обусловлена выявленная нами закономерность: среди лиц с артериальными эмболиями во всех случаях наблюдалось множественное поражение сосудов с наличием атеросклеротических бляшек на разных стадиях развития. На момент поступления в стационар уровень общего холестерина в среднем составил 4,55 ммоль/л, липопротеины низкой плотности – 3,08 ммоль/л, липопротеины высокой плотности – 1,13 ммоль/л, уровень триглицеридов – 1,49 ммоль/л. Атеросклероз сосудов основания мозга выявлен у 66,7% пациентов с артериальными эмболиями. По морфологическому строению преобладали атеросклеротические бляшки 4 (49,8%) и 5-го (35,5%) типа.

Таким образом, в исследуемой группе все пациенты имели метаболические нарушения, причем ожирение диагностировано более чем у половины лиц с артериальными тромбоэмболиями, декомпенсация сахарного диабета – у 69% пациентов, атеросклеротическое поражение сосудов различной локализации и степени тяжести выявлено у всех пациентов.

Литература

1. Евдокименко А.Н., Ануфриев П.Л., Гулевская Т.С. Патоморфология инфарктов головного мозга в бассейне артерий вертебробазилярной системы при атеросклерозе // Фундам. исследования. – 2012. – № 7. – С. 304–309.
2. Руксин В.В. Тромбозы в кардиологической практике. – 2-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Невский диалект ; М. : Бином, 2001. – 125 с.
3. Калинин Р.Е. Эмболия магистральных артерий при фибрилляции предсердий // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 236–242.
4. Bekwelem W., Connolly S.J., Halperin J.L. et al. Extracranial systemic embolic events in patients with nonvalvular atrial fibrillation: incidence, risk factors, and outcomes [Electronic resource] // Circulation. – 2015. – Vol. 132. – P. 787–789. – Doi: 10.1161/circulationaha.114.013243.
5. Hamatani Y, Ogawa H., Takabayashi K. et al. Left atrial enlargement is an independent predictor of stroke and systemic embolism in patients with non-valvular atrial fibrillation [Electronic resource] // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – P. 1–8. – Doi: 10.1038/srep31042.
6. Selim M. Perioperative stroke [Electronic resource] // New Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 6. – P. 706–713. – Doi: 10.1056/NEJMr062668.
7. Карпова Е.Н. Муравьев К.А., Муравьева В.Н. и др. Эпидемиология и факторы риска развития ишемического инсульта // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 6. – С. 441–450.
8. Wolf P.A., Mitchell J.B., Baker C.S. Impact of atrial fibrillation on mortality, stroke, and medical costs // Arch. Internal Med. – 1998. – Vol. 158. – P. 229–234.
9. Покровский А.В. Клиническая ангиология. Руководство. – М. : Медицина, 2004. – Т. 2. – 888 с.
10. Lyaker M.R., Tulman D.B., Dimitrova G.T. et al. Arterial embolism [Electronic resource] // Internat. J. Critic. Illness and Injury Science. – 2013. – Vol. 3. – P. 76–86. – Doi:10.4103/2229-5151.109429.
11. Залетова Т.С. Патофизиология ожирения и ассоциированной с ним сердечно сосудистой патологии // Вопр. диетологии. – 2014. – № 4. – С. 29–33.
12. Гудкова В.В., Усанова Е.В., Стаховская Л.В. Сахарный диабет и инсульт: от патофизиологических механизмов повреждения к обоснованному лечению // Леч. дело. – 2013. – № 4. – С. 83–89.
13. Богданов А.Н., Добрынина И.Ю., Добрынин Ю.В. Ишемический инсульт при сахарном диабете 2-го типа // Наука 21 века: вопросы, гипотезы, ответы. – 2014. – № 4. – С. 43–52.
14. Невзорова В.А., Морозова А.М. Метаболический синдром: от факторов риска до сосудистых катастроф. – Медицина ДВ, 2010. – 160 с.
15. Каменская О.В. Резервные возможности сосудистого русла у пациентов с системным атеросклерозом в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Сах. диабет. – 2013. – № 1. – С. 78–82.
16. Мохорт Т.В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете // Мед. новости. – 2011. – № 6. – С. 15–18.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторе

Горлова Анастасия Андреевна, аспирант отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: angorlova@bk.ru.

ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ЛОДЫЖЕЧНО-ПЛЕЧЕВЫМ ИНДЕКСОМ, У БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

Ю.А. Колмыкова, А.В. Коваленко, А.Н. Сумин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово
E-mail: julia8868@mail.ru

FACTORS ASSOCIATED WITH ABNORMAL ANKLE-BRACHIAL INDEX IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

J.A. Kolmykova, A.V. Kovalenko, A.N. Sumin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Введение. Ранее в проведенных исследованиях выявлено, что снижение лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ) свидетельствует о наличии атеросклероза артерий нижних конечностей и повышенном риске сердечно-сосудистых осложнений, в том числе риске развития инсульта. В российских условиях выше распространенность факторов риска, мультифокального атеросклероза, однако проблема взаимосвязи патологического уровня ЛПИ и цереброваскулярных заболеваний до сих пор не привлекала внимания. **Материал и методы.** В исследование включено 345 пациентов, перенесших ишемический инсульт (ИИ). Всем пациентам проводили исследование состояния периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). У пациентов оценивалось наличие сердечно-сосудистых заболеваний, предшествующие сосудистые события. **Результаты.** В ходе исследования выявлено, что пациенты с патологическим уровнем ЛПИ ($1,3 < \text{ЛПИ} < 0,9$) чаще имели сопутствующую сердечно-сосудистую патологию (стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма). Установлено, что стенозы экстракраниальных артерий, утолщенный комплекс интима-медиа (КИМ) наиболее часто встречаются у пациентов с патологическим ЛПИ ($p=0,02$). **Выводы.** Таким образом, можно предположить, что оценка ЛПИ целесообразна при ИИ для выявления пациентов с периферическим атеросклерозом и проведения у них целенаправленных профилактических мероприятий.

Ключевые слова: лодыжечно-плечевой индекс, инсульт, факторы риска, атеросклероз.

Introduction. Earlier research revealed that the decrease in ankle-brachial index (ABI) indicates the presence of atherosclerosis of the arteries of the lower extremities and the increased risk of cardiovascular events, including stroke risk. In Russia, prevalence of risk factors for multifocal atherosclerosis is increased, but the problem of the relationship between pathological ABI levels and cerebrovascular diseases has not yet attracted attention. **Materials and Methods.** The study included 345 patients after stroke. All patients underwent examination of the state of their peripheral arteries using the device VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Japan). In patients, the presence of cardiovascular disease and previous vascular events was evaluated. **Results.** The study found that patients with abnormal levels of ABI ($1.3 < \text{ABI} < 0.9$) often have concomitant cardiovascular disease (angina, chronic heart failure, arrhythmias). The study showed that the speech disorders, central paresis of muscles of the face and the tongue, and paresis of the extremities are more common in patients with pathological ABI. We found that the stenosis of extracranial arteries, thickened intima-media complex, stenosis of the arteries of the lower extremities are most common in patients with abnormal ABI ($p=0.02$). **Conclusions.** Data of our study suggest that ABI assessment is a reasonable approach for patients with ischemic stroke to identify individuals with peripheral atherosclerosis and to administer them with targeted preventive treatments.

Key words: ankle-brachial index (ABI), stroke, risk factors for atherosclerosis.

Введение

Наличие распространенного атеросклероза связано с неблагоприятным прогнозом, как показано в исследовании REACH [1, 10]. Наличие заболевания периферических артерий связано с более высоким показателем сердечно-сосудистой патологии и смертности, независимо от пола или его клинической формы. Заболевание периферических артерий считается независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. ЛПИ является достаточно чувствительным и экономически эффективным скрининговым методом для выявления заболеваний периферических артерий. По сравнению с другими диагностическими методами ЛПИ обладает преимуществом,

потому что это самый простой, неинвазивный метод, который может быть проведен обычно у всех пациентов [5]. Выявлено, что ЛПИ является прогностическим показателем, предиктором развития сердечно-сосудистых событий [7]. Исследована связь повышенного ЛПИ с метаболическим синдромом, а также риском развития тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний [6]. До настоящего времени в России практически нет исследований, посвященных изучению взаимосвязи патологического уровня ЛПИ и цереброваскулярных заболеваний. Это послужило основанием для настоящего исследования, целью которого было изучение клинического значения оценки ЛПИ у больных с ИИ.

Материал и методы

В исследование включено 345 пациентов (средний возраст – 64,1±12,1 лет; 181 мужчина, 164 женщины) с диагнозом ИИ, прошедших лечение в неврологическом отделении Кемеровского кардиологического диспансера за 2013–2014 гг. Всем пациентам проводилось стандартное неврологическое и инструментальное обследование: цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), при котором оценивалась толщина КИМ и степень стеноза сонных артерий, а также лабораторные исследования (липидограмма, биохимический анализ крови). Всем пациентам проводили исследование состояния периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). При этом определяли ЛПИ, критерием наличия периферического атеросклероза артерий нижних конечностей считали значения менее 0,9 и более 1,3. Больные были разделены на две группы в зависимости от показателей ЛПИ: I группа – больные с ЛПИ>0,9, но <1,3 (n=222), II группа – больные с ЛПИ<0,9 или >1,3 (n=153). Эти группы были сопоставлены по основным демографическим и антропологическим показателям, наличию факторов риска атеросклероза, сопутствующей патологии, распространенности атеротромботических событий в анамнезе, данным лабораторного и инструментального обследования.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.1. Нормальность распределения определялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку все значения количественных переменных имели распределение, отличное от нормального, данные представлены в виде

Таблица 1

Факторы риска, клиничко-анамнестические данные в группах больных ИИ с патологическим и нормальным ЛПИ абс.,%

Показатели	I группа (n=193)	II группа (n=152)	p
Пол Ж	88 (45,6%)	76 (50,0%)	0,33
М	105 (54,4%)	76 (50,0%)	
Возраст	63,3±12,2	64,2±12,1	0,7
Живет один	40 (20,7%)	43 (28,3%)	0,01
Работающий	63 (32,6%)	29 (19,1%)	0,01
ОНМК в анамнезе	40 (20,7%)	40 (26,3%)	0,2
ИМ в анамнезе	18 (9,3%)	15 (9,9%)	0,6
Наличие АГ	170 (88,1%)	134 (88,2%)	0,9
АГ, лет	12,9±8,6	11,0±7,6	0,1
СД 19 (9,8%)	18 (11,8%)	0,55	
Ожирение: ИМТ²30 (кг/м ^{2</sup>)}	26,4±4,1	30,1±4,0	0,00005
Нарушение ритма по типу ФП	34 (17,6%)	41 (27,0%)	0,03
Пароксизмальная форма ФП	14 (7,3%)	4 (2,6%)	0,05
Персистирующая форма ФП	2 (1,0%)	6 (3,9%)	0,07
Постоянная форма ФП	18 (9,3%)	31 (20,4%)	0,003
Стенокардия	52 (26,9%)	51 (33,6%)	0,18
ХСН 78 (40,4%)	82 (53,9%)	0,01	
Курит 35 (18,1%)	26 (17,1%)	0,8	
Стаж курения	23,5±9,6	24,4±8,1	0,8
Индекс курильщика	236,3±59,5	232,3±110,8	0,8

медианы и межквартильного размаха Me (Q₁; Q₃). Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения групп по качественным признакам применялся критерий χ^2 (хи-квадрат). Для оценки связи выявления патологического ЛПИ с одним или несколькими количественными или качественными признаками применялся логистический регрессионный анализ. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты

Обследованные группы не различались по возрасту и полу (табл. 1). Пациенты с патологическим уровнем ЛПИ чаще проживали одни, чем пациенты с нормальным значением (p=0,01). Среди пациентов с патологическим и нормальным уровнем ЛПИ не было различий по количеству курящих пациентов и длительности курения. Сахарный диабет, АГ и стенокардия встречались с одинаковой частотой у пациентов обеих групп (p=0,55, p=0,9 и p=0,18 соответственно). Существенных различий по встречаемости в группах инфаркта миокарда и инсульта в анамнезе не отмечено. Индекс массы тела (ИМТ) был значимо выше у пациентов с патологическим уровнем ЛПИ (p=0,00005). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) чаще выявлена у пациентов II группы (p=0,01). Выявленное ранее нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий (ФП) реже отмечено в I группе (17,6%) по сравнению со II группой (27,0%; p=0,03). Постоянная форма ФП реже встречалась у больных с нормальным ЛПИ (9,3%) по сравнению со II группой (20,4%; p=0,003).

По результатам ЦДС экстракраниальных отделов БЦА (табл. 2), во всех группах имела место крайне высокая частота утолщения КИМ (p=0,0001). У пациентов с патологическим уровнем ЛПИ чаще выявлялось утолщение КИМ, чем у пациентов с нормальным уровнем ЛПИ (90,7 и 96,7% соответственно, p=0,05 для тренда). Стенозы БЦА более 50% почти в 2 раза чаще встречались у пациентов

Таблица 2

Результаты инструментальных и лабораторных обследований у пациентов с ИИ с нормальным и патологическим ЛПИ, абс.,%, Me [LQ; UQ]

Виды повреждения	I группа (n=193)	II группа (n=152)	p
КИМ (мм, M±SD)	1,1±0,1	1,2±0,1	0,0001
Утолщение КИМ	175 (90,7%)	147 (96,7%)	0,05
Нет стеноза БЦА	146 (75,7%)	101 (66,4%)	0,03
Стеноз БЦА 5–29%	14 (7,3%)	11 (7,2%)	0,88
Стеноз БЦА 30–49%	20 (10,4%)	21 (13,8%)	0,44
Стеноз БЦА ≥50%	12 (6,2%)	20 (13,2%)	0,003
Липидограмма			
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 (4,1; 5,7)	5,3 (4,2; 6,2)	0,07
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,1; 1,9)	1,7 (1,0; 2,0)	0,7
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,8; 1,3)	1,2 (0,9; 1,3)	0,08
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,0 (2,3; 3,7)	3,3 (2,5; 4,1)	0,02
ИА	3,3 (2,6; 3,9)	3,6 (2,7; 4,2)	0,2

II группы (13,2%) по сравнению с пациентами I группы (6,2%), $p=0,003$.

При оценке липидограммы уровень общего холестерина хоть и незначительно, но был выше во II группе ($p=0,07$). Также у пациентов II группы был выше уровень ЛПНП ($3,3\pm 1,1$ ммоль/л) по сравнению с I группой ($3,0\pm 1,1$ ммоль/л; $p=0,02$).

При изучении факторов, ассоциированных с патологическим значением ЛПИ (табл. 3), в логистический регрессионный анализ были включены переменные, представленные в данной таблице.

В целом по всей выборке пациентов при однофакторном анализе выявлена взаимосвязь патологического значения ЛПИ с составом семьи, работающими пациентами, наличием нарушения ритма по типу ФП, постоянной формой ФП, ХСН, уровнем липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), наличием стенозов БЦА, значением КИМ. С учетом внутренних корреляций на основании однофакторного анализа составлены 2 модели для проведения множественного регрессионного анализа. В модель 1 вошли такие показатели, как пол, возраст, работающие пациенты, ФП, ИМТ, постоянная форма ФП. В модель 2 вошли такие факторы, как пол, проживание в полной семье, наличие стенозов БЦА, уровень ЛПНП, КИМ. При проведении множественного логистического регрессионного анализа с патологическим значением ЛПИ были связаны пациенты, проживающие одни (ОШ 1,7; 95% ДИ 0,8–3,4; $p=0,03$), ИМТ (ОШ 1,2; 95% ДИ 1,1–1,3; $p=0,0001$), постоянная форма ФП (ОШ 4,5; 95% ДИ 1,3–15,4; $p=0,01$), повышенное значение КИМ (ОШ 12,3; 95% ДИ 1,1–139,8; $p=0,002$) и ЛПНП (ОШ 1,34; 95% ДИ 0,97–1,86; $p=0,06$).

Таблица 3

Факторы, ассоциированные с патологическим значением ЛПИ у больных, перенесших ИИ

Показатели	ОШ (95% ДИ)	p
Однофакторный анализ		
Возраст	0,8 (0,5–1,3)	0,41
Полная семья	0,59 (0,36–0,96)	0,03
Проживает один	2,0 (1,1–3,4)	0,01
Работающие пациенты	0,5 (0,3–0,8)	0,004
ИМТ	1,2 (1,1–1,3)	0,00004
ФП	1,7 (1,0–2,9)	0,003
Постоянной формой ФП	2,5 (1,3–4,7)	0,004
ХСН	2,5 (1,3–4,7)	0,01
ЛПНП	1,3 (1,0–1,5)	0,02
КИМ	47,1 (5,7–387,0)	0,0001
Максимальный% стеноза БЦА	1,0 (1,0–1,1)	0,03
Многофакторный анализ		
Модель 1, p для модели=0,00006		
Проживает один	1,7 (0,8–3,4)	0,03
Постоянная форма ФП	4,5 (1,3–15,4)	0,01
ИМТ	1,2 (1,1–1,3)	0,0001
Модель 2, p для модели=0,004		
ЛПНП	1,34 (0,97–1,86)	0,07
КИМ	12,3 (1,1–139,8)	0,004

Обсуждение

Среди наших пациентов патологический уровень ЛПИ выявлен у 44,1%. У больных с патологическими значениями ЛПИ чаще были выявлены признаки атеросклеротического поражения артерий по сравнению с пациентами с нормальным ЛПИ.

Проведено популяционное исследование в Эквадоре для оценки ЛПИ как маркера бессимптомного поражения сосудов головного мозга. Были включены здоровые лица в возрасте ≥ 60 лет со значениями ЛПИ $\leq 0,90$ и $\geq 1,4$. Получены данные о том, что пациенты с патологическим значением ЛПИ почти в 4 раза чаще в последующем имели бессимптомные лакунарные инфаркты мозга [4].

В Китае было проведено крупное исследование, в которое было включено 2043 человека, целью которого было выявить возможность использования оценки ЛПИ для скрининга поражения периферических артерий. Было проведено 8 независимых исследований. Результаты показали высокий уровень специфичности (83,3–99,0%) и точности (72,1–89,2%), у пациентов с ЛПИ $\leq 0,90$ стенозы периферических артерий были выявлены более чем у 50% пациентов. Также установлена взаимосвязь патологического ЛПИ с возрастом и сахарным диабетом. Был сделан вывод о том, что ЛПИ может быть использован как скрининговый метод для идентификации периферического атеросклероза и выявления стенозов [3].

С 2003 по 2011 гг. в Японии проведено крупное исследование, в которое были включены пациенты с ИИ атеротромботическим подтипом. В качестве контроля была выбрана группа амбулаторных пациентов без инсульта в анамнезе. Всем пациентам проводилось исследование с помощью прибора VaSera VS-1500, Фукуда Denshi дважды за наблюдение. Было проанализировано 842 пациента. Патологический ЛПИ был значительно чаще выявлен в исследуемой группе по сравнению с группой сравнения. Установлено, что снижение ЛПИ было ассоциировано с более высокой степенью выраженности атеросклеротического поражения периферических артерий у пациентов с инсультом [8], что сопоставимо с нашими результатами.

В Германии проведено исследование, посвященное оценке роли толщины КИМ, ЛПИ и биохимических параметров для прогнозирования риска инсульта. Установлено, что увеличение толщины КИМ на 0,1 мм увеличивает будущий риск инсульта на 13–18%. Значение ЛПИ $< 0,9$ было связано с относительным риском 2,33 (95% ДИ 2,02–2,68) для инсульта. У больных с острым инсультом и значением ЛПИ $< 0,9$ риск для нового сосудистого события существенно увеличился (HR 2,1; 95% ДИ 1,6–2,8) [9].

Клиническое значение настоящего исследования заключается в том, что показана высокая распространенность патологического ЛПИ у пациентов, перенесших ИИ, и его взаимосвязь с распространенностью периферического атеросклероза у этих больных. Также есть сведения о прогностическом значении выявления патологического ЛПИ у больных с инсультом, поэтому регистрирование патологического ЛПИ позволяет выявить среди пациентов, перенесших инсульт, больных с более выражен-

ным поражением сосудистой стенки и необходимостью дополнительных мероприятий по вторичной профилактике. Наличие распространенного атеросклероза является не только важным клиническим [2], но и прогностическим [11] фактором у больных ИИ. Насколько данные о патологическом значении ЛПИ применимы к отечественным пациентам, по сравнению с развитыми странами, остается неясным и требует дальнейшего исследования. Тем не менее уже сейчас понятно, что оценка ЛПИ способна помочь в выявлении группы пациентов, перенесших инсульт с повышенным риском развития в последующем сердечно-сосудистых осложнений, требующей дополнительных усилий по вторичной их профилактике.

Заключение

У больных ИИ патологический ЛПИ выявлен в 44,1% случаев. У больных с патологическим ЛПИ чаще выявляли клинические проявления периферического атеросклероза, нарушение ритма по типу ФП, был более выражен процент стенозов экстракраниальных артерий. Установлено, что повышенный уровень ЛПНП, а также утолщенный КИМ был ассоциирован с патологическим значением ЛПИ. Оценка ЛПИ целесообразна при ИИ для выявления пациентов с периферическим атеросклерозом и проведения у них целенаправленных профилактических мероприятий.

Литература

1. Панченко Е.П. Результаты трехлетнего наблюдения за амбулаторными больными с клиническими проявлениями атеротромбоза (анализ российской популяции регистра REACH) // Кардиология. – 2009. – № 10. – С. 9–15.
2. Сумин А.Н., Кухарева И.Н., Трубникова О.А. и др. Стенозы каротидных артерий у больных с ишемическим инсультом: распространенность, выраженность, факторы, ассоциированные с их наличием // Комплексные проблемы серд.-сосуд. заболеваний. – 2013. – № 3. – С. 12–17.
3. Dachun X., Jue L., Liling Z. et al. Sensitivity and specificity of the ankle-brachial index to diagnose peripheral artery disease: a structured review // Vasc. Med. – 2010. – No. 15(5). – P. 361–369.
4. Del Brutto O.H., Sedler M.J., Mera R.M. et al. The association of ankle-brachial index with silent cerebral small vessel disease: results of the Atahualpa Project // Int. J. Stroke. – 2015. – No. 10(4). – P. 589–593.
5. Gupta D.K., Skali H., Claggett B. et al. Heart failure risk across the spectrum of ankle-brachial index: the study Atherosclerosis Risk In Communities // JACC Heart Fail. – 2014. – No. 2(5) – P. 447–454.

6. Kwiatkowska W., Knysz B., Arczynska K. et al. Peripheral arterial disease and ankle-brachial index abnormalities in young and middle-aged HIV-positive patients in lower Silesia, Poland // PLoS One. – 2014. – No. 12(9). – P. 113–857.
7. Papa E. Ankle brachial index in coronary artery disease – author's reply // Clinics (Sao Paulo). – 2014. – No. 69(9). – P. 654.
8. Saji N., Kimura K., Yagita Y. et al. Comparison of arteriosclerotic indicators in patients with ischemic stroke: ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index // Hypertens. Res. – 2015. – No. 38(5). – P. 323–328.
9. Sander D., Poppert H., Sander K. et al. The role of intima-media thickness, ankle-brachial-index and inflammatory biochemical parameters for stroke risk prediction: a systematic review // Eur. J. Neurol. – 2012. – No. 19(4). – P. 544–536.
10. Suarez C., Zeymer U., Limbourg T. REACH Registry Investigators. Influence of polyvascular disease on cardiovascular event rates. Insights from the REACH Registry // Vasc. Med. – 2010. – No. 15(4). – P. 259–265.
11. Tsivgoulis G., Bogiatzi C., Heliopoulos I. et al. Low ankle-brachial index predicts early risk of recurrent stroke in patients with acute cerebral ischemia // Atherosclerosis. – 2012. – No. 220(2). – P. 407–412.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Колмыкова Юлия Алексеевна, научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: julia8868@mail.ru.

Коваленко Андрей Владимирович, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

Сумин Алексей Николаевич, докт. мед. наук, заведующий отделом мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

ПОГРАНИЧНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ СЕРДЕЧНО-ЛОДЫЖЕЧНОГО СОСУДИСТОГО ИНДЕКСА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ НАРУШЕНИЕМ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ

М.В. Отт, А.Н. Сумин, А.В. Коваленко

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово
E-mail: daisy1112@mail.ru

BORDERLINE VALUES OF CARDIO-ANKLE VASCULAR INDEX IN PATIENTS WITH ACUTE STROKE: CLINICAL SIGNIFICANCE

M.V. Ott, A.N. Sumin, A.V. Kovalenko

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Цель: изучить ассоциацию между пограничными значениями сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и клиничко-anamnestическими и лабораторно-инструментальными данными у больных острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК). Материал и методы. Обследовано 284 больных с инсультом (возраст – $63,1 \pm 7,2$ лет; 157 мужчин и 127 женщин) в неврологическом отделении кардиологического диспансера. Выделено три группы пациентов: I группа (n=81) – пациенты с СЛСИ <8,0, II группа (n=50) – пациенты с СЛСИ 8,0–9,0 и III группа (n=153) – пациенты с СЛСИ >9,0. Всем пациентам проводилось стандартное неврологическое обследование, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) головного мозга, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) брахиоцефальных артерий (БЦА), эхокардиография (ЭхоКГ), лабораторные исследования (липидограмма, биохимический анализ крови). Результаты. У больных ОНМК нормальные значения СЛСИ выявлены в 28,5% случаев, пограничные – в 17,6% случаев, патологические – в 53,9% случаев. Больные ОНМК с пограничными значениями СЛСИ по распространенности факторов риска занимают промежуточное место. У больных с пограничными и патологическими значениями СЛСИ чаще выявляются такие факторы, как отсутствие высшего образования, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), периферический атеросклероз, утолщение комплекса интима-медиа (КИМ), наличие стенозов БЦА, стенозы БЦА 30–49%, снижение фракции выброса (ФВ), повышение уровня общего холестерина. Заключение. Выделение больных с пограничными значениями СЛСИ целесообразно для динамического наблюдения за лечебно-профилактическими мероприятиями.

Ключевые слова: сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, патологический сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, пограничный сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, острое нарушение мозгового кровообращения, факторы риска, лечебно-профилактические мероприятия.

Aim. To study the associations of borderline CAVI values with clinical medical history and laboratory-instrumental data in patients with stroke. Materials and Methods. A total of 284 stroke patients aged 63.1 ± 7.2 years (157 men and 127 women) were admitted to the Department of Neurology of Cardiology Clinic. Three groups of patients were identified: patients in group 1 (n=81) had a value of CAVI <8.0; group 2 (n=50) comprised patients with a value of CAVI ranging from 8.0 to 9.0; and group 3 (n=153) included patients with CAVI value >9.0. All patients underwent standard neurological examination, brain MSCT, color duplex scanning (CDS) of brachiocephalic arteries (BCA), echocardiography (echocardiogram), and laboratory tests (lipidogram, blood chemistry). Results. In patients with stroke, normal values of CAVI were identified in 28.5% of cases; borderline values of CAVI were found in 17.6% of cases; and pathological CAVI values were observed in 53.9% of cases. Prevalence of stroke risk factors in stroke patients with borderline values of CAVI was intermediate. Patients with borderline and abnormal values of CAVI more frequently had such factors as the absence of higher education diploma, the presence of angina, heart failure, peripheral atherosclerosis, thickening of intima-media complex, BCA stenosis, 30%–49% BCA stenosis, decrease in ejection fraction, and increase in total cholesterol. Conclusion. Identification of patients with borderline values of CAVI is reasonable for dynamic follow-up of medical-preventive measures.

Key words: cardio-ankle vascular index, abnormal CAVI, border CAVI, stroke, risk factors, treatment-preventive measures.

Введение

СЛСИ является маркером повышенной жесткости артериальной стенки и атеросклероза. Кроме того, сообщается о роли СЛСИ как о предсказателе будущих сердечно-сосудистых событий [5]. Показатель СЛСИ используется в диагностике атеросклероза различных локализаций. В проведенном ранее исследовании СЛСИ был статистически выше у пациентов с ишемическими церебро-

вакулярными заболеваниями (ишемическим поражением белого вещества, атеросклерозом крупных артерий, окклюзией малых артерий) по сравнению с контрольной группой и пациентами с транзиторными ишемическими атаками (ТИА). При проведении линейного регрессионного анализа выявлена значимая связь между СЛСИ и наличием атеросклеротических бляшек в сонных арте-

риях [10]. Следует отметить, что в последнее время предложено выделять не только патологические значения СЛСИ (>9,0), но и промежуточные (8,0–9,0), хотя клиническое значение последних остается неясным. Соответственно, цель настоящего исследования: изучить ассоциацию между пограничными значениями СЛСИ и клинико-анамнестическими и лабораторно-инструментальными данными у больных ОНМК.

Материал и методы

В настоящее исследование включены 284 пациента (возраст – $63,1 \pm 7,2$ лет; 157 мужчин и 127 женщин) с диагнозом ОНМК, которые прошли лечение в неврологическом отделении Кемеровского кардиологического диспансера за 2012–2013 гг. Всем пациентам проводилось стандартное неврологическое обследование, МСКТ головного мозга, ЦДС БЦА, ЭхоКГ, лабораторные исследования (липидограмма, биохимический анализ крови). Всем пациентам проводили исследование состояния периферических артерий с помощью прибора VaSera VS-1000 (Fukuda Denshi, Япония). Оценивали СЛСИ с использованием специального алгоритма для расчетов (формула Bramwell–Hil). Патологическими считали значения СЛСИ 9,0 и выше, пограничными – СЛСИ 8,0–9,0. Для изучения выделены три группы пациентов: I группа (n=81) – пациенты с СЛСИ <8,0, II группа (n=50) – пациенты с СЛСИ 8,0–9,0 и III группа (n=153) – пациенты с СЛСИ >9,0. Больные с проявлениями периферического атеросклероза (т.е.

при ЛПИ <0,9) были исключены из анализа. Группы сопоставлены по основным демографическим показателям, наличию факторов риска и распространенности атеросклероза, сопутствующей патологии, данным лабораторного и инструментального обследования. Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета программ STATISTICA 6.1.

Результаты

В целом по всей выборке пациентов при изучении факторов, ассоциированных с СЛСИ >9,0 (таблица), при однофакторном анализе выявлена взаимосвязь патологического СЛСИ с отсутствием высшего образования (p=0,002), наличием стенокардии (p=0,004), ХСН (p=0,009), утолщением КИМ (p=0,02), стенозами БЦА (p=0,007), ФВ (p=0,01). При проведении множественного логистического регрессионного анализа с повышенным СЛСИ были связаны как утолщение КИМ и стенозы БЦА (ОШ 2,45; 95% ДИ 1,04–5,77; p=0,04 и ОШ 1,01; 95% ДИ 1,0–1,02; p=0,009 соответственно), так и высшее образование и наличие ХСН (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,22–0,74; p=0,003 и ОШ 2,01; 95% ДИ 1,13–3,57; p=0,02 соответственно). При изучении факторов, ассоциированных с пограничными значениями СЛСИ 8,0–9,0, при однофакторном анализе не выявлена взаимосвязь пограничного СЛСИ с представленными переменными. При проведении множественного регрессионного анализа с пограничным СЛСИ были связаны наличие стенокардии и сте-

Таблица

Факторы, ассоциированные с патологическими и пограничными значениями СЛСИ у больных, перенесших ОНМК

Показатели		Факторы, ассоциированные с СЛСИ более 9,0		Факторы, ассоциированные с СЛСИ 8,0–9,0	
Однофакторный анализ		ОШ (95% ДИ)	p	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст		1,02(0,94–1,1)	0,83	0,94(0,84–1,05)	0,28
Мужской пол		1,46(0,85–2,53)	0,17	1,2(0,59–2,45)	0,61
Высшее образование		0,39(0,22–0,72)	0,002	0,57(0,26–1,24)	0,15
Стенокардия		2,69(1,36–5,34)	0,004	2,24(0,95–5,27)	0,06
ХСН		2,12(1,2–3,73)	0,009	1,66(0,8–3,46)	0,17
Периферический атеросклероз		5(0,62–40,63)	0,13	–	–
Утолщение КИМ		2,7(1,16–6,29)	0,02	2,4(0,74–7,85)	0,14
Стенозы БЦА		1,007(1,001–1,013)	0,007	1,009(0,999–1,02)	0,056
ФВ		0,93(0,88–0,98)	0,01	0,997(0,927–1,07)	0,93
Общий холестерин		0,89(0,72–1,09)	0,27	1,02(0,76–1,37)	0,89
Многофакторный анализ		Факторы, ассоциированные с СЛСИ более 9,0			
Показатели		ОШ (95% ДИ)		p	
Модель 1, p модели=0,004	ХСН	2,01(1,13–3,57)		0,02	
	КИМ утолщенный	2,45(1,04–5,77)		0,04	
Модель 2, p модели=0,0002	Высшее образование	0,4(0,22–0,74)		0,003	
	Стенозы БЦА	1,01(1,0–1,02)		0,009	
Многофакторный анализ		Факторы, ассоциированные с СЛСИ 8,0–9,0			
Показатели		ОШ (95% ДИ)		p	
Модель 1, p модели=0,16	ХСН	1,54(0,73–3,24)		0,25	
	КИМ утолщенный	2,18(0,66–7,23)		0,2	
Модель 2, p модели=0,02	Стенокардия	2,47(1,03–5,92)		0,041	
	Стенозы БЦА	1,01(1,0–1,02)		0,037	

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

нозы БЦА (ОШ 2,47; 95% ДИ 1,03–5,92; $p=0,041$ и ОШ 1,01; 95% ДИ 1,0–1,02; $p=0,037$ соответственно).

Обсуждение

В данном исследовании показано, что более чем у половины больных ОНМК выявлены патологические значения СЛСИ (более 9,0), промежуточные значения (в пределах 8,0–9,0) встречаются реже – в 17,6% случаев. У пациентов с промежуточными значениями СЛСИ отмечаются клиничко-anamnestические и лабораторные изменения, близкие к таковым у больных с патологическим СЛСИ: отсутствие высшего образования, наличие стенокардии, ХСН, периферического атеросклероза, утолщение КИМ, наличие стенозов БЦА, снижение ФВ и повышение уровня общего холестерина. Независимыми факторами, ассоциированными с промежуточными и патологическими значениями СЛСИ: стенозы БЦА и стенокардия, только с патологическими значениями – отсутствие высшего образования, ХСН, утолщение КИМ. Создатели прибора VaSera рекомендуют считать патологическими значения СЛСИ 9,0 и выше, однако эти референтные значения СЛСИ определены для японской популяции. При сопоставлении значений СЛСИ у здоровых лиц различных этнических групп выявлены существенные различия [1, 3, 12]. Так, в одном китайско-японском исследовании показано, что СЛСИ значительно ниже в китайской когорте, чем в японской [12]. Российскими учеными совместно с японскими коллегами проведено исследование, в котором молодые россияне показали значительно более высокие значения СЛСИ, нежели в японской популяции (5,87 против 5,36; $p < 0,05$) [9]. Однако в эпидемиологическом исследовании ЭССЕ-РФ при обследовании здоровых лиц разных возрастных групп среди населения региона Западной Сибири значения СЛСИ у россиян составили от 6,2 до 7,8 в разных возрастных группах, что было ниже, чем в аналогичных группах в японских исследованиях [1, 3]. Особенно следует отметить, что эти данные получены независимо в двух соседних регионах (Томская и Кемеровская области). С учетом этих данных приходится более пристально рассматривать пациентов с так называемыми пограничными значениями СЛСИ (8,0–9,0), поскольку в российской популяции и эти значения могут оказаться патологическими [2]. Например, в одной из работ значения СЛСИ $\geq 8,0$, особенно с увеличением возраста, имели наибольшую чувствительность и специфичность для прогнозирования каротидного атеросклероза [4].

