



Учредитель и издатель
ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России

Лицензия на издательскую деятельность
ИД № 03847 от 25.01.2001 г.

Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № ФС 77-19178 от 27.12.2004 г.

Все права защищены. Ни одна часть данного издания не может быть воспроизведена или использована в какой-либо форме, включая электронную или какие-либо иные способы воспроизведения информации, без предварительного письменного разрешения правообладателя, за исключением случаев краткого цитирования в научных статьях со ссылкой на источник.

Ответственность за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах, несут рекламодатели

Почтовый адрес редакции

119049, Москва, Ленинский пр-т, 8,
ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России,

отдел интеллектуальной собственности

Зав. редакцией *Радионова В.Ю.*

Телефон 8 (499) 236-92-87

Факс 8 (499) 236-99-76

E-mail: izdinsob@yandex.ru

<http://www.bakulev.ru>

<https://cardiology-journal.com>

Лит. редактор, корректор

Кириленко А.М.

Компьютерная верстка и обработка графического материала

Матвеева Е.Н., Тарасова М.А.

Номер подписан в печать 26.09.2018

Формат 60×84 1/8

Печ. л. 12,25

Усл. печ. л. 11,8

Уч.-изд. л. 10,5

Печать офсетная

Тираж 500 экз.

Отпечатано

в ФГБУ «НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева»
Минздрава России,

119049, Москва, Ленинский пр-т, 8

Креативная кардиология

2018; 12 (1): 199-296

DOI 10.24022/1997-3187-2018-12-3

Подписной индекс

АО «Агентство «Роспечать» 36797

ISSN 1997-3187

Журнал индексируется в следующих базах данных:

Ulrich's International Periodical's Directory
Российский индекс научного цитирования
Агентство «Пресс-Мед»

Журнал представлен в следующих базах данных:

Научная электронная библиотека
Национальный цифровой ресурс «Руконт»
EastView

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А.Н. Бакулева» Минздрава России



Креативная кардиология

Рецензируемый научно-практический журнал

Выходит один раз в три месяца

Основан в 2007 г.

DOI 10.24022/1997-3187

2018. 12 (3)

Главный редактор

академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия

Редакционная коллегия

Алекян Б.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Алшибая М.Д., д.м.н., профессор (Москва)
Андреев Д.А., д.м.н., профессор (Москва)
Асланиди И.П., д.м.н., профессор (Москва)
Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Кемерово)
Булаева Н.И., канд. биол. наук (Москва)
Васильева Е.Ю., д.м.н., профессор (Москва)
Голухова Е.З. (заместитель главного редактора), д.м.н.,
профессор, академик РАН (Москва)
Гринштейн Ю.И., д.м.н., профессор (Красноярск)
Громова О.И. (ответственный секретарь), канд. мед. наук
(Москва)
Данилов С.М., д.м.н., профессор (Чикаго, США)
Драпкина О.М., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Космачева Е.Д., д.м.н., профессор (Краснодар)
Макаренко В.Н., д.м.н., профессор (Москва)
Марголис Л., д.м.н., профессор (США)
Медведева И.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Тюмень)
Орлов М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ревивили А.Ш., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Серов Р.А., д.м.н., профессор (Москва)
Синицын В.Е., д.м.н., профессор (Москва)
Сычев Д.А., д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)
Тутельян В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)
Фонякин А.В., д.м.н., профессор (Москва)
Хасин Й., д.м.н., профессор (Израиль)
Шпектор А.В. (заместитель главного редактора), д.м.н.,
профессор (Москва)

Журнал входит в перечень периодических рецензируемых
научно-технических изданий, выпускаемых в Российской Федерации,
рекомендуемых для опубликования основных результатов диссертаций
на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук



Founder and publisher
Bakoulev National Medical Research
Center for Cardiovascular Surgery

Head of Editorial Staff
Radionova V. Yu.

ISSN 1997-3187
<http://www.bakulev.ru>
<https://cardiology-journal.com>

Creative Cardiology
2018; 12 (1): 199-296
DOI 10.24022/1997-3187-2018-12-3

The journal is indexed in the following databases:
Ulrich's International Periodicals Directory
Rossiyskiy indeks Nauchnogo tsitirovaniya
Agentstvo «Press-Med»

The journal is represented in the following databases:
E-library
Natsionalnyy tsifrovoy resurs «Rukont»
EastView

Bakoulev National Medical Research Center
for Cardiovascular Surgery



Creative Cardiology

Kreativnaya Kardiologiya

Peer-reviewed scientific practical journal
Published once in three months
Founded in 2007

DOI 10.24022/1997-3187

2018. 12 (3)

Editor in Chief

Academician of RAS and RAMS **L.A. Bockeria**

Editorial Board

Alekyan B.G., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (Moscow)
Alshibaya M.D., MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)
Andreev D.A., MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)
Aslanidi I.P., MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)
Barbarash O.L., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS (Kemerovo)
Bulaeva N.I., PhD in Biology (Moscow)
Danilov S.M., MD, PhD, DSc, Professor (Chicago, USA)
Drapkina O.M., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)
Fonyakin A.V., MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)
Golukhova E.Z. (Assistant Editor), MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (Moscow)
Grinshteyn Yu.I., MD, PhD, DSc, Professor (Krasnoyarsk)
Gromova O.I. (Executive Secretary), MD, PhD (Moscow)
Khasin Y., MD, PhD, DSc, Professor (Israel)
Kosmacheva E.D., MD, PhD, DSc, Professor (Krasnodar)
Makarenko V.N., MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)
Margolis L., MD, PhD, DSc, Professor (USA)
Medvedeva I.V., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (Tyumen')
Orlov M., MD, PhD, DSc, Professor (Boston, USA)
Revishvili A.Sh., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (Moscow)
Serov R.A., MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)
Shpektor A.V. (Assistant Editor), MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)
Sinityn V.E., MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)
Sychev D.A., MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS (Moscow)
Tut'yan V.A., MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS (Moscow)
Vasilieva E.Yu., MD, PhD, DSc, Professor (Moscow)

КРЕАТИВНАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Журнал призван освещать новейшие достижения в различных разделах современной кардиологии (ишемическая болезнь сердца и ее особенности у пациентов разных возрастных групп, острый коронарный синдром, болезни клапанов сердца, кардиомиопатии и т. д.) и развитии междисциплинарных связей как в рамках клинической медицины, так и с другими областями науки – генетикой, физиологией, физикой и другими.

Вниманию читателей предлагаются обзоры и оригинальные статьи, посвященные вопросам диагностики, лечения различных заболеваний сердечно-сосудистой системы и реабилитации больных после хирургических вмешательств, описания клинических случаев, представляющих большой практический интерес.

Журнал входит в перечень ведущих российских научно-практических рецензируемых изданий, рекомендуемых ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Каждый новый выпуск журнала своей новизной и оригинальностью, несомненно, будет интересен врачам-клиницистам, научным сотрудникам, преподавателям медицинских вузов, аспирантам и ординаторам.

Редакция предоставляет возможность размещения материалов своих исследований как опытным ученым и практикующим врачам, так и молодым специалистам, начинающим свой путь в специальности.

Редакция журнала придерживается принципов и рекомендаций Ассоциации научных редакторов и издателей (АНРИ), Комитета по публикационной этике (COPE), Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE).

Журнал выходит с 2007 года, периодичность 1 раз в 3 месяца.

CREATIVE CARDIOLOGY

The journal is intended to highlight the latest achievements in different sections of modern cardiology (coronary heart disease and its features in patients of different age groups, acute coronary syndrome, heart valves disorders, cardiomyopathy, etc.) and the development of interdisciplinary relations not only in the context of clinical medicine but with other fields of science as well – genetics, physiology, physics and others.

The readers are invited to consider the reviews and original articles covering the issues of diagnostics, treatment of various cardiovascular system diseases and rehabilitation of patients after surgical interventions, the descriptions of clinical cases of great practical interest.

The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific periodicals recommended by the Higher Attestation Commission for the publication of basic results of Ph.D. and doctoral theses.

Each new issue of the journal for its novelty and singularity will surely be of interest to clinicians, researchers, medical teachers, post-graduate students and resident physicians.

The possibility of placing their research is provided not only to experienced scientists and practitioners, but also to young professionals who are starting their way in the specialty.

The journal is following publishing and journal best practices of Association of Science Editors and Publishers (ASEP), Committee on Publication Ethics (COPE), International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).

The journal is published quarterly since 2007.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Редакционная статья

Голухова Е.З. О чем еще говорят кардиологи

203

Оригинальные статьи

Игнатова Ю.С., Каретникова В.Н., Kochergina A.M., Gruzdeva O.V., Horlampenko A.A., Zagorodnikov N.I., Kuz'mina A.A., Barbarash O.L. Диагностическая ценность маркеров углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством

211

Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю., Лутохин Г.М. Клинические признаки, ассоциирующиеся с синдромом нарушения дыхания во сне средней и тяжелой степени при ишемическом инсульте

225

Клубкова И.А., Авдеева М.В., Ивлева О.В. Клиническая оценка брадиаритмий у подростков и лиц призывного возраста

236

Шляпко М.А., Александрова С.А., Юрпольская Л.А., Макаренко В.Н. Венозное русло и приобретенные пороки сердца: взгляд лучевого диагноста

250

Обзорные статьи

Сवेशникова А.Н., Якушева А.А., Рябых А.А., Ушакова О.Е., Абаева А.А., Обьденный С.И., Нечипуренко Д.Ю., Пантелеев М.А. Современные представления о регуляции тромбоцитарного гемостаза

260

Клинические случаи

Болдуева С.А., Ярмош И.В., Швец Н.С., Грохотова В.В. Первичный амилоидоз с поражением сердца, протекавший под маской гипертрофической кардиомиопатии

275

Филатов А.Г., Яхьяев Я.Б., Сабиров Ш.Н. Случай успешного устранения эпикардиально расположенной монофокусной правопредсердной тахикардии из трансаортального доступа

284

Правила для авторов

290

Editorial article

Golukhova E.Z. What else cardiologists are talking about?