Каково же клиническое значение СЛСИ в неврологической практике? Оценка СЛСИ может помочь в выявлении бессимптомных поражений вещества и артерий головного мозга, наличия ранних когнитивных нарушений [13]. Улучшение окружающей среды, модификация факторов риска, а также разработка новых лекарственных препаратов, снижающих артериальную жесткость, могут замедлять прогрессирование патологии церебральных артерий, снижать риск развития инсульта и деменции [6]. Соответственно, целесообразно использование СЛСИ для контроля эффективности первичной и вторичной профилактики [5], а также реабилитации неврологических

больных. Определение СЛСИ может быть использовано для оценки эффективности лечебных [8], реабилитационных [11] и профилактических мероприятий [7]. Данные настоящего исследования показали, что в группу риска надо включать больных и с промежуточными значениями СЛСИ.

Заключение

У больных ОНМК нормальные значения СЛСИ выявлены в 28,5% случаев, пограничные – в 17,6% случаев, патологические – в 53,9% случаев. Больные ОНМК с пограничными значениями СЛСИ по распространенности факторов риска занимают промежуточное место по сравнению с пациентами с нормальными и патологическими значениями СЛСИ. У больных с пограничными и патологическими значениями СЛСИ чаще выявляются такие факторы, как: отсутствие высшего образования, стенокардия, ХСН, периферический атеросклероз, утолщение КИМ, наличие стенозов БЦА, стенозы БЦА 30–49%, снижение ФВ и повышение уровня общего холестерина. При проведении множественного логистического регрессионного анализа независимыми предикторами патологического СЛСИ были утолщение КИМ (ОШ 2,45; $p=0,04$) и наличие стенозов БЦА (ОШ 1,01; $p=0,009$), ХСН (ОШ 2,01; $p=0,02$) и отсутствие высшего образования (ОШ 0,4; $p=0,003$). Независимыми предикторами промежуточного СЛСИ были наличие стенокардии (ОШ 2,47; $p=0,041$) и стенозов БЦА (ОШ 1,01; $p=0,037$). Выделение больных с пограничными значениями СЛСИ целесообразно для динамического наблюдения за лечебно-профилактическими мероприятиями.

Литература

1. Рогоза А.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В. и др. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей Томска по данным исследования ЭССЕ-РФ // Системные гипертензии. – 2014. – № 4. – С. 42–48.
2. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В. и др. Взаимосвязь пограничных значений сердечно-лодыжечного сосудистого индекса с клиничко-инструментальными показателями у больных ИБС // Бюл. СО РАМН. – 2014. – Т. 34, № 4. – С. 88–96.
3. Сумин А.Н., Щеглова А.В., Федорова Н.В. и др. Значения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса у здоровых лиц разного возраста по данным исследования ЭССЕ-РФ в Кемеровской области // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 67–72.
4. Hu H., Cui H., Han W. et al. A cutoff point for arterial stiffness using the cardio-ankle vascular index based on carotid arteriosclerosis // Hypertens. Res. – 2013. – Vol. 36, No. 4. – P. 334–341.
5. Saiki A., Sato Y., Watanabe R. et al. The role of a novel arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI), as a surrogate marker for cardiovascular diseases // Atheroscler. Thromb. – 2016. – Vol. 23, No. 2. – P. 155–168.
6. Saji N., Toba K., Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: tsunami effect in the brain? // Pulse. – 2015. – Vol. 3. – P. 182–189.
7. Shirai K., Saiki A., Nagayama D. et al. The role of monitoring arterial stiffness with cardio-ankle vascular index in the control of lifestyle-related diseases // Pulse. – 2015. – Vol. 3, No. 2. – P. 118–133.

8. Shirai K., Utino J., Saiki A. et al. Evaluation of blood pressure control using a new arterial stiffness parameter, cardio-ankle vascular index (CAVI) // *Curr. Hypertens Rev.* – 2013. – Vol. 9, No. 1. – P. 66–75.
9. Sorokin A., Kotani K., Bushueva O. et al. The cardio-ankle vascular index and ankle-brachial index in young russians // *Atheroscler. Thromb.* – 2015. – Vol. 22, No. 2. – P. 211–218.
10. Suzuki J., Sakakibara R., Tomaru T. et al. Stroke and cardio-ankle vascular stiffness index // *Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 22, No. 2. – P. 171–175.
11. Takatori K., Matsumoto D., Okada Y. et al. Effect of intensive rehabilitation on physical function and arterial function in community-dwelling chronic stroke survivors // *Top Stroke Rehabil.* – 2012. – Vol. 19, No. 5. – P. 377–383.
12. Wang H., Shirai K., Liu J. et al. Comparative study of cardio-ankle vascular index between Chinese and Japanese healthy subjects // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2014. – Vol. 36, No. 8. – P. 596–601.
13. Yukutake T., Yamada M., Fukutani N. et al. Arterial stiffness determined according to the cardio-ankle vascular index(CAVI) is associated with mild cognitive decline in community-dwelling elderly subjects // *Atheroscler. Thromb.* – 2014. – Vol. 21, No. 1. – P. 49–55.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Отт Маргарита Валерьевна, младший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

E-mail: daisy1112@mail.ru.

Сумин Алексей Николаевич, докт. мед. наук, заведующий отделом мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

Коваленко Андрей Владимирович, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”

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

УДК 616.9

СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНАЯ КОМОРБИДНОСТЬ, ВЛИЯНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ И ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ

М.Р. Ибрагимова¹, Н.В. Багишева^{1,2}, А.Р. Ибрагимова¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования “Омский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации

²Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова, Омск

E-mail: imulaim@mail.ru

CARDIOPULMONARY COMORBIDITY: EFFECTS OF CARDIOVASCULAR DISEASES ON THE COURSE OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND NEWLY DIAGNOSED TUBERCULOSIS

M.R. Ibragimova¹, N.V. Bagisheva^{1,2}, A.R. Ibragimova¹

¹Omsk State Medical University

²A.N. Kabanov Clinical Hospital No. 1, Omsk

Цель исследования: проследить частоту встречаемости сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и туберкулезом в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Проведено сравнительное ретроспективное исследование, в которое вошли 232 пациента, из них 116 пациентов с туберкулезом и 116 пациентов с туберкулезом в сочетании с ХОБЛ. Патологию сердечно-сосудистой системы (ССС) в 1-й группе имели 28 человек (24,1%). Статистически значимо чаще ССЗ встречались у женщин – 25 человек (22%) по сравнению с мужчинами – 3 человека (2%), $p < 0,05$. Патологию ССС во 2-й группе имели 44

человека (37,9%). Артериальная гипертензия выявлена у 21 человека (17%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) – у 12 человек (10%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – у 11 человек (9%). При этом для этой группы характерна статистически значимая более высокая частота встречаемости ССЗ у мужчин – 34% по сравнению с женщинами – 3% ($p < 0,05$). В группе с туберкулезом наблюдается меньшее количество и более поздний пик заболевания ССЗ (с 61 до 90 лет), что, возможно, связано с меньшим воздействием факторов риска (курение и т.д.). В 1-й группе курящими оказались 32 (27,6%) человека, из них 5 (15,6%) человек имели патологию ССС, во 2-й группе – 111 (95,1%) курящих, из них имели патологию ССС 40 (36%): $\chi^2=8,928$; $p=0,05$. Злоупотребляющими алкоголем в 1-й группе оказались 13 человек (11,2%), 1 пациент (7,7%) с ССЗ, во 2-й группе – 71 человек (62,1%), из них 22 (31%) с патологией ССС ($\chi^2=6,446$; $p=0,05$). Смертность в группе туберкулеза – 3,4%, группе туберкулеза и ХОБЛ – 15,5%, при этом половина из умерших имели в анамнезе поражение ССС ($\chi^2=6,465$; $p=0,005$). Отсутствие эффективности лечения при наличии ССЗ в 37 и 33% ($\chi^2=3,769$; $p=0,165$) соответственно. Сочетания ССЗ с ХОБЛ и туберкулезом достоверно увеличивают частоту ССЗ и отягощают течение основного и сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, туберкулез, хроническая обструктивная болезнь легких.

The purpose of the study was to track the frequency of occurrence of cardiovascular diseases in patients with newly diagnosed tuberculosis, and tuberculosis in combination with chronic obstructive pulmonary disease. A comparative retrospective study comprised a total of 232 patients including 116 patients with TB and 116 patients with TB in combination with COPD. Cardiovascular diseases (CVD) were diagnosed in 28 people (24.1%) in group 1. Cardiovascular disease occurred statistically significantly more frequently in women: 25 women (22%) versus 3 men (2%) ($p < 0.05$). In group 2, 44 individuals (37.9%) had CVD. Hypertension was found in 21 individuals (17%); ischemic heart disease was observed in 12 individuals (10%); and chronic heart failure was found in 11 people (9%). In this group, CVD incidence rate was significantly higher in men (34%) than in women (3%) ($p < 0.05$). In tuberculosis group, lower incidence rate and later peak (from 61 to 90 years) of CVD development were observed which was possibly due to less exposure to risk factors (smoking, etc.). In group 1, 32 individuals (27.6%) were smokers and, among them, five patients (15.6%) had CVD. In group 2, 111 (95.1%) individuals were smokers and 40 (36%) of them had CVD ($\chi^2=8.928$; $p=0.05$). In group 1, 13 (11.2%) individuals showed alcohol abuse; one patient (7.7%) had CVD. In group 2, 71 (62.1%) individuals showed alcohol abuse; 22 patients (31%) had CVD ($\chi^2=6.446$; $p=0.05$). Mortality rates were 3.4% in tuberculosis group and 15.5% in group of TB and COPD; half of deceased individuals had history of cardiovascular events ($\chi^2=6.465$; $p=0.005$). The lack of treatment efficacy in the presence of CVD was documented in 37% and 33% ($\chi^2=3.769$; $p=0.165$), respectively. The presence of COPD and tuberculosis increase the frequency of CVD; combination of CVD with COPD and tuberculosis significantly aggravate the course of the main and the concomitant disease.

Key words: comorbidity, heart disease, tuberculosis, COPD.

Введение

В последние годы в развитых странах мира наблюдается устойчивое снижение смертности и увеличение продолжительности жизни [1]. И особенно это стало актуально в XXI веке в связи с увеличением доли населения старше 65 лет. Так, если в начале XX века отношение лиц старше 65 лет к остальным возрастным категориям составляло 1:20, в начале XXI века – 1:6, то к 2050 г. прогнозируется это отношение 1:4. Причем в высокоразвитых странах лица старше 80 лет составят примерно 30% населения. Но увеличение продолжительности жизни не является синонимом увеличения здоровых лет жизни, поскольку происходит стремительный рост числа лиц с различными заболеваниями и, более того, рост числа лиц с сочетаниями заболеваний или коморбидностью [2]. И если ранее было мало исследований, посвященных коморбидной патологии (1990–2000 гг. – 2 исследования по коморбидной патологии), то сейчас, на рубеже веков, количество этих исследований возрастает (2001–2010 гг. – 39 исследований).

Коморбидность (A. Feinstein, 1970) – сочетание нескольких заболеваний, которые существуют или развиваются на фоне основного, главного заболевания и носят вторичный, подчиненный характер, при этом не исключается их влияние на течение и лечение основной патологии. Коморбидность может быть случайной, то есть некоторые заболевания могут возникать у одного пациента самостоятельно без каких-либо патологических ас-

социаций между ними. Однако более часто болезни сочетаются, потому что есть общие причины и между ними имеются тесные взаимосвязи [3].

В последние годы возрастает интерес к проблемам сочетанного течения бронхолегочной и сосудистой патологии, изучению общих факторов риска [4]. Сердечно-сосудистая патология – самая частая сопутствующая патология у больных ХОБЛ. Это связано как с наличием общих факторов риска, в первую очередь курения, так и тесным переплетением патогенетических механизмов, лежащих в их основе [5]. Более половины пациентов с ХОБЛ страдают ССЗ [6]. При этом ХОБЛ является независимым (в том числе от курения) фактором риска развития ССЗ. Несомненно меньше известно о взаимосвязи ССЗ с инфекционным поражением легких, несмотря на то, что при туберкулезе легкие становятся эпицентром патологического, специфического, персистирующего воспаления с выбросом в кровоток провоспалительных цитокинов, вызывающих поражение ССС. Кроме этого, туберкулез остается главной глобальной проблемой здравоохранения, касающейся 8,8 млн человек каждый год, являясь важной причиной заболеваемости и смертности во всем мире [7]. В России ежегодно выявляется около 100 тыс. человек, впервые заболевших активной формой туберкулеза. Медико-социальная значимость туберкулеза заключается в следующем: представляет эпидемиологическую опасность обществу, ведет к росту числа лекарственно-устойчивых форм, является причиной смертно-

сти и инвалидности, требует значительных экономических затрат.

Цель исследования: проследить частоту встречаемости ССЗ у пациентов с впервые выявленным туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ХОБЛ, а также оценить влияние ССЗ на эффективность лечения и прогноз основного заболевания.

Задачи:

- 1) изучить особенности поло-возрастного распределения больных с впервые выявленным туберкулезом в зависимости от наличия ХОБЛ;
- 2) определить частоту встречаемости ССЗ у больных с туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ХОБЛ;
- 3) изучить ассоциативные связи между ССЗ и факторами риска;
- 4) оценить эффективность лечения основного заболевания в зависимости от наличия ССЗ.

Материал и методы

Проведено сравнительное ретроспективное исследование, в которое вошли 232 пациента, соответствующие критериям включения, исключения. Критерии включения: впервые выявленный туберкулез, возраст от 18 и старше, наличие ХОБЛ, наличие спирометрии, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: возраст моложе 18 лет, хронические формы туберкулеза, ВИЧ-инфекция, отсутствие спирометрии, отсутствие согласия на участие в исследовании.

Пациенты с впервые выявленным туберкулезом разделены на группы сравнения: 1-я группа – 116 пациентов без ХОБЛ (ТБС); 2-я группа – 116 пациентов с ХОБЛ (ТБС+ХОБЛ). Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы STATISTICA 8.0: рассчитывали показатели описательной статистики, значимость различий величин показателей в группах определяли с помощью критериев χ^2 Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В 1-й группе среди больных преобладали женщины – 72 человека (62%), во 2-й группе мужчины – 16 (14%), $\chi^2=57,414$; $p=0,00001$. Средний возраст пациентов в группах составил 45,78 и 49,65 года ($U=6112$, $p=0,1$), таблица 1. Это подтверждают литературные данные о высокой частоте встречаемости ХОБЛ у лиц мужского пола.

Каждая группа была разделена на возрастные категории для выявления частоты ССЗ в каждой из них (табл. 2).

Патологию ССС в 1-й группе имели 28 человек (24,1%), во 2-й группе – 44 человека (37,9%), $\chi^2=0,216$; $p=0,234$. Из них в 1-й группе страдают артериальной гипертензией 14 человек (12%), ИБС – 7 человек (6%), ХСН – 7 человек (6%). Статистически значимо чаще ССЗ встречались у женщин – 22% и 2% соответственно. Во 2-й группе на долю артериальной гипертензии приходится 21 человек (17%), ИБС – 12 человек (10%), ХСН – 11 человек (9%). При этом для этой группы характерна статистически значимо более высокая частота встречаемости ССЗ у мужчин.

Пик заболеваемости ССЗ в 1-й группе приходится на возраст с 61 до 90 лет, во 2-й группе – на возраст с 51 до 80 лет. В группе с туберкулезом наблюдается меньшее количество и более поздний пик заболевания ССЗ, что, возможно, связано с отсутствием ранее воздействия факторов риска (курение и т.д.), хронических заболеваний вообще. Развитие же туберкулеза ведет к ослаблению иммунной системы организма, что в пожилом и старческом возрасте неблагоприятно сказывается на состоянии всех органов и систем и может привести к клинической манифестации любой патологии. Во 2-й группе (туберкулез+ХОБЛ) ССЗ дебютируют в более молодом возрасте, в первую очередь это связано с длительным повреждающим воздействием курения на слизистую бронхиального дерева и эндотелий сосудов. Кроме того, ХОБЛ ведет к развитию гипоксии, что неблагоприятно сказывается на состоянии, в том числе и ССС. Присоединение туберкулеза на этом фоне быстрее приводит к декомпенсации, тем самым снижая качество жизни и эффективность терапии.

Оценка факторов риска показала: в 1-й группе курящими оказались 32 (27,6%) человека, из них 5 (15,6%) человек имели патологию ССС; во 2-й группе – 111 (95,1%) курящих, из них имели патологию ССС 40 (36,0%), $\chi^2=8,928$; $p=0,05$. Таким образом, в группе больных с со-

Таблица 1

Характеристика распределения пациентов по возрастам в сравниваемых группах, абс. (%)

Возраст	1-я группа (ТБС)		2-я группа (ТБС+ХОБЛ)	
	Мужчины; абс. (%)	Женщины; абс. (%)	Мужчины; абс. (%)	Женщины; абс. (%)
До 20 лет	4 (9,1%)	4 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)
21–30 лет	11 (25%)	17 (23,6%)	7 (7,0%)	0 (0%)
31–40 лет	11 (25%)	11 (15,3%)	27 (27,0%)	5 (31,3%)
41–50 лет	2 (4,5%)	7 (9,7%)	20 (20,0%)	3 (18,8%)
51–60 лет	8 (18,2%)	11 (15,3%)	35 (35,0%)	1 (6,3%)
61–70 лет	3 (6,8%)	5 (6,9%)	7 (7,0%)	3 (18,8%)
71–80 лет	2 (4,5%)	13 (18,1%)	5 (5,0%)	3 (18,8%)
81–90 лет	1 (2,3%)	6 (8,3%)	0 (0%)	0 (0%)
Всего	44	72	100	16

Таблица 2

Характеристика распределения пациентов по наличию сердечно-сосудистой патологии в зависимости от возраста в сравниваемых группах, абс. (%)

Возраст	1-я группа (ТБС)		2-я группа (ТБС+ХОБЛ)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
До 20 лет	1	3,6	0	0
21–30	4	14,3	1	2,3
31–40	2	7,1	3	6,8
41–50	1	3,6	8	18,2
51–60	5	17,9	21	47,7
61–70	4	14,3	5	11,4
71–80	8	28,6	6	13,6
81–90	3	10,7	0	0
Всего	28	100	44	100

четанной патологией частота курения была значимо выше, что могло способствовать увеличению числа ССЗ у этих пациентов, как ранее было подтверждено результатами других исследователей [4–7].

Злоупотребляющими алкоголем в 1-й группе оказались 13 человек (11,2%), 1 пациент (7,7%) с ССЗ, во 2-й группе – 71 человек (62,1%), из них 22 (31,0%) с патологией ССС ($\chi^2=6,446$; $p=0,05$).

При оценке эффективности лечения выяснилось, что смертность в группе туберкулеза составила $3,4\pm 1,7\%$, в группе туберкулеза и ХОБЛ – $15,5\pm 3,4\%$, при этом половина из умерших имели в анамнезе поражение ССС ($\chi^2=6,465$; $p=0,005$). Также отмечается отсутствие эффективности лечения при наличии ССЗ в 37% и 33% ($\chi^2=3,769$; $p=0,165$) соответственно. При клинических и рентгенологических улучшениях доля сердечно-сосудистой патологии снижается до 13% (табл. 3).

Таблица 3

Характеристика эффективности терапии в сравниваемых группах, абс. (%)

Эффективность лечения	1-я группа (ТБС)		2-я группа (ТБС+ХОБЛ)	
	Абс. число	ССЗ	Абс. число	ССЗ
Без динамики	38	14	18	6
Клинические улучшения	14	4	20	9
Клинические и рентгенологические улучшения	60	8	60	19
Смертность	4	2	18	10
Всего	116	28	116	44

Выводы

- В группе больных с впервые выявленным туберкулезом без ХОБЛ преобладали женщины, а в группе с ХОБЛ – мужчины. Средний возраст больных в двух группах статистически не различался и составил 49 лет.
- У пациентов с туберкулезом (без ХОБЛ) и туберкулезом в сочетании с ХОБЛ наблюдается одинаковая высокая встречаемость ССЗ. При этом ССЗ в сочетании с туберкулезом статистически значимо чаще встречались у женщин, а сочетание туберкулеза с ХОБЛ и сердечной патологии – значимо чаще у мужчин.
- ССЗ достоверно ассоциируются с курением и алкоголем.

- Туберкулез и туберкулез в сочетании с ХОБЛ на фоне ССЗ имеют низкую эффективность лечения основного заболевания, ССЗ встречаются в 24,1% и 38% случаев соответственно группам исследования.

Литература

1. Ford E.S., Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment public health versus clinical care // Ann. Rev. Public Health. – 2011. – Vol. 32. – P. 5–22.
2. Шальнова С.А. Распространенность ИБС в сочетании с другими неинфекционными заболеваниями в популяции взрослого населения // Сочетанная патология внутр. болезней. – 2015. – Т. 38. – С. 5–14.
3. St Sauver J.L., Boyd C.M., Grossardt B.R. et al. Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity [Electronic resource] // BMJ Open. – 2015. – Vol. 5. – P. e006413. – Doi: 10.1136/bmjopen.
4. Гельцер Б.И., Бродская Т.А., Невзорова В.А. Артериальная ригидность и хроническая обструктивная болезнь легких: патофизиологические взаимосвязи и клиническое значение // Тер. архив. – 2008. – № 11. – С. 89–94.
5. Даниляк И.Г. Хронические обструктивные заболевания легких и ишемическая болезнь сердца // Пульмонология. – 1992. – № 2. – С. 22–23.
6. Hansell A.L., Walk J.A., Soriano J.B. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22. – P. 809–814.
7. Всемирная организация здравоохранения. Глобальная борьба с туберкулезом 2011 года. – Женева: ВОЗ, 2011.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Ибрагимова Мулаим Руфатовна, студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

E-mail: imulaim@mail.ru.

Багшиева Наталья Викторовна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

E-mail: ppi100@mail.ru.

Ибрагимова Айша Руфатовна, студентка ФГБОУ ВО “Омский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.

E-mail: iaysha@list.ru.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНОГО РУСЛА И БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ

А.Н. Казанцев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

PERSONALIZED CHOICE OF OPTIMAL STRATEGY IN SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH COMBINED CORONARY ARTERY DISEASE AND BRACHIOCEPHALIC ARTERY DISEASE

A.N. Kazantsev

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

В одноцентровое проспективное исследование включен 391 пациент с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий и внутренних сонных артерий (ВСА). Все больные были разделены на четыре группы в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации: 1) поэтапная хирургия в объеме коронарного шунтирования (КШ) с последующей каротидной эндартерэктомией (КЭЭ) (гр. КШ–КЭЭ, n=151, 38,6%); 2) сочетанная операция КШ и КЭЭ (гр. КШ+КЭЭ, n=141, 36%); 3) гибридная реваскуляризация в объеме чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) и КЭЭ (гр. ЧКВ+КЭЭ, n=28, 7,2%); 4) поэтапная хирургия в объеме КЭЭ с последующей операцией КШ (n=71, 18,2%). Пациенты с сочетанным поражением коронарного русла и ВСА характеризуются высокой концентрацией неблагоприятных клинических факторов и результатов инструментальных методов исследования, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом, и требуют реализации различных хирургических стратегий реваскуляризации. Их максимальная выраженность была отмечена в группе пациентов, стратегией реваскуляризации для которых выбрана поэтапная хирургия КЭЭ–КШ или сочетанная операция КШ+КЭЭ. Несмотря на это, госпитальные результаты сочетанного хирургического лечения данной группы пациентов являются многообещающими. На основании оценки госпитальных и отдаленных результатов различных стратегий хирургического лечения разработан алгоритм и модель выбора оптимальной стратегии реваскуляризации.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз, коронарное шунтирование, каротидная эндартерэктомия, сочетанная операция, поэтапные операции, хирургические стратегии реваскуляризации, госпитальные результаты.

This single-center prospective study included 391 patients with hemodynamically significant coronary artery and internal carotid artery (ICA) stenoses. All patients were divided into four groups depending on the revascularization strategy: group 1 underwent staged surgery: coronary bypass grafting (CABG) followed by carotid endarterectomy (CE) (CABG–CE, n=151, 38.6%); group 2 underwent simultaneous surgery of CABG and CE (CABG+CE, n=141, 36%); group 3 underwent hybrid revascularization: percutaneous coronary intervention (PCI) and CE (PCI–CE, n=28, 7.2%); and group 4 received staged surgery: CE followed by CABG (CE–CABG, n=71, 18.2%). Patients with concomitant coronary artery disease and ICA stenoses had high clinical and instrumental concentration of unfavorable factors, associated with poor prognosis and required the implementation of various surgical revascularization strategies. Maximum severity of complications was recorded in patients with CE–CABG or CABG+CE revascularization strategy. Despite this, the results of simultaneous surgery are very promising. Having evaluated the short- and long-term results of distinct surgery strategies, we designed the algorithm for selection of the revascularization strategy.

Key words: multifocal atherosclerosis, coronary artery bypass grafting, carotid endarterectomy, simultaneous surgery, staged surgery, hospital outcomes of different surgical revascularization strategies.

Введение

В настоящее время ввиду отсутствия конкретных рекомендаций по ряду вопросов в российских и европейских рекомендациях единый взгляд на проблему выбора тактики реваскуляризации пациентов с симультанным поражением брахиоцефальных (БЦА) и коронарных артерий выражается не четко [2, 3]. Существующая неопределенность может усугублять риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий в данной когорте пациентов [7, 9].

Зачастую предпочтения в выборе поэтапной либо сочетанной опции реваскуляризации в объеме КШ и КЭЭ зависят в большей степени от протоколов конкретного лечебного учреждения, а также опыта оперирующих хирургов [2, 3, 5, 6, 10]. Так, если неврологическая симптоматика преобладает над коронарной, то избирается поэтапный подход реваскуляризации в объеме КЭЭ, а затем КШ; в противном случае – наоборот [4, 9]. Вместе с тем осложнение при применении данной тактики чаще всего

возникают в неоперированном бассейне: при КЭЭ – инфаркт миокарда (ИМ), при КШ – острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА). Однако и симультанная опция реваскуляризации может сопровождаться развитием неблагоприятных событий в обоих артериальных бассейнах [1, 8, 11]. Этот факт говорит о сложности развития осложненных ишемического генеза, сопряженных с множеством факторов риска.

Цель: на основании оценки госпитальных и отдаленных результатов различных стратегий хирургического лечения сочетанного поражения коронарного бассейна и внутренних сонных артерий разработать алгоритм выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

Задача: с применением комплексного анализа факторов риска разработать модель и интерактивный калькулятор для выбора оптимальной хирургической стратегии реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий.

Материал и методы

С 2011 по 2015 гг. в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово) выполнена 391 операция у пациентов с сочетанным атеросклеротическим поражением коронарного русла и ВСА. В зависимости от реализованной хирургической стратегии больные были разделены на четыре группы:

- группа 1 – поэтапная хирургия в объеме КШ с последующей КЭЭ (гр. КШ–КЭЭ, n=151, 38,6%);
- группа 2 – сочетанная операция КШ и КЭЭ (гр. КШ+КЭЭ, n=141, 36%);
- группа 3 – гибридная реваскуляризация в объеме ЧКВ и КЭЭ (гр. ЧКВ+КЭЭ, n=28, 7,2%);
- группа 4 – поэтапная хирургия в объеме КЭЭ с последующей операцией КШ (n=71, 18,2%).

Статистический анализ проводился при помощи программного пакета GraphPad Prism (GraphPad Software) и STATISTICA (data analysis software system) version 6.0 (StatSoft, Inc. www.statsoft.com). Распределение не согласовалось с нормальным, поэтому сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни; при оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. С целью выявления факторов риска развития неблагоприятного исхода и смерти в отдаленном и госпитальном периоде была проведена бинарная логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов (stepwise logistic regression), р-значения $\leq 0,05$, в случае необходимости скорректированные с учетом поправки на множественные сравнения, признавались статистически значимыми. Логистические регрессии формировались индивидуально для каждой группы пациентов, а полученные результаты обрабатывались с помощью программы SPSS. Использовался модуль “логистическая регрессия”, метод “пошагового включения”. Производилась

оценка интегрального показателя, характеризующего комплексную оценку риска неблагоприятного исхода лечения. Данное значение отражало информацию обо всех факторах риска и измерялось по количественной шкале. Для определения интегрального показателя были рассчитаны прогностические коэффициенты, соответствующие риску развития госпитальных осложнений P_{ij} для каждого j-ого уровня (класса) i-ого фактора риска. Каждый конкретный пациент представлялся точкой в k-мерном пространстве (k – число факторов риска) с индивидуальными координатами и должными значениями факторов риска. Далее в рассмотрении принимался эталонный пациент (виртуальный), который имел нулевой риск развития неблагоприятного исхода абсолютно по всем факторам риска. В результате интегральный показатель демонстрировал расстояние до виртуального пациента.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы пациентов были несопоставимы по клинике стенокардии, наличию постинфарктного кардиосклероза (ПИКС), сахарного диабета, хронической почечной недостаточности, а также по двусторонним поражениям ВСА и ЧКВ в прошлом. При этом в группе ЧКВ+КЭЭ ОНМК/ТИА из анамнеза были зафиксированы в 57,1% случаев (n=16), что превышает показатели в других группах. Значимых межгрупповых различий по средним значениям EuroScore II получено не было, тем не менее, очевидно, что группы КШ–КЭЭ и КШ+КЭЭ характеризовались наибольшими значениями показателя EuroScore II, что объясняется выраженным многососудистым поражением коронарного русла и исходно тяжелым клиническим статусом пациентов с высоким риском как коронарных, так и неврологических ишемических осложнений. При создании модели и интерактивного калькулятора для выбора оптимальной хирургической стратегии реваскуляризации у пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий все пациенты рассматривались в одной выборке. Хирургическая тактика №1 (КШ–КЭЭ) оказалась лучшей (для пациентов, к которым она применялась, меньший процент имеют неблагоприятный исход), поэтому в модели ей присваивается больший отрицательный коэффициент – сильно снижает вероятность развития госпитальных осложнений (ГО) для всех пациентов этой группы. Данная тактика входит в модель как фактор (риска), имеет 4 уровня (по видам хирургической тактики). При оценке уровней учитывается вероятность неблагоприятного исхода в каждой группе. В соответствии с этими вероятностями и рассчитываются коэффициенты, соответствующие уровням фактора. Поэтому для пациентов каждой конкретной тактики (входящих в одну группу) эти значения будут одинаковы. Пациенты будут различаться только по факторам риска. Рассмотрим на примере, как для конкретных пациентов можно рассчитать риск развития ГО:

Пациент №1. Пациент Б., мужчина, 65 лет. Больному диагностирована стенокардия 2-го функционального класса. Поступил в кардиологическое отделение для про-

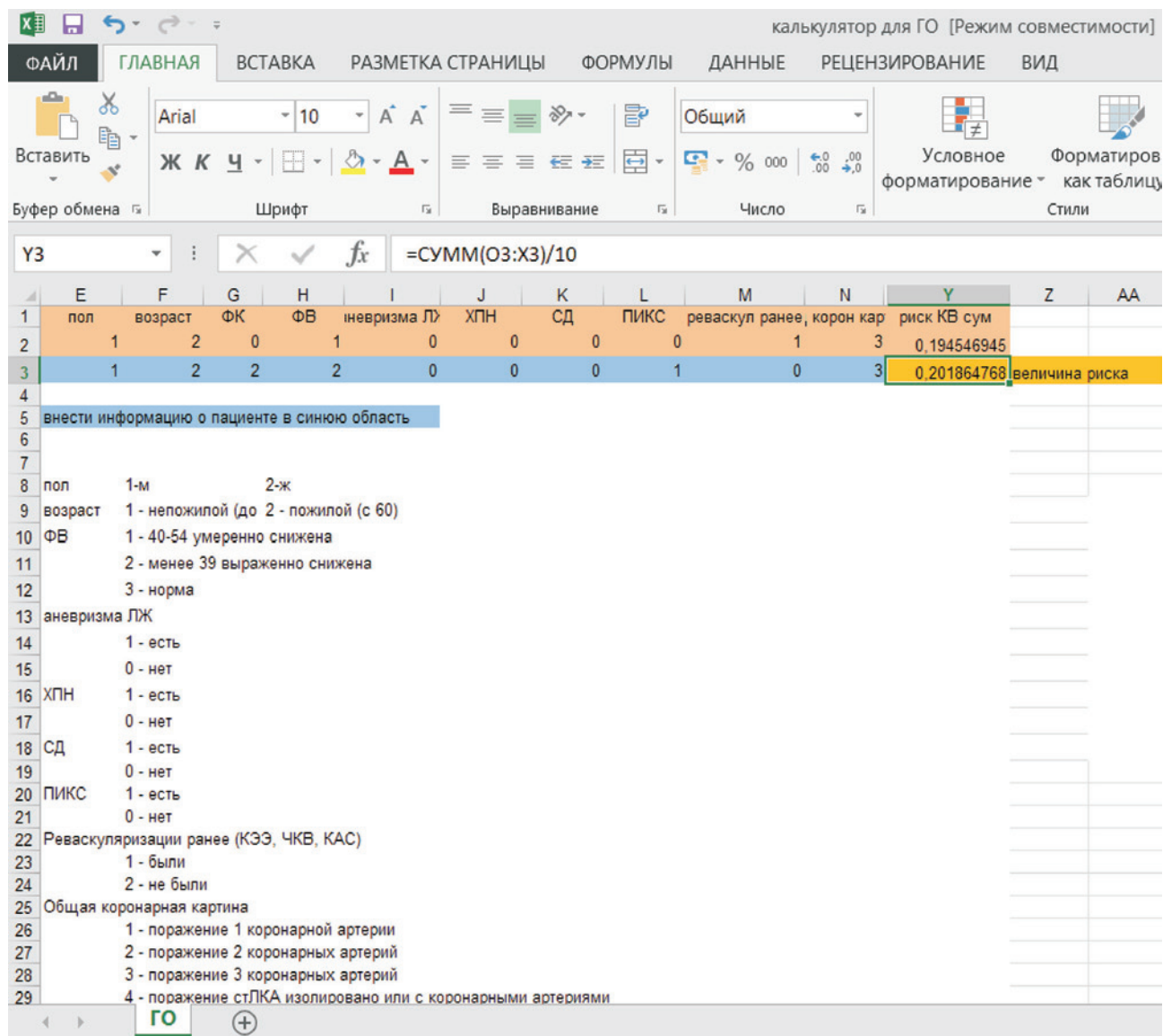


Рис. 1. Определение величины риска на основании имеющихся факторов риска

ведения плановой коронарографии и ангиографии БЦА, по данным которых верифицированы гемодинамически значимые стенозы 3 коронарных артерий и правой ВСА. Тяжесть поражения коронарного русла по шкале "SYNTAX" составила 25 баллов, что соответствовало тяжелой степени стенозирования венечных артерий. По данным ЭхоКГ отмечается снижение фракции выброса до 39%. У пациента в анамнезе артериальная гипертензия более 10 лет, ПИКС год назад. В плановом порядке пациенту выполнено симультанное хирургическое вмешательство в объеме КШ+КЭЭ. КЭЭ выполнялось классическим способом с имплантацией заплатки из ксеноперикарда, пережатие сонных артерий составило 26 мин. Для КШ в качестве кондуитов использована внутренняя грудная артерия и два сегмента большой подкожной вены. Время искусственного кровообращения (ИК) составило 114 мин, пережатие аорты – 82 мин. Применена 1 антеградная кардиоплегия "Кустодиолом" в объеме 2 литров при минимальной температуре тела 35 градусов. После-

операционный период протекал без осложнений, швы были сняты на 7-е сутки. Для стратификации риска и выбора способа ревааскуляризации, который мог бы быть использован с наименьшей вероятностью развития ГО, ретроспективно был применен интерактивный калькулятор. Определены основные факторы риска, имеющиеся у больного: мужской пол, пожилой возраст, гемодинамически значимое поражение 3 коронарных артерий, сниженная фракция выброса, стенокардия ФК-II, ПИКС год назад. Вносим данные о пациенте в интерактивный калькулятор для определения величины риска (рис. 1) и расчета риска развития ГО для различных хирургических тактик ревааскуляризации (рис. 2).