Original articles

Ignatova Yu.S., Karetnikova V.N., Kochergina A.M., Gruzdeva O.V., Horlampenko A.A., Zagorodnikov N.I., Kuz'mina A.A., Barbarash O.L. Diagnostic value of markers of carbohydrate metabolism disorders in patients with coronary artery disease before planned percutaneous coronary intervention

Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Maksimova M.Yu., Lutokhin G.M. Clinical characteristics associated with moderate and severe sleep-disordered breathing syndrome in patients with ischemic stroke

Klubkova I.A., Avdeeva M.V., Ivleva O.V. Clinical assessment of bradiarhythmia in adolescents and persons of the military age

Shlyappo M.A., Aleksandrova S.A., Yurpol'skaya L.A., Makarenko V.N. Venous system and valvular heart disease: the radiologist's view

Reviews

Sveshnikova A.N., Yakusheva A.A., Ryabykh A.A., Ushakova O.E., Abaeva A.A., Obydenny S.I., Nechipurenko D.Yu., Panteleev M.A. Modern views on the regulation of platelet-dependent hemostasis

Case reports

Boldueva S.A., Yarmosh I.V., Shvets N.S., Grokhotova V.V. Primary systemic amyloidosis with involvement of the heart valued like hypertrophic cardiomyopathy

Filatov A.G., Yakh'yaev Ya.B., Sabirov Sh.N. The case of the successful catheter ablation of epicardial monofocal right atrium tachycardia by transaortic access

Guide for authors

Редакционная статья

© Е.З. Голухова, 2018

УДК 616.12

Е.З. Голухова

О ЧЕМ ЕЩЕ ГОВОРЯТ КАРДИОЛОГИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Голухова Елена Зеликовна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, заведующий отделением, заместитель главного редактора журнала, orcid.org/0000-0002-6252-0322

Ожирение – одно из наиболее частых состояний, ассоциированных с целым рядом хронических заболеваний и осложняющих их течение (например, с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, хронической обструктивной болезнью легких и другими), а также ухудшающих их исходы. Лечение ожирения – это многоплановая цель, требующая полного спектра современных подходов, в том числе коррекции поведения и диеты, изменения образа жизни, физической активности, лекарственной и хирургической поддержки (для некоторых пациентов, у которых низкокалорийные диеты и программы тренировок оказываются неэффективными). В статье обсуждаются современные возможности, используемые в мировой практике.

Ключевые слова: ожирение; снижение массы тела; диетотерапия; изменение образа жизни; планирование приемов пищи; препараты для снижения веса.

Для цитирования: Голухова Е.З. О чем еще говорят кардиологи. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 203–10. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-203-210

Для корреспонденции: Голухова Елена Зеликовна, e-mail: egolukhova@yahoo.com

E.Z. Golukhova

WHAT ELSE CARDIOLOGISTS ARE TALKING ABOUT?

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Golukhova Elena Zelikovna, Dr Med. Sc., Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, Head of Department, Deputy Chief Editor of the Journal, orcid.org/0000-0002-6252-0322

Obesity is one of the most common conditions associated with a wide spectrum of chronic diseases (coronary heart disease, arterial hypertension, congestive heart failure, obstructive pulmonary disease and others) and worsening their outcomes. Better obesity care is multimodal goal requiring the whole spectrum of modern approaches including behavioral and dietetic cancelling, life-style interventions, physical activity, medical and even surgical support (in some patients who failed with calorie-reduced diet and exercise regimens). Current options delivered in real-world settings are discussed.

Keywords: obesity; weight loss; diet modification; life-style interventions; meal plan; weight loss drugs.

For citation: Golukhova E.Z. What else cardiologists are talking about? *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 203–10 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-203-210.

For correspondence: Elena Z. Golukhova, e-mail: egolukhova@yahoo.com

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Received August 02, 2018

Accepted August 09, 2018

Мало ли в кардиологии сложных проблем, с которыми пациенты обращаются к нам постоянно или по крайней мере с завидной регулярностью? Вопрос, равно как и в других разделах медицины, риторический. Успеть бы уследить за всеми разнообразными технологиями, используемыми сегодня в лекарственной терапии и нефармакологическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС), пороков сердца, нарушений ритма...

И все же есть заболевания, меняющие естественное течение и результаты лечения целого ряда других патологических состояний. В этой заметке речь пойдет об ожирении — эпидемии настоящего (и, вероятно, будущего) времени, ассоциированного с прогрессирующим ухудшением течения ИБС, фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, хронической обструктивной болезни легких и многих-многих других состояний, перечисление которых вышло бы далеко за пределы нашего журнала. А поводом для ее написания стала опубликованная в августе этого года статья в «The New England Journal of Medicine» под интригующим названием «Дорожная карта для здорового пищевого поведения» [1]. Не только я, вероятно, была впечатлена приведенными в ней фактами. В медицинском электронном вестнике «Medscape» практически одновременно появилась целая серия публикаций, в которых приводятся актуальные цифры о распространенности недуга, предпочтениях врачей разных специальностей, современных диетах и технологиях лечения. Этими данными я и хочу поделиться с нашими читателями. Сразу оговорюсь, что область эта крайне актуальная и, если это применимо к медицине, — модная; этой проблемой занимаются и наши любимые диетологи, и глубокоуважаемые коллеги эндокринологи, и много кто еще. Я же не являюсь специалистом и сталкиваюсь с ней как практикующий доктор, о чем заранее должна предупредить нашу читательскую аудиторию.