Если вероятность риска развития ГО больше 0,243, то пациент будет отнесен к классу пациентов с ГО. Так, у данного пациента величина риска равна 0,201, и это позволяет отнести его к пациентам с низким риском развития ГО.

На основании полученных расчетов следует вывод,

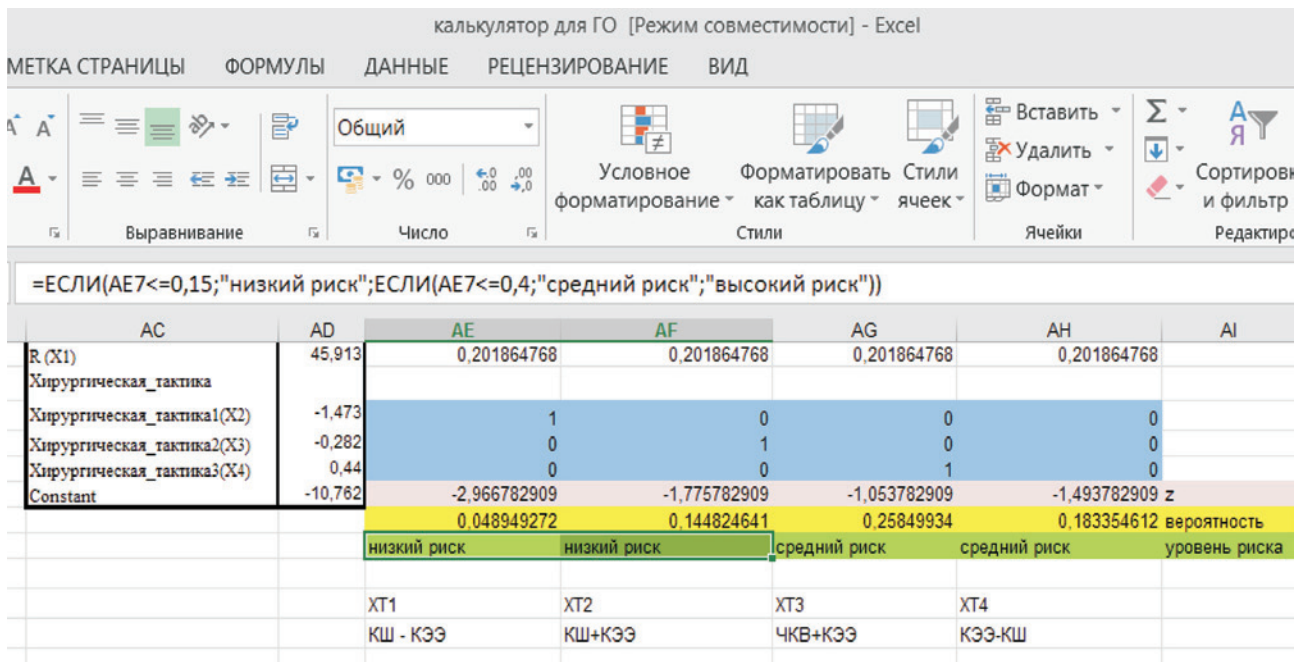


Рис. 2. Расчет риска развития ГО для различных хирургических тактик реваскуляризации

что применение симультанной тактики (КШ+КЭЭ) и поэтапной реваскуляризации (КШ–КЭЭ) сопряжено с наименьшим риском развития неблагоприятных событий. Таким образом, у данного пациента была применена опция реваскуляризации в объеме симультанного вмешательства КШ+КЭЭ, в конечном итоге которой не было получено ни одного госпитального осложнения. Данный исход нашел свое подтверждение в ретроспективном использовании интерактивного калькулятора. Преимуществом и одновременно недостатком существующих прогностических шкал, применяемых в сердечно-сосудистой хирургии, является их универсальность, что не дает возможности точного прогнозирования неблагоприятных исходов при различных видах хирургической реконструкции сосудистых бассейнов. Важным результатом настоящего исследования явился комплексный анализ широкого спектра факторов (клинико-инструментальных, анатомо-ангиографических и периоперационных), который позволил выделить предикторы неблагоприятного исхода в отдаленном послеоперационном периоде в сложной группе пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и БЦА, подвергающихся различным видам реконструктивных операций.

Заключение

Таким образом, разработанная модель комплексной оценки факторов риска неблагоприятного исхода после реализации той или иной стратегии реваскуляризации позволяет на основании ряда клинико-демографических и ангиографических показателей прогнозировать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий для пациента с симультанным поражением брахиоцефального и коронарного русел на протяжении пос-

ледующих 33,95±12,05 мес. и осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации.

Литература

1. Бендов Д.В. Одномоментная каротидная эндартерэктомия и коронарное шунтирование у пациентов с двусторонним поражением сонных артерий // Артер. гипертензия. – 2009. – № 4. – С. 502–506.
2. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий // Ангиология и сосуд. хирургия. – 2013. – Т. 19, № 2. – С. 4–68.
3. Рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012. – № 4. – С. 4–73.
4. Чернявский А.М. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза // Бюл. СО РАМН – 2006. – № 2. – С. 126–131.
5. Dylewski M., Canver C.C., Chanda J. Coronary artery bypass combined with bilateral carotidendarterectomy // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 3, No. 71. – P. 777–781.
6. Gopaldas R.R., Chu D. Staged versus synchronous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting: analysis of 10-year nationwide outcomes // Ann. Vasc. Surg. – 2011. – No. 91. – P. 1323–1329.
7. Naylor A.R., Bown M.J. Stroke after cardiac surgery and its association with asymptomatic carotid disease: an updated systematic review and meta-analysis // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2011. – No. 41. – P. 607–624.
8. Ricotta J.J., Wall L.P., Blackstone E. The influence of concurrent carotid endarterectomy on coronary bypass: a case-controlled study // J. Vasc. Surg. – 2005. – No. 41. – P. 397–401.
9. Santos A. Results of staged carotid endarterectomy and coronary artery bypass graft in patients with severe carotid and coronary disease // Ann. Vasc. Surg. – 2012. – Vol. 1, No. 26. – P. 102–106.

10. Trachiotis G.D., Pfister A.J. Management strategy for simultaneous carotid endarterectomy and coronary revascularization // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – Vol. 4, No. 64. – P. 1013–1018.
11. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2014. – No. 35. – P. 2541–2619.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторе

Казанцев Антон Николаевич, аспирант по специальности “сердечно-сосудистая хирургия” Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.
Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru.

УДК 616.141-007-089-07

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ КОРРЕКЦИИ ЧАСТИЧНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ПРАВЫХ ВЕРХНИХ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В ВЕРХнюю ПОЛУЮ ВЕНУ

Е.А. Связов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: svyazov.evgenii@mail.ru

CORRECTION OF PARTIAL ANOMALOUS RIGHT UPPER PULMONARY VEINS CONNECTION TO THE SUPERIOR VENA CAVA: COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS

E.A. Svyazov

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

Цель: оценить частоту развития нарушений ритма сердца, стеноза верхней полой вены (ВПВ) в раннем и отдаленном периоде после хирургической коррекции частичного аномального дренажа легочных вен (ЧАДЛВ) в ВПВ. Материал и методы. Анализ выполнен у 48 пациентов с ЧАДЛВ в ВПВ и дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) в возрасте от 1 мес. до 58 лет (Me=3,0 лет), из них 26 (54%) представителей мужского пола. Выполнялись три типа операций: внутрисердечная коррекция (группа 1, n=18), процедура Warden (группа 2, n=22), модифицированная процедура Warden (группа 3, n=8). Клиническое исследование, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ), суточное мониторирование ЭКГ (СМЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой градиента давления в ВПВ, СМЭКГ выполнены всем пациентам до операции, через 10 дней и через 1 год после вмешательства. Результаты. Пациенты 3 указанных групп не различались по исходным ЭхоКГ и клиническим показателям. В течение первых 10 дней после операции во всех подгруппах пациентов наблюдалось значимое уменьшение размеров правых камер сердца, в отдаленном периоде объем правого предсердия (ПП) и размеры правого желудочка (ПЖ) оставались нормальными во всех 3 группах. В группе 2 отмечено повышение пикового и среднего градиента в ВПВ, которое не изменялось в отдаленном периоде. Частота развития нарушений ритма сердца после оперативного лечения составила 55,6% в группе 1, 18,1% в группе 2. В группе 3 нарушения ритма сердца отсутствовали в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Выводы: представленные варианты коррекции ЧАДЛВ в ВПВ являются эффективными; наименьшая частота нарушений ритма сердца в раннем и отдаленном периоде наблюдается при коррекции ЧАДЛВ в ВПВ при использовании модифицированного способа Warden; коррекция ЧАДЛВ в ВПВ по методике Warden ассоциирована с повышением пикового и среднего градиента в ВПВ в раннем послеоперационном периоде, который не изменяется в отдаленном периоде.

Ключевые слова: частичный аномальный дренаж легочных вен, стеноз верхней полой вены, модифицированный метод Warden.

The aim of the study was to evaluate the frequency of cardiac arrhythmias and superior vena cava (SVC) stenosis in early and late period after surgical correction of partial anomalous right pulmonary venous connection (PARPVC) to the SVC. Materials and Methods. Analysis was performed in 48 patients with PARPVC to SVC and atrial septal defect (ASD) at age ranging from 1 month to 58 years ($6,30 \pm 11,23$ years; Me=3.00 years); 26 patients were male (54%). Three types of operations were performed: intraatrial SVC plasty (group 1, n=18), Warden procedure (group 2, n=22), and modified Warden procedure (group 3, n=8). Clinical assessment, electrocardiogram (ECG), Holter monitoring, echocardiography (Echo) with the evaluation of the flow velocity and the peak pressure gradient in SVC were provided before, 10 days and 1 year after

surgical correction. Results. The patients of three groups did not differ in baseline clinical and echocardiographic parameters. During the first 10 days after surgery, significant reduction in the size of the right chambers of the heart was found in all groups; in the late period, the right atrium (RA) volume and the size of the right ventricle (RV) remained normal in all three groups. In group 2, peak and mean gradients in the SVC were increased, which did not change in the long term. The incidence rates of cardiac arrhythmias after surgery were 55.6% in group 1 and 18.1% in group 2. In group 3, cardiac arrhythmias were absent in the early and late postoperative period.

Conclusions: current methods of PARPVC correction are effective; the lowest frequency of cardiac arrhythmias in the early and late period was observed when PARPVC was corrected using a modified Warden procedure; PARPVC correction by Warden procedure was associated with an increase in peak and average gradients of SVC in the early postoperative period, which did not change in the long term.

Key words: partial anomalous right pulmonary venous connection, superior vena cava stenosis, modified Warden procedure.

Введение

ЧАДЛВ – врожденный порок, который характеризуется тем, что одна или более, но не все легочные вены впадают в ПП либо в полые вены, либо в их основные ветви. Выявление данного порока считается абсолютным показанием к хирургическому лечению [1].

Анализ литературы показывает большое разнообразие видов оперативного лечения ЧАДЛВ в ВПВ [2], что зависит от анатомических компонентов порока, разнообразия расположения коллекторов аномально впадающих легочных вен и ДМПП. Однако отсутствует унифицированный подход к выбору оптимальной техники оперативного вмешательства при супракардиальном типе ЧАДЛВ с высоким впадением коллекторов легочных вен в ВПВ.

Лишь небольшое число исследований посвящено изучению отдаленных результатов коррекции данного порока различными способами. В связи с этим цель нашего исследования – оценка частоты развития нарушений ритма сердца, стеноза ВПВ в раннем и отдаленном периоде после хирургической коррекции ЧАДЛВ в ВПВ.

Материал и методы

В период с 2003 по 2016 гг. 48 пациентам с ЧАДЛВ в ВПВ было выполнено оперативное лечение методом внутрипредсердной коррекции (группа 1, n=18), методом Warden (группа 2, n=22), модифицированным методом Warden (группа 3, n=8). Были включены взрослые и дети в возрасте от 1 мес. до 58 лет (Me=3,0 лет), обоюбого пола – из них 26 (54%) мужского пола – с ЧАДЛВ в ВПВ и ДМПП. У 34 (70,8%) больных отмечалась недостаточность кро-

вообращения 1-го функционального класса (ФК) по классификации Ross R.D., у 9 (18,7%) – 2-го ФК, у 6 (12,5%) – 3-го ФК. Признаки легочной артериальной гипертензии были выявлены у 34 (70,8%) пациентов, из них у 30 (62,5%) – 1-й степени, у 5 (10,4%) – 2-й степени.

Основным показанием к оперативному лечению служило наличие инструментально подтвержденного (ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография) ЧАДЛВ в ВПВ. Критериями исключения из исследования служили: наличие сочетанных врожденных пороков сердца; высокая легочная гипертензия (общее легочное сопротивление более 10 Ед. по Wood исходно и более 7 Ед. по Wood после применения вазодилататоров); наличие абсолютных противопоказаний по сопутствующей соматической патологии; отказ родителей от оперативного вмешательства.

Пациенты трех групп не различались по основным клиническим параметрам, включая срок нахождения в отделении анестезиологии и реанимации (ОАР) и общий срок госпитализации (табл. 1).

У всех включенных в анализ пациентов до операции были выполнены общеклинические исследования. Следует отметить, что до операции у 20 (41,6%) больных наблюдалась одышка, у 15 (31,2%) – частые респираторные заболевания в анамнезе, у 2 (4,1%) – явления цианоза при осмотре, 40 (83,3%) детей плохо прибавляли в весе. Лишь один пациент (2%) был асимптомным.

ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе “PHILIPS” iE33 Ultrasound System с использованием матричного датчика S3.

Частоту нарушений ритма сердца и проводимости оценивали на основании данных СМЭКГ при помощи системы Nihon Kohden Corporation “Cardiofax S” ECG-1250K.

Клиническое исследование, ЭКГ, ЭхоКГ, СМЭКГ выполнены всем пациентам до операции, через 10 дней и через 1 год после вмешательства. В дооперационном периоде у включенных в исследования не наблюдалось отклонений в общем анализе крови, были нормальные показатели мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия, общего билирубина, альбумина, общего белка, С-реактивного белка, АСТ, АЛТ, коагулограммы.

Техника операции

В настоящее время наиболее распространенным способом коррекции ЧАДЛВ в ВПВ является операция Warden [2–4, 6, 7], предложенная автором в 1984 г. Данное вме-

Таблица 1

Клинические данные пациентов с ЧАДЛВ в ВПВ

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	M±SD	M±SD	M±SD
Пол, М:Ж, n	11:7	11:12	4:4
САД, мм рт. ст.	98,93±12,75	98,61±13,37	99,25±13,65
ДАД, мм рт. ст.	55,80±10,69	57,87±9,91	57,75±9,02
ЧСС, уд/мин	103,28±31,80	118,66±26,92	108,42±32,35
S поверхности тела, м ²	0,66±0,37	0,72±0,51	0,64±0,17
Время нахождения в ОАР, сутки	1,44±0,78	1,200±0,695	1,167±0,408
Срок госпитализации, сутки	18,27±9,90	13,263±6,731	13,333±4,082

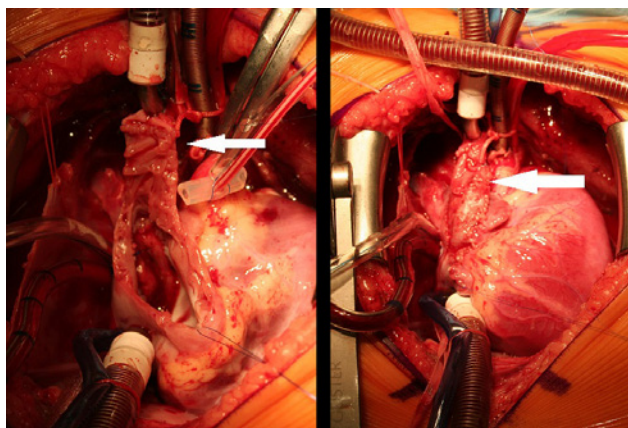


Рис. 1. Техника выполнения хирургической коррекции ЧАДЛВ в ВПВ модифицированным способом Warden

шательство, наряду с внутрисердечной коррекцией, выполнялось по стандартной методике.

Предлагаемый модифицированный способ Warden достигался следующим техническим решением. После подключения аппарата искусственного кровообращения (ИК) выполняли пересечение ВПВ на 5 мм выше места впадения в ПП, проксимальный конец ушивали. С помощью заплаты из аутоперикарда выполняли коллектор между устьем аномально впадающей правой легочной вены (ПЛВ) и ДМПП, таким образом создавая тоннель аномально дренирующейся верхней легочной вены. Из ушка ПП высекали П-образный лоскут, формировали нижнюю стенку анастомоза между дистальным концом ВПВ и П-образным лоскутом ПП с использованием заплаты из аутоперикарда в качестве верхней стенки анастомоза (рис. 1).

Среднее время ИК составило $70,06 \pm 18,54$ мин ($Me=65,50$ мин), среднее время пережатия аорты –

$45,63 \pm 15,69$ мин ($Me=42,00$ мин). Однако следует отметить, что среднее время ИК было больше в группе 3 в сравнении с группой 1 ($92,83 \pm 15,94$ мин; $Me=90,00$ мин vs $64,11 \pm 14,85$ мин; $Me=61,50$ мин; $U=10,00$, $Z_{adj}=-2,90$; $p=0,003$) и с группой 2 ($92,83 \pm 15,94$ мин; $Me=90,00$ мин vs $68,60 \pm 17,72$ мин; $Me=65,50$ мин; $U=17,00$, $Z_{adj}=-2,58$; $p=0,009$). Аналогично время пережатия аорты в группе 3 было больше в сравнении с группой 1 ($66,50 \pm 14,69$ мин; $Me=66,00$ мин vs $40,22 \pm 14,79$ мин; $Me=39,50$ мин; $U=10,00$, $Z_{adj}=-2,90$; $p=0,003$) и с группой 2 ($66,50 \pm 14,69$ мин; $Me=66,00$ мин vs $44,25 \pm 11,74$ мин; $Me=42,00$ мин; $U=12,00$, $Z_{adj}=-2,89$; $p=0,003$).

Результаты

Пациенты, подвергнутые коррекции ЧАДЛВ при помощи трех указанных методик, не различались по исходным ЭхоКГ показателям (табл. 2), $p>0,05$. В течение первых 10 дней после операции во всех группах пациентов наблюдалось значимое уменьшение размеров правых камер сердца (табл. 3–5). Кроме того, в отдаленном периоде объем ПП и размеры ПЖ оставались нормальными во всех трех группах. В группах внутрисердечной коррекции и коррекции по методу Warden также отмечалось увеличение конечно-диастолического объема и конечно-диастолического индекса левого желудочка.

Как видно из таблицы 4, в группе 2 было отмечено негативное влияние на гемодинамику в виде повышения градиента в ВПВ, как пикового, так и среднего, которое не изменялось в отдаленном периоде после вмешательства. У 13,6% ($n=3$) пациентов отмечался значимый стеноз в месте анастомоза ВПВ с ушком ПП, что в будущем потребует повторного вмешательства. В группах 1 и 3 хирургическое вмешательство не приводило к увеличению градиента в ВПВ в первые 10 дней после операции и через 1 год.

Таблица 2

ЭхоКГ показатели больных ЧАДЛВ в ВПВ до хирургической коррекции

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
	M±SD, Me	M±SD, Me	M±SD, Me
Объем ЛП, $мл/м^2$	$18,83 \pm 4,31$, Me=19,09	$17,54 \pm 7,09$, Me=16,34	$23,77 \pm 4,75$, Me=24,03
Объем ПП, $мл/м^2$	$36,70 \pm 10,35$, Me=36,21	$35,70 \pm 10,35$, Me=36,21	$32,76 \pm 3,96$, Me=32,98
ПЖ, $мм/м^2$	$35,23 \pm 11,11$, Me=32,62	$42,05 \pm 15,50$, Me=40,00	$36,00 \pm 9,89$, Me=37,14
КДР, $мм/м^2$	$50,26 \pm 12,04$, Me=51,68	$52,55 \pm 18,33$, Me=52,00	$51,33 \pm 12,82$, Me=48,88
КСР, $мм/м^2$	$28,59 \pm 7,09$, Me=29,28	$31,01 \pm 12,60$, Me=52,00	$30,30 \pm 9,08$, Me=28,57
КДО, $мл/м^2$	$22,99 \pm 15,56$, Me=22,00	$23,13 \pm 19,61$, Me=16,00	$40,00 \pm 39,16$, Me=29,50
КСО, $мл/м^2$	$7,044 \pm 6,35$, Me=5,00	$6,81 \pm 5,91$, Me=5,00	$13,50 \pm 14,40$, Me=9,00
ФВ ЛЖ, %	$70,11 \pm 6,87$, Me=73,00	$70,81 \pm 6,16$, Me=70,50	$69,25 \pm 6,75$, Me=68,00
КДИ, $мл/м^2$	$35,41 \pm 11,62$, Me=33,80	$31,81 \pm 10,38$, Me=33,15	$45,26 \pm 14,71$, Me=42,86
КСИ, $мл/м^2$	$9,94 \pm 3,45$, Me=9,59	$9,81 \pm 3,06$, Me=9,84	$13,09 \pm 4,76$, Me=13,46
СИ, л/мин/ $м^2$	$2,64 \pm 0,75$, Me=2,34	$2,42 \pm 0,69$, Me=2,38	$2,90 \pm 1,01$, Me=2,60
Градиент в ВПВ пиковый, мм рт. ст.	$5,94 \pm 2,36$, Me=6,00	$5,13 \pm 2,55$, Me=6,00	$6,00 \pm 1,19$, Me=6,50
Градиент в ВПВ средний, мм рт. ст.	$0,54 \pm 1,09$, Me=0,00	$1,10 \pm 1,25$, Me=1,00	$0,62 \pm 0,51$, Me=1,00
Скорость потока в ВПВ, $см/с^2$	$67,22 \pm 23,07$, Me=71,00	$72,56 \pm 19,65$, Me=70,00	$62,87 \pm 1,95$, Me=63,00

Таблица 3

ЭхоКГ показатели пациентов с ЧАДЛВ в ВПВ до операции, через 10 дней и через 1 год после “внутрипредсердной” коррекции

Показатели	До операции	Через 10 дней после коррекции	Через 1 год после коррекции	Wilcoxon test, p, Z
	M±SD, Me	M±SD, Me	M±SD, Me	
Объем ЛП _{индг} , мл/м ²	18,83±4,31, Me=19,09	20,14±4,41, Me=20,18	22,11±6,26, Me=21,13	
Объем ПП _{индг} , мл/м ²	36,70±10,35, Me=36,21	24,59±6,65, Me=24,72	25,18±5,48, Me=24,91	p _{до, после 1} =0,002 Z _{до, после 1} =3,044
ПЖ _{индг} , мм/м ²	35,23±11,11, Me=32,62	28,01±8,96, Me=27,47	17,51±4,03, Me=18,26	p _{до, после 1} =0,006 Z _{до, после 1} =2,746
КДР _{индг} , мм/м ²	50,26±12,04, Me=51,68	52,01±13,10, Me=54,33	36,77±2,42, Me=36,59	p _{до, после 1} =0,002 Z _{до, после 1} =2,980
КСР _{индг} , мм/м ²	28,59±7,09, Me=29,28	29,26±8,43, Me=29,76	20,89±1,19, Me=21,06	
КДО _{индг} , мл/м ²	34,02±8,17, Me=34,69	39,96±4,07, Me=40,00	51,59±6,69, Me=52,57	p _{до, после 1} =0,008 Z _{до, после 1} =2,620
КСО _{индг} , мл/м ²	11,49±20,35, Me=5,00	12,46±3,34, Me=12,85	17,10±3,06, Me=16,02	
ФВ ЛЖ, %	70,11±6,87, Me=73,00	69,05±6,82, Me=67,50	65,87±2,64, Me=66,00	
КДИ, мл/ м ²	35,41±11,62, Me=33,80	41,72±9,82, Me=40,37	51,65±7,11, Me=53,06	p _{до, после 1} =0,001 Z _{до, после 1} =3,242
СИ, л/мин/м ²	2,64±0,75, Me=2,34	2,94±0,69, Me=3,14	2,28±0,34, Me=2,24	
Градиент в ВПВ пиковый, мм рт. ст.	5,94±2,36, Me=6,00	7,22±3,07, Me=7,00	6,50±3,25, Me=5,50	
Градиент в ВПВ средний, мм рт. ст.	0,55±1,09, Me=0,00	1,27±2,44, Me=0,00	2,37±1,40, Me=2,50	
Скорость потока в ВПВ, см/с ²	67,22±23,07, Me=71,00	63,00±19,98, Me=65,00	103,46±40,75, Me=92,85	

Таблица 4

ЭхоКГ показатели пациентов с ЧАДЛВ в ВПВ до операции, через 10 дней и через 1 год после коррекции по методу Warden

Показатели	До операции	Через 10 дней после коррекции	Через 1 год после коррекции	Wilcoxon test, p, Z
	M±SD, Me	M±SD, Me	M±SD, Me	
Объем ЛП _{индг} , мл/м ²	17,54±7,09, Me=16,34	21,12±10,84, Me=18,11	19,34±4,91, Me=18,62	
Объем ПП _{индг} , мл/м ²	35,70±10,35, Me=36,21	22,96±7,14, Me=21,50	23,32±6,93, Me=23,73	p _{до, после 1} =0,0001 Z _{до, после 1} =3,782
ПЖ _{индг} , мм/м ²	42,05±15,50, Me=40,00	30,35±11,73, Me=28,753	21,32±3,41, Me=22,18	p _{до, после 1} =0,0002 Z _{до, после 1} =3,680
КДР _{индг} , мм/м ²	52,55±18,33, Me=52,00	53,91±18,947, Me=53,25	39,877±5,48, Me=38,03	p _{до, после 1} =0,04 Z _{до, после 1} =1,981 p _{после 1-2} =0,01 Z _{после 1-2} =2,520
КСР _{индг} , мм/м ²	31,01±12,60, Me=52,00	31,60±10,14, Me=31,55	24,12±2,82, Me=23,40	
КДО _{индг} , мл/м ²	32,79±9,28, Me=33,15	48,18±10,29, Me=40,57	45,00±7,84, Me=43,47	p _{до, после 1} =0,012 Z _{до, после 1} =2,485
КСО _{индг} , мл/м ²	6,81±5,81, Me=5,00	10,71±4,13, Me=10,83	13,71±4,14, Me=12,34	p _{до, после 1} =0,0008 Z _{до, после 1} =3,340
ФВ ЛЖ, %	70,81±6,16, Me=70,5	74,66±6,93, Me=76,000	70,00±4,73, Me=71,00	
КДИ, мл/ м ²	31,81±10,38, Me=33,15	39,20±11,82, Me=36,750	43,66±7,73, Me=41,46	p _{до, после 1} =0,01 Z _{до, после 1} =2,547
СИ, л/мин/м ²	2,42±0,69, Me=2,38	3,16±1,06, Me=2,95	2,95±0,60, Me=2,81	p _{до, после 1} =0,01 Z _{до, после 1} =2,485
Градиент в ВПВ пиковый, мм рт. ст.	5,13±2,55, Me=6,00	8,90±4,87, Me=9,00	7,33±8,66, Me=5,00	p _{до-после 1} =0,02 Z _{до-после 1} =2,277
Градиент в ВПВ средний, мм рт. ст.	1,10±1,25, Me=1,00	2,61±2,78, Me=2,00	3,22±5,65, Me=1,00	p _{до-после 1} =0,04 Z _{до-после 1} =1,987
Скорость потока в ВПВ, см/с ²	72,56±19,65, Me=70,00	68,66±22,47, Me=78,00	98,00±43,55, Me=84,50	

Таблица 5

ЭХОКГ показатели пациентов с ЧАДЛВ в ВПВ до операции, через 10 дней и через 1 год после коррекции по модифицированному методу Warden

Показатели	До операции	Через 10 дней после коррекции	Через 1 год после коррекции	Wilcoxon test, p, Z
	M±SD, Me	M±SD, Me	M±SD, Me	
Объем ЛП _{инд} , мл/м ²	23,77±4,75, Me=24,03	21,12±10,84, Me=18,11	22,16±4,23, Me=22,4	p _{до, после 1} =0,002 Z _{до, после 1} =2,201
Объем ПП _{инд} , мл/м ²	32,76±3,96, Me=32,98	20,01±5,77, Me=20,55	25,42±5,71, Me=27,645	
Длина ПЖ _{инд} , мм/м ²	36,00±9,89, Me=37,14	28,84±8,48, Me=28,09	21,71±6,05, Me=21,30	p _{до, после 1} =0,002 Z _{до, после 1} =2,201
КДР _{инд} , мм/м ²	51,33±12,82, Me=48,88	50,84±16,81, Me=53,88	41,07±8,27, Me=40,18	
КСР _{инд} , мм/м ²	30,30±9,08, Me=28,57	31,67±8,51, Me=31,38	22,92±3,28, Me=22,01	
КДО _{инд} , мл/м ²	41,58±11,92, Me=38,46	40,84±8,23, Me=40,10	48,28±3,04, Me=48,64	
КСО _{инд} , мл/м ²	13,09±4,76, Me=13,46	11,49±3,35, Me=10,41	15,58±2,59, Me=14,49	
ФВ ЛЖ, %	69,250±6,75, Me=68,00	71,000±4,42, Me=71,00	67,600±5,98, Me=69,00	
КДИ, мл/м ²	45,26±14,71, Me=42,86	40,33±7,96, Me=40,10	47,92±2,75, Me=48,50	
СИ, л/мин/м ²	2,90±1,01, Me=2,60	3,38±0,49, Me=3,33	2,63±0,27, Me=2,56	
УИ, мл/м ²	30,35±9,82, Me=27,05	29,01±5,48, Me=29,20	33,75±3,90, Me=33,80	
Градиент в ВПВ пиковый, мм рт. ст.	6,00±1,19, Me=6,50	5,33±1,03, Me=5,00	3,75±1,50, Me=4,00	
Градиент в ВПВ средний, мм рт. ст.	0,62±0,51, Me=1,00	0,16±0,40, Me=0,00	1,00±0,81, Me=1,00	
Скорость потока в ВПВ, см/с ²	62,87±1,95, Me=63,00	63,66±14,85, Me=66,00	92,75±23,81, Me=95,50	

У пациентов группы 3 отмечается уменьшение размеров правых отделов сердца через 10 дней и через один год после операции, в отличие от групп 1 и 2 не приростает КДО и КДИ левого желудочка.

Анализ частоты нарушений ритма сердца

До вмешательства у всех пациентов регистрировался синусовый ритм по данным стандартной ЭКГ и СМЭКГ.

В группе 1 пациентов значимой динамики среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) не обнаружено. Частота развития нарушений ритма сердца после оперативного лечения составила 55,6%. При этом наиболее частым осложнением было возникновение синдрома слабости синусового узла. При наблюдении данной группы пациентов через 1 год после вмешательства отмечалось восстановление нормального ритма у 17 (94,5%) больных. При этом в течение наблюдения ни одному из пациентов не потребовалась имплантация электрокардиостимулятора. В группе пациентов с коррекцией порока по методике Warden (группа 2) также не обнаружено значимой динамики ЧСС после операции. Нарушения ритма сердца были выявлены у 18,1% больных в послеоперационном периоде. Аналогично предыдущей группе, чаще выявлялся синдром слабости синусового узла, миграция водителя ритма. Как и в группе 1, у одного человека (4,5%) через год после вмешательства синусовый ритм не восстановился. У пациентов, которым была проведена коррекция ЧАДЛВ в ВПВ по модифицированному способу Warden, в раннем и отдаленном послеоперационном периодах ни в одном случае нарушений ритма сердца не зарегистрировано.

Обсуждение

Мы получили удовлетворительные данные по эффективности хирургической коррекции ЧАДЛВ в ВПВ во всех

группах пациентов. Это согласуется с данными U. Jodhka et al. [8], которые докладывают, что своевременное оперативное вмешательство ассоциировано с хорошими исходами и низким риском осложнений независимо от выбранного технического подхода.

По данным разных авторов [3, 4], частота развития стеноза ВПВ после операции Warden составляет от 5 до 20%. Мы получили значимый стеноз у 13,6% пациентов, что согласуется с данными предыдущих анализов, в то время как R.D. Stewart et al. [9] при сравнении различных способов коррекции не наблюдали достоверной разницы в частоте развития стеноза ВПВ. Известны различные модификации способа Warden, направленные на предотвращение вышеуказанного осложнения [4]. Использование предлагаемого модифицированного подхода показало отсутствие стеноза ВПВ в ближайшем и отдаленном периодах после операции.

Мы получили наибольшую частоту нарушений ритма сердца в послеоперационном периоде в группе 1 (55,6%). Аналогичные результаты были получены и другими авторами. Так, R.D. Stewart et al. [9] показали, что после внутрисердечной коррекции в 55% случаев зарегистрирован нижнепредсердный ритм или ритм из атриовентрикулярного соединения. И частота нарушений ритма сердца была значимо выше у этих пациентов, чем у больных после процедуры Warden. В исследовании S. Buz et al. [10] было показано, что разрез через каво-атриальное соединение приводит к развитию дисфункции синусового узла и предсердных нарушений ритма в 54,5% случаев. Тем не менее в нашем исследовании данные нарушения ритма сердца ни в одном случае не потребовали имплантации электрокардиостимулятора, и в отдаленном периоде лишь у одного больного синусовый ритм не восстановился. S. Buz et al. [10] доложили, что при длительном наблюдении количество случаев дисфункции синусового узла уменьшается, однако в данной работе была показана большая частота через 1 год после операции, а

именно 18,1%, тогда как в нашем исследовании этот показатель составил 5,5%.