Алиментарно-зависимые заболевания — ожирение, ИБС, сахарный диабет 2-го типа относятся к числу наиболее распространенных, дорогостоящих и потенциально предотвратимых. По данным S. Bleich 2018 г., примерно 59% американцев имеют хотя бы одно хроническое заболевание, по большей части связанное с нарушениями питания, при этом попытки «прививки» здорового питания и физических нагрузок, как правило, заканчиваются достаточно слабыми результатами [1]. Более 80% больных с ожирением, снизивших свой вес, вновь набирают его; отражением этих «циклов» является многомиллиардная (в долларовом выражении) индустрия диетотерапии в США, с одной стороны, и множество разочаровавшихся пациентов — с другой. Прежде всего, система здравоохранения не способна в одиночку справиться с созданием системы здорового питания — она отвечает лишь за 10–20% модифицируемых факторов здоровья, а остальные 80–90% связаны с социально детерминированными факторами — условиями, в которых наши пациенты рождаются, развиваются, живут, работают, стареют. Одним из важнейших компонентов медицинской стратегии является осознанный акцент на популяционно-обоснованном подходе по выработке здоровых привычек в питании, который, по мнению наших коллег, работает более успешно, нежели попытки изменить пищевое поведение наших пациентов агрессивным путем. Так, примером может стать организация школьного питания в соответствии с новейшими достижениями нутрициологии или взимание дополнительных налогов с продажи прохладительных сахаросодержащих напитков. Поскольку потребление последних выше в сообществах с низкими доходами, введение налогов в одном из регионов Калифорнии позволило снизить их потребление на 21%. Другим полезным примером может стать обязательная, регулируемая на федеральном уровне публикация информации о пищевой ценности

продукта в меню ресторанов и соответствующих заведений; ожидается, что сами заведения уберут из своего меню продукты с высокой калорийностью. Это крайне важно, учитывая, что около 1/3 взрослых и детей ежедневно потребляют фаст-фуд. Закрывая свою «дорожную карту», авторы публикации пишут о необходимости гармонизированных усилий, «пронизывающих» все составляющие проблемы — от детских садов, школ и клиник до конкретных пациентов, социальных работников и общества в целом.

Согласно опросам врачей различных медицинских специальностей, наиболее часто в лечении больных с ожирением участвуют эндокринологи (73% пациентов с избыточным весом и 99% — с ожирением); реже (около 74%) — врачи общей практики. Эндокринологи также чаще наблюдают больных с ожирением, имеющих различные метаболические нарушения [2].

Каковы наиболее частые подходы в лечении больных с избыточным весом/ожирением? Примерно 80% больным даются рекомендации по изменению питания, с той же частотой — по использованию физической активности; около 38–44% больных получают рекомендации по изменению образа жизни и поведения. Это соответствует данным ряда исследований о том, что изменения образа жизни и привычек наиболее эффективно работают при соблюдении диеты с ограниченной калорийностью и физических упражнений — такой комплексный подход увеличивает приверженность к здоровому питанию и физической активности [2].

Диетические рекомендации по питанию пациентов, по мнению Isabel Maples, ведущего специалиста Академии нутрициологии и диетологии (Academy of Nutrition and Dietetics), должны быть сосредоточены на том, чтобы пациенты добавляли в рацион недостающие компоненты: наиболее часто это рыба, морепродукты, фрукты, овощи, зерновые и молочные продукты — это более важно, чем запретительные меры;

при этом пациенты чувствуют себя более комфортно [3]. Далее, автор рекомендует разделить с нашими пациентами 5 здоровых советов.

1. Пищевые привычки переменчивы, зависят от культурных и индивидуальных пристрастий. Для сохранения здоровья в долгосрочном аспекте необходимо потреблять разнообразную пищу. Согласно современным исследованиям около половины летальных исходов от кардиометаболических заболеваний в США (болезней сердца, инсультов, сахарного диабета 2-го типа) ассоциировано с субоптимальным потреблением овощей, фруктов, орехов, зерновых и омега-3 жирных кислот. В 2011 г. Департамент сельского хозяйства США заменил известную всем пищевую пирамиду потребления различных продуктов на тарелку потребления. Последняя наглядно демонстрирует концепцию сбалансированного потребления различных продуктов и размер порций. Она разделена на 4 равные части: фрукты, овощи, зерновые и белковая пища — это простое и наглядное напоминание о правилах здорового питания. То, что находится за пределами тарелки, — это пятая пищевая группа, молочные продукты, позиционируемые как напитки. Они могут быть представлены стаканом молока, сыром, йогуртом или заменены на соеодержащие продукты. Таким образом, здоровое питание должно включать не менее 1/2 тарелки различных фруктов и овощей; не менее 1/2 зерновых продуктов должны быть представлены цельнозерновыми; предпочтение отдается продуктам с низким содержанием жира или обезжиренным; белковая часть должна содержать разнообразные белки — рыбу, постное мясо, домашнюю птицу, яйца, бобовые. Овощи должны быть всевозможных цветов и консистенций (темно-зеленые, красные, оранжевые и т. д.). Молочные продукты необходимы не только из-за кальция, но и как источники витаминов D, магния, калия.

2. Готовьте дома (и желательно не из полуфабрикатов). Продаваемые в магази-

нах снеки и копчености, а также продукты, содержащие подсластители, должны быть использованы только иногда. В последних, как правило, содержится избыточное количество соли, что приводит к понятным сердечно-сосудистым последствиям. Смешивание продуктов из разных видов пищевых групп также приводит к повышению содержания натрия; в этом, а не в солонке, по мнению автора, лежит главный корень зла, а использование мяса, рыбы, приготовленных в домашних условиях вместо готовых животных продуктов, является лучшим способом его избежать.

3. Наиболее удачной диетой является та, которой пациент может придерживаться. При этом важно соблюдение уже перечисленных принципов: повышенного потребления фруктов, овощей, пищевых волокон, цельнозерновых продуктов, повышенное потребление воды и снижение потребления сахаров и напитков с подсластителями. Диета с низким содержанием углеводов, богатая белками, приводит к более значимому снижению веса по сравнению с аналогичной по уровню калорий, но с большим содержанием углеводов. Диета, богатая белками, связана с лучшими отдаленными результатами, такими как снижение объема талии, меньшее снижение мышечной массы, улучшение профиля сердечно-метаболического риска, снижение диаметра адипоцитов. Специальные диеты с доказанной эффективностью в снижении веса включают DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), средиземноморскую диету, WeightWatchers и целый ряд других, всеми ими блестяще владеют наши нутрициологи. В последнее время набирает популярность так называемое интермиттирующее голодание. Исследования показали, что 12 нед подобного режима с умеренным снижением общего калоража приводит к значимому снижению веса и артериального давления. Больным с ожирением в этом случае рекомендуют 8 ч полноценного питания, которые сменяют 16 ч «водного поста» (голодания на воде).

4. Внимательно подходите к выбору жиров. Жиры насыщают пищу ароматом, вкусом, обеспечивают соответствующую (мягкую или плотную) консистенцию, добавляют ряд полезных нутриентов, например витамины Е, А, Д, лецитин. С другой стороны, жировые калории более концентрированные, чем поступающие с белками и углеводами и быстро накапливаются. Взамен исключения жиров Академия нутрициологии и диетотерапии (Academy of Nutrition and Dietetics) рекомендует «относиться к потреблению калорий с жирами с мудростью». Это означает, что предпочтение следует отдавать «здоровым» жирам и снижать потребление насыщенных и трансжиров. При приготовлении пищи предпочтение отдается жидким, а не твердым жирам (маслу, маргарину и пр.). Жидкие масла могут быть полиненасыщенными (кукурузное, подсолнечное, соевое) или мононенасыщенными (оливковое, арахисовое, кунжутное, масло канолы и др.). К рекомендациям здорового питания относится также замена продуктов, содержащих цельное молоко на обезжиренные (или с низким содержанием жира), сыры и йогурты. Хотя последние исследования свидетельствуют о пользе ряда насыщенных жиров молочных продуктов, на сегодняшний день это не привело к изменению рекомендаций.

5. Потребление значительного количества пищевых волокон; их относят к числу лучших пребиотиков, селективно ферментируемых ингредиентов, регулирующих состав и активность флоры кишечника. Потребление пищевых волокон с овощами, фруктами, цельнозерновыми продуктами, орехами поддерживает моторику желудочно-кишечного тракта, связывает холестерин и выводит канцерогены; ассоциировано с улучшением состояния сердечно-сосудистой системы и снижением веса тела.

И еще очень важно: известный нутрициолог рекомендует нам, врачам, не быть в разделе формирования здорового пита-

ния перфекционистами, а постепенно следовать от одной цели к другой. «Ведь пища — это то, что вам придется есть всю оставшуюся жизнь».

Как часто врачи предлагают пациентам различные медикаментозные препараты для снижения веса? В США, по данным опроса, примерно в 26–29% случаев. Эндокринологи рекомендуют использовать соответствующие препараты только при «провале» попыток с изменением образа жизни и пищевых привычек; примерно 20% назначают препараты по просьбе пациентов и только 9% обосновывают назначение медицинских средств наличием сопутствующей коморбидной патологии [2, 4]. Наиболее часто эти назначения делаются также эндокринологами, существенно реже — врачами общей практики.

Эксперты, занимающиеся вопросами фармакологического пособия в лечении ожирения в США, в основном указывают на 5 препаратов, одобренных FDA, для снижения веса при данной патологии [4–6]. Наиболее часто назначаемый препарат фентермин (phentermine) — психостимулятор и симпатомиметик, аноретик центрального действия, одобрен FDA только для кратковременного курсового лечения (не более 3 мес) еще в 1959 г.; это так называемый «старый препарат для краткосрочного использования». Из-за развития серьезных побочных эффектов, а также физической и психической зависимости (по структуре препарат близок к стимулятору амфитамину, при отмене которого возможно развитие абстинентного синдрома) во многих странах мира, в том числе и в России, фентермин внесен в список препаратов, запрещенных к реализации. Позже к числу побочных действий были присовокуплены возможные поражения клапанного аппарата сердца. По распространенности далее в списке используемых препаратов следует (иногда с примечанием «off-label») бупропион (bupropion) — изначально используемый как антидепрессант, а вскоре доказавший

свою эффективность при лечении никотиновой зависимости. Препарат является ингибитором обратного захвата норадреналина и дофамина, сведения по его использованию в лечении ожирения были опубликованы в 2005 г., а также его комбинация с налтрексоном (naltrexone) — антагонистом наркотических анальгетиков (опиатных рецепторов), допущенного в ряде стран как средство профилактики опиоидной наркомании и алкогольных рецидивов. Наиболее значимым побочным действием бупропиона стало снижение порога судорожной активности мозга с развитием эпилептической активности, ставшее причиной отзыва препарата с рынка. Кроме того, Управление по контролю качества продуктов и лекарств (FDA) требует, чтобы на упаковке антидепрессантов, в том числе бупропиона, было помещено предупреждение («черная рамка») о том, что препарат может вызывать суицидальные наклонности у пациентов моложе 25 лет. В России препарат был исключен из государственного реестра лекарственных средств в 2016 г. FDA одобрен также topiramite — противоэпилептический препарат, являющийся производным фруктозы, используемый в профилактике мигрени и для снижения веса; в России, насколько мне известно, данное показание (лечение ожирения) для препарата не зарегистрировано. Препарат используется в сочетании с длительно высвобождающимся фентермином — в виде qsumia, дающим значительное (около 10%) снижение веса и препятствующим развитию сахарного диабета.