Время пережатия аорты и ИК в группах 1 и 2 было сравнимо с результатами других авторов [4]. Следует отметить, что при проведении коррекции с помощью модифицированного метода Warden эти показатели были больше, чем при использовании стандартной методики Warden и внутрипредсердной коррекции. Это, вероятно, обусловлено большими затратами времени на формирование П-образного лоскута из ПП и анастомоза с ВПВ.

Тем не менее отсутствие осложнений в ближайший и отдаленный период, высокая эффективность вмешательства позволяют считать представленный способ методом выбора в данной группе пациентов.

Выводы

1. Представленные варианты коррекции ЧАДЛВ в ВПВ являются эффективными.
2. Наименьшая частота нарушений ритма сердца в раннем и отдаленном периоде наблюдается при коррекции ЧАДЛВ в ВПВ при использовании модифицированного способа Warden.
3. Коррекция ЧАДЛВ в ВПВ по методике Warden ассоциирована с повышением пикового и среднего градиента в ВПВ в раннем послеоперационном периоде, который не изменяется в отдаленном периоде.

Литература

1. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. – М. : Медицина, 1989. – С. 107–111.
2. Соболев Ю.А. Тактико-технические особенности хирургической коррекции аномального впадения правых легочных вен : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород, 2008. – 88 с.
3. Di Bardino D.J., McKenzie E.D., Heinle J.S. et al. The Warden procedure for partially anomalous pulmonary venous

connection to the superior caval vein // *Cardiol. Young.* – 2004. – Vol. 14. – P. 64–67.

4. Tao K., Pan W., Lin K. Modified cavoatrial anastomosis in Warden procedure // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 89. – P. 2047–2048.
5. Said S.M., Burkhart H.M., Dearani J.A. et al. Outcome of caval division techniques for partial anomalous pulmonary venous connections to the superior vena cava // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 92. – P. 980–985.
6. Agarwal V., Okonta K.E., Abubakar U. et al. Impact of Warden's procedure on the sinus rhythm: our experience // *Heart Lung Circul.* – 2011. – Vol. 20. – P. 718–721.
7. Warden H.E., Gustafson R.A., Tarnay T.J., Neal W.A. An alternative method for repair of partial anomalous pulmonary venous connection to the superior vena cava // *Ann. Thorac. Surg.* – 1984. – Vol. 38(6). – P. 601–605.
8. Jodhka U., Shepard C., Bradee A., Bryant R. Current trends for the diagnosis and surgical treatment of partial anomalous pulmonary venous connection // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 61. – P. 10.
9. Stewart R.D., Bailliard F., Kelle A.M. et al. Evolving surgical strategy for sinus venosus atrial septal defect: effect on sinus node function and late venous obstruction // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 84. – P. 1651–1655.
10. Buz S., Alexi-Meskishvili V., Villavicencio-Lorini F. et al. Analysis of arrhythmias after correction of partial anomalous pulmonary venous connection // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 580–583.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторе

Связов Евгений Александрович, аспирант 3-го года обучения, КХО №2 Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: svyazov.evgenii@mail.ru.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616-12-004.773

АМБУЛАТОРНОЕ ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ С ИКД: ТЕСТИРОВАНИЕ В КЛИНИКЕ ИЛИ УДАЛЕННЫЙ МОНИТОРИНГ?

Е.В. Дамрина, Н.Н. Илов

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии", Астрахань
E-mail: damrina_elena@bk.ru

FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH ICD: IN-CLINIC INTERROGATING OR REMOTE MONITORING?

E.V. Damrina, N.N. Ilov

Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan

Использование систем удаленного мониторинга (СУМ) стало необходимым атрибутом эффективного амбулаторного ведения пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами (ИАУ). Между тем, многие специалисты рассматривают СУМ лишь как дополнение к традиционным тестированиям ИАУ в клинике. В данном исследовании проведено сравнение этих стратегий у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами (ИКД). Показано отсутствие разницы в диагностике проблем с электродами и в выявлении аритмий. Неоспоримым преимуществом СУМ является своевременное уведомление врача о случившемся клиническом событии.

Ключевые слова: кардиовертер-дефибриллятор, удаленный мониторинг, тестирование в клинике.

Remote monitoring systems (RMS) are the necessary attribute of effective ambulatory follow-up of patients with cardiac implantable electronic devices. Meanwhile, many specialists consider RMS as an addition to traditional in-clinic interrogating. In this research we compared these strategies in patients with ICDs. No differences in verification of leads failure or arrhythmias were shown. Timely notification of a physician about clinical events is an indisputable advantage of RMS.

Key words: cardioverter-defibrillator, remote monitoring, in-clinic interrogating.

Введение

Ежегодно в мире регистрируется рост имплантаций устройств для лечения нарушений ритма сердца (НРС). В 2013 г. в России было имплантировано 34758 электрокардиостимуляторов, 1870 имплантируемых ИКД и 1012 устройств для ресинхронизирующей терапии [7].

Любое ИАУ требует проведения регулярного тестирования, а при необходимости – перепрограммирования параметров. Только в этом случае можно максимально реализовать его диагностические и терапевтические возможности. Частота и кратность проведения регулярных опросов ИАУ определяются самостоятельно в каждой клинике, период между визитами варьирует от 6 до 12 мес. Оперативно получить информацию о случившемся

аритмическом событии возможно лишь при обращении пациента в клинику, оснащенную программатором соответствующей фирмы-изготовителя ИАУ, для чего зачастую требуется визит в другой город. Инновационным решением этой проблемы стало появление СУМ. На основе информационных возможностей, связывающих сервисные центры, лечебные учреждения и пациентов, может быть реализована и внедрена идеология ранней диагностики НРС, возможно скрининговое наблюдение за больными, находящимися на значительном географическом удалении от имплантирующих центров [2, 5, 9].

Результаты проведенных международных исследований (CONNECT, COMPAS, INTIME) дают основания рекомендовать СУМ в качестве альтернативы традиционным

визитам в клинику [6]. Технологии СУМ еще не получили должного распространения в России, и потенциальные возможности их практического использования остаются малоизвестными кардиологам. Отсутствие национальных исследований в этой области стало основанием для проведения данной работы.

Цель исследования: проанализировать результаты тестирований ИКД во время визитов в клинику, содержание сообщений СУМ при проведении удаленного мониторинга за ИКД и сравнить способы контроля за работой ИКД – удаленный с использованием СУМ и очный с тестированием ИКД в клинике.

Материал и методы

В проведенное ретроспективное, контролируемое, одноцентровое клиническое исследование было включено 190 пациентов, которым ранее в Федеральном центре сердечно-сосудистой хирургии (Астрахань) был имплантирован ИКД. Критерии включения: послеоперационный период более 3 мес. Критерии исключения: нерегулярное посещение клиники либо задержки регулярных передач СУМ.

Исследуемые были разделены на 2 группы. В первую группу вошло 100 больных, которые находились на удаленном мониторинге с использованием СУМ Carelink Network (Medtronic, США) либо Home Monitoring (Biotronik, Германия). Вторую группу составили 90 пациентов, которым проводились регулярные тестирования ИКД в клинике. Сформированные группы оказались сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам (значения отличались недостоверно, табл. 1).

В первой группе передача плановых сообщений СУМ была запрограммирована с кратностью 1 раз в 6 мес., с такой же регулярностью проводились тестирования ИКД и во второй группе. За анализируемый период времени (январь–июль 2016 г.) было проанализировано 90 протоколов тестирования ИКД и около 500 сообщений СУМ.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов

Признаки	1-я группа (СУМ, n=100)	2-я группа (n=90)	p
Возраст, лет	53 (50; 60)*	53 (50; 60)*	>0,1
Пол (М/Ж)	80/20	72/18	>0,1
ФВ ЛЖ по Simpson (перед имплантацией), %	34 (30; 36)*	32 (27; 36)*	>0,1
ДКМП	60 (60%)	55 (61%)	>0,05
ИКМП	40 (40%)	35 (39%)	>0,05
“Большая” кардиохирургия в анамнезе	19 (19%)	12 (13%)	>0,1
ИКД в режиме DDDR	53 (53%)	61 (68%)	>0,1
ИКД в режиме BIV-стимуляции	47 (47%)	29 (32%)	>0,05

Примечание: ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИКМП – ишемическая кардиомиопатия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, * – данные представлены в виде Ме (25%, 75%).

Для обработки полученного материала и проведения статистического анализа в исследованных группах использовался пакет программ STATISTICA 7,0 (Statsoft). Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков описаны в виде медианы (интерквартильный размах 25-й и 75-й процентиля). Сравнение в исследуемых группах и анализ связи проводили при помощи непараметрических методов. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий был принят равным 0,05.

Результаты

Результаты проведенного анализа приведены в таблице 2. В первой группе достоверно чаще выявлялось нарушение чувствительности электродов в виде оверсенсинга R- и T-волны. Очные визиты в клинику в 10% приводили к изменению тактики ведения пациентов – коррекции антиаритмической терапии.

У 33% пациентов второй группы во время тестирования в клинике были запрограммированы изменения в бради- и тахитерапии ИКД (табл. 3). В основном это проявлялось в виде изменения амплитуды стимуляции или детекции спонтанных событий (17%).

Таблица 2

Интерпретация полученных сообщений СУМ и проведенных тестирований в клинике

Показатели	1-я группа (СУМ)	2-я группа	p
Выявленные нарушения ритма			
Пароксизмы НЖТ, в том числе ТП/ФП	7 (7%)	3 (3%)	>0,05
Пароксизмы ЖТ/ФЖ без терапии	3 (3%)	6 (7%)	>0,05
Пароксизмы ЖТ/ФЖ с АТР	8 (8%)	6 (7%)	>0,05
Пароксизмы ЖТ/ФЖ с нанесением эффективного разряда	8 (8%)	7 (8%)	>0,05
Пароксизмы ЖТ/ФЖ с нанесением необоснованного разряда (ошибка дискриминации)	2 (2%)	1 (1%)	>0,05
Пароксизмы истинной ЖТ/ФЖ с на- несением неэффективного разряда	1 (1%)	0	>0,05
Нарушение функции электродов			
Высокий порог стимуляции/отсутст- вие эффективной стимуляции	1 (1%)	3 (3%)	>0,05
Нарушение чувствительности (овер- сенсинг R- и T-волны)	4 (4%)	0	<0,1
Высокий импеданс	2 (2%)	1 (1%)	>0,05
“Шум” на электроде	3 (3%)	1 (1%)	>0,05
Изменение тактики ведения			
Отбор на плановую РЧА	10 (10%)	5 (6%)	>0,05
Коррекция антиаритмической терапии	1 (1%)	9 (10%)	<0,05
Госпитализация в экстренном порядке для ревизии эндокардиальной системы	–	3 (3%)	–
Вызов в клинику для проведения тестирования	7 (7%)	–	–

Примечание: НЖТ – наджелудочковая тахикардия, ТП – трепетание предсердий, ФП – фибрилляция предсердий, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков, РЧА – радиочастотная абляция.

Таблица 3

Изменение параметров бради- и тахитерапии во время тестирования

Изменения	2-я группа
Изменили АВ-задержку, активировали или изменили режим автоматического подбора АВ-задержки	5 (6%)
Изменили амплитуду стимуляции / чувствительность	15 (17%)
Изменили режим стимуляции / базовую частоту / верхнюю частоту стимуляции	5 (6%)
Изменили параметры терапии ЖТ/ФЖ	5 (6%)
Изменили зоны ЖТ/ФЖ	4 (4%)
Изменения сделаны не были	60 (67%)

Примечание: АВ-задержка – предсердно-желудочковая задержка, ЖТ – желудочковая тахикардия, ФЖ – фибрилляция желудочков.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования не было выявлено статистически достоверной разницы в частоте выявления наджелудочковых и желудочковых НРС. Между тем известно, что частота пароксизмов наджелудочковых нарушений ритма (трепетания, ФП) особенно высока у больных с хронической сердечной недостаточностью – ХСН (в группе исследуемых больных средняя ФВ ЛЖ по Simpson была равна 34%). В большинстве случаев эти пароксизмы могут носить малосимптомный или асимптомный характер [4], не вызывая у пациента желания активно обратиться в клинику. Благодаря настройкам оповещения, СУМ позволяют внепланово передавать сведения о детектируемых нарушениях ритма, ускоряя принятие решения об изменении тактики ведения пациента (назначение антикоагулянтов, антиаритмических препаратов, отбор на РЧА и пр.).

Быстрота диагностики и принятия решения важна и при детекции “шумов” на электрограмме, особенно если это касается дефибриллирующего электрода. Данные СУМ позволили у 3 больных с признаками повреждения шоковой спирали (с повышением импеданса и детекцией “шумов”) избежать немотивированного срабатывания ИКД. Во второй группе эти изменения были верифицированы лишь после нанесения ИКД-терапии (1 пациент).

Чувствительность электродов является важнейшим программируемым параметром, определяющим эффективность работы ИАУ. Производителями созданы алгоритмы автоматической настройки сенсинга, позволяющие фильтровать посторонние шумы, сохраняя способность к детекции низкоамплитудных спонтанных событий. ИАУ важно не только детектировать, но и верно интерпретировать электрическую активность сердца. Между тем, о проблемах с этой интерпретацией зачастую становится известно уже после возникновения нежелательного события (немотивированный шок, ингибирование стимуляции и др.). У пациентов с имплантированным ресинхронизирующим устройством оверсенсинг R-волны может приводить к немотивированной активации переключения режима (Mode Switch) [1, 3] и снижению процента бивентрикулярной стимуляции, что клинически проявляется снижением толерантности к физическим

нагрузкам и декомпенсации сердечной недостаточности. Оверсенсинг T-волны может вызывать ингибирование стимуляции и приводить к брадикардии. Если имплантирован ИКД, синусовая тахикардия может быть интерпретирована как желудочковая тахикардия, что влечет нанесение немотивированной терапии в соответствии с программой ИКД (АТС, шок) [8]. До регистрации ИАУ “значимых” событий эпизоды оверсенсинга зачастую оказываются недиагностированными. Все отправляемые сообщения СУМ содержат вкладку “периодическая внутрисердечная электрограмма” (current EGM, Medtronic или periodic EGM, Biotronik), отражающую информацию с электродов ААУ на момент отправки сообщения, благодаря чему у 4 пациентов первой группы нарушения чувствительности были диагностированы вовремя ($p < 0,1$).

Трудность или подчас невозможность проведения необходимой коррекции антиаритмической терапии является одной из главных проблем удаленного мониторинга (в первой группе коррекция проводилась в 1%, во второй группе – в 10%, $p < 0,05$). Это объясняется отсутствием преемственности между первичным звеном здравоохранения, контролирующим лечение после выписки, и имплантирующим центром, получающим информацию от СУМ.

Скептики более активного использования СУМ указывают на невозможность дистанционного внесения изменений в программу бради- или тахитерапии. В нашем исследовании в подавляющем большинстве случаев тестирований во второй группе эти изменения не проводились (67%). У 17% в ходе тестирований изменили амплитуду стимуляции/чувствительность, при этом лишь у 3% были выявлены объективные причины для этого (высокий порог стимуляции, нарушений чувствительности выявлено не было).

В соответствии с Консенсусом американского кардиологического общества HRS по проведению удаленного опроса и мониторинга ИАУ (2015), программировать плановые передачи в СУМ рекомендуется 1 раз в 4 мес. [6]. В нашей стране работа СУМ не регламентирована, организация удаленного мониторинга практически полностью отдается на усмотрение имплантирующих центров. Существенным ограничением дальнейшего продвижения этой технологии является отсутствие материального обеспечения обслуживающего СУМ медицинского персонала: технология бесплатна для пациентов, но и не входит в перечень медицинских услуг, оплачиваемых страховыми компаниями.

Выводы

1. Использование СУМ для амбулаторного ведения больных с ИКД безопасно и не отличается в эффективности выявления аритмий и дисфункции электродов в сравнении с рутинным тестированием ААУ в клинике.
2. Удаленный мониторинг в сравнении с тестированием в клинике дает возможность в более ранние сроки предоставить специалисту электрограмму во время аритмии, что позволяет дистанционно принять решение о дальнейшей тактике ведения пациента.

Литература

1. Diemberger I., Gardini B., Martignani C. et al. Holter ECG for pacemaker/defibrillator carriers: What is its role in the era of remote monitoring? // Heart. – 2015. – Vol. 101(16). – P. 1272–1278.
2. Eisner C.H., Somme Ph., Piorkowski C. et al. A Prospective Multicenter Comparison Trial of Home Monitoring against Regular Follow-up in MADIT II Patients: Additional Visits and Cost Impact // Computers in Cardiology. – 2006. – No. 33. – P. 241–244.
3. Kohno R., Abe H., Oginosawa Y., Tamura M. et al. Reliability and characteristics of atrial tachyarrhythmias detection in dual chamber pacemakers // Circulation. – 2011. – No. 75. – P. 1090–1097.
4. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2016. – No. 37. – P. 2129–2200.
5. Schaldach M., Hutten. Telecardiology-optimizing the diagnostic and therapeutic efficacy of the next implant generation // Progress in Biomedical Research. – 1998. – No. 3. – P. 1–4.
6. Slotwiner D., Varma N., G. Akar J. et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices // Heart Rhythm. – 2015. – No. 12(7). – P. 69–95.
7. The EHRA White book. – 2014. – P. 429–430.
8. Wilson D.G., Leventigiannis G., Barr C., Morgan J.M. ECG predictors of T wave oversensing in subcutaneous implantable cardioverter defibrillators // Int. J. Cardiol. – 2016. – Vol. 23(220). – P. 27–31.
9. Бокерия О.Л., Испирян А.Ю. Мониторинг хронической сердечной недостаточности на дом // Анн. аритмологии. – 2012. – № 2(9). – С. 14–22.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Дамрина Елена Владимировна, врач-кардиолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии”
Адрес: 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, 4.
E-mail: damrina_elenabk.ru.

Илов Николай Николаевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ФГБУ “Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии”
Адрес: 414011, г. Астрахань, ул. Покровская роща, 4.

УДК 615.89

КЛИНИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ю.С. Березняк, С.Б. Селезнев

МБУЗ “Амбулатория №1” УЗ АМО, Анапа
E-mail: sel.y30@yandex.ru

CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL FEATURES OF PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

J.S. Bereznyak, S.B. Seleznev

Clinic No.1 Анапа

В статье рассматривается многообразие клинико-психологических и психопатологических феноменов, наблюдаемых у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), которые отражают особенности их индивидуально-личностного реагирования на развитие и течение основного заболевания. Предлагается учитывать данные особенности в выборе лечебной тактики и стратегии, а также активнее использовать клинико-психологические и психотерапевтические подходы в комплексном лечении и реабилитации больных ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, психические и поведенческие расстройства, типы индивидуального реагирования, кардиофобические, тревожно-депрессивные, ипохондрические, истерические, анозогнозические психопатологические реакции, групповая психотерапия, аутогенная тренировка.

The article examines the diversity of clinical-psychological and psychopathological phenomena observed in patients with coronary heart disease that reflect the characteristics of their individual responses to the development and course of the underlying disease. It is proposed to consider these characteristics for selection of treatment tactics and strategies, as well as for greater use of clinical-psychological and psychotherapeutic approaches in integrated treatment and rehabilitation of patients with coronary heart disease.

Key words: coronary heart disease, mental and behavioural disorders, individual response types, cardiophobia, anxiodepressive psychopathological reaction, hypochondriacal psychopathological reaction, hysterical psychopathological reaction, anozognosic psychopathological reaction, group psychotherapy, autogenic training.

Введение

Несмотря на известные успехи современной кардиологии, болезни сердечно-сосудистой системы по-прежнему занимают ведущее место в структуре общей заболеваемости, инвалидности и причин смерти современного человека. К наиболее распространенным из них относятся гипертоническая болезнь и ИБС.

По имеющимся статистическим данным, в развитых странах ИБС сегодня регистрируется у 40% людей в возрасте 50–70 лет, занимающихся преимущественно умственным трудом, что связывается с их малой физической активностью. Согласно данным ВОЗ, в период 2000–2012 гг. среди причин смерти ИБС неизменно занимала первое место, и к 2012 г. количество смертельных случаев только по причине ИБС достигло 7,4 млн чел. или 158 на 100 тыс. населения [1, 2].

В современной России уровень распространенности ИБС также является одной из самых актуальных не только кардиологических, но и социально-экономических проблем. Сегодня ИБС страдают от 10 до 15% всех российских мужчин трудоспособного возраста (45–59 лет). А в последние годы отмечается отчетливая тенденция к повышению заболеваемости ИБС среди женщин и лиц более молодого возраста. Помимо этого, согласно данным официальной статистики по РФ, на долю болезни системы кровообращения сегодня приходится до 50% всех случаев инвалидности. В контингенте инвалидов вследствие болезней системы кровообращения наивысший удельный вес также у лиц, страдающих ИБС, – он достигает уровня 45% [3, 8, 9].

При этом проведенными ранее исследованиями установлено, что у 33–80% больных ИБС наблюдаются те или иные психические и поведенческие изменения, которые зачастую препятствуют своевременному и эффективному проведению лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий [4, 6, 7].

Практикующим врачам-кардиологам хорошо известно, что во время ишемического болевого приступа больных зачастую охватывает чувство сильной тревоги, беспокойство, паника, навязчивые мысли о смерти от сердечного приступа, безысходность и отчаяние. В дальнейшем такие больные живут с постоянным тревожным опасением развития повторного приступа, они анализируют любые изменения сердечной деятельности, реагируя на малейшие неприятные ощущения в области сердца, изменения пульса, артериального давления. Основной жизненной целью для них становится здоровье, оно получает “сверхценное” значение [5, 10].

Помимо истинных ишемических болей, различают также и боли в области сердца психогенного характера, которые формируются как следствие стресса в результате тяжелой жизненной ситуации и трудностей адаптации. Причиной стресса могут быть конфликтные ситуации в семье или на работе, утрата близкого человека или похороны кого-то из знакомых, чаще умерших именно от инфаркта миокарда, различные сексуальные, производственные или общественно-правовые трудно разрешимые или практически неразрешимые обстоятельства, затрагивающие личность больного. Однако это все же не

истинные, а “псевдоишемические” боли, которые быстро купируются различными успокаивающими средствами (седативные средства растительного происхождения, транквилизаторы, антитревожные антидепрессанты, малые нейролептики), а также квалифицированными психотерапевтическими вмешательствами [3, 4].

Неблагоприятное течение ИБС нередко приводит к развитию инфаркта миокарда, где провоцирующим или даже пусковым (триггерным) фактором зачастую являются психогенные стрессовые перегрузки [1, 3]. А формирующиеся в дальнейшем личностные реакции больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от индивидуального типа реагирования могут быть как адекватными (психологически понятными с правильным, гармоничным поведением), так и психопатологическими [10].

Однако современная разработка данной проблемы в научной и особенно в практической кардиологии остается явно недостаточной. Мало разработанными остаются как клиничко-психологические аспекты, так и аспекты комплексного восстановительного лечения больных с ИБС, сопровождающейся различными психопатологическими феноменами.

Цель исследования: на основе клиничко-психологического изучения структуры и феноменологии различных психопатологических проявлений у больных ИБС выявить наиболее распространенные клинические варианты для последующей разработки и внедрения в практику дифференцированных программ их лечения и реабилитации.

Материал и методы

Материалом проводимого исследования являются больные ИБС, проживающие в сельской местности и получающие комплексное амбулаторно-поликлиническое обслуживание по территориально-участковому принципу (Амбулатория №1, ст. Анапская Анапского района Краснодарского края).

На участке обслуживания (ст. Анапская и ряд территориально прилегающих к ней малых населенных пунктов и хуторов) на конец 2016 г. проживало 19870 чел. взрослого населения, а на учете у врача-кардиолога состояло 3456 чел., что составляет 17% от всего проживающего взрослого населения. При этом больные с диагнозом ИБС (I 20–25) составляют 1212 чел. (более 35% от всех учтенных кардиологических больных), из которых 630 мужчин (52%) и 582 (48%) женщины. У подавляющего большинства (1114 чел. или 90%) наблюдается стенокардия напряжения – 838 чел., и фибрилляция предсердий – 276 чел. (I 20.8), а у 98 чел. – постинфарктный кардиосклероз (I 25.8).

В процессе традиционно проводимой лечебно-диагностической работы у представленного выше контингента больных ИБС с высокой степенью постоянства (более 73%) нами диагностировались те или иные психические и поведенческие расстройства.

Используемая нами методология экспериментально-психологической диагностики базировалась на широко известных и результативных психодиагностических ме-

тодиках (шкала тревожности Спилбергера–Ханина, цветовой тест М. Люшера, шкала депрессии Бека.) Помимо этого, нами активно использовались и собственно клинические (врачебный осмотр, беседа-интервью, изучение медицинской документации) и клиничко-психопатологические методы диагностики.

Результаты и обсуждение

С целью реализации комплексного терапевтического подхода, основанного на результатах клиничко-эпидемиологических и клиничко-психологических исследований, мы на сегодняшний день получили лишь самые первые результаты пилотного клиничко-психологического исследования относительно выборки из 220 пациентов с ИБС (126 мужчин и 94 женщины). Относительно структуры и особенностей вторичных психологических феноменов, сопровождающих основные клинические проявления заболевания, можно констатировать следующее: адекватные (относительно гармоничные) личностные психологические реакции на заболевание были выявлены лишь у 55 пациентов (25%), а психопатологические – у 165 (75%). Среди последних явно доминировали кардиофобические (32%), тревожно-депрессивные (26%), ипохондрические (22%); а истерические (12%) и анозогностические (8%) встречались значительно реже.

Дальнейшее изучение выявленных клиничко-психопатологических феноменов, а также получение более значимых эпидемиологических сведений позволит нам в ближайшее время разработать и апробировать дифференцированные программы восстановительного лечения больных ИБС, имеющих те или иные вторичные психопатологические нарушения, посредством научно обоснованной интеграции в комплекс традиционных лечебных и реабилитационных мероприятий психофармакологических, психокоррекционных и психотерапевтических подходов.

Представленный ниже теоретический и отчасти практический (авторский эмпирический) материал позволяет получить общее клиническое представление об особенностях структуры и содержании психологических и психопатологических проявлений у больных ИБС.

В частности, при адекватных психологических реакциях больные соблюдают режим и выполняют все предписания медицинского персонала, а поведение больных в целом соответствует данной ситуации (гармоничный тип). Но в зависимости от психологических (индивидуально-личностных) особенностей у этих больных можно выделить пониженную, среднюю и повышенную адекватные реакции на данное заболевание. Однако это является предметом чрезвычайно тонкой психологической диагностики.

Психопатологические реакции у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, принято разделять на кардиофобические, тревожно-депрессивные, ипохондрические, истерические и анозогностические [10].

При кардиофобической реакции больные испытывают постоянный “страх за сердце”, боязнь повторных инфарктов, внезапной смерти от сердечного приступа. Страхи появляются или резко усиливаются при физическом

напряжении, при выходе за пределы больницы или дома. Чем дальше от пункта, где больному, по его мнению, может быть оказана квалифицированная медицинская помощь, тем сильнее страх. Появляется чрезмерная осторожность, даже при минимальной физической нагрузке.

Тревожно-депрессивная реакция характеризуется угнетенным, подавленным настроением, апатией, безнадежностью, пессимизмом, неверием в возможность благоприятного течения заболевания, тенденцией все видеть в мрачном свете. На вопросы больной отвечает односложно, тихим голосом. Мимика выражает печаль. Речь и движения замедлены. Больной не может удерживать слез при разговоре на волнующие его темы о здоровье, семье, перспективах возвращения на работу. Наличие тревоги в психическом статусе характеризуют внутренняя напряженность, предчувствие надвигающейся беды, раздражительность, беспокойство, волнения, опасения за исход заболевания, тревога за благополучие семьи, страх перед инвалидностью, беспокойство за дела, оставленные на работе. Нарушается сон. Больной просит назначить ему успокаивающие средства, повторно задает вопросы о состоянии своего здоровья и прогнозе жизни, заболеваемости и трудоспособности, желая получить успокоительный ответ и заверения в том, что его жизни ничто не угрожает [5, 10].

Для ипохондрической реакции характерно неоправданное беспокойство за свое здоровье, множество жалоб на разнообразные неприятные ощущения и боли в области сердца и других частях тела, явная переоценка тяжести своего состояния, выраженное несоответствие между числом жалоб и незначительностью или отсутствием объективных соматических изменений, чрезмерная фиксация внимания на состоянии своего здоровья. Больной постоянно контролирует функции своего организма (часто подсчитывает пульс, стремится без указаний врача повторно записать ЭКГ, измерить артериальное давление, исследовать кровь и т.п.), часто обращается за консультацией к другим специалистам.

При истерической реакции больные эмоционально лабильны, эгоцентричны, демонстративны, стремятся привлечь к себе внимание окружающих, вызвать сочувствие. Мимика таких больных живая, движения выразительны, речь эмоционально насыщена. Наблюдаются вегетативные истероформные нарушения (“комки в горле” при волнении, приступы удушья, тахикардия, головокружения).

При анозогностической реакции больные отрицают болезнь, игнорируют лечебные рекомендации, грубо нарушают режим, что часто приводит к негативным последствиям.

При этом выявлена тесная взаимосвязь между характером психических реакций на болезнь и преморбидной структурой личности. Так, лица, всегда отличавшиеся тревожностью, мнительностью, ригидностью, реагируют на инфаркт кардиофобической или ипохондрической реакцией. Лица, и до болезни склонные реагировать на жизненные трудности отчаянием, подавленным настроением, пессимистической оценкой ситуации, и на инфаркт миокарда отвечают тревожно-депрессивной реакцией. У лиц с истероидными чертами характера в ответ

на инфаркт миокарда чаще всего отмечается истерическая или анозогнозическая реакции [10].

Вышесказанное необходимо учитывать практикующим врачам-кардиологам при построении психологически грамотного профессионального общения с больными. В частности, при кардиофобическом и тревожно-депрессивном типах реагирования беседа должна носить успокаивающий и обнадеживающий характер: необходимо объяснить больному в доступных выражениях особенности его заболевания с указанием на сравнительно нетяжелое течение, улучшающееся в динамике его физическое состояние, а также на большие возможности медицинской науки и практики в его конкретном случае.

При анозогнозическом типе, напротив, следует в весьма настойчивой и строгой форме разъяснить больному возможные последствия игнорирования и диссимуляции: развитие опасных симптомов, затяжное течение, раннюю инвалидизацию, различные тяжелые и опасные осложнения. Но и в этом случае разъяснения должны носить обнадеживающий характер, способствовать обследованию и соблюдению лечебного режима.

При ипохондрическом типе реакции на болезнь пациенту нужно указать на отсутствие связи испытываемых ощущений с объективными изменениями в его организме, подчеркивая излишнее (утрированное) внимание пациента к этим обычным ощущениям. Следует корректировать стремление таких пациентов вести пессимистические разговоры о болезнях и тяжелых исходах, так как это может не только ухудшить их психическое состояние, но и индуцировать других больных.

Больным с истерическим типом реагирования свойственна повышенная внушаемость и демонстративность, поэтому в беседе с ними следует избегать описаний различных симптомов, встречающихся при этом заболевании, быть с ними относительно дистантными и более прагматичными. Желательно вовлекать таких пациентов в социально полезную деятельность, которая давала бы выход их патологическим чертам (эгоцентризм, демонстративность, эмоциональная лабильность) с пользой для самих больных и для их окружения: художественное оформление помещений, установление и контроль палатного графика дежурств, участие в кормлении ослабленных пациентов и т.п. [7, 10].

Кроме эмоционально-личностных изменений у больных ИБС зачастую наблюдается и снижение умственной работоспособности. В большинстве случаев обнаруживаются динамические нарушения познавательных процессов. Иногда больные отмечают, что уже не могут следить за темпом демонстрации фильмов. Часто больные жалуются на забывчивость, снижение памяти, внимания. В основе этих жалоб лежит сужение объема восприятия за счет нарастающей сердечной недостаточности и формирующихся церебральных сосудистых нарушений и мозговой гипоксии, что ведет к неизменному формированию энцефалопатических нарушений, а в дальнейшем и к личностному снижению [4, 7]. Данный психопатологический аспект ИБС также является не менее важным, а его научно обоснованная и своевременная профилактика будет способствовать более длительному сохранению психического здоровья и качества жизни больных ИБС.

Выводы

В связи с вышесказанным, в современной кардиологии на фоне ее известных достижений как в кардиохирургии, так и в превентивно-профилактическом направлении высоко востребованным сегодня является психологическое сопровождение больных в лице квалифицированных клинических психологов и врачей-психотерапевтов. Это обусловлено высоким уровнем распространенности вторичных психопатологических нарушений у кардиологических пациентов, что наглядно было продемонстрировано нами на примере больных ИБС.

Полученные результаты клинико-психологического исследования больных ИБС необходимо учитывать и при составлении индивидуальных программ лечения и социально-психологической реабилитации в плане их научно обоснованной интеграции с известными психокоррекционными, психофармакологическими и психотерапевтическими подходами.

В случае выявления признаков истощаемости психических процессов, нейродинамических нарушений и снижения уровня когнитивных функций, помимо проведения соответствующей патогенетической терапии, рекомендуются облегченные условия труда, неполный рабочий день, возможность произвольного чередования труда и отдыха, предоставление дополнительных перерывов в работе. Не рекомендуется обучение новой профессии, требующее смены рабочего стереотипа и приобретения новых знаний, умений и навыков. Учитывая повышенную тревожность больных ИБС и их фиксацию на соматических ощущениях, рекомендуются регулярные занятия групповой психотерапией, освоение приемов аутогенной тренировки, а в ряде случаев и более плотное (систематическое) психологическое сопровождение.

Таким образом, современные и научно обоснованные клинико-психологические и психотерапевтические подходы могут внести существенный саногенный вклад в программы комплексного лечения и реабилитации больных ИБС, психологическое сопровождение которых является важным компонентом всего лечебно-оздоровительного процесса.

Литература

1. Бойцов С.А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в разных странах мира // Проф. медицина. – 2013. – № 5. – С. 9–19.
2. Шальнова С.А. и др. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY // Кардиология. – 2013. – № 8. – С. 28–33.
3. Погосова Г.В. и др. Ишемическая болезнь сердца: руководство / под ред. Р.Г. Оганова; ВНОК. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 112 с.
4. Клиническая психология : учебник для вузов / под ред. Б.Д. Карвасарского. – 4-е изд., перераб. и доп. – СПб. : Питер, 2013. – 864 с.
5. Курбатова О.А. Клинический патоморфоз депрессивных расстройств у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) // Вестн. неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2013. – № 7. – С. 59–65.
6. Орлова Е.А., Колесник Н.Т. Клиническая психология: учебник для бакалавров / отв. ред. Г.И. Ефремова. – М. : Юрайт, 2012. – 363 с.

7. Основы медицинской и клинической психологии : учебное пособие / под ред. д.м.н. С.Б. Селезнева. – Астрахань, 2009. – 272 с.
8. Порохина Ж.В., Шабалина Н.Б., Поварова Л.П. Оценка уровня психологического реабилитационного потенциала инвалидов и влияние на нее различных психологических факторов (на примере больных с ИБС) // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. – 2004. – № 2. – С. 25–27.
9. Коронарная болезнь: статистика и классификация ИБС [Электронный ресурс] – URL: http://zalogzdorovya.ru_kar.php?id=71 (дата обращения: 09.11.2016).
10. Селезнев С.Б. Особенности общения медицинского персонала с больными различного профиля (по материалам лекций для студентов медицинских и социальных вузов) [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России. – 2011, № 4(9). – URL: http://medpsy.ru/mprij/archiv_global/2011_4_9/nomer23.php (дата обращения 09.11.2016).

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Березняк Юлия Сергеевна, врач-кардиолог МБУЗ “Амбулатория № 1” управления здравоохранения администрации муниципального образования, город-курорт Анапа.

Адрес: 353430, Анапский район, ст. Анапская, ул. Советская, 27.

E-mail: sely30@yandex.ru; selsb2@mail.ru.

Селезнёв Сергей Борисович, докт. мед. наук, профессор кафедры психолого-педагогического образования Анапского филиала ФГБОУ ВО “Московский педагогический государственный университет”.

Адрес: 353410, Краснодарский край, г.-к. Анапа, ул. Астраханская, 88.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-018

ОЦЕНКА ИНФОРМАТИВНОСТИ БИОПСИИ МИОКАРДА ПО АУТОПСИИ ТЕХ ЖЕ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

С.А. Беляева, С.С. Гутор

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: sonchaaaa@gmail.com

ASSESSMENT OF INFORMATIVE VALUE OF MYOCARDIAL BIOPSY BASED ON AUTOPSY DATA FROM THE SAME CARDIAC COMPARTMENTS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

S.A. Belyaeva, S.S. Gutor

Siberian State Medical University, Tomsk

Исследование проведено с целью оценки информативности биопсийного материала миокарда при изучении его морфологического строения у больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП). При микроскопическом анализе биопсий правого предсердия (ПП) и левого желудочка (ЛЖ) в сравнении с аутопсийным материалом в последнем помимо изменений, обусловленных ИКМП и посмертным ремоделированием, присутствовали отличия, обусловленные недостаточной репрезентативностью небольшого участка миокарда, взятого прижизненно.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, миокард, морфология, аутопсия, биопсия.

This research was conducted to assess the informative value of morphological analysis of myocardium biopsy material in patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP). Biopsy and autopsy from both left ventricle (LV) and right atrium (RA) were taken. Microscopy analysis of RA and LV biopsies compared with autopsy material showed that, apart from the changes caused by ICMP and post mortem remodeling, the latter had differences caused by insufficient representativeness of small fragment of the myocardium sampled intra vitam.

Key words: ischemic cardiomyopathy, myocardium, morphology, autopsy, biopsy.

Актуальность

ИКМП – патологическое состояние миокарда, обусловленное комплексом диффузных морфофункциональных нарушений, развивающихся в результате хронической ишемии миокарда с эпизодами обострения, основными проявлениями которого являются дилатация камер сердца и симптомокомплекс хронической сердечной недостаточности [1].

Наиболее оптимальным методом хирургического лечения больных ИКМП является вентрикулопластика по В. Дору в модификации Л. Мениканти с аортокоронарным шунтированием (АКШ) [2]. Тем не менее, хирурги-

ческое лечение ИКМП нередко сопровождается смертью пациентов в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, в отдаленном послеоперационном периоде у 10–25% пациентов размеры камер сердца и показатели гемодинамики вновь возвращаются к дооперационным значениям [3]. Для прогноза как ранних, так и отдаленных послеоперационных исходов лечения больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой исследуют биопсийный материал миокарда ЛЖ и ПП [4–6].

Однако в клинической практике методы прогнозирования послеоперационных исходов по морфологическому исследованию биопсии миокарда не используются, в

том числе из-за открытого вопроса в отношении информативности биопсии при ИКМП ввиду малых объемов материала. Кроме того, как правило, при изучении морфологии миокарда ЛЖ у больных ИКМП оценивают один биоптат, при этом не всегда указывается зона его взятия, а диффузный характер найденных морфологических изменений принимается аксиоматически, что представляется нам сомнительным с учетом того, что стенка миокарда ЛЖ в зонах с разной кинетической активностью неоднородна по своему морфологическому строению [3, 7, 8]. Также в доступной литературе не было обнаружено ни одной работы по морфологическому сравнению биопсии и аутопсии миокарда больных ИКМП.

Цель исследования: оценить информативность биопсии миокарда различных камер сердца для прогноза послеоперационных исходов больных ИКМП по морфологическому исследованию аутопсии тех же отделов.

Материал и методы

Объектом исследования стали 16 пар сравнения биопсия–аутопсия миокарда ЛЖ и 13 пар миокарда ПП от 23 больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой, находившихся на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии (Томск) в 2006–2015 гг. и умерших в раннем послеоперационном периоде. Всем пациентам было проведено АКШ и пластика ЛЖ по В. Дору с протезированием митрального клапана по показаниям. Во время операции на этапе аневризмэктомии проводили взятие биопсии миокарда ЛЖ. Материал ушка ПП был получен во время атриотомии при канюляции ПП. Аутопсийный материал ЛЖ и ПП был взят во время посмертного вскрытия пациентов в патологоанатомическом отделении НИИ кардиологии. Приготовление гистологических препаратов осуществлялось стандартным способом: образцы миокарда фиксировались в 10%-м формалине в течение 24 ч, промывались в проточной воде и обезвоживались в изопропиловом спирте IsoPrep (БиоВитрум, Санкт-Петербург), далее образцы заливались в гомогенизованную парафиновую среду для заливки HISTOMIX (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Парафиновые срезы толщиной 4 мкм были получены при помощи полуавтоматического микротомы МЗП-01 “Техном”, окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологические препараты изучали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 фирмы Carl Zeiss (Германия). Микрофотографии гистологических препаратов получали с помощью фотокамеры Canon G 10 (Япония). Исследовалась частота встречаемости качественных признаков в биопсиях и аутопсиях; для сравнения было выделено 29 признаков, наиболее характерных для миокарда больных ИКМП [9]:

- 1) контрактуры;
- 2) растяжение;
- 3) гипертрофия ядер;
- 4) перинуклеарная вакуолизация;
- 5) расщепление тяжей кардиомиоцитов (КМЦ);
- 6) липофусциновые и другие включения;
- 7) миоцитоз;
- 8) коллапс сарколеммы;

- 9) распад цитоплазмы;
- 10) гипертрофия ядер;
- 11) гиперхроматоз ядер;
- 12) маргинация хроматина;
- 13) кариопикноз;
- 14) кариорексис;
- 15) уродливые ядра;
- 16) многоядерность;
- 17) ветвление КМЦ;
- 18) дисконкомплексация;
- 19) диссоциация КМЦ;
- 20) фрагментация КМЦ;
- 21) расширение подкапиллярных пространств;
- 22) кардиосклероз периваскулярный;
- 23) диффузный миофиброз;
- 24) плексиморфный миофиброз;
- 25) липоматоз;
- 26) отек стромы;
- 27) пролиферация ГМК;
- 28) полнокровие капилляров;
- 29) диapedез.

Качественные данные описывали частотой встречаемости или ее процентом. Для определения зависимости частоты встречаемости признака от типа исследуемого материала (ауто-, биопсия) использовали критерий χ^2 или Z-критерий Фишера. Все статистические показатели считали достоверными при $p < 0,05$. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS 17 for Windows.

Результаты и обсуждение

При микроскопическом исследовании биоптатов и аутоптатов как ЛЖ, так и ПП во всех препаратах было отмечено наличие или отсутствие таких признаков, как периваскулярный фиброз, дисконкомплексация тяжей КМЦ, глыбчатый распад миофибрилл и перинуклеарная вакуолизация КМЦ. Во многих образцах миокарда ЛЖ наблюдалась гипертрофия КМЦ, пучки располагались поодиночке или небольшими очагами, окруженными полями фиброзной ткани, сформированной на месте предшествующих инфарктов. Следует отметить выраженный полиморфизм ядер КМЦ; увеличение их размеров, изменение формы и тинкториальных свойств.

При микроскопии биоптатов парааневризматической области ЛЖ наиболее часто встречающимися изменениями были: растяжение КМЦ, гипертрофия и гиперхроматоз их ядер, нередко – появление пикнотичных и уродливых ядер, миоцитоз. В аутопсийном материале ЛЖ было обнаружено расщепление и ветвление КМЦ. В строме выделялся отек, расширение перикапиллярных пространств и полнокровие капилляров, диффузный и выраженный плексиморфный кардиофиброз. Помимо этого, как и в биопсии, встречались контрактуры, гипертрофированные ядра и липофусциновые включения (рис. 1). Несмотря на то, что некоторые из этих изменений (отек стромы, расширение перикапиллярных пространств), вероятнее всего, являются посмертным артефактом, наличие фиброза говорит о прижизненном ремоделировании миокарда и невозможности достоверно оценить дан-

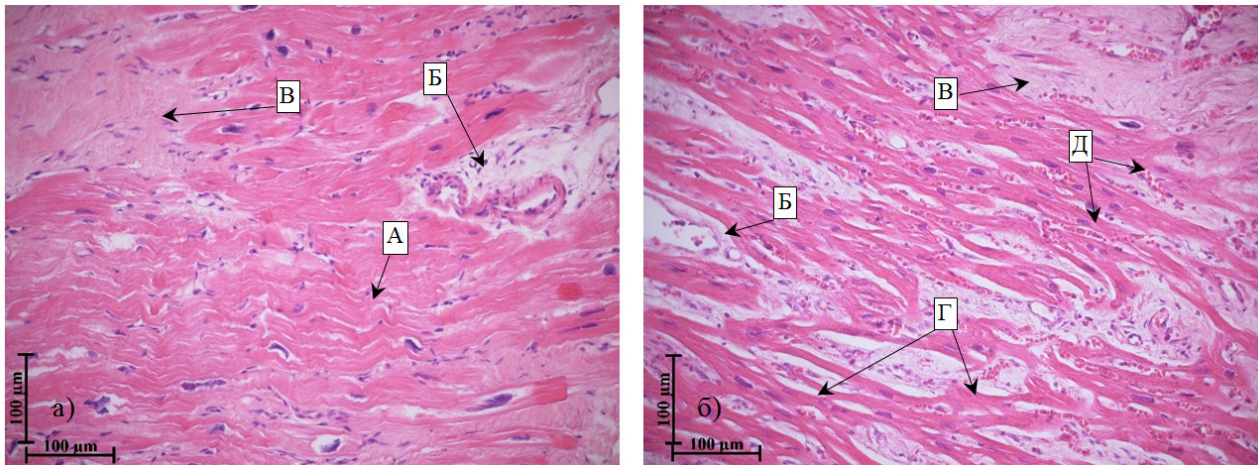


Рис. 1. Биопсия (а) и аутопсия (б) миокарда ЛЖ больного ИКМП: контрактуры, волнообразная деформация КМЦ (А), периваскулярный отек (Б), ветвящиеся КМЦ (Г), фиброз (B), полнокровие капилляров (Д). Ув. 200. Окраска: гематоксилин-эозин

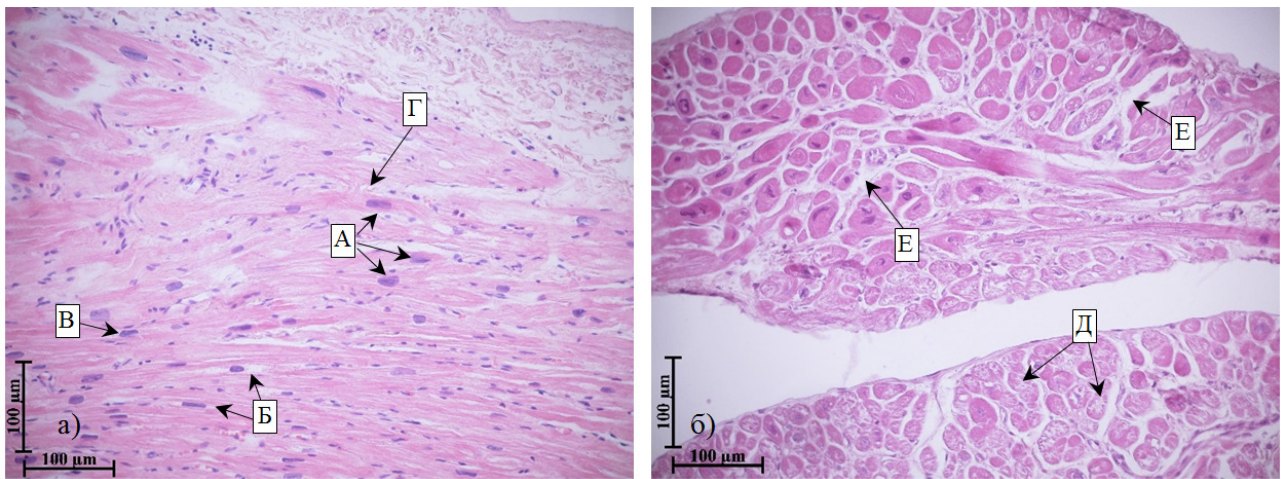


Рис. 2. Биопсия (а) и аутопсия (б) миокарда ПП. На биоптате: гипертрофия (А) и полиморфизм (Б) ядер КМЦ, перинуклеарная вакуолизация (B), ветвление КМЦ (Г). На аутоптате: вакуолизация КМЦ (Д), отек стромы (E), дисконплексація тяжей КМЦ. Ув. 200. Окраска: гематоксилин-эозин

ную характеристику миокарда по биопсии. Полученные после статистической обработки данные представлены в таблице 1.

Статистически значимые различия в зависимости от типа материала (биопсия и аутопсия) были выявлены для следующих признаков: ветвление КМЦ, диффузный и плексиморфный фиброз. По нашим предположениям,

данные изменения не были зафиксированы с такой же частотой в биопсийном материале в связи с его недостаточным для исследования объемом; то есть, поскольку фиброз – прижизненное изменение, его отсутствие в биопсийном препарате говорит о его недостаточной информативности в случае оценки только одного фрагмента ЛЖ для признаков: ветвление КМЦ и фиброз разной степени выраженности.

При морфологическом исследовании биопсии ПП отмечались гипертрофия ядер КМЦ и маргинация хроматина. Менее чем в половине случаев отмечались фрагментация волокон миокарда и полнокровие капилляров. В препаратах аутопсийного материала ПП наблюдались контрактурные повреждения миокарда, растяжение КМЦ и коллапс сарколеммы с высвобождением внутреннего содержимого в межклеточное пространство. В строме присутствовали ярко выраженный отек (в том числе периваскулярный), диффузный и плексиморфный миофибриллярный фиброз, ветвление КМЦ, пролиферация гладкомышечных

Таблица 1

Морфологические признаки, частота обнаружения которых статистически значимо отличалась для биопсии и аутопсии ЛЖ, $p < 0,05$

Признаки	Биопсия, шт.	Аутопсия, шт.	χ^2 или Z-критерий	p
Ветвление КМЦ	0	6	7,385	0,018
Диффузный фиброз	0	5	5,926	0,043
Плексиморфный фиброз	4	11	6,149	0,032

Таблица 2

Морфологические признаки, частота обнаружения которых статистически значимо отличалась для биопсии и аутопсии ПП, $p < 0,05$

Признаки	Биопсия, шт.	Аутопсия, шт.	Z-критерий	p
Отек стромы	1	7	6,500	0,03

клеток (ГМК) в стенках сосудов (рис. 2). Как в биопсии, так и в аутопсии были обнаружены периваскулярный фиброз, кариорексис, включения липофусцина, расщепление КМЦ и диapedезные кровоизлияния (табл. 2).

При сравнении биоптатов и аутоптов ПП не было выявлено значительных морфологических отличий. Более высокую частоту возникновения отека стромы в аутопсии ПП можно объяснить посмертными гемодинамическими изменениями и некротическим поражением миокарда. Наибольшая информативность биопсии ПП не противоречит имеющимся литературным данным, которые однозначно свидетельствуют о том, что КМЦ ушка ПП – самая стабильная популяция клеток сердца, и морфофункциональное состояние данного отдела отражает морфофункциональное состояние миокарда в целом [10].

Выводы

Отсутствие в аутопсийном материале по сравнению с биопсийным материалом выраженных морфологических отличий свидетельствует о возможности использования биопсии в прогнозе неблагоприятных исходов хирургического лечения больных ИКМП.

Литература

- Осовская Н.Ю. Ишемическая кардиомиопатия: терминология, эпидемиология, патофизиология, диагностика, подходы к лечению [Электронный ресурс] // Новости медицины и фармации. Кардиология (тематический номер). – URL: <http://www.mif-ua.com/archive/issue-16858/article-16868/print.html> (дата обращения 10.12.2016).
- Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия. Классификация, диагностика, хирургическое лечение. – М.: Гэотар-мед, 2009. – 352 с.
- Гутор С.С. Прогностическая значимость морфологических

и молекулярных показателей состояния миокарда для исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2015. – 23 с.

- Шипулин В.М., Гутор С.С., Суходоло И.В. и др. Морфологические и молекулярные показатели состояния миокарда: прогноз исходов хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией // Клинический экспериментальный журнал им. акад. Б.В. Петровского. – 2015. – №1. – С. 5–14.
- Шипулин В.М., Андреев С.Л., Айманов Р.В. и др. Оценка результатов хирургического лечения у больных сердечной недостаточностью ишемического генеза в сочетании с митральной недостаточностью // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19, № 1. – С. 28–35.
- Казаков В.А., Шипулин В.М., Лежнев А.А. и др. Клинико-морфологические параллели послеоперационного ремоделирования левого желудочка // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2009. – № 4. – С. 23–27.
- Роговская Ю.В., Падеров Ю.М., Павлюкова Е.Н. и др. Морфология нарушения локальной сократимости миокарда в случаях тяжелой левожелудочковой дисфункции // Бюл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 50–53.
- Роговская Ю.В., Падеров Ю.М., Павлюкова Е.Н. и др. Морфологическое состояние левого желудочка в зависимости от степени нарушения локальной сократимости у больных ишемической болезнью сердца с тяжелой левожелудочковой дисфункцией // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2011. – Т. 26, № 3. – С. 115–118.
- Аминова Х.К., Митрофанова Л.Б. Номенклатура и атлас гистопатологии миокарда: методическое пособие. – СПб., 1994. – 16 с.
- Казаков В.А. Тканевые, клеточные молекулярные аспекты послеоперационного ремоделирования левого желудочка у больных ишемической кардиомиопатией: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Томск, 2011. – 46 с.

Поступила 15.01.2017

Сведения об авторах

Беляева Софья Александровна, студентка 2-го курса медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

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

E-mail: sonchaaaa@gmail.com.

Гутор Сергей Сергеевич, доцент кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

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

E-mail: ssgutor@gmail.com.

БИОФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ RGD-ПЕПТИДАМИ И СОСУДИСТЫМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА – ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ РАННЕЙ ЭНДОТЕЛИЗАЦИИ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ГРАФТОВ МАЛОГО ДИАМЕТРА

Е.О. Кривкина, Л.В. Антонова, В.В. Севостьянова, Е.А. Великанова, А.В. Миронов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, Кемерово
E-mail: leonora92@mail.ru

BIOFUNCTIONALIZATION WITH RGD PEPTIDES AND VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR ENHANCES ENDOTHELIALIZATION OF BIODEGRADABLE SMALL-DIAMETER VASCULAR GRAFTS

E.O. Krivkina, L.V. Antonova, V.V. Sevostyanova, E.A. Velikanova, A.V. Mironov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Решением проблемы дефицита сосудистых протезов для проведения шунтирующих операций является создание тканеинженерного кровеносного сосуда. Цель исследования: сравнительная оценка *in vivo* ремоделирования сосудистой ткани на основе графтов малого диаметра из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона (ПГБВ/ПКЛ), немодифицированных и модифицированных сосудистым эндотелиальным фактором роста (VEGF) и RGD-пептидами. Материал и методы. ПГБВ/ПКЛ и ПГБВ/ПКЛ/VEGF-графты изготавливали методом электроспиннинга. Графты имплантировали в брюшную часть аорты крыс на 1, 3, 6, 9 и 12 мес. Далее проводили гистологический и иммунофлуоресцентный анализ эксплантированных графтов. Результаты. Модификация ПГБВ/ПКЛ-графтов VEGF и RGD-пептидами способствовала эндотелизации 75% графтов спустя 12 мес. имплантации, при этом частота тромбообразования снизилась на 25%. Высокопористая структура стенки графтов в совокупности с хемоаттрактантным и адгезивным эффектом модифицирующих агентов привели к активному привлечению из кровотока CD34+ прогениторных эндотелиальных клеток уже через 1 мес. имплантации, которые в последующем формировали полноценный эндотелиальный монослой и базальную мембрану на внутренней поверхности графтов. **Ключевые слова:** тканевая инженерия, сосудистый графт, RGD-пептиды, сосудистый эндотелиальный фактор роста, эндотелизация.

Tissue-engineered vascular grafts are the perfect candidates as vascular conduits for cardiovascular bypass or arterial replacement surgery. Aim: To compare efficiency of the grafts blended of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) with poly(ϵ -caprolactone) and optionally modified with either vascular endothelial growth factor (VEGF) or RGD peptides. Materials and Methods. Electrospun, 2 mm diameter grafts optionally modified with either VEGF or RGD peptides were implanted into rat abdominal aorta (n=20 per each group). In 1, 3, 6, 9, or 12 months, one-fifth of rats in each group were sacrificed (n=4 per each time point) for the following histological and immunofluorescence examination of the explanted grafts. Results. At 12 months postimplantation, modification with either VEGF or RGD peptides induced formation of endothelial cell monolayer and a basement membrane-like structure in three-fourths of the grafts, which was three-fold higher compared to unmodified grafts. Furthermore, we detected CD34-positive cells, i.e. endothelial progenitor cells, as early as 1 month postimplantation in both VEGF- and RGD-treated grafts.

Key words: tissue engineering, vascular graft, RGD-peptides, vascular endothelial growth factor, endothelialization.

Введение

Реконструктивная хирургия является традиционным способом лечения ишемической болезни сердца и заболеваний периферических артерий. В качестве сосудистых шунтов широко применяют аутологичные вены и артерии. В то же время у значительного числа пациентов отсутствуют сосуды подходящего качества. Невозможность использования синтетических сосудистых протезов для шунтирования артерий малого диаметра доказана во многих исследованиях, поэтому создание функционально активных биodeградируемых сосудистых графтов малого диаметра может решить данную проблему. С

целью повышения адгезии эндотелиальных клеток к внутренней поверхности сосудистых графтов был разработан ряд стратегий [1]. Большинство из них включает в себя иммобилизацию белков клеточной адгезии или биоактивных пептидов на внутренней поверхности [1]. Биоактивные пептиды более стабильны и имеют более простую структуру в сравнении с белками. RGD-трипептид широко распространен в структуре белков экстрацеллюлярного матрикса и является важнейшим лигандом для интегринов – рецепторов, ответственных за клеточную адгезию, пролиферацию, выживаемость, миграцию и дифференцировку [2, 3]. Инкорпорирование факторов роста

в полимерные каркасы – другая популярная стратегия повышения клеточной адгезии и инфильтрации сосудистых графтов [1, 4]. Среди ряда доступных факторов роста нами был выбран сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), так как он является наиболее мощным стимулятором ангиогенеза и васкулогенеза [5]. В дополнение к множеству других эффектов, VEGF индуцирует пролиферацию, выживаемость, миграцию и дифференцировку эндотелиальных клеток [6, 7].

Цель работы: сравнительная оценка *in vivo* ремоделирования сосудистой ткани на основе графтов малого диаметра из полигидроксибутирата/валерата и поликапролактона, немодифицированных и модифицированных VEGF или RGD-пептидами.

Материал и методы

Немодифицированные сосудистые графты диаметром 2 мм ($n=32$) на основе ПГБВ/ПКЛ (Sigma, США) были изготовлены методом электроспиннинга на аппарате NANON-01A (МЕСС, Япония). Половина графтов ($n=16$) в дальнейшем была подвергнута модификации RGD-пептидами по следующей схеме: предварительная активация поверхности, последующая обработка линкерным раствором, конъюгация с RGD-пептидами. Сосудистые ПГБВ/ПКЛ-графты диаметром 2 мм, содержащие VEGF ($n=16$), были изготовлены методом двухфазного электроспиннинга. Конечная концентрация VEGF (Sigma, США) составила 500 нг на 1 мл полимерного раствора. Все графты имплантированы в брюшную часть аорты крыс линии Wistar на 1, 3, 6 и 12 мес. После эксплантации сосудистых графтов проведен гистологический анализ образцов с окраской гематоксилин-эозином и иммунофлуоресцентный анализ с использованием следующих специфических антител: CD31 – маркер зрелых эндотелиальных клеток (Millipore, США), CD34 – маркер прогениторных клеток гемопоэтического происхождения (Abcam, США), коллагены I и IV типа (Abcam, США). Ядра клеток в толще

стенок графтов докрашивали ядерным красителем Dapi (Sigma, США).

Вследствие небольшой выборки (по 4 графта на точку вывода) данные представлены в виде процентного соотношения. Остальные результаты имели качественный характер и не подвергались статистической обработке.

Результаты

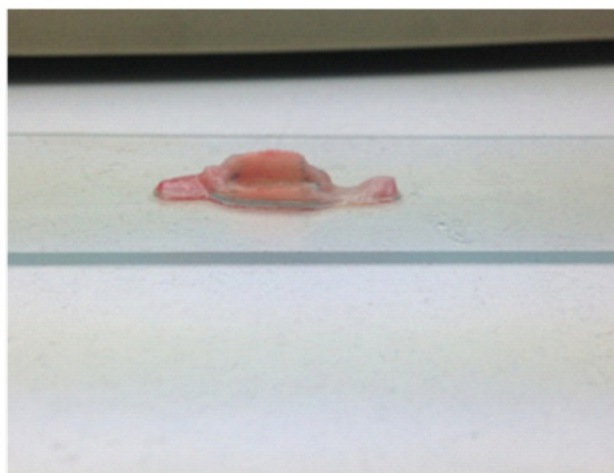
Все прооперированные животные дожили до предполагаемого срока вывода из эксперимента, все имплантированные графты оставались проходимыми и не меняли своей формы и длины на всех сроках эксперимента (рис. 1).

При проведении гистологического исследования в 75% эксплантированных немодифицированных графтов на всех временных точках выявлены пристеночные тромбы (рис. 2). Напротив, 75% графтов, модифицированных RGD-пептидами (рис. 3) или VEGF (рис. 4), были первично проходимы. Более того, на их внутренней поверхности обнаружен вероятный монослой эндотелиальных клеток.

Немодифицированные графты содержали на внутренней поверхности единичные дезорганизованные эндотелиальные клетки, что не характерно для нормальной сосудистой сети (рис. 5а), в то время как на внутренней поверхности RGD- и VEGF-модифицированных графтов уже через 1 мес. имплантации выявлен монослой клеток с переходным фенотипом CD31+, CD34+ (рис. 5b, c). Через 3 мес. эксперимента эндотелиальные клетки в графтах, модифицированных RGD-пептидами или VEGF, приобрели удлиненную форму, что характерно для эндотелиальной выстилки сосудов, и имели фенотип CD31+, CD34-, соответствующий зрелым эндотелиальным клеткам (рис. 5b, c). Таким образом, данные результаты отражают формирование монослоя эндотелиальных клеток и улучшенную эндотелизацию графтов, модифицированных RGD-пептидами или VEGF.



До имплантации



Через 12 мес. имплантации

Рис. 1. Вид ПГБВ/ПКЛ-графтов до и после имплантации

ПГБВ/ПКЛ немодифицированные

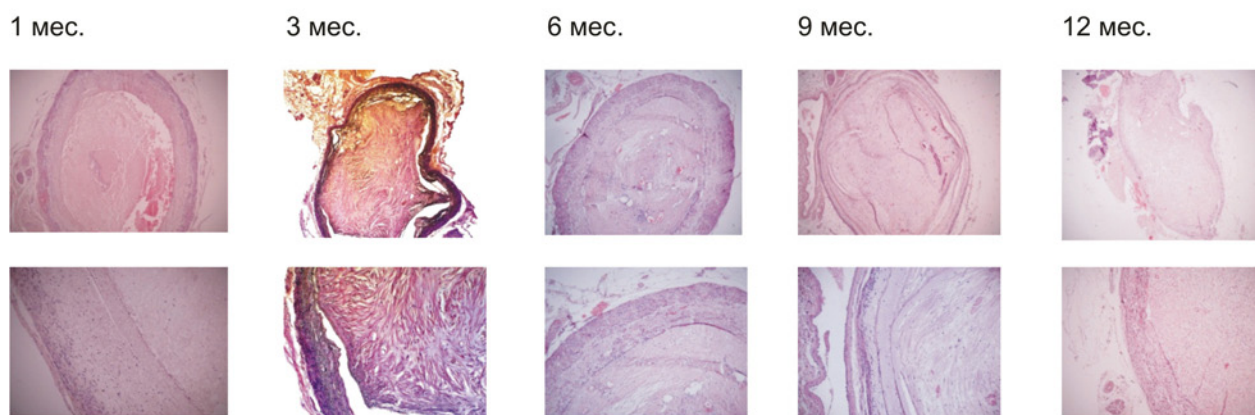


Рис 2. Результаты имплантации немодифицированных ПГБВ/ПКЛ-графтов, окраска гематоксилин-эозином, ув. x50 и x200

ПГБВ/ПКЛ/RGD

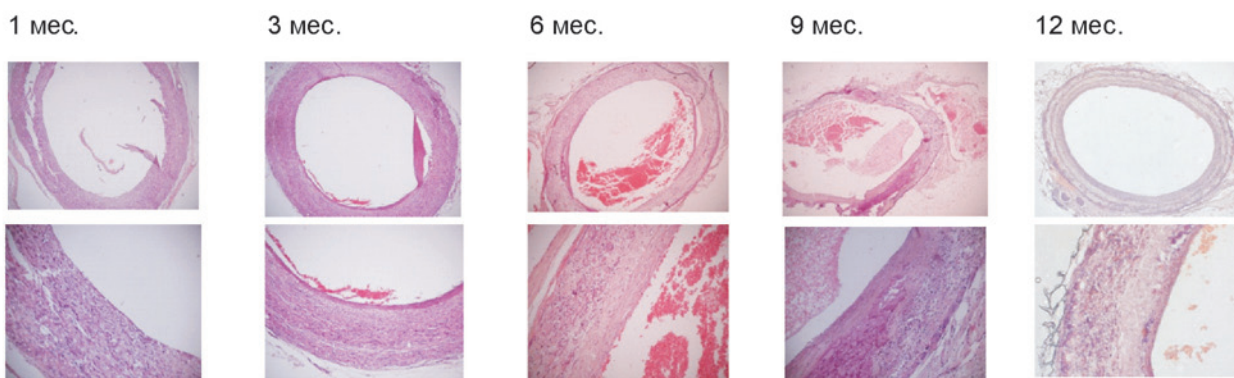


Рис 3. Результаты имплантации ПГБВ/ПКЛ/RGD-графтов, окраска гематоксилин-эозином, ув. x50 и x200

ПГБВ/ПКЛ/VEGF

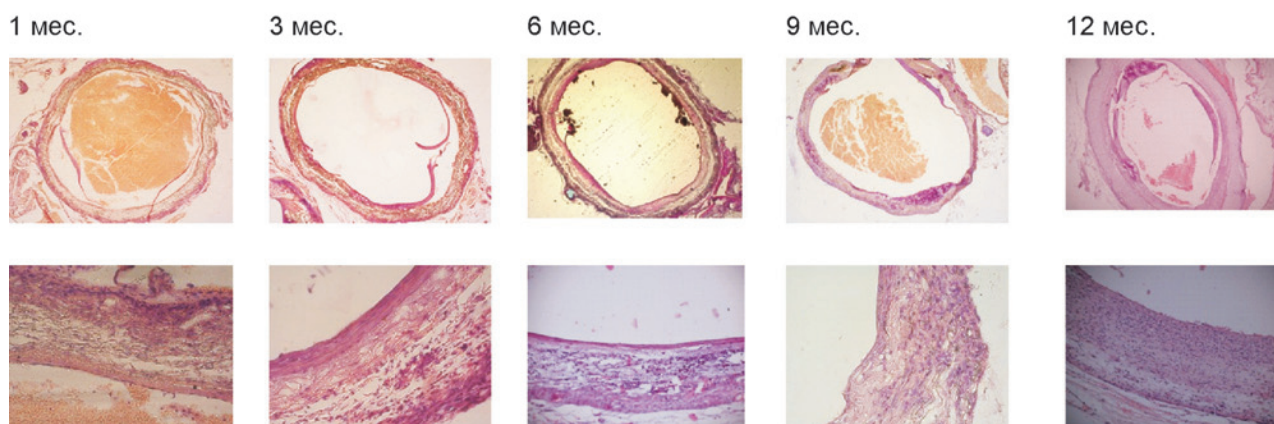


Рис 4. Результаты имплантации ПГБВ/ПКЛ/VEGF-графтов, окраска гематоксилин-эозином, ув. x50 и x200

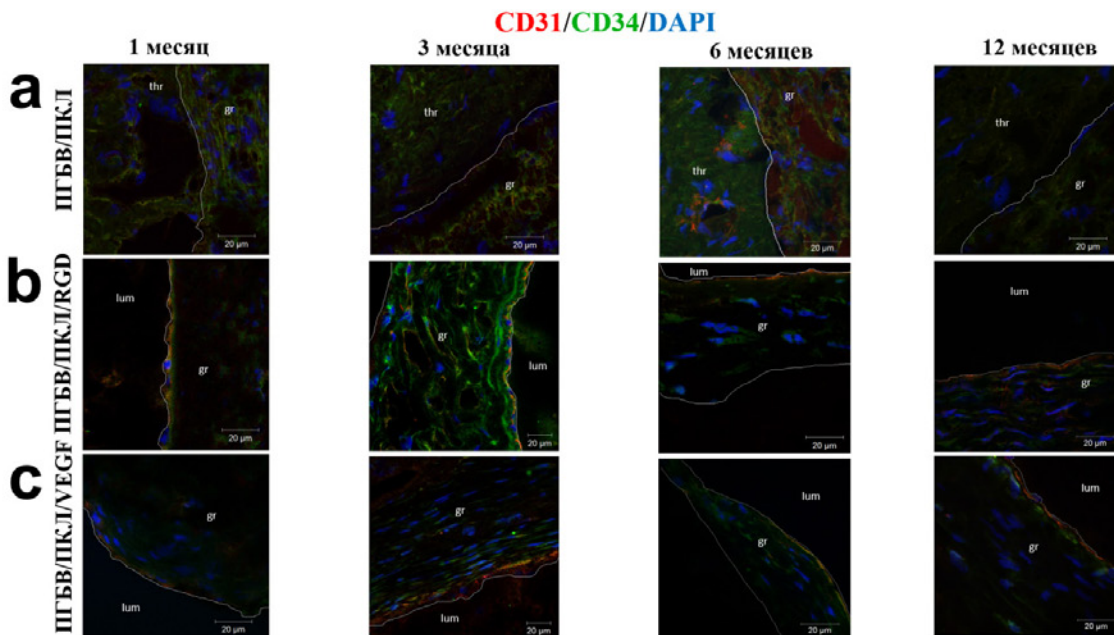


Рис. 5. Сочетанное окрашивание антителами к CD31 (красный цвет), CD34 (зеленый цвет) и DAPI (синий цвет): а – немодифицированные графты; б – ПГБВ/ПКЛ/RGD-графты; в – ПГБВ/ПКЛ/VEGF-графты. Thr – тромб, gr – графт, lum – просвет сосуда

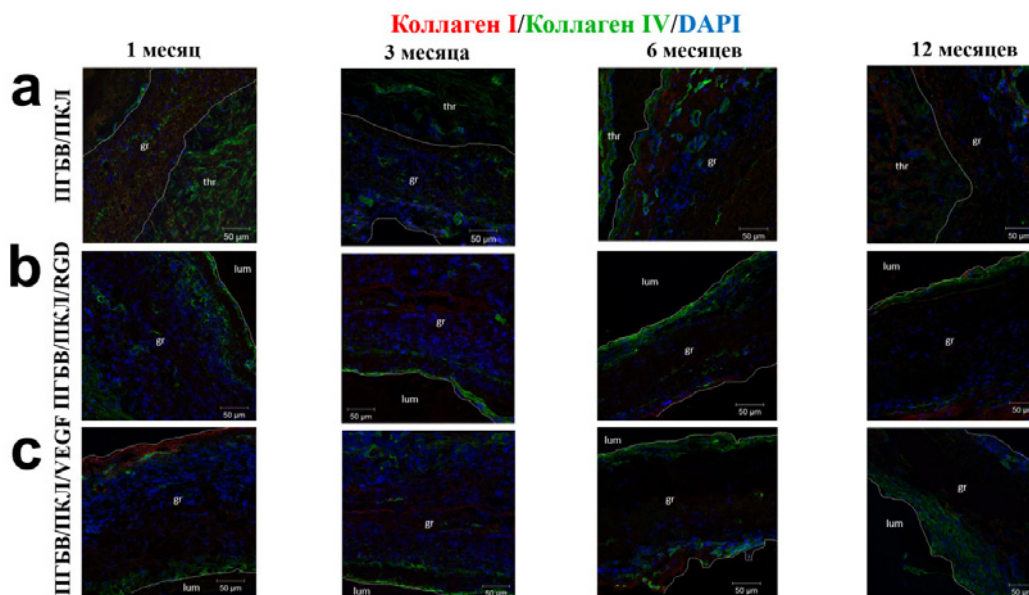


Рис. 6. Сочетанное окрашивание антителами к коллагену I типа (красный цвет), IV типа (зеленый цвет) и DAPI (синий цвет): (а) – контрольные графты; (б) – ПГБВ/ПКЛ/RGD-графты; (в) – ПГБВ/ПКЛ/VEGF-графты. Thr – тромб, gr – графт, lum – просвет сосуда

Образование базальной мембраны требует отложения цепей коллагена I и IV типа [8]. Чтобы понять, способны ли выявленный монослой эндотелиальных клеток синтезировать коллаген для создания базальной мембраны, мы провели двойное иммуноокрашивание на коллагены I и IV типа. Как и ожидалось, на всех временных точках под эндотелиальными клетками на внутренней поверхности графтов, конъюгированных с RGD-пептидами или

с инкорпорированным VEGF, выявлен слой положительно окрашенных волокон коллагена IV типа. Ничего подобного в немодифицированных графтах не наблюдалось (рис. 6). Таким образом, мы показали, что эндотелиальные клетки, прикрепившиеся к внутренней поверхности RGD- и VEGF-модифицированных графтов, формируют аналог базальной мембраны.