В 2012 г. в США впервые за многие годы (13 лет) с прямыми показаниями «для снижения массы тела» был одобрен препарат belviq (lorcaserin); его регистрация «прошла» со второй попытки — до этого в 2010 г. в регистрации было отказано в связи с развитием серьезных побочных эффектов (канцерогенез) у животных, зафиксированных в ходе клинических исследований. Однако позже компания-производитель сообщила об относительно небольшом ри-

ске развития нежелательных эффектов у людей. Принцип действия препарата заключается в селективной активации серотониновых рецепторов типа 2с гипоталамуса, центров аппетита головного мозга, что способствует более быстрому насыщению и снижению чувства голода. Пациент теряет в среднем около 5% массы тела за 12 нед, однако препарат является одним из конкурентоспособных, если учесть серьезные побочные эффекты вышеупомянутых средств с центральным механизмом действия. Однако и у этого лекарственного средства были отмечены серьезные побочные действия: депрессия, мигрень, провалы в памяти, относительно редко, как и при приеме других антидепрессантов, — серотониновый синдром с развитием психических, вегетативных и нервно-мышечных нарушений. Перед американцами стояла серьезная дилемма, однако чаша весов склонилась в пользу официальной регистрации препарата (это можно понять, поскольку в стране около 35% населения страдают ожирением, 116 млн удовлетворяют критериям фармакотерапии в связи с этим состоянием и так или иначе будут принимать какие-то лекарственные средства). Тем не менее еще в 2012–2013 гг. Управление по внедрению лекарственных средств (Drug Enforcement Administration) отмечало галлюциногенноподобные свойства препарата при превышении одобренных доз и возможное развитие зависимости, вот почему назначение препарата требует тщательного контроля и не допустимо «через третьих лиц». Нельзя исключить и возможность пролиферации сердечных фибробластов с развитием фиброза миокарда и поражением клапанного аппарата сердца, хотя эти данные и не были подтверждены позже — в 2014 г. после завершения 3-й фазы клинических испытаний. В августе 2018 г. были доложены на Европейском конгрессе кардиологов и опубликованы результаты рандомизированного исследования SAMELLIA-TIMI 61 по использованию препарата лорказерин у больных с по-

вышенным ИМТ (более 27) и ожирением [7]. В исследование было включено 12 000 пациентов (средний возраст 64 года), длительность наблюдения составила 3,3 года. Прежде всего исследователей волновали вопросы сердечно-сосудистой безопасности. Оказалось, что число больных с большими сердечно-сосудистыми осложнениями (летальные исходы, нефатальные инфаркты и инсульты) в группе приема препарата практически не отличалось от группы контроля и составило 2 и 2,1% соответственно. Ежегодная сердечно-сосудистая летальность составила 0,5% в группе приема препарата и 0,5% — в группе контроля. Дебют сахарного диабета наблюдали у 3,1% пациентов, принимающих лорказерин и 3,8% — в контрольной группе; различия оказались достоверно значимыми. При этом снижение веса, равное или более 5%, наблюдалось у 38,7% больных в группе лечения и у 17,4% контрольной группы, различия оказались достоверными. Таким образом, авторы сделали вывод об эффективности данного препарата в снижении веса при достаточной безопасности, то есть без увеличения числа сердечно-сосудистых осложнений.

Короткое перечисление препаратов с центральным механизмом действия дает понимание, почему же врачи избегают применения указанных средств и предпочитают обращать внимание пациентов на правильную диету, физическую активность, поведенческие особенности — все то, что составляет здоровый образ жизни. Лекарственные препараты выступают дополнением к перечисленному комплексу, не заменяя последний, особенно при наличии ожирения с зависимой коморбидной патологией. Как часто их назначают в реальной клинической практике? В целом 0,7% у всех больных с ожирением с максимумом 1,3% у больных с индексом массы тела более 40 кг/м² [5].

Особо остановимся на двух других препаратах, используемых в клинической практике. Первый из них — орлистат, заре-

гистрированный в России, является единственным агентом с периферическим действием, он ингибирует панкреатическую липазу и нарушает абсорбцию поступающих жиров и не обладает центральным действием, не влияет на аппетит. Одобрен с показаниями снижения веса FDA еще в 1999 г. и наиболее эффективен в комплексе с поведенческими рекомендациями, причем не только в снижении веса, но и в профилактике развития сахарного диабета. Ценой вопроса являются побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, метеоризм, особенно если пациенты увлекаются жирной пищей. Поскольку орлистат связывается с жирорастворимыми витаминами, пациентам необходимо рекомендовать прием мультивитаминов отдельно от приема данного препарата (на ночь), а также соответствующие рекомендации по сбалансированному питанию – низкокалорийному и с низким содержанием жиров.

Еще один используемый в настоящее время препарат – лираглутид (саксенда), самый «новый» в списке, одобренном FDA в 2014 г. с показаниями по снижению веса в дозе 3,0 мг. Лираглутид относится к агонистам рецепторов глукгоноподобного пептида I типа, первоначально одобрен в 2010 г. для лечения сахарного диабета в максимальной дозе 1,8 мг. Вводится подкожно, дает около 9% снижения веса, эффект сохраняется в течение 3 лет наблюдения, значительно снижает частоту развития сахарного диабета по сравнению с плацебо. Побочные эффекты включают тошноту и жалобы со стороны желудочно-кишечного тракта, редко – гипогликемию (вероятность выше при сочетании с другими антидиабетическими средствами, особенно препаратами сульфаниламочевины).