Обсуждение

Ранее нами было обнаружено, что конъюгация с RGD-пептидами и инкорпорирование VEGF улучшают биофизические свойства, способствуют эндотелизации и повышают первичную проходимость графтов малого диаметра из ПГБВ/ПКЛ на ранних сроках имплантации [9, 10]. Кроме того, модификация VEGF статистически значимо снижала средний диаметр волокон и среднюю площадь пор в сравнении с модификацией RGD-пептидами [9, 10]. Таким образом, структура графтов с VEGF была более схожа с нативным экстрацеллюлярным матриксом [11, 12]. Более того, эластичность, жесткость и характер кривой “растяжение–деформация” у графтов с VEGF были более схожими с таковыми внутренней грудной артерии в сравнении с графтами, модифицированными RGD-пептидами [9, 10].

В данной работе мы провели кратко- и долговременное тестирование сосудистых графтов малого диаметра из ПГБВ/ПКЛ *in vivo*, включая графты с конъюгированными RGD-пептидами и инкорпорированным VEGF. Нам удалось подтвердить, что модификации RGD-пептидами и VEGF способствуют эндотелизации и повышают первичную проходимость на ранних и поздних сроках имплантации биodeградируемых сосудистых графтов малого диаметра из ПГБВ/ПКЛ. Как RGD-пептиды, так и VEGF привлекли CD31-положительные, т.е., зрелые, и CD34-положительные, т.е. прогениторные эндотелиальные клетки к внутренней поверхности с 1-го по 12-й мес. имплантации. Указанные эндотелиальные клетки синтезировали коллаген IV типа.

Таким образом, как конъюгирование с RGD-пептидами, так и инкорпорирование VEGF приводит к раннему формированию функционального эндотелиального монослоя на внутренней поверхности биodeградируемых сосудистых графтов, что обеспечивает краткосрочную и долгосрочную проходимость сосудистых графтов в эксперименте *in vivo*.

Литература

- Ren X., Feng Y., Guo J. et al. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications // *Chem. Soc. Rev.* – 2015. – Vol. 44, No. 15. – P. 5680–5742.
- Wang F., Li Y., Shen Y. et al. The functions and applications of RGD in tumor therapy and tissue engineering // *Int. J. Mol. Sci.* – 2013. – Vol. 14, No. 9. – P. 13447–13462.
- Harburger D.S., Calderwood D.A. Integrin signalling at a glance // *J. Cell Sci.* – 2009. – Vol. 122, No. 2. – P. 159–163.
- Ingavle G.C., Leach J.K. Advancements in electrospinning of polymeric nanofibrous scaffolds for tissue engineering // *Tissue Eng. Part B Rev.* – 2014. – Vol. 20, No. 4. – P. 277–293.
- Антонова Л.В., Мухамадияров Р.А., Миронов А.В. и др. Оценка биосовместимости биodeградируемого сосудистого графта малого диаметра из полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона: морфологическое исследование // *Гены & клетки.* – 2015. – Т. 10, № 2. – С. 71–77.
- Azimi-Nezhad M. Vascular endothelial growth factor from embryonic status to cardiovascular pathology // *Rep. Biochem. Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 2, No. 2. – P. 59–69.
- Thanigaimani S., Kichenadasse G., Mangoni A.A. The emerging role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in vascular

homeostasis: lessons from recent trials with anti-VEGF drugs // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 9, No. 3. – P. 358–380.

- Kalluri R. Basement membranes: structure: assembly and role in tumour angiogenesis // *Nat. Rev. Cancer.* – 2003. – No. 3. – P. 422–433.
- Antonova L.V., Seifalian A.M., Kutikhin A.G. et al. Bioabsorbable bypass grafts biofunctionalised with RGD have enhanced biophysical properties and endothelialisation tested *in vivo* // *Front. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 136.
- Antonova L.V., Sevostyanova V.V., Kutikhin A.G. et al. Vascular endothelial growth factor improves physico-mechanical properties and enhances endothelialization of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(e-caprolactone) small-diameter vascular grafts *in vivo* // *Front. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 230.
- Rim N.G., Shin C.S., Shin H. Current approaches to electrospun nanofibers for tissue engineering // *Biomed. Mater.* – 2013. – Vol. 8, No. 1. – P. 014102.
- Zhang X., Tsukada M., Morikawa H. et al. Production of silk sericin/silk fibroin blend nanofibers // *Nanoscale Res. Lett.* – 2011. – Vol. 6. – P. 510.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

E-mail: leonora92@mail.ru.

Антонова Лариса Валерьевна, канд. мед. наук, заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

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

Севостьянова Виктория Владимировна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

E-mail: sevostv@gmail.com.

Великанова Елена Анатольевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

E-mail: telella@mail.ru.

Мионов Андрей Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт

комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

E-mail: miroav@kemcardio.ru.

УДК 616,12-008

УЧАСТИЕ ЭНДОГЕННЫХ АГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ПОВЫШЕНИИ УСТОЙЧИВОСТИ СЕРДЦА К ПОВРЕЖДАЮЩЕМУ ДЕЙСТВИЮ РЕПЕРФУЗИИ

А.В. Мухомедзянов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии

E-mail: sasha_m91@mail.ru

INVOLVEMENT OF ENDOGENOUS OPIOID RECEPTOR AGONISTS IN INCREASING CARDIAC RESISTANCE TO THE DAMAGING EFFECTS OF REPERFUSION

A.V. Mukhomedzyanov

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

Установлено, что при внутривенном введении неселективный антагонист опиоидных рецепторов (ОР) налтрексон (5 мг/кг), а также селективный антагонист δ_1 -ОР BNTX (0,7 мг/кг), селективный блокатор δ_2 -ОР налтрибен (0,3 мг/кг), селективный антагонист κ -ОР нор-биналторфимин (2 мг/кг) не влияют на реперфузионное повреждение сердца *in vivo*. Установлено, что селективный антагонист μ -ОР СТАР ограничивает размер инфаркта.

Ключевые слова: опиоидные рецепторы, опиоиды, сердце, реперфузия.

It was found that an intravenous administration of the nonselective of opioid receptor (OR) antagonists naltrexone (5 mg/kg) and also the selective antagonist δ_1 -OR BNTX (0.7 mg/kg), the selective δ_2 -OR blocker naltriben (0.3 mg/kg), the κ -selective antagonist nor-binaltorphimine (2 mg/kg), do not affect cardiac reperfusion injury *in vivo*. It is established that the μ -selective antagonist CTAP limits infarct size.

Key words: opioid peptides, opioids, heart, reperfusion.

Введение

В 70-е и 80-е годы прошлого столетия были обнаружены эндогенные опиоиды [5]. Затем последовало открытие ОР на сарколемме кардиомиоцитов [11]. В экспериментах на изолированном сердце было установлено, что блокада μ -ОР перед ишемией способствует уменьшению развития реперфузионной контрактуры [1]. Блокада δ - и κ -ОР перед ишемией, напротив, способствует ухудшению реперфузионной сократительной дисфункции изолированного сердца [10]. Есть данные о том, что блокада всех типов периферических ОР приводит к повышению устойчивости сердца к аритмогенному действию коронароокклюзии [7]. Эти данные говорят о том, что эндогенные агонисты ОР могут регулировать устойчивость сердца к патогенному действию ишемии. Однако остается неясным, как влияют на размер зоны инфаркта эндогенные опиоиды при воздействии реперфузии *in vivo*. Впер-

вые будет изучено участие эндогенных агонистов ОР в повышении устойчивости сердца к действию реперфузии.

Цель исследования: выяснить, влияют ли эндогенные агонисты ОР на размер зоны инфаркта при действии реперфузии *in vivo*.

Материал и методы

Исследование было выполнено на 120 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением α -хлоралозы (60 мг/кг, внутрибрюшинно, Sigma) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких “SAR-830 Series” (CWE Inc. США). Коронароокклюзию и реперфузию осуществляли по методу J.E. Schultz и соавт. [9]. Регистрация АД осуществлялась с помощью датчика давления SS13L (BiopacSystemInc., Goleta, Калифорния, США), сопряжен-

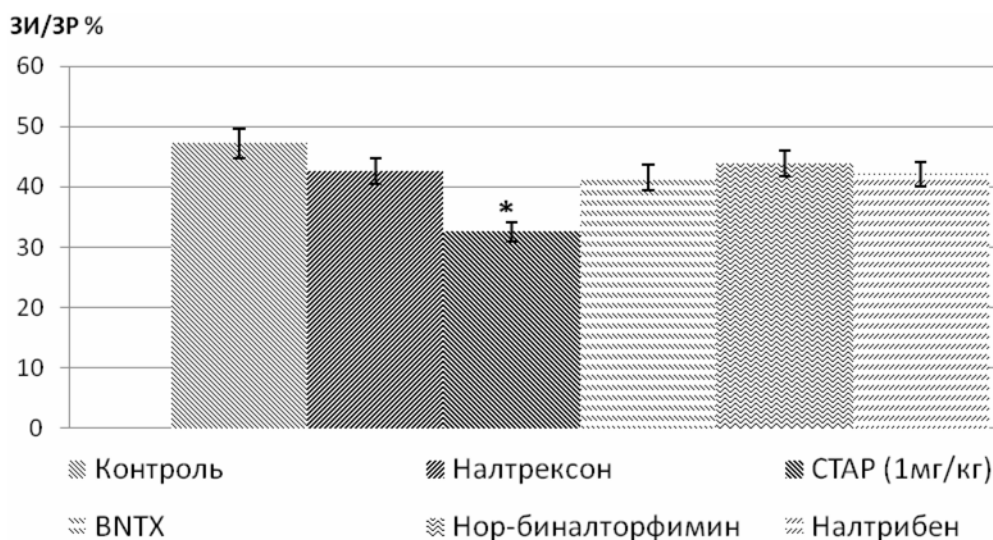


Рис. 1. Размер ЗИ/ЗР при 45-минутной коронароокклюзии и 120-минутной реперфузии у крыс (M±SEM): *p<0,05 по сравнению с контролем

ного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (BiopacSystemInc., Goleta, США). Измерение артериального давления проводили путем канюлирования правой сонной артерии с помощью датчика давления SS13L (BiopacSystemInc., Goleta, Калифорния, США), сопряженного с аппаратом для электрофизиологических исследований MP35 (BiopacSystemInc., Goleta, США) и персональным компьютером компании Intel. Данный прибор также использовался для регистрации ЭКГ. После 45 мин ишемии лигатуру снимали и восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 2 ч. Выявление зоны некроза и области риска проводили по методу J. Neckar и соавт. [8]. После реперфузии сердце удаляли из грудной клетки и промывали ретроградно через аорту физиологическим раствором. Для определения зоны риска (ЗР) лигатуру вновь затягивали и миокард окрашивали струйно через аорту 5%-м перманганатом калия. ЗР принято называть миокард, подвергнутый ишемии-реперфузии. После промывки физиологическим раствором делали срезы сердца толщиной в 1 мм перпендикулярно к продольной оси с помощью слайсера HSRA001-1 (ZivicInstruments, Pittsburgh, США). Визуализацию зоны некроза от ЗР осуществляли путем окрашивания 1%-м раствором 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида в течение 30 мин при 37 °С. В основе метода лежит способность 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида приобретать стойкую окраску при переходе из окисленного состояния в восстановленное под действием дегидрогеназ. Поскольку в погибших кардиомиоцитах отсутствовали дегидрогеназы, некротизированный миокард не окрашивался. После окончания окраски срезы помещали в 10%-й раствор формальдегида на 1 сутки. Срезы сканировали с обеих сторон сканером HP Scanjet G4050. Размер ЗР и зоны инфаркта (ЗИ) определяли компьютеризированным планиметрическим методом. Размер ЗИ вы-

ражали в процентах от размера зоны гипоперфузии (ЗР), как соотношение ЗИ/ЗР.

Все антагонисты ОР вводили внутривенно за 10 мин до реперфузии. Для блокады всего пула ОР использовали налтрексон в дозе 5 мг/кг; производство “Sigma-Aldrich” (St. Louis, США). Для блокады μ -ОР применяли СТАР (NH₂-D-Phe-c[Cys-Tyr-D-Trp-Arg-Thr-L-Pen]-Thr-NH₂), который вводили в дозе 1 мг/кг, синтезирован в “Multiple Peptide Systems” (San Diego, США). Ингибирование δ_1 -ОР осуществляли с помощью введения BNTX (7-Benzylidenenaltrexone) в дозе 0,7 мг/кг, а блокаду δ_2 -ОР – с помощью налтрибена в дозе 0,3 мг/кг, оба ингибитора были приобретены в “Tocris Bioscience” (Bristol, Великобритания). Антагонист к-ОР нор-бинаторфимин применяли в дозе 2 мг/кг, был закуплен в “Sigma-Aldrich” (St. Louis, США). В группу контроля были включены животные, которым внутривенно вводили физиологический раствор из расчета 1 мл/кг. При выборе доз препаратов мы руководствовались данными литературы [2, 6, 12].

Налтрексон, СТАР и нор-бинаторфимин растворяли в 0,9%-м NaCl. Налтрибен, BNTX растворяли в 0,1 мл DMSO, а затем в 0,9 мл 20%-го гидроксипропил- β -циклодекстрине.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов программы “STATISTICA 6.0”. Для оценки значимости различий полученных результатов использовали критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при p<0,05. Результаты всех экспериментов представлены в виде среднего арифметического (M) ± стандартной ошибки среднего (SEM).

Результаты

Как показано на рисунке 1, в контрольной группе соотношение ЗИ/ЗР составило 47%. После внутривенного введения блокатора всего пула ОР налтрексона не было

выявлено статистически значимого изменения соотношения ЗИ/ЗР по отношению к контролю. Стоит отметить, что налтрексон имеет различную степень сродства по отношению к отдельным типам ОР. В связи с этим дальнейшие наши исследования были направлены на изучение блокаторов каждого типа ОР по отдельности. При использовании ингибитора μ -ОР СТАР в дозе 1 мг/кг мы обнаружили достоверное уменьшение индекса ЗИ/ЗР на 15% по сравнению с контрольной группой. Полученный результат стал для нас несколько неожиданным, т.к. до этого никому из исследователей не удавалось обнаружить кардиопротекторный эффект у блокаторов ОР.

При этом исследовании, проведенные в нашей лаборатории, показывают, что агонисты данных рецепторов не оказывают подобного эффекта. Следовательно, инфарктулирующий эффект СТАР в дозе 1 мг/кг, по всей видимости, является результатом взаимодействия этого пептида с неопиоидными рецепторами. В этой связи следует отметить, что пептид СТАР проявляет умеренное сродство к рецепторам соматостатина. Рецепторы соматостатина, как известно, присутствуют в сердце [4]. Представляется вполне вероятным, что инфарктулирующий эффект СТАР может быть связан с активацией рецепторов соматостатина или иных, пока неидентифицированных, рецепторов. Внутривенное введение селективного блокатора δ_2 -ОР налтрибена не оказывало достоверного эффекта на соотношение ЗИ/ЗР (рис. 1). Инъекция антагониста δ_1 -ОР BNTX также не влияла на значение ЗИ/ЗР (рис. 1). При использовании ингибитора κ -ОР мы не обнаружили статистически значимых изменений по отношению к контрольной группе. Эти данные согласуются с результатами других исследователей, которые также не смогли обнаружить изменения индекса ЗИ/ЗР при использовании антагонистов ОР во время реперфузии [3, 10].

Таким образом, полученные нами результаты указывают на то, что эндогенные агонисты ОР не участвуют в повышении функциональной устойчивости сердца к патогенному действию реперфузии.

Литература

1. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Наумова А.В., Богомаз С.А. Активация μ -опиатных рецепторов как фактор повышения устойчивости сердца к ишемическим и реперфузионным повреждениям // Рос. физиол. журн. – 1998. – Т. 84, № 11. – С. 1223–1230.
2. Guo H.T., Zhang R.H., Zhang Y. et al. Endogenous κ -opioid peptide mediates the cardioprotection induced by ischemic postconditioning // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2011. – Vol. 58, No. 2. – P. 207–215.
3. Jang Y., Xi J., Wang H., Mueller R.A. et al. Postconditioning prevents reperfusion injury by activating δ -opioid receptors // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108, No. 2. – P. 243–250.
4. Ludvigsen E., Carlsson C., Tiensuu Janson E. et al. Somatostatin receptor 1-5; expression profiles during rat development // Ups. J. Med. Sci. – 2015. – Vol. 120, No. 3. – P. 157–168.
5. Maslov L.N., Khaliulin I., Oeltgen P.R. et al. Prospects of creation of cardioprotective and antiarrhythmic drugs based on opioid receptor agonists // Med. Res. Rev. – 2016. – Vol. 36, No. 5. – P. 871–923.
6. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R. et al. Activation of peripheral δ_2 opioid receptors increases cardiac tolerance to ischemia/reperfusion injury: Involvement of protein kinase C, NO-synthase, K_{ATP} channels and the autonomic nervous system // Life Sci. – 2009. – Vol. 84, No. 19–20. – P. 657–663.
7. Murphy D.B., Murphy M.B. Opioid antagonist modulation of ischaemia-induced ventricular arrhythmias: a peripheral mechanism // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1999. – Vol. 33, No. 1. – P. 122–125.
8. Neckar J., Szarszoi O., Herget J. et al. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia // Physiol. Res. – 2003. – Vol. 52, No. 2. – P. 171–175.
9. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J.J. Ischemic preconditioning and morphine-induced cardioprotection involve the delta (δ)-opioid receptor in the intact rat heart // Mol. Cell. Cardiol. – 1997. – Vol. 29, No. 8. – P. 2187–2195.
10. Tsutsumi Y.M., Yokoyama T., Horikawa Y. et al. Reactive oxygen species trigger ischemic and pharmacological postconditioning: *in vivo* and *in vitro* characterization // Life Sci. – 2007. – Vol. 81, No. 15. – P. 1223–1227.
11. Ventura C., Bastagli L., Bernardi P. et al. Opioid receptors in rat cardiac sarcolemma: effect of phenylephrine and isoproterenol // Biochim. Biophys. Acta. – 1989. – Vol. 987, No. 1. – P. 69–74.
12. Yamada H., Nakamoto H., Suzuki Y. et al. Pharmacological profiles of a novel opioid receptor-like1 (ORL1) receptor antagonist, JTC-801 // Br. J. Pharmacol. – 2002. – Vol. 135, No. 2. – P. 323–332.

Поступила 24.12.2016

Сведения об авторе

Мухомедзянов Александр Валерьевич, научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: sasha_m91@mail.ru.

ОЦЕНКА ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА ЖИЗНЕСПОСОБНОГО МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

А.И. Стельмашенко¹, Л.В. Борисова¹, С.С. Гутор^{1,2}, И.В. Суходоло¹

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

²Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: a_n_g_e_1181095@mail.ru

EVALUATION OF ENERGY METABOLISM OF VIABLE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

A.I. Stelmashenko¹, L.V. Borisova¹, S.S. Gutor^{1,2}, I.V. Suhodolo¹

¹Siberian State Medical University, Tomsk

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

Исследование посвящено изучению жизнеспособности миокарда в качестве маркера благоприятного послеоперационного исхода у больных ишемической кардиомиопатией (ИКМП) с передневерхушечной аневризмой. В пределах проведенного исследования была сделана попытка охарактеризовать состояние "жизнеспособного" миокарда в соответствии с энергетическим обменом (ЭО) миокарда стенки левого желудочка (ЛЖ) и разной степенью его сократительной активности. Объектом исследования стал миокард больных ИКМП с передневерхушечной аневризмой. Всем пациентам была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) с целью определения кинезов стенок, а также сцинтиграфия – для оценки перфузии стенок ЛЖ. Активность ферментов основного метаболического пути миокарда выявлялась тетразолиевым методом по Lojda. Оценка ферментативной активности производилась по интенсивности окрашивания структуры миокарда с помощью программы ImageJ. В результате было выдвинуто предположение, что функциональная активность миокарда в большей степени определяет изменение сократимости миокарда по сравнению с его морфологическим состоянием. Вследствие оценки ферментативной активности была выявлена гетерогенность кардиомиоцитов (КМЦ) по активности ферментов ЭО (сукцинатдегидрогеназа – СДГ, лактатдегидрогеназа – ЛДГ, 3-гидроксибутиратдегидрогеназа – 3-ГБДГ). Таким образом, "жизнеспособным" миокардом в рамках данного исследования называется популяция КМЦ со сниженной сократительной активностью и повышенной активностью 3-ГБДГ и ЛДГ.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, предиктор послеоперационного исхода, жизнеспособный миокард, энергетический обмен миокарда, лактатдегидрогеназа, сукцинатдегидрогеназа, 3-гидроксибутиратдегидрогеназа.

This research aimed to study the myocardial viability as a marker of a favorable postoperative outcome in patients with ischemic cardiomyopathy (ICMP) with anterior apical aneurysm. An effort was made to describe the state of a 'viable' myocardium according to the energy exchange (EE) of the left ventricular (LV) myocardium and the varying degrees of its contractile activity. The object of the study was the myocardium in patients with ICMP with anterior apical aneurysm. MRI study was performed in all patients to determine the kinesis; scintigraphy was used to assess perfusion of the LV walls. The enzymes activities of the main metabolic pathway of the myocardium were detected with the tetrazolium method proposed by Lojda. The evaluation of enzymatic activities was performed based on the intensity of myocardial structure staining using ImageJ software. As a result, we proposed the hypothesis that functional activity of the myocardium largely determined changes in the myocardial contractility rather than in the morphological state. Evaluation of the enzymatic activities allowed to reveal heterogeneity of cardiomyocytes (CMC) in regard to their activities of EE enzymes (lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, and 3-hydroxybutyrate dehydrogenase). Therefore, in this study, CMC population with reduced contractile activity and with increased activity of 3-GBDG and LDH is considered viable myocardium.

Key words: ischemic cardiomyopathy, postoperative outcome predictor, viable myocardium, myocardial energy metabolism, lactate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, 3-hydroxybutyrate dehydrogenase.

Введение

ЭО клетки представляет собой комплекс сложных химических реакций, конечным продуктом которых является получение энергии в виде аденозинтрифосфата (АТФ) и других макроэнергетических соединений. Задачей ЭО в миокарде является обеспечение адекватного поступления макроэнергетических фосфатных соединений для вос-

полнения непрерывного расхода АТФ и креатинфосфата (КФ) во время сердечных сокращений, в процессе обмена ионов и, в меньшей степени, в ходе других энергозависимых процессов [7, 8]. Основными энергетическими субстратами для КМЦ служат глюкоза, жирные кислоты, кетоновые тела и аминокислоты. В норме до 95% энергии в сердце обеспечивается за счет окислительного фос-

форилирования и лишь 5% – за счет гликолиза и утилизации кетоновых тел [1]. При ишемии ключевая роль отводится активации анаэробных процессов окисления глюкозы, при которых из пирувата синтезируется молочная кислота и две молекулы АТФ, что не может обеспечить всей энергетической потребности КМЦ. В результате усиления гликолиза происходит истощение запаса гликогена и накопление пировиноградной и молочной кислот в клетках. Избыток лактата, пирувата и других органических кислот приводит к возникновению метаболического ацидоза, который становится одним из повреждающих факторов и приводит к нарушению функции КМЦ.

ИКМП – осложнение ишемической болезни сердца (ИБС), развивается в 5–35% случаев у больных ИБС. В основе этого заболевания лежит ишемия сердца, которая приводит к гибели КМЦ, замещению их соединительной тканью, что сопровождается дилатацией камер сердца [2]. Как правило, при ИКМП повреждение миокарда происходит в течение длительного времени, при этом включаются долгосрочные компенсаторные механизмы.

Оптимальным методом лечения данной группы больных является уменьшение размеров желудочка методом вентрикулопластики по В. Дору в модификации Л. Мениканти и восстановление кровоснабжения миокарда с помощью аортокоронарного шунтирования (АКШ). Однако в отдаленном послеоперационном периоде у части пациентов происходит повторное “ремоделирование” сердца и прогрессирование сердечной недостаточности, т.е. возврат гемодинамических и анатомических показателей сердца к дооперационным значениям.

Принимая во внимание большое число случаев рецидива заболевания, имеет смысл поиск предикторов неблагоприятного послеоперационного исхода на до- и интраоперационном этапах. Ранее в качестве предикторов рассматривалось одновременное наличие патоморфологической картины миокардита и некоторые показатели морфофункционального состояния миокарда. В дальнейших исследованиях в качестве прогностических предикторов выступала морфологическая оценка стенки ЛЖ с разной степенью сократимости и молекулярные показатели состояния миокарда. На современном этапе существуют основания в качестве маркера успешного восстановления сократительной функции миокарда после проведения реваскуляризации и резекции ЛЖ оценивать жизнеспособность миокарда.

Термин “жизнеспособный” миокард включает в себя такие понятия, как “гибернация” и “оглушение” [3]. По современным данным, “оглушение” и “гибернация” являются стадиями одного патологического процесса и представляют собой компенсаторно-приспособительную реакцию миокарда, обусловленную острой или длительной гипоперфузией соответственно.

Исследование “жизнеспособного” миокарда продолжается долгое время, но до сих пор не выяснен механизм развития данного состояния, однако ясно одно – чем больше доля жизнеспособных КМЦ, тем более успешным будет восстановление сократительной способности миокарда ЛЖ у больных ИКМП.

Материал и методы

Объектом исследования стал миокард 21 больного ИКМП мужского пола (средний возраст пациентов составил $59 \pm 6,4$ лет) с передневерхушечной аневризмой, которые находились на стационарном лечении в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии (Томск) в период 2012–2016 гг. Всем пациентам была проведена пластика ЛЖ по В. Дору в модификации Л. Мениканти с АКШ. Во время операции на этапе аневризмэктомии были взяты биопсии миокарда в средних отделах ЛЖ передней, задней, боковой стенок и МЖП со стороны ЛЖ с сопоставлением зоны взятия материала с ее сократимостью (участки нормо-, гипо-, а-, дискинеза). С целью определения кинезов стенок всем пациентам проводилась МРТ. У всех пациентов получено информированное согласие; данное исследование одобрено этическими комитетами ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и НИИ кардиологии (Томск). Приготовление гистологических препаратов осуществлялось стандартным способом: биоптаты фиксировались в 10%-м формалине в течение 24 ч, промывались в проточной воде и обезживались в изопропиловом спирте IsoPrep (БиоВитрум, Санкт-Петербург), далее образцы заливались в гомогенизованную парафиновую среду для заливки HISTOMIX (БиоВитрум, Санкт-Петербург). Парафиновые срезы толщиной 5 мкм были получены при помощи полуавтоматического микротомы МЗП-01 “Техном”, окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологические препараты изучали в проходящем свете на микроскопе Axioskop 40 фирмы Carl Zeiss (Германия). Для проведения гистохимических реакций использовали свежемороженные в жидком азоте биоптаты. Срезы толщиной 10 мкм получали в криостате при температуре -18°C . Ферментативную активность СДГ, ЛДГ, 3-ГБДГ выявляли тетразолиевым методом по Lojda. Активность ферментов оценивали по интенсивности окрашивания структуры с помощью программы ImageJ (NIH, USA). Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 17 (SPSS Inc, USA).

Результаты

По результатам гистохимического исследования активности ферментов на свежемороженных срезах миокарда ЛЖ отмечалась неоднородность в окрашивании КМЦ. В КМЦ гранулы диформазана имели различные размеры (от пылевидных до крупных) и располагались в основном вдоль миофибрилл, реже – диффузно, в некоторых КМЦ подчеркивалась поперечная исчерченность. В ядрах и вставочных дисках активность не выявлялась.

При помощи кластерного анализа все КМЦ были разделены на группы сравнения по активности фермента. Результат кластерного анализа представлен в таблице 1.

По результатам оценки локальной сократимости миокарда ЛЖ посредством МРТ были сформированы 3 группы сравнения: группа 1 – миокард из зон нормокинеза (19 биоптатов), группа 2 – миокарда из зон гипокинеза (18 биоптатов) и группа 3 – акинетичные зоны (27 биоптатов).

При сравнении процентного содержания КМЦ с различной активностью ферментов (СДГ, 3-ГБДГ, ЛДГ) в разных зонах кинеза (нормо-, гипо-, а-) были получены следующие статистически достоверные результаты: в зоне гипокинеза снижается по сравнению с нормокинезом содержание КМЦ с низкой активностью ЛДГ, а количество КМЦ со средней активностью ЛДГ повышается; в зонах акинеза происходит снижение фракции КМЦ с низкой активностью 3-ГБДГ по сравнению с нормокинезом и увеличение в гипокинезе и акинезе количества КМЦ с высокой активностью данного фермента; в зонах гипокинеза происходит статистически достоверное снижение количества КМЦ с высокой активностью СДГ по сравнению с нормокинезом и снижение этой же фракции КМЦ в акинезе по сравнению с гипокинезом. Данные по количеству КМЦ с разной степенью активности ферментов в разных зонах кинеза приведены в таблице 2.

Таблица 1

Диапазоны оптической плотности для групп кардиомиоцитов с различной активностью ферментов

Показатели	СДГ	ЛДГ	3-ГБДГ
Низкая активность	0,00–0,19	0,00–0,15	0,00–0,21
Средняя активность	0,20–0,41	Выше 0,16	0,22–0,41
Высокая активность	Выше 0,42	–	Выше 0,42

Обсуждение

В литературе имеются данные, согласно которым нарушения локальной сократимости обусловлены качественными морфологическими изменениями данного участка [2, 4, 5]. По данным С.С. Гутора (2015), степень нарушения локальной сократимости зависит от удельного объема стромы, удельного объема паренхимы и удельного объема внутриклеточного отека [4]. Снижение удельного объема паренхимы и увеличение удельного объема стромального компонента в миокарде приводит к ухудшению его сократительной способности [6]. В результате проведенного исследования не было найдено статистически достоверных корреляционных связей степени нарушения локальной сократимости с морфометрическими показателями миокарда, однако было выдвинуто предположение, что нарушение сократимости обусловлено не только соотношением стромального и паренхиматозного компонента, но и функциональным состоянием самих КМЦ. Показанные в работе С.С. Гутора зависимости между структурными компонентами миокарда и его функциональным состоянием относятся к категории “слабых”, что вместе с данными, полученными в настоящем исследовании, позволяет предположить, что состояние ЭО КМЦ оказывает большее влияние на нарушение локальной сократимости.