Очень тонкий вопрос – как часто наши больные с избыточным весом/ожирением, принимающие препараты, достигают поставленных целей в снижении веса? Около 21% больных вес не теряют, 49% пациентов снижают вес до 49% от поставленной цели,

23% респондентов снижают от 51 до 99% от поставленной цели и, наконец, 6% – превышают поставленные цели в снижении веса. В этом отношении существует предложение: если снижение веса составляет менее 5% за 3 мес приема полной дозы, целесообразно переключение на другой препарат. При этом само определение целевого уровня снижения веса может представляться врачу и пациенту по-разному – вот почему врач должен разъяснить поставленные задачи.

Существует еще одна опция в лечении морбидного ожирения: у больных с индексом массы тела более 40 кг/м² или при значениях последнего в пределах 35–39,9 м² в сочетании как минимум с одним зависимым патологическим состоянием, например сахарным диабетом или гипертензией. Несмотря на высокую частоту коморбидной патологии в этой тяжелой группе пациентов, к бариатрической хирургии обращаются только около 15–18% больных данной категории.

Сегодня контроль веса, лечение ожирения – это не спорадические усилия, а целая индустрия. Самолично в этом убедилась, несколько лет назад посещая своих пациентов в клинике Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, руководимой академиком В.А. Тутельяном. И диеты были подобраны с учетом индивидуальных предпочтений, и режим физических тренировок, и даже психологическая поддержка.

Понятие «индустрия» включает не только «промышленность, отрасль», но и построение целостной системы взаимодействия, которое сегодня невозможно без экономического базиса. В связи с этим приведу успешный, с моей точки зрения, опыт одной из зарубежных компаний, предлагающих различные продукты и услуги для снижения веса. Основанная в 1963 г., сегодня она управляет множеством «дочек» в 30 странах мира, сохраняя общий принцип «весонаблюдателей» – научный подход на основе формирования здоровых

привычек, в том числе в питании, физической активности с использованием современных технологий и средств связи. Ежегодный доход в 2013 г. составил 1724 млрд долл., а число работников – 25 000. Предусмотрены гибкие планы снижения веса, как с точки зрения организации коммуникативного процесса (по мобильному телефону онлайн, с помощью тренеров-инструкторов и т. д.), так и с точки зрения дистанционной организации пищевого рациона путем оригинальной и весьма остроумной системы подсчета очков и многих других «хитрых приемов».

Когда наши американские коллеги пишут о том, что препараты для лечения ожирения используются в 15 раз реже, чем антидиабетические средства потому, что они не покрываются страховкой [4], я полагаю, что они в значительной степени хитрят и ориентируются на коммерческие интересы соответствующих компаний, имея в виду обширный список побочных эффектов препаратов, особенно с центральным механизмом действия. Когда же предлагаются гибкие инструменты управления весом, дружелюбные по отношению к пользова-

телю и не отвлекающие средства от других медицинских задач, – это здорово, это то, к чему нужно и можно стремиться и что активно уже сегодня в нашей стране завоевывает рынок.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Bleich S. A road map for sustaining Healthy Eating Behavior. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379 (6): 507–9.
2. Obesity report 2018. Medscape. 2018; August 8.
3. Separating the wheat from the Chaff: 5 evidence-based Dietary Tips to Share with your patients. Medscape. 2018; August. 9.
4. 15 Antidiabetic prescriptions for every antiobesity one. Medscape. 2016; September 9.
5. Zhang S., Manne S., Lin Y., Yang J. Characteristics of patients eligible for pharmacotherapy for weight loss in primary care practice in the United States. *Obes. Sci. Pract.* 2016; 2: 104–14.
6. Using anti-obesity drugs: which drug for which patient? Medscape; 2017.
7. Bohula E.A., Wiviott S.D., McGuire D.K. et al. Cardiovascular safety of lorcaserin in overweight or obese patients. *N. Engl. J. Med.* 2018; Epub ahead of print.

Поступила 02.08.2018
Принята к печати 09.08.2018

Оригинальные статьи

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.12-005.4-07:616.132.2-089

Ю.С. Игнатова¹, В.Н. Каретникова^{1,2}, А.М. Кочергина^{1,2}, О.В. Груздева²,
А.А. Хорлампенко², Н.И. Загородников¹, А.А. Кузьмина², О.Л. Барбараш^{1,2}

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ МАРКЕРОВ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА ПЕРЕД ПЛАНОВЫМ ЧРЕСКОЖНЫМ КОРОНАРНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России,
ул. Ворошилова, 22а, г. Кемерово, 650029, Российская Федерация;

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых
заболеваний», Сосновый б-р, 6, г. Кемерово, 650002, Российская Федерация

Игнатова Юлия Сергеевна, аспирант,
orcid.org/0000-0001-5194-0981;

Каретникова Виктория Николаевна, доктор мед. наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-
сосудистой хирургии КГМУ, заведующая лабораторией патологии кровообращения НИИКПССЗ,
orcid.org/0000-0002-9801-9839;

Кочергина Анастасия Михайловна, канд. мед. наук, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-
сосудистой хирургии КГМУ, научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения
НИИКПССЗ,
orcid.org/0000-0003-3998-7028;

Груздева Ольга Викторовна, доктор мед. наук, заведующий лабораторией,
orcid.org/0000-0002-7780-829X;

Хорлампенко Алина Альбертовна, ординатор,
orcid.org/0000-0002-5194-762X;

Загородников Никита Игоревич, ординатор,
orcid.org/0000-0003-3539-0291;

Кузьмина Анастасия Александровна, науч. сотр.,
orcid.org/0000-0002-4807-7686;

Барбараш Ольга Леонидовна, чл.-корр. РАН, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой
кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КГМУ, директор НИИКПССЗ,
orcid.org/0000-0002-4642-3610

Цель. Определить диагностическую значимость маркеров нарушений углеводного обмена (НУО) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и показаниями к чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ).