В результате анализа внутриклеточной активности ферментов основных метаболических путей было выяснено, что популяция КМЦ по активности ферментов ЭО является гетерогенной. Было выделено три пула клеток с

Таблица 2

Доли КМЦ с различной степенью активности ферментов ЭО в зонах с разной степенью нарушения локальной сократимости

Ферменты		Кинезы			Сравнение	
		Группа 1(нормокинез)	Группа 2(гипокинез)	Группа 3(акинез)	Значение критерия	Уровень значимости
ГБДГ	Низкая активность	1,000 (0,995–1,000)	0,1403±0,124	0,570±0,326	U ₁₂ =8,000 U ₁₃ =18,000 U ₂₃ =46,000	p ₁₂ =0,062 p ₁₃ =0,047* p ₂₃ =0,823
	Средняя активность	0,000 (0,000–0,005)	0,2953±0,197	0,407±0,334	U ₁₂ =14,000 U ₁₃ =24,500 U ₂₃ =41,500	p ₁₂ =0,314 p ₁₃ =0,148 p ₂₃ =0,575
	Высокая активность		0,5153±0,370	0,010 (0,000–0,030)	U ₁₂ =3,500 U ₁₃ =17,500 U ₂₃ =27,500	p ₁₂ =0,003* p ₁₃ =0,009* p ₂₃ =0,104
СДГ	Низкая активность	0,683±0,278	0,615±0,286	0,570±0,396	U ₁₂ =26,000 U ₁₃ =33,000 U ₂₃ =35,000	p ₁₂ =0,336 p ₁₃ =0,209 p ₂₃ =0,457
	Средняя активность	0,2603±0,225	0,300±0,172	0,410±0,375	U ₁₂ =35,500 U ₁₃ =48,500 U ₂₃ =39,500	p ₁₂ =0,962 p ₁₃ =0,939 p ₂₃ =0,709
	Высокая активность	0,0573±0,073	0,015 (0,050–0,237)	0,000 (0,000–0,000)	U ₁₂ =24,000 U ₁₃ =10,000 U ₂₃ =15,000	p ₁₂ =0,246 p ₁₃ =0,001* p ₂₃ =0,006*
ЛДГ	Низкая активность	1,000 (0,955–1,000)	0,640±0,180	0,965 (0,430–0,990)	U ₁₂ =7,000 U ₁₃ =29,000 U ₂₃ =19,500	p ₁₂ =0,014* p ₁₃ =0,786 p ₂₃ =0,110
	Средняя активность	0,000 (0,000–0,045)	0,360±0,180	0,035 (0,010–0,570)	U ₁₂ =7,000 U ₁₃ =29,000 U ₂₃ =19,500	p ₁₂ =0,014* p ₁₃ =0,786 p ₂₃ =0,110

Примечание: * – статистически значимые различия при p<0,05.

различной степени активности ферментов (СДГ, ЛДГ, 3-ГБДГ): низкой, средней и высокой. В зонах со сниженной сократимостью было выявлено уменьшение количества КМЦ с высокой активностью СДГ, но сохранение постоянного пула со средней активностью фермента указывает на резервацию кислородзависимых процессов окисления в миокарде с различной степенью нарушения локальной сократимости; повышенная активность ЛДГ и 3-ГБДГ свидетельствует о переходе миокарда преимущественно на окисление глюкозы, так как для получения одинакового количества энергии при окислении глюкозы требуется меньше кислорода, чем при окислении жирных кислот. Увеличение количества КМЦ в гипокинетиче-ских участках с высокой активностью 3-ГБДГ также говорит и о высокой утилизации кетоновых тел кардиомиоцитами. Получение энергии при метаболизме данных веществ не требует энергозатрат, поэтому является подходящим, в отличие от окисления глюкозы и жирных кислот, способом восполнения запасов энергии в виде восстановленных эквивалентов НАД⁺. Количество АТФ, полученное при метаболизме лактата (18 АТФ) и кетоновых тел (26 АТФ), достаточно для поддержания жизнеобеспечения клетки. В концепции “гибернарованного” миокарда угнетение сократительной функции рассматривается не как следствие энергодефицита, а как адаптивная реакция КМЦ на снижение перфузии с целью сохранения жизнеспособности, которая позволяет избежать дефицита энергии. Таким образом, можно предположить, что клетки в зонах гипокинеза с повышенной активностью 3-ГБДГ и ЛДГ представляют собой “гибернарованные” КМЦ.

Заключение

В условиях длительной ишемии для поддержания жизнедеятельности миокарда КМЦ вынуждены переключаться на окисление лактата и кетоновых тел. Такой переход обусловлен изменением активности ферментов основных метаболических путей миокарда, снижение КМЦ с высокой активностью СДГ и, наоборот, повышение КМЦ с высокой активностью ЛДГ и 3-ГБДГ в зонах гипокинеза указывает на возможность того, что эта популяция КМЦ представляет собой “жизнеспособный миокард”.

Литература

1. Олейников Д.А., Яшин А.В. Энергетический обмен миокарда в норме и при патологии [Электронный ресурс] // РВЖ. МДЖ. – 2015. – № 5. – С. 38–41. – URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/energeticheskiy-obmen-miokarda-v-norme-i-pri-patologii#> (дата обращения 19.11.2016).
2. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия. Классификация, диагностика, хирургическое лечение. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2009. – 352 с.
3. Сайфулина Г.Б. Оценка жизнеспособности миокарда при ишемической болезни сердца, осложненной выраженной дисфункцией левого желудочка // Казан. мед. журн. – 2012. – Т. 93, № 5. – С. 806–810.
4. Гутор С.С. Прогностическая значимость морфологических и молекулярных показателей состояния миокарда для исхода хирургического лечения больных ишемической кардиомиопатией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2015. – 131 с.
5. Фундаментальные аспекты лечения сердечной недостаточности в кардиохирургии / под ред. В.М. Шипулина, Р.С. Карпова. – Томск: STT, 2009. – 262 с.
6. Роговская Ю.В. Морфология нарушения локальной сократимости миокарда в случаях тяжелой левожелудочковой дисфункции // Бюл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 4. – С. 50–53.
7. Stanley W.C. Metabolic link between ischemia and cardiac dysfunction // Heart Metab. – 2005. – No. 27. – P. 30–33.
8. Ussher J.R., Lopaschuk G.D. Clinical implications of energetic problems in cardiovascular disease // Heart Metab. – 2006. – No. 32. – P. 9–17.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Стельмашенко Ангелина Игоревна, студентка 4-го курса медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, специальность “медицинская биохимия”.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

E-mail: a_n_g_e_1181095@mail.ru.

Борисова Людмила Викторовна, студентка 6-го курса медико-биологического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, специальность “медицинская биохимия”.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

E-mail: lucibor@yandex.ru.

Гутор Сергей Сергеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4; 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ssgutor@gmail.com.

Суходоло Ирина Владимировна, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой морфологии и общей патологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

E-mail: suhodolo@sibmail.com.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО МЕСТНОГО ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ВАНКОМИЦИН-СОДЕРЖАЩЕГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ОКИСЛЕННОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.Р. Таркова¹, А.М. Чернявский¹, С.В. Морозов², И.А. Григорьев², Н.И. Ткачева², В.И. Родионов²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение "Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук
E-mail: artarkova@mail.ru

EFFICACY EVALUATION OF NEW LOCAL HEMOSTATIC VANCOMYCIN-CONTAINING AGENT BASED ON OXIDIZED CELLULOSE IN AN EXPERIMENT

A.R. Tarkova¹, A.M. Chernyavskiy¹, S.V. Morozov², I.A. Grigor'ev², N.I. Tkacheva², V.I. Rodionov²

¹Siberian Biomedical Research Center n.a. E.N. Meshalkin, Novosibirsk

²N.N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

В статье опубликованы первые результаты экспериментального исследования эффективности действия нового местного гемостатического ванкомицин-содержащего средства на основе окисленной целлюлозы в качестве кровоостанавливающего средства для профилактики осложнений срединной стернотомии. Установлено, что использование нового гемостатического средства позволяет снизить объем интраоперационной кровопотери у лабораторных животных (мини-свиньи) в сравнении с костным воском, не вызывает клинических и гистологических признаков воспаления, а также не ингибирует регенерацию костной ткани через 3 недели после операции.

Ключевые слова: окисленная целлюлоза, кровотечение, медиастинит, местные гемостатические средства.

In the paper we presented the first results of an experimental study of the efficacy of a new topical hemostatic vancomycin-containing agent based on oxidized cellulose as a hemostatic agent for preventing median sternotomy complications. The study showed that the use of the new hemostatic agent lowered the intraoperative blood loss in laboratory animals (mini-pigs) in comparison with bone wax; it did not cause clinical and histological signs of inflammation; and it did not inhibit bone regeneration for three weeks after surgery.

Key words: oxidized cellulose, bleeding, mediastinitis, local hemostatic agent.

Введение

Диффузное интраоперационное кровотечение и внутрибольничная инфекция в послеоперационном периоде – одна из самых актуальных проблем в хирургии [7]. Быстрая остановка кровотечения приводит к сокращению времени проведения операции, улучшению ее результатов, снижению риска возникновения осложнений и значительному уменьшению расходов [15]. Существующие на сегодняшний день методы борьбы с кровотечением имеют ряд существенных недостатков: избыточная диатермоэлектрокоагуляция приводит к ожогу тканей [14], системное переливание компонентов крови может сопровождаться инфекционными и иммунными осложнениями [10], а местные кровоостанавливающие средства не в полном объеме удовлетворяют требованиям хирургов [4]. Наряду с проблемой остановки диффузных кровотечений не менее остро стоит проблема профилактики внутрибольничных инфекций. Увеличение числа гнойных осложнений в послеоперационном периоде у больных после плановых хирургических вмешательств, снижение эффективности традиционно используемых антибактериальных препаратов свидетельствуют о нерешенности

многих ключевых вопросов гнойной инфекции [1]. Перспективное решение проблемы диффузных кровотечений и присоединения внутрибольничной инфекции в послеоперационном периоде состоит в разработке универсальных средств, применяемых во время операции и обладающих кровоостанавливающими и антибактериальными свойствами.

Цель: разработать и дать экспериментальную оценку эффективности нового ванкомицин-содержащего гемостатического средства местного действия на основе окисленной целлюлозы (ОЦ-В).

Задачи:

- Провести сравнительную оценку гемостатической активности ОЦ-В и костного воска для остановки кровотечения из губчатого костного вещества на моделях лабораторных животных.
- Оценить в условиях *in vivo* частоту возникновения инфекционных осложнений при использовании костного воска и ОЦ-В при выполнении срединной стернотомии.
- Оценить регенерацию костной ткани после остеосинтеза грудины при использовании костного воска и ОЦ-В при выполнении срединной стернотомии.

Материал и методы

Уход за экспериментальными животными и их содержание в условиях вивария были стандартными и соответствовали требованиям приказов “Санитарные правила по устройству, оборудованию и содержанию вивариев” №1045–73 от 06.04.1973, а также №1179 от 10.10.1983 МЗ СССР, №267 от 19.06.2003 МЗ РФ, “Правилам по обращению, содержанию, обезболиванию и умерщвлению экспериментальных животных”, утвержденным МЗ СССР (1977) и МЗ РСФСР (1977), принципам Европейской конвенции (Страсбург, 1986) и Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации о гуманном обращении с животными (1996). В ФГБУ “Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России совместно с Новосибирским институтом органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН разработано ноу-хау – способ получения композиции (ОЦ-В) из окисленной целлюлозы и антибиотика ванкомицина (соотношение гемостатик/антибиотик – 3:1). Получение гемостатического порошка на основе ОЦ-В без антибиотика описано в патенте [2]. Эксперименты по сравнению гемостатической активности материалов (ОЦ-В и костного воска) проводили на 20 лабораторных животных (мини-свиньи) обоего пола массой 43 ± 10 кг. Животные были разделены на 2 группы ($n=10$): 1-я группа “ВОСК” – группа с применением костного воска (Ethicon, Johnson & Johnson, Somerville, NJ), 2-я группа “ОЦ-В” – группа с применением ОЦ-В. Оценивали: объем кровопотери из грудины (мл), клинические признаки воспаления, воспалительную инфильтрацию (слабая, выраженная), степень формирования костных балочек (слабая, умеренная, выраженная), количество фибробластов и сосудов в межбалочном пространстве (малое, умеренное, большое). После выполнения срединной стернотомии вводился гепарин для моделирования условий искусственного кровообращения (ИК); активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) – более 500 с, затем выполнялось нанесение гемостатического материала на губчатое вещество грудины в зависимости от группы. По прошествии 60 мин оценивался объем интраоперационной кровопотери. После нормализации АЧТВ выполнялось ушивание операционной раны. Через 3 недели животных выводили из эксперимента и производили забор грудины для гистологического исследования: первым этапом выполняли фиксацию материала грудины с помощью 10%-го раствора формалина; далее полученный материал был декальцинирован. Срезы из парафиновых блоков были окрашены гематоксилин-эозином. Анализ гистологических процессов проводили на микроскопе “Axioscop 40” с фотокамерой “AxioCam MRc5” (“Carl Zeiss”, Германия). Все статистические расчеты проводились в программе RStudio (version 0.99.879 – © 2009–2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team, 2015). Перед началом анализа была рассчитана описательная статистика: графический анализ распределения данных, исследование законов распределения данных, расчет основных статистических характеристик – среднего значения,

стандартного отклонения, стандартной ошибки, медианы, первого и третьего квартилей, минимального и максимального значений; был проведен разведочный анализ данных с проверкой исследуемых данных на наличие выпадающих значений. Эмпирические распределения данных были проверены на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро–Уилка, Андерсона–Дарлинга, Крамера-фон Мизеса, Лиллиефорса и Шапиро–Франция.

Результаты и обсуждение

При анализе объема интраоперационной кровопотери установлено, что медиана объема кровопотери в группе “ОЦ-В” составила 6,95 (1,57; 8,1) мл, в группе “ВОСК” – 12,79 (12,36; 13,68) мл ($p < 0,001$). Клинических признаков воспаления не обнаружено, но при гистологическом исследовании установлено, что выраженная воспалительная инфильтрация чаще встречалась в группе “ВОСК”, чем в группе “ОЦ-В” ($p = 0,02$).

При оценке регенерации костной ткани установлено, что в группе “ОЦ-В” в большинстве случаев обнаружена выраженная степень формирования костных балочек, а в группе “ВОСК” – слабая и умеренная, но статистически значимой разницы между группами нет ($p = 0,068$). По количеству фибробластов и сосудов в межбалочном пространстве статистически значимой разницы нет ($p = 0,395$ и $p = 0,554$ соответственно).

Данное исследование является первым шагом на пути создания новых отечественных полифункциональных препаратов для хирургии, которые, помимо выраженного гемостатического действия, оказывают антибактериальный эффект. Подобные работы активно ведутся за рубежом. Так, A. Deng et al. разработали композицию из ОЦ-В и антибиотика гентамицина [6]. P. Lochman et al. описали опыт успешного применения полифункционального гемостатика на основе ОЦ-В и антибиотика гентамицина [12]. Несмотря на все положительные эффекты вышеуказанных препаратов, недостатком этих медицинских изделий является использование в качестве антимикробного агента антибиотика гентамицина, который обладает потенциальной нефротоксичностью, ототоксичностью и может вызывать нервно-мышечную блокаду. Также данный антибиотик не эффективен против метициллин-резистентного стафилококка (MRSA) – частых возбудителей внутрибольничных инфекций. В работе [3] для профилактики медиастинита при кардиохирургических вмешательствах использовали пасту, состоящую из антибиотика ванкомицина и физиологического раствора. Показано, что интраоперационное нанесение ванкомициновой пасты на губчатое вещество грудины снижает частоту возникновения медиастинита с 2–5% до 0,5%. Успешный опыт применения ванкомицина для профилактики стерильной инфекции описывают H.L. Lazar et al. [11]. В исследовании были включены 3265 пациентов, которым для доступа к сердцу выполняли срединную стернотомию: 1-й группе на губчатое вещество грудины наносили ванкомицин, а 2-й группе – нет. Результаты исследования были следующими: частота встречаемости поверхностной и глубокой стерильной инфекции в груп-

пе с ванкомицином была меньше, чем в группе без ванкомицина (0% против 1,6%, $p < 0,0001$; 0% против 0,7%; $p = 0,005$ соответственно). Также при использовании ванкомицина отмечается значительное уменьшение частоты встречаемости стерильной инфекции у пациентов с сахарным диабетом (0% против 3,3%; $p = 0,0004$). М. Kanko et al. использовали “сэндвич”-методику: на гемостатическую марлю на основе ОЦ-В наносили антибиотик ванкомицин и накрывали вторым слоем марли. Данное средство показало выраженный гемостатический эффект и одновременно являлось методом профилактики инфекционных осложнений при выполнении боковой торакотомии для доступа к сердцу [9]. Успешное местное применение ванкомицина для уменьшения послеоперационных инфекционных осложнений также было описано в группах пациентов, подвергшихся другим хирургическим вмешательствам: хирургия позвоночника [5], нейрохирургия с выполнением краниопластики [13], стоматология и ортопедия [8] и др. Анализ литературных данных по этому вопросу и проведенные пилотные исследования свидетельствуют об актуальности проведения разработок в данном направлении.

Выводы

1. В условиях гепаринизации (АСТ=1500) применение материала “ОЦ-В” позволило снизить объем кровопотери из губчатого вещества грудины лабораторного животного в сравнении с костным воском.
2. Использование материала “ОЦ-В” для остановки кровотечения из губчатого вещества грудины не вызывает гистологических и клинических признаков воспаления.
3. При гистологическом исследовании грудины обнаружено, что применение материала “ОЦ-В” на грудине в качестве гемостатического агента не ухудшает регенерацию костной ткани.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-34-00895.

Литература

1. Блатун Л.А. Некоторые аспекты госпитальной инфекции // Врач. – 1998. – № 1. – С. 3–5.
2. Пат. №2563279 РФ. Способ получения гемостатического средства на основе окисленной целлюлозы с использованием микроволнового воздействия (варианты) / И.А. Григорьев, С.В. Морозов, Н.И. Ткачева, Н.А. Панкрушина, А.М. Чернявский, А.Р. Таркова. – Опубл. 20.09.2015.
3. Arruda M.V.F.D., Braille D.M., Joaquim M.R. et al. The use of the vancomycin paste for sternal hemostasis and mediastinitis prophylaxis // Revista Brasileira de Cirurgia Cardiovascular. – 2008. – Vol. 23, No. 1. – P. 35–39.
4. Beierlein W., Scheule A.M., Dietrich W., Ziemer G. Forty years of clinical aprotinin use: a review of 124n hypersensitivity reactions // Ann. Thorac. Surg. – 2005. – Vol. 79. – P. 741–748.
5. Chiang H.Y., Herwaldt L., Schweizer M. Effectiveness of local vancomycin powder to decrease surgical site infections: a meta-analysis // Spine J. – 2014. – Vol. 14. – P. 397–407.
6. Deng A., Yang X. Study on determination of gentamycin by enhanced chemiluminescent immunoassay // Journal of west

china university of medical sciences. – 1993. – Vol. 24, No. 1. – P. 101–103.

7. Eklund A.M., Lyytikäinen O., Klemets P. Mediastinitis after more than 10,000 cardiac surgical procedures // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 82. – P. 1784–1789.
8. Ikeda H., Kurisu K., Kihira K. Vancomycin ointment for MRSA infection at a cranioplasty site // Ann. Pharmacother. – 2004. – Vol. 38(1). – P. 70–72.
9. Kanko M., Liman T., Topcu S.A. Low-Cost and Simple Method to Stop Intraoperative Leakage-Type Bleeding: Use of the Vancomycin–Oxidized Regenerated Cellulose (ORC) Sandwich // J. Investigat. Surg. – 2006. – Vol. 19, No. 5. – P. 323–327.
10. Lafeuillade B. Residual risk and retrospective analysis of transfusion transmitted bacterial infection reported by the French National Hemovigilance Network from 2000 to 2008 // Transfusion. – 2015. – Vol. 55, No. 3. – P. 636–646.
11. Lazar H.L. Topical vancomycin in combination with perioperative antibiotics and tight glycemic control helps to eliminate sternal wound infections // J. Thorac. Cardiovasc. Surgery. – 2014. – Vol. 148, No. 3. – P. 1035–1040.
12. Lochman P. Nanofiber micro-dispersed oxidized cellulose as a carrier for topical antimicrobials: first experience // Surg. infections. – 2010. – Vol. 11, No. 1. – P. 29–32.
13. Molinari R.W., Khera O.A., Molinari W.J. 3rd. Prophylactic intraoperative powdered vancomycin and postoperative deep spinal wound infection: 1,512 consecutive surgical cases over a 6-year period // Eur. Spine J. – 2012. – Vol. 21. – P. 476–482.
14. Murphy J.J., Glantz W., Schoenberg H.W. The healing of renal wounds. III. A comparison of electrocoagulation and suture ligation for hemostasis in partial nephrectomy // J. Urol. – 1961. – Vol. 85. – P. 882–883.
15. Orlov D., McCluskey S.A., Selby R., Yip P. Platelet dysfunction as measured by a point-of-care monitor is an independent predictor of high blood loss in cardiac surgery // Anesth. Analg. – 2014. – Vol. 118, No. 2. – P. 257–263.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Таркова Александра Романовна, врач сердечно-сосудистый хирург, аспирант Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ “Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
E-mail: artarkova@mail.ru.

Чернявский Александр Михайлович, докт. мед. наук, профессор, руководитель Центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий федерального государственного бюджетного учреждения “Сибирский федеральный биомедицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина” МЗ РФ.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.
E-mail: amchern@mail.ru.

Морозов Сергей Владимирович, канд. хим. наук, ведущий лабораторией экологических исследований и хроматографического анализа Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 9.
E-mail: morozov@nioch.nsc.ru.

Григорьев Игорь Алексеевич, докт. хим. наук, профессор, заведующий лабораторией азотистых соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 9.
E-mail: grig@nioch.nsc.ru.

Ткачева Наталья Ивановна, канд. хим. наук, старший научный сотрудник лаборатории экологических исследований и хроматографического анализа Феде-

рального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 9.

Родионов Владимир Иванович, канд. хим. наук, руководитель подразделения Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Акад. Лаврентьева, 9.
E-mail: virod@nioch.nsc.ru

УДК 615.461-77:577.11:621.31

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ПРОТИВОСПАЕЧНЫХ МЕМБРАН ПРИ ОКОЛОСЕРДЕЧНОЙ ИМПЛАНТАЦИИ

Д.К. Шишкова, Ю.А. Кудрявцева, М.В. Насонова, Ю.И. Ходыревская, Н.Н. Бурков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово
E-mail: shishkovadk@gmail.com

BIOCOMPATIBILITY TESTING OF NATURAL AND SYNTHETIC PERICARDIAL ADHESION BARRIERS

D.K. Shishkova, Yu.A. Kudryavtseva, M. V. Nasonova, Yu.I. Khodyrevskaya, N.N. Burkov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Проведен сравнительный анализ мембран на основе (поли(3-гидроксibuтират-ко-3-гидроксивалерата) с поли(лактид-ко-гликолидом), изготовленных методом электроспиннинга, и коллагеновых мембран (КолГАРА) при имплантации на переднюю поверхность сердца крыс (Wistar). При исследовании физико-механических свойств было показано, что прочность коллагеновых мембран превышает таковую у мембран из искусственных полимеров, которые, в свою очередь, обладают большей способностью к деформациям. В течение всего периода наблюдения не было выявлено различий в сывороточных концентрациях провоспалительных цитокинов у животных, которым имплантировали полимерные либо коллагеновые мембраны, в сравнении с ложнооперированными животными. Мембраны из природных и искусственных полимеров не вызывали какой-либо системной специфической воспалительной реакции, что свидетельствует об их высокой биосовместимости.

Ключевые слова: биодegradируемые полимеры, мембраны, КолГАРА, поли(3-гидроксibuтират-ко-3-гидроксивалерат), поли(лактид-ко-гликолид), электроспиннинг.

Here we performed a physico-mechanical and biocompatibility testing of pericardial adhesion barriers prepared from either blend of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate) with poly(lactide-co-glycolide) or collagen. Collagen adhesion barriers had higher durability while synthetic barriers were more prone to deformation. No significant differences in serum levels of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, and MCP-1) were found between rats with either collagen or synthetic adhesion barriers implanted to anterior pericardium compared to mock-treated rats. We conclude that both natural and synthetic pericardial adhesion barriers do not cause any systemic inflammation and have high biocompatibility.

Key words: adhesion barriers, collagen, poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate), poly(lactide-co-glycolide), electrospinning.

Введение

В сердечной хирургии, в частности, при коррекции сложных врожденных пороков сердца, проводятся многоэтапные хирургические вмешательства, при этом важную роль играет профилактика образования послеоперационных спаек. Применение биodeградируемых противоспаечных мембран может позволить предотвратить спаечный процесс, являющийся причиной массивного кровотечения, которое удлиняет время повторной операции, а также увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность. Мы предположили, что биodeградируемые противоспаечные мембраны из поли(3-гидроксibuтират-ко-3-гидроксивалерата) (PHBV) с поли(лактид-ко-гликолидом) (PLGA) в соотношении 70:30 с включением дексаметазона (ДМ) при имплантации будут способствовать равномерному выделению данного препарата в окружающие ткани, что позволит снизить воспалительную реакцию и уменьшить риск образования спаек.

Цель работы: оценить реакцию организма на ортотопическую имплантацию противоспаечных мембран.

Материал и методы

Для изготовления мембран использовали PHBV с молекулярной массой 330 кДа (Институт биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН, Пущино) и PLGA (Лаборатория биополимеров и биотехнологии химического факультета Томского государственного университета) в соотношении лактида к гликолиду 60:40. В качестве группы сравнения была взята рассасывающаяся противоспаечная коллагеновая мембрана КолГАРА (Синтаколл ГмбХ, Германия), в состав которой входит ренатурированный лошадиный коллаген. Были описаны клинические случаи использования КолГАРА при операциях на органах брюшной полости и малого таза [1–3], но не встречались источники литературы, в которых описывались бы случаи использования данного материала в хирургии сердца. Мембраны изготавливали на установке для электроспиннинга Nanon-01A (MECC Inc., Япония) при напряжении 21 кВ и скорости подачи раствора 0,4 мл/ч. Экспериментальные образцы противоспаечных мембран были представлены следующими группами: PHBV+PLGA, PHBV+PLGA+ДМ (концентрация ДМ составила 0,5 мг/мл), КолГАРА. Для включения ДМ во внутреннюю часть волокна использовали коаксиальную насадку.

Непосредственно перед имплантацией лабораторным животным образцы стерилизовали этиленоксидом при комнатной температуре. Все манипуляции проводили, соблюдая принципы гуманного обращения с животными, регламентированные требованиями Европейской конвенции (Страсбург, 1986).

Образцы мембран (n=28) размером 0,7x0,7 см имплантировали крысам-самцам линии Wistar весом 300–350 г (одна мембрана на крысу). После введения в ингаляционный наркоз изофлураном ("E-Z Anesthesia", E-Z Systems Corporation) в условиях чистой операционной проводили доступ к сердцу посредством левосторонней торакотомии с пересечением двух ребер. После выпол-

нения перикардотомии мембраны фиксировали нитью Prolene двумя узловыми швами (у верхушки и у основания сердца) по углам экспериментальных мембран на передней поверхности сердца. После этого грудную полость послойно ушивали нитью Лавсан 3/0. В качестве контрольной группы служили ложнопериоперированные животные (группа ЛО, n=12), которым в аналогичных условиях выполнялись все манипуляции за исключением подшивания матриксов. В качестве второй контрольной группы выступили здоровые интактные животные (n=5). Вывод животных из эксперимента после оперативного вмешательства проходил на временных точках 2 недели, 1 мес. и 2 мес. (по 3 животных из каждой группы на точку). У всех животных забиралась кровь с целью последующего определения моноцитарного хемоаттрактантного белка (MCP-1) и провоспалительных цитокинов TNF- α , IL-6 и IL-1 β посредством иммуноферментного анализа. У всех животных биоптировали сердце с фиксированной на нем мембраной для макроскопического и гистологического изучения. Гистологические срезы готовили по стандартной методике, окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван Гизону.

Механические свойства мембран оценивали в условиях одноосного растяжения образцов в соответствии с ГОСТом 270-75. Испытания проводили на универсальной испытательной машине "Zwick/Roell" (Zwick GmbH & Co. KG, Germany) с использованием датчика с номинальной силой 50 Н. Скорость перемещения траверсы при испытании составляла 10 мм/мин, что соответствует естественному уровню функционирования биообъектов. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость различий определяли с помощью критерия Краскела–Уоллиса с последующим применением U-критерия Манна–Уитни и поправкой на множественные сравнения по критерию Данна в случае необходимости. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Нами были поставлены следующие задачи:

- оценить специфичность воспалительной реакции на имплантацию противоспаечных мембран;
- сравнить противоспаечный эффект мембран из природных и искусственных полимеров;
- выяснить, снижает ли инкорпорирование ДМ в мембраны из искусственных полимеров воспалительную реакцию и препятствует ли образованию спаек.

Для этого было проведено макроскопическое исследование, а в сыворотке крови крыс во всех группах на всех временных точках были измерены концентрации провоспалительных цитокинов (MCP-1, TNF- α , IL-6 и IL-1 β).

Во всех группах оперированных животных был выявлен спаечный процесс. В группе ложнопериоперированных животных спаечный процесс отмечался между грудной клеткой и шовным материалом на протяжении всего сро-

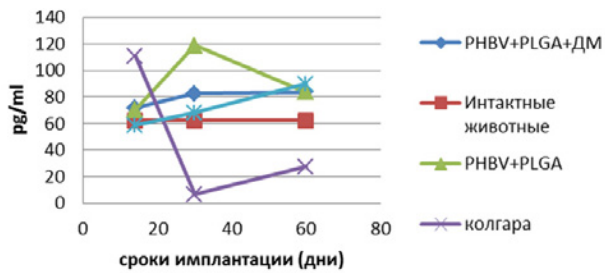


Рис. 1. Динамика MCP-1 противоспаечных мембран и групп сравнения

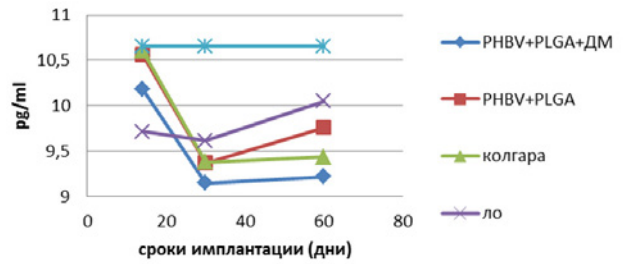


Рис. 2. Динамика TNF-α противоспаечных мембран и групп сравнения

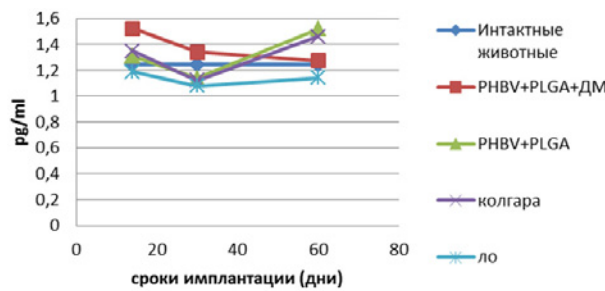


Рис. 3. Динамика IL-6 противоспаечных мембран и групп сравнения

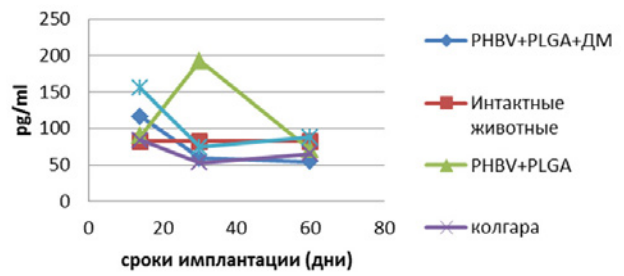


Рис. 4. Динамика IL-1β противоспаечных мембран и групп сравнения

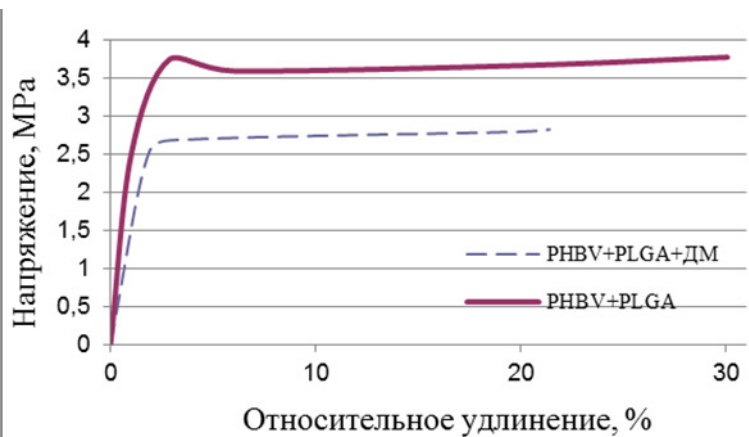
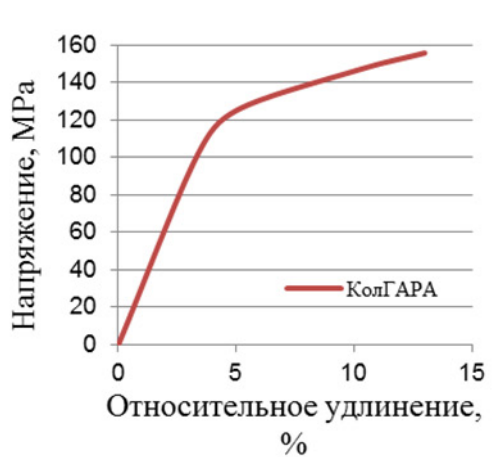


Рис. 5. Диаграмма растяжения противоспаечной коллагеновой мембраны КолГАРА и противоспаечных мембран PNBV+PLGA, PNBV+PLGA+DM

ка эксперимента. Наиболее интенсивный спаечный процесс отмечался в группе PNBV+PLGA: спустя 2 недели имплантации спайки визуализировались между внутренней стенкой грудины и нижним краем мембраны, а к 2 мес. имплантации спаечный процесс вокруг мембраны охватывал область перикарда и части легкого.

В группе PNBV+PLGA+DM спустя 2 недели после имплантации спаечный процесс был выражен слабее в сравнении с мембраной без добавления лекарственного вещества; к 1 мес. имплантации визуализировались некрупные спайки, мембрана была слегка припаяна к внутренней поверхности ребер, наблюдалась слабая дегградация.

В группе КолГАРА к 2 неделям имплантации спаечный процесс наблюдался между внутренней поверхностью грудной клетки, плевры и шовным материалом; а к 2 мес. имплантации мембрана уже не визуализировалась.

Таким образом, мы предположили, что развитие спаечного процесса было обусловлено травматизацией грудной клетки и шовным материалом, а не имплантированными противоспаечными мембранами.

Моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1) экспрессируется в основном макрофагами в ответ на широкий спектр таких цитокинов, как IL-6, TNF-α и IL-1β, но может также секретироваться и другими клет-

Таблица

Физико-механические свойства противоспаечных мембран на основе PNBV+PLGA и мембраны КолГАРА

Группа сравнения	Предел прочности, МПа	Относительное удлинение, %	Модуль Юнга, МПа	Толщина, мм
КолГАРА	155,68 (150,81–168,12)	12,99 (11,61–14,77)	1275 (874,75–1575)	0,04 (0,04–0,04)
PNBV+PLGA	3,78 (3,74–3,97)	2,86 (2,76–30,08)	200 (197–209)	0,18 (0,16–0,18)
PNBV+PLGA+ДМ	2,83 (2,67–3,03)	21,4 (19,33–25,28)	120,5 (110,275–129,25)	0,165 (0,1575–0,17)

ками и тканями, такими как фибробласты, эндотелиальные клетки или некоторые опухолевые клетки. МСР-1 привлекает клетки моноцитарно-макрофагальной системы, которые ответственны за резорбцию биодеградируемых полимеров в организме, за процессы репарации операционной раны и образование спаек. Было выявлено, что спустя 2 недели наблюдения уровень МСР-1 в сыворотке крови крыс, которым имплантировали коллагеновые мембраны, статистически значимо превышал таковые у остальных групп, однако через 1 и 2 мес. наблюдался противоположный результат (рис. 1).

При сравнении сывороточных концентраций фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и провоспалительных интерлейкинов-1 β и -6, которые являются плейотропными молекулами с центральной ролью в реакциях воспаления и апоптоза [4, 5], статистически значимых различий между группами обнаружено не было (рис. 2–4).

При изучении механических свойств противоспаечных мембран было обнаружено, что прочность экспериментальных образцов PNBV+PLGA и PNBV+PLGA+ДМ ниже прочности мембраны КолГАРА в 41,2 ($p=0,04$) и 55 ($p<0,01$) раз соответственно (таблица). Добавление дексаметазона как жидкой фазы в состав полимерного матрикса статистически незначимо снижает прочность, и в то же время повышает эластичность материала, увеличивая способность к растяжению. При этом эластичность мембраны PNBV+PLGA+ДМ статистически незначимо превышает эластичность КолГАРА в 1,6 раз.

Одной из характеристик упругих свойств является модуль Юнга, показывающий способность материала сопротивляться растяжению. С модулем Юнга линейно связан коэффициент жесткости, который является показателем конкретного отдельного образца, в то время как модуль Юнга характеризует весь материал в целом. КолГАРА обладает большим модулем упругости, достоверно превышающим аналогичный показатель мембран PNBV+PLGA и PNBV+PLGA+ДМ в 6,37 ($p=0,04$) и 10,58 ($p<0,01$) раз соответственно.

Высокий предел прочности барьера КолГАРА при малом растяжении (рис. 5) дает большую жесткость в сравнении с полимерными мембранами и, соответственно, меньшую деформационную способность по сравнению с полимерными мембранами.

При рассмотрении зависимости “напряжение–удлинение” для групп противоспаечных мембран было отмечено, что упругие свойства коллагеновой мембраны КолГАРА сохраняются до нагрузки порядка 100 МПа и относительного удлинения 3%, полимерных мембран, изготовленных методом электроспиннинга – до 2,5 МПа и 1,8% для PNBV+PLGA, 2,2 и 2,5% для PNBV+PLGA+ДМ, после

чего идут пластические деформации и дальнейший разрыв образцов.

Выводы

Не было выявлено как специфического воспалительного ответа на имплантацию противоспаечных мембран, так и различий в выраженности иммунной реакции на мембраны из природных и искусственных полимеров, что свидетельствует об их высокой биосовместимости. Кроме того, показано, что инкорпорирование дексаметазона в противоспаечные мембраны из искусственных полимеров не снижает местную воспалительную реакцию. При исследовании физико-механических свойств показано, что прочностные свойства коллагеновых мембран превышают таковые у мембран из искусственных полимеров, которые в свою очередь обладают большей способностью к деформациям.

Литература

1. Силуянов С.В., Алиев С.Р. Первый опыт применения противоспаечной коллагеновой мембраны при операциях на органах брюшной полости и малого таза // Рос. мед. журн. – 2015. – № 13. – С. 789–795.
2. Савельева И.В., Полянская И.Б., Красникова Е.Г. и др. К вопросу о профилактике спайкообразования при оперативных вмешательствах на органах малого таза // Рос. мед. журн. – 2015. – № 20. – С. 1233–1237.
3. Gorskiy V.A., Sivkov A.S., Agapov M.A. et al. The first experience of using a single-layer intra-abdominal collagen plate // Khirurgiia (Mosk). – 2015. – Vol. 5. – P. 59–61.
4. Juhász K., Buzas K., Duda E. Importance of reverse signaling of the TNF superfamily in immune regulation // Expert Rev. Clin. Immunol. – 2013. – Vol. 9(4). – P. 335–348.
5. Zelova H., Hosek J. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances // Inflammation Res. – 2013. – Vol. 62(7). – P. 641–651.

Поступила 10.01.2017

Сведения об авторах

Шшикова Дарья Кирилловна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

E-mail: shshkovadk@gmail.com.

Кудрявцева Юлия Александровна, докт. биол. наук, заведующая отделом экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

Насонова Марина Владимировна, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

Ходыревская Юлия Ивановна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

Бурков Николай Николаевич, научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.

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

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 621.039:616-057:616.1

КОМПОНЕНТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО ЗДОРОВЬЯ И ИХ ДИНАМИКА У РАБОТНИКОВ КРУПНОГО ПРОМЫШЛЕННОГО ПРЕДПРИЯТИЯ

А.В. Тонкошкурова¹, И.Н. Смирнова², В.А. Воробьев¹, Ю.В. Семенова¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение "Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства", Северск

²Филиал "Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии" Федерального государственного бюджетного учреждения "Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства", Томск

E-mail: annatonkoshkurova89@gmail.com

COMPONENTS OF THE CARDIOVASCULAR HEALTH AND THEIR DYNAMICS OF LARGE INDUSTRIAL ENTERPRISES

A.V. Tonkoshkurova¹, I.N. Smirnova², V.A. Vorobyov¹, J.V. Semenova¹

¹Federal State Budgetary Institution "Siberian Federal Scientific Clinical Center of the Federal Medical-Biological Agency", Seversk

²Tomsk Scientific Research Institute for Balneology and Physiotherapy" of Federal State Budgetary Institution "Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency", Tomsk

На основании проведенного профилактического обследования работников Сибирского химического комбината установлены низкие показатели сердечно-сосудистого здоровья, оцененного с использованием модели "идеального" сердечно-сосудистого здоровья, и высокая частота регистрации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [7, 9]. "Идеальное" сердечно-сосудистое здоровье, характеризующееся нормальными значениями всех основных компонентов, у обследованной когорты работников не выявлено. При этом оценка 10-летнего фатального риска по шкале SCORE показала наличие более оптимистичного прогноза: низкий риск (<1%) смерти от ССЗ определен у 12,3% работников. Оценка высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) и ХС-неЛВП как критериев эффективности оздоровительных мероприятий в настоящем исследовании оказалась неинформативной. Таким образом, использование модели "идеального" сердечно-сосудистого здоровья по АНА позволяет выявить нарушения, ускользающие при оценке суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Своевременное проведение оздоровительного лечения лицам групп риска, имеющим "слабое" и "среднее" сердечно-сосудистое здоровье, позволяет уменьшить частоту и степень выраженности факторов риска (ФР) ССЗ и улучшить отдаленный прогноз жизни.

Ключевые слова: сердечно-сосудистое здоровье, показатели "идеального" здоровья, факторы риска, реабилитация.

Preventive examination of the employees of the Siberian Integrated Chemical Plant showed high frequency of risk factors for cardiovascular diseases (CVD) and poor cardiovascular health estimated using the model of ideal cardiovascular health. Ideal cardiovascular health, characterized by normal values of all major components, was not found in the surveyed workers cohort. Assessment of 10-year fatal risk with the SCORE scale provided a more optimistic prediction: low risk of death from CVD (<1%) was found in 12.3% of workers. Assessment of high-sensitivity C-reactive peptide and non-HDL cholesterol as criteria for effectiveness of health-promoting measures was non-informative in the present study. Therefore, the use of the ideal cardiovascular health model according to AHA allowed to identify abnormalities lost on the evaluation of total cardiovascular risk with the SCORE scale. Timely administration of health-promoting treatments to individuals of high-risk groups who has poor and moderate cardiovascular health allows to decrease the frequency and the severity of cardiovascular risk factors and to improve long-term prognosis of life.

Key words: cardiovascular health, ideal health indicators, risk factors, rehabilitation.

Наиболее эффективной мерой по снижению сердечно-сосудистой смертности является раннее скрининговое выявление ФР, оценка суммарного кардиоваскулярного риска и его снижение за счет коррекции модифицируемых ФР [3, 5].

По данным проведенного скрининга среди персонала крупного промышленного предприятия Томской области (Сибирский химический комбинат), распространенность ФР ССЗ, несмотря на действующие меры по оптимизации периодических медицинских осмотров и диспансеризации работающего населения, по-прежнему остается высокой, в частности, частота курения составляет 35%, артериальной гипертонии – 30,5%, дислипидемии – 77% [7, 9]. Отсутствие значимой тенденции к снижению ССЗ и ФР в определенной степени обусловлено низкой эффективностью используемых инструментов рискметрии и поздним выявлением ССЗ, что особенно актуально, учитывая малосимптомное течение кардиоваскулярной патологии. Например, при использовании шкалы SCORE возникают трудности при оценке риска у лиц молодого возраста, у женщин и лиц старшей возрастной группы [3].

В связи с этим экспертами АНА была разработана новая модель сердечно-сосудистого здоровья и введено понятие “идеального сердечно-сосудистого здоровья” (ИССЗ) [12]. Эксперты ввели понятие “фактора здоровья”, которое является противоположным понятию “фактора риска”. С учетом анализа 7 основных факторов здоровья представленных данных определяется его уровень – “слабое”, “среднее” или ИССЗ.

Необходимость дополнительной оценки новых ФР ССЗ подчеркивается и в рекомендациях АСС/АНА по оценке сердечно-сосудистого риска [10]. В качестве “новых” ФР рекомендуется включение в традиционные калькуляторы риска значений вЧСРБ, скорости клубочковой фильтрации, лодыжечно-плечевого индекса и др. [1, 2]. Оценка уровня холестерина была и остается одним из ведущих методов рискметрии ССЗ. В последнее время активно дискутируется вопрос о включении в липидологическую панель новых показателей, в частности, холестерина нелВП (ХС-нелВП), имеющего, по некоторым данным, преимущества по сравнению с ХС-ЛПН [8, 12].

Цель работы: попытка анализа компонентов новой модели ИССЗ и некоторых новых ФР в организованной популяции работников крупного промышленного предприятия и возможности их коррекции с помощью оздоровительных реабилитационно-профилактических программ.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование работников Сибирского химического комбината с использованием программы кардиологического скрининга, принятой в популяционных исследованиях, а также с определением компонентов ИССЗ и некоторых новых ФР. Применяли сплошной метод, приглашение на обследование осуществляли на основании поименного списка сотрудников, предоставленного администрацией СХК. Критерии включения: подписание информированного согласия, стаж

работы на основном производстве не менее 5 лет, мужской пол, зрелый возраст (от 30 до 60 лет). Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, наличие верифицированных ССЗ и ассоциированных клинических состояний в анамнезе. Всего в исследование было включено 309 работников мужского пола радиохимического завода СХК, средний возраст – 47,4±5,2 лет; завершили программу обследования 244 человек.

Из обследованной когорты работников СХК после проведения анализа риска ССЗ была сформирована группа с высоким риском ССЗ (n=49, средний возраст – 48,3±8,4 лет), которые в дальнейшем были приглашены в клинику Томского НИИ курортологии для проведения реабилитационно-профилактических мероприятий по коррекции выявленных ФР. В лечебный комплекс включались природные и переформированные лечебные физические факторы (бальнеотерапия, грязелечение, массаж, электростимуляция), психотерапия, биологически обратная связь (БОС) и образовательные программы по обучению здоровому образу жизни.

Анализировали частоту встречаемости основных ФР: АГ, избыточной массы тела, курения, гиподинамии, дислипидемии, гипергликемии, 10-летнего риска развития ССЗ по шкале SCORE. ИССЗ определяли в соответствии с современными рекомендациями АНА [11]. Для оценки использовали комплекс из 7 показателей, включавших поведенческие ФР (курение, физическая активность – ФА, соблюдение диеты, наличие ожирения) и физиологические: уровни АД, ОХС и глюкозы в крови. Ранжирование компонентов ИССЗ в диапазонах “идеальное”, “среднее” и “слабое” выполнялось следующим образом:

1. Курение: “слабое” – курит, “среднее” – не курит >1 года, “идеальное” – никогда не курил или не курит >1 года.
2. ФА определялась на основе анализа ФА в свободное от работы время опросным методом. “Слабая” ФА фиксировалась в случае ее отсутствия (малоподвижный образ жизни); “средняя” ФА фиксировалась в случае, если респондент затрачивал на ходьбу в свободное от работы время до 149 мин в неделю; “идеальная” ФА определялась в случае наличия активных занятий физкультурой и/или ходьбой (нагрузки средней интенсивности) более 150 мин в неделю [5].
3. Уровень общего холестерина определяли на биохимическом анализаторе Cobas c 111 (Roche Diagnostics) с использованием наборов реагентов Roche Diagnostics: “слабое” – >6,2 ммоль/л, “среднее” – 5,2–6,2 ммоль/л, “идеальное” – <5,2 ммоль/л.
4. Расчет избыточной массы тела (ИМТ) производился по формуле – масса тела (кг)/рост (м)²: “слабое” – >30 кг/м², “среднее” – 25–29,9 кг/м², “идеальное” – <25 кг/м².
5. Артериальное давление оценивали в соответствии с критериями ВОЗ (1999) и Национальными рекомендациями (2004): “слабое” – >140/90 мм рт. ст., “среднее” – 120–139/80–89 мм рт. ст., “идеальное” – <120/80 мм рт. ст.
6. Глюкозу в плазме натощак определяли на автоматическом гематологическом анализаторе РТ-7600

(RAYTO, Китай): “слабое” – >7 ммоль/л, “среднее” – 5,5–6,9 ммоль/л, “идеальное” – $<5,5$ ммоль/л.

Проведенное ранжирование показателей позволило провести их балльную оценку: “слабое” – 0 баллов, “среднее” – 1 балл, “идеальное” – 2 балла, максимальное количество баллов (14) свидетельствовало о наличии ИССЗ.

Для определения концентрации С-реактивного белка (СРБ) использовали набор реагентов “С-реактивный белок-Ново” (Россия). Значения ХС-нЛВП рассчитывались по формуле: $\text{ХС-нЛВП} = \text{ХС} - \text{ХС-ЛПВП}$ (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации V пересмотр. – М., 2012 г.).

Полученные результаты обработаны с помощью статистического пакета PASW STATISTICS 18, версия 18.0.0 (30.07.2009) (SPSS Inc., USA). Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Для анализа частотного распределения использовался метод “хи-квадрат” (χ^2) Пирсона, если $\leq 20\%$ частот имели ожидаемое значение <5 и отсутствовали ожидаемые частоты <1 . При несоблюдении данных критериев использовался точный тест Фишера. Сравнение связанных частот проводили методом Макнемара. Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициента Пирсона или Спирмена в зависимости от типа распределения данных. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Данные представлены в виде $M_e (Q_1; Q_3)$.

Результаты

Анализ полученных данных выявил у всех работников основного производства СХК высокую частоту изменений основных компонентов ИССЗ (табл. 1). Обращает на себя внимание крайне высокий процент “слабых” значений ФА (81,6%), свидетельствующих о преобладании малоподвижного образа жизни у подавляющего большинства работников. Высокими остаются значения ИМТ (“средние” значения), которая выявлена у 43% и ожирение как морбидная форма у 37,45% обследованных. Нормальный уровень холестерина был зарегистрирован только у 29,5% респондентов, значения ОХС от 5,18 до 6,19 ммоль/л имели 36,5%, гиперхолестеринемия была выявлена у 34% работников. Превышение рекомендуемого АНА уровня глюкозы зарегистрировано у 64,75% работников. Повышение артериального давления выше 140/90 мм рт. ст. отмечено у 41,4% обследованных, промежуточные значения АД (120–139/80–89 мм рт. ст.) имели 41% обследованных.

Таким образом, ИССЗ не обладал ни один из обследованной когорты работников СХК, и всего 4,5% ($n=11$) имели ≥ 5 “идеальных” компонентов ИССЗ. Большинство обследованных имели “среднее” и “слабое” ИССЗ: у 43,7% ($n=106$) обследованных работников из 7 изученных компонентов ИССЗ имелось 3–4 “идеальных” компонента, у 46,9% ($n=115$) – всего 1–2 “идеальных” компонента, у 4,9% ($n=12$) не имелось ни одного “идеального” значения компонентов ИССЗ.

В то же время оценка 10-летнего фатального риска,

рассчитанного по шкале SCORE, показала наличие более оптимистичного прогноза: низкий риск ($<1\%$) смерти от ССЗ выявлен у 12,3% ($n=38$), умеренный ($>1\%$ и $<5\%$) у 76,97% ($n=237$), высокий и очень высокий (5–10% и $>10\%$) у 10,71% ($n=33$) обследованных работников СХК.

Для проведения коррекции выявленных ФР была сформирована группа из числа обследованных работников, имеющих “слабые” и “средние” значения ИССЗ ($n=49$). Проведение комплекса реабилитационно-профилактических мероприятий способствовало снижению частоты выявления гиперхолестеринемии (с 70,2 до 54%), АГ (с 49,12 до 7,14%), повышенных значений ХС-ЛНП (с 65,5 до 41,5%), гипергликемии (с 60,7 до 44,9%), $p<0,05$, таблица 2. Средние показатели САД после лечения снизились с 146 (140; 150) до 129,33 (120; 135) мм рт. ст., $p=0,003$. Уровень ОХС после курса лечения имел тенденцию к снижению с 6,27 (5,58; 6,17) до 5,89 (4,99; 6,59), $p=0,07$.

При анализе компонентов ИССЗ после курса лечения отмечалось увеличение количества пациентов с “идеальными” показателями АД, прослеживалась тенденция к увеличению количества пациентов с “идеальными” значениями ОХС. На момент начала лечения процент лиц, не имеющих ни одного “идеального” компонента здоровья, составил 8,6% ($n=4$), имеющих 1–2 “идеальных” показателя – 51,7% ($n=25$), 3–4 идеальных показателя выявлены у 36,2% ($n=17$) пациентов, и только 3,4% ($n=3$) имели ≥ 5 “идеальных” компонентов ИССЗ. После лечения отмечалась положительная динамика: только у 1 пациента все 7 изучаемых показателей были отклонены от нормы, у 44,8% ($n=22$) имелось 1–2 “идеальных” показателя, у 48,3% ($n=23$) – 3–4 “идеальных” показателя.

Также была произведена оценка новых ФР – ХС-нЛВП

Таблица 1

Частота регистрации компонентов сердечно-сосудистого здоровья у работников промышленного предприятия

Компоненты здоровья	Ранг показателя	Частота регистрации абс. (%)
Курение	“идеальный”	132 (54,2)
	“средний”	20 (8,3)
	“слабый”	92 (37,5)
ФА	“идеальный”	22 (9,2)
	“средний”	22 (9,2)
	“слабый”	200 (81,6)
Диета	“идеальный”	22 (9,2)
	“средний”	22 (9,2)
	“слабый”	200 (81,6)
ИМТ	“идеальный”	47 (19,52)
	“средний”	105 (43,02)
	“слабый”	92 (37,45)
ОХС крови	“идеальный”	71 (29,5)
	“средний”	89 (36,47)
	“слабый”	84 (34,01)
АД	“идеальный”	42 (17,52)
	“средний”	100 (41,03)
	“слабый”	102 (41,43)
Глюкоза	“идеальный”	86 (35,24)
	“средний”	117 (47,95)
	“слабый”	41 (16,8)

Таблица 2

Динамика отдельных компонентов ИССЗ после курса реабилитации

Компоненты здоровья	Ранг показателя	Частота регистрации, абс. (%)		p
		До лечения	После лечения	
ОХС крови	“идеальный”	14 (30)	22 (46)	0,093
	“средний”	23 (48)	15 (32)	0,097
	“слабый”	12 (22)	12 (22)	–
АД	“идеальный”	1 (1,72)	6 (12,06)	0,049
	“средний”	30 (62,06)	43 (87,9)	0,002
	“слабый”	18 (36,2)	0	<0,0001
Глюкоза	“идеальный”	18 (36,73)	24 (48,97)	0,220
	“средний”	31 (63,62)	23 (46,93)	0,104
	“слабый”	0	2 (4,08)	0,153

и вЧСРБ. В начале лечения повышенные значения ХС-нелВП отмечались у 77,6% (n=38), средние значения 4,13 (3,27; 4,95) ммоль/л. После курса лечения статистически значимой динамики частоты выявления и средних значений ХС-нелВП в данной группе не получено. Повышенный уровень (>3 мг/л) вЧСРБ был выявлен у 28,6% (n=14) пациентов, поступивших на реабилитацию, после курса лечения выявлена лишь тенденция к снижению вЧСРБ с 5,67 (4,25; 7,05) до 3,91 (1,8; 4,87), p=0,224. Таким образом, применение “новых” ФР в качестве критериев эффективности лечения пациентов с ФР ССЗ на данном этапе оказалось неинформативным.

Корреляционный анализ взаимосвязей между фатальным риском по шкале SCORE, значениями ХС-нелВП и ИССЗ показал наличие отрицательной взаимосвязи между изучаемыми показателями: ИССЗ, оцененное в баллах, отрицательно взаимосвязано с риском по SCORE (r=-0,307; p=0,030) и ХС-нелВП (r=-0,333; p=0,011).

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой распространенности ФР и низких значениях сердечно-сосудистого здоровья у работников крупного промышленного предприятия. Обращает на себя внимание высокая частота гиподинамии, избыточной массы тела и нарушений липидного обмена. ИССЗ, характеризующиеся нормальными значениями всех основных компонентов, у обследованной когорты работников не выявлено. В то же время оценка 10-летнего фатального риска, рассчитанного по шкале SCORE, показала наличие более оптимистичного прогноза: низкий риск (<1%) смерти от ССЗ определен у 12,3% работников. Оценка вЧСРБ и ХС-нелВП как критериев эффективности оздоровительных мероприятий в настоящем исследовании оказалась неинформативной. Таким образом, использование модели ИССЗ по АНА позволяет выявить нарушения, ускользающие при оценке суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Своевременное проведение оздоровительного лечения лицам групп риска, имеющим “слабое” и “среднее” сердечно-сосудистое здоровье, позволяет уменьшить

частоту и степень выраженности ФР ССЗ и улучшить отдаленный прогноз жизни.

Литература

1. Аничков Д.А., Шостак Н.А. Новые маркеры сердечно-сосудистого риска: от исследований к клиническим рекомендациям // Клиницист. – 2014. – № 1. – С. 1–8.
2. Бойцов С.А., Шальнов С.А., Деев А.Д., Калинина А.М. Моделирование риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений на индивидуальном и групповом уровнях // Тер. архив. – 2013. – Т. 85, № 9. – С. 4–10.
3. Имаева А.Э., Шальнова С.А. Оценка сердечно-сосудистого риска: старые факторы – новая модель // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2015. – № 5. – С. 87–94.
4. Медицинские лабораторные технологии: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – Т. 2. – 620 с.
5. Погосова Н.В., Юферева Ю.М., Самородская И.В., Бойцов С.А. Профилактический скрининг: все за и против // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2016. – № 3. – С. 4–13.
6. Российские национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2011. – № 6, прил. 2. – С. 1–64.
7. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Литвиненко Т.М. и др. Контроль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в реальной клинической практике // Врач. – 2014. – № 3. – С. 85–87.
8. Сусеков А.В. Холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП) и ремнантный холестерин нелВП: нужна ли рокировка для оценки сердечно-сосудистого риска? // Мед. совет. – 2013. – № 9. – С. 50–55.
9. Тонкошкурова А.В., Смирнова И.Н., Воробьев В.А., Семенова Ю.В. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и уровень здоровья у работников атомной промышленности // Сиб. мед. журн. (Томск). – 2016. – № 2. – С. 128–132.
10. Goff D.C.Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – No. 63 (25 Pt B). – P. 2935–2959.
11. Lloyd-Jones D.M., Hong Y., Labarthe D. et al. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond // Circulation. – 2010. – No. 121(4). – P. 586–613.
12. Sniderman A., Williams K., Contois J. et al. A meta-analysis of low density lipoprotein cholesterol, non-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B as a markers of cardiovascular risk [Electronic resource] // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2011. – No. 4(3). – P. 337–345. – Doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.110.959247. Epub. 2011, Apr. 12.

Поступила 11.01.2017

Сведения об авторах

Тонкошкурова Анна Владимировна, аспирант ФГБУ “Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1.

E-mail: annatonkoshkurova89@gmail.com;

prim@niikf.tomsk.ru.

Смирнова Ирина Николаевна, докт. мед. наук, руководитель терапевтического отделения отдела профилактики и восстановительного лечения профессиональ-

ных заболеваний филиала “Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии” ФГБУ “Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1.

E-mail: irin-smirnova@yandex.ru.

Воробьев Виктор Александрович, генеральный директор ФГБУ “Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1.

E-mail: prim@niikf.tomsk.ru.

Семенова Юлия Владимировна, докт. мед. наук, заведующая отделением амбулаторной кардиологии ФГБУЗ Сибирский федеральный научно-клинический центр ФМБА России.

Адрес: 636071, г. Северск, ул. Мира, 4.

E-mail: SemenovaUV@med.tomsk.ru.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 616.21 (092)

СТУДЕНЧЕСКИЕ ГОДЫ АКАДЕМИКА ВИКЕНТИЯ ВИКЕНТЬЕВИЧА ПЕКАРСКОГО

Р.С. Карпов^{1,2}, С.А. Некрылов³, С.В. Попов¹

¹Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский государственный университет"

E-mail: san_hist@sibmail.com

STUDENT YEARS OF ACADEMICIAN VIKENTY V. PEKARSKY

R.S. Karpov^{1,2}, S.A. Nekrylov³, S.V. Popov¹

¹Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

²Siberian State Medical University, Tomsk

³National Research Tomsk State University

Представлена биография (студенческие годы) известного отечественного кардиохирурга Викентия Викентьевича Пекарского.

Ключевые слова: история, студенческая пора, биография отечественная кардиохирургия, Томский НИИ кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет, профессор В.В. Пекарский.

The article presents the biography (student years) of the famous Russian heart surgeon Vikenty V. Pekarsky.

Key words: history, student's time, biography, Russian cardiac surgery, Tomsk Institute of Cardiology, Siberian State Medical University, Professor Vikenty V. Pekarsky.

Имя Викентия Викентьевича Пекарского уже давно вошло в золотой фонд истории томской кардиохирургии. О нем пишут как об одном из основателей томской кардиохирургии и интервенционной аритмологии, в его честь установлены горельефы на зданиях СибГМУ и НИИ кардиологии, ему посвящают научные конференции и симпозиумы. О В.В. Пекарском написано множество статей, издана книга воспоминаний. Однако немного написано о студенческих годах его жизни.

Путь в науку В.В. Пекарского начинался, как и у большинства ученых, со студенческой скамьи.

Викентий Викентьевич Пекарский родился 2 февраля 1937 г. в поселке Самусь Томского района Новосибир-

ской области в семье капитана речного пароходства на Оби. Его отец, Викентий Данилович (1892–1956), родом из Тюмени, до революции служил в морфлоте, затем работал капитаном речного пароходства на Оби [1].

Мать Викентия Викентьевича Пекарского, Марианна (Мария) Георгиевна Ковецкая (1909–1981), из семьи служащего, расстрелянного за революционную деятельность в 1916 г., окончила рабфак Дальневосточного государственного университета (1929) и по разверстке была направлена на медицинский факультет (лечебно-профилактический) Томского государственного университета [2, л. 14]. Окончила лечебный факультет Томского медицинского института (1934), была врачом-гинекологом.



Рис. 1. Фото студента В.В. Пекарского из личного дела студента

Именно мама Викентия с детства привила сыну интерес к медицине. По воспоминаниям сестры Розалии Викентьевны, брат "...все к маме просился на операцию. Однажды она разрешила, но он пришел, когда операция уже шла... Он зашел, все это увидел и упал в обморок... Последующее посещение Викентий выдержал с честью, поблагодарив маму за умение помочь людям. Вопрос выбора профессии был решен. В Самуськах все грезил обскими просторами, а он хотел стать врачом" [3, с. 7].

После окончания Самусьской средней школы (1954 г.) В.В. Пекарский поступил на лечебный факультет Томского медицинского института.

В стенах института В.В. Пекарский прошел настоящую советскую медицинскую школу, впитав все лучшее, что могли дать ему в то время его профессора-педагоги.

В эти годы в Томском медицинском институте преподавала плеяда замечательных ученых. Большинство из них были носителями еще дореволюционных традиций русской медицины. Среди его учителей были профессора Д.Д. Яблоков, С.П. Карпов, И.С. Венгеровский, Д.И. Гольдберг, Б.С. Пойзнер, И.Н. Осипов, А.Г. Савиных, А.Г. Сватикова, Г.Г. Стукс, В.И. Суздальский, А.Г. Фетисов, С.П. Ходкевич и др. Ректорами ТМИ в период учебы были С.П. Ходкевич (1954–1957) и И.В. Торопцев (1957–1974).

Несмотря на то, что В.В. Пекарский был иногородним студентом, место в общежитии он не получил и жил на частных квартирах. В эти годы в институте действительно сохранялся дефицит площадей для учебных целей и проведения научных исследований. Мало мест было в студенческих общежитиях. Все они были неблагоустроенными. Первое благоустроенное общежитие было построено в 1958 г. (ул. Котовского, 15).

В 1950-х гг. наметилась реформа учебного процесса в медицинских вузах. Лечебный, педиатрический и фар-



Рис. 2. Фото студентки М.Г. Ковецкой



Рис. 3. Зачетная книжка студента В.В. Пекарского, 1-й курс

мацевтический факультеты Томского медицинского института постепенно переходили на новые учебные планы. Изменились в сторону увеличения сроки обучения, больше внимания стало уделяться не только фундаментальным и общеобразовательным, но и клиническим дисциплинам. Значительное место отводилось общественным наукам.

И это действительно подтверждается студенческой книжкой В.В. Пекарского.

Во второй половине 1950-х гг. на кафедрах развернулась работа по совершенствованию содержания лекций, семинарских и практических занятий. В учебный процесс постепенно внедрялись технические средства обучения. Для помощи студентам в учебе были созданы учебно-воспитательные комиссии и общественные деканаты.

Обучение на лечебном факультете В.В. Пекарский проходил в 12-й группе. Среди его однокурсников академик РАН Р.С. Карпов, известные в Томске и за его пределами врачи Г.К. Алексеенко, Е.Н. Лихачев, Л.В. Громов, В.Н. Васильева-Попова, Э.И. Мастеница и др. Дружба однокурсников скреплялась не только учебой, но и ежегодными сельскохозяйственными работами. Студенты тех лет осенью привлекались к уборке урожая и другим сельскохозяйственным работам.

Попав в водоворот учебной жизни и увлеченно постигая азы медицинской науки, Викентий также активно занимался спортом.

В личном деле сохранилась справка, согласно которой, студенту 1-го курса В.В. Пекарскому разрешают перенести экзамен по биологии в связи с отъездом его на Всесоюзную студенческую спартакиаду [4, л. 12–13]. В студенческие годы В.В. Пекарский был чемпионом ДСО “Медик” по метанию молота.

Интерес к научным исследованиям В.В. Пекарский проявлял уже с первых лет учебы, был активным кружковцем, выступал с научными докладами на конференциях.

Большую роль в становлении В.В. Пекарского как ученого оказал его научный руководитель профессор Сергей Петрович Ходкевич. С 3-го курса В.В. Пекарский начал заниматься в научно-студенческом кружке на кафедре общей хирургии под руководством профессора С.П. Ходкевича.

На 4-м курсе Викентий Викентьевич практиковался в Киеве, где ассистировал профессору Н.М. Амосову на операциях, модифицировал комиссуротом Амосова (1959 г.). Инструмент был изготовлен на томских заводах, студент Пекарский опробовал его в прозекторской томских клиник и на кафедре судебной медицины [3, с. 12].

В 1960 г. В.В. Пекарский окончил Томский медицинский институт по специальности “лечебное дело” с квалификацией “врач”. Начинаясь его путь хирурга, ученого и педагога.

Литература о жизни и деятельности В.В. Пекарского

1. Фоминых С.Ф., Некрылов С.А., Грибовский М.В., Мендрин Г.И., Венгеровский А.И., Новицкий В.В. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): биографический словарь. – Томск, 2014. – Т. 2. – 574 с.
2. Архив СибГМУ. Личное дело М.Г. Ковецкой-Мухиной.

3. Открытое сердце. Воспоминания о Викентии Пекарском / сост. Р.С. Карпов, С.В. Попов. – Томск, 2013. – 134 с.
4. Архив СибГМУ. Ф. Р-561. Оп. 2 в. Д. 3752. Личное дело студента В.В. Пекарского.

Поступила 02.02.2017

Сведения об авторах

Карпов Ростислав Сергеевич, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

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

Некрылов Сергей Александрович, докт. истор. наук, профессор кафедры современной отечественной истории исторического факультета ФГАОУ ВПО “Национальный исследовательский Томский государственный университет”.

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

E-mail: san_hist@sibmail.com.

Попов Сергей Валентинович, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: psv@cardio-tomsk.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, указание 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 хирургии: 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 ее на доработку. Если статья не удовлетворяет требованиям (по тематике, научному

- уровню, новизне, глубине исследования, а также формальной стороне), автору направляется мотивированный 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. Редакция 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. Рецензирование статей осуществляется бесплатно. Плата с авторов взимается только за редакционно-полиграфические услуги. Все статьи размещаются в открытом доступе.
 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 7019011979
КПП 701745006
р/с 40501810500002000002 в ОТДЕЛЕНИИ ТОМСК
г. ТОМСК
к/с отсутствует
Лицевой счет: УФК по Томской области (НИИ кардиологии л/с 20656В74030)
БИК 046902001
ОКПО 01895186690002
ОКВЭД 73.10
ОГРН 1027000861568
ОКТМО 69701000
КБК 0000000000000000180 (целевой взнос для публикации статьи в журнале "Сибирский медицинский журнал")

СТАТЬИ АСПИРАНТОВ ПУБЛИКУЮТСЯ БЕСПЛАТНО

Журнал "Сибирский медицинский журнал" включен в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий (29.12.2015), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Отрасль науки: 14.00.00 – Медицинские науки) по следующим специальностям:

- 14.01.00 – клиническая медицина;
- 14.02.00 – профилактическая медицина;
- 14.03.00 – медико-биологические науки;
- 14.04.00 – фармацевтические науки.

Помимо указанных специальностей традиционно публикуются статьи и по истории медицины, учитывая историческое прошлое журнала, который был основан в 1922 году и являлся одним из первых научно-практических медицинских изданий на территории Сибири и Дальнего Востока.

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 известного отечественного кардиохирурга, профессора, академика РАМН **Викентия Викентьевича Пекарского** (1937–1994)

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^Б-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^Б-1. Заказ № 602.