Материал и методы. Проспективное исследование проведено в период с августа по ноябрь 2017 г. среди 140 пациентов, поступивших на плановое ЧКВ в Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Диагностика НУО проводилась по диагностическому уровню тощаковой гликемии, гликированного гемоглобина (HbA1c) и постпрандиальной гликемии (ППГ). В качестве дополнительных маркеров НУО были исследованы концентрации фруктозамина и 1,5-ангидроглucose (1,5-АГ).

Результаты. Из 140 пациентов у 54 (38,6%) были впервые диагностированы различные виды НУО: у 15,7% – сахарный диабет (СД), у 9,3% – нарушение толерантности к глюкозе (НТГ), у 13,6% – нарушение гликемии натощак (НГН). По результатам ROC-анализа доказана диагностическая ценность тощаковой гликемии при СД и НГН ($p < 0,001$). В случае ППГ при всех НУО наблюдалась недостоверная диагностическая ценность. Уровень HbA1c более 6,3% имел чувствительность 72,1% при СД (AUC 0,908; 95% ДИ 0,846–0,952; $p < 0,001$), а уровень HbA1c более 5,3% – при НГН (AUC 0,714; 95% ДИ 0,595–0,814; $p = 0,00$). Уровень концентрации фруктозамина более 305 мкмоль/л ассоциировался с наличием СД

(AUC 0,793; 95% ДИ 0,716–0,857; $p < 0,001$). Чувствительность и специфичность 1,5-АГ при всех НУО были недостоверными.

Заключение. У пациентов с ИБС и показаниями к ЧКВ доказана диагностическая ценность тощаковой гликемии и HbA1c в отношении СД и НГН, а фруктозамина при СД, ППГ и 1,5-АГ не показали диагностическую ценность ни в одном варианте НУО.

Ключевые слова: нарушения углеводного обмена; маркеры; ишемическая болезнь сердца; чрескожное коронарное вмешательство.

Для цитирования: Игнатова Ю.С., Каретникова В.Н., Кочергина А.М., Груздева О.В., Хорлампенко А.А., Загородников Н.И., Кузьмина А.А., Барбараш О.Л. Диагностическая ценность маркеров углеводного обмена у пациентов с ишемической болезнью сердца перед плановым чрескожным коронарным вмешательством. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 211–24. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-211-224

Для корреспонденции: Игнатова Юлия Сергеевна, e-mail: julia-smolina@mail.ru

Yu.S. Ignatova¹, V.N. Karetnikova^{1,2}, A.M. Kochergina^{1,2}, O.V. Gruzdeva², A.A. Khorlampenko², N.I. Zagorodnikov¹, A.A. Kuz'mina², O.L. Barbarash^{1,2}

DIAGNOSTIC VALUE OF MARKERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM DISORDERS IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE BEFORE PLANNED PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

¹ Kemerovo State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, ulitsa Voroshilova, 22a, Kemerovo, 650029, Russian Federation;

² Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Sosnovyy bul'var, 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation

Yuliya S. Ignatova, Postgraduate,
orcid.org/0000-0001-5194-0981;

Victoria N. Karetnikova, Dr Med. Sc., Professor, Head of Laboratory,
orcid.org/0000-0002-9801-9839;

Anastasia M. Kochergina, Cand. Med. Sc., Assistant Professor, Researcher,
orcid.org/0000-0003-3998-7028;

Ol'ga V. Gruzdeva, Dr Med. Sc., Head of Laboratory,
orcid.org/0000-0002-7780-829X;

Alina A. Khorlampenko, Resident Physician,
orcid.org/0000-0002-5194-762X;

Nikita I. Zagorodnikov, Resident Physician,
orcid.org/0000-0003-3539-0291;

Anastasiya A. Kuz'mina, Researcher,
orcid.org/0000-0002-4807-7686;

Ol'ga L. Barbarash, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Dr Med. Sc., Professor, Director,
orcid.org/0000-0002-4642-3610

Objective. To determine the diagnostic significance of carbohydrate metabolism disorders (CMD) markers in patients with coronary artery disease (CAD) and indications for percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. A prospective study was conducted during the period from August 2017 to November 2017 among patients admitted to the planned PCI in Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. Diagnosis of CMD was based on the diagnostic level of blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), and postprandial blood glucose. Concentrations of fructosamine and 1.5-anhydroglucitol (1.5-AG) were studied as additional markers of CMD.

Results. Of the 140 patients, 54 (38.6%) were diagnosed for the first time with different types of CMD by the level fasting glucose, HbA1c and postprandial blood glucose: 15.7% had diabetes, 9.3% had impaired glucose tolerance (IGT), 13.6% – impaired fasting glycemia (IFG). Based on the results of the ROC analysis, the diagnostic value of fasting glucose in diabetes and IFG was proved ($p < 0,001$). In the case of postprandial blood glucose, there was no reliable diagnostic value for all CMD. HbA1c more than 6.3% had a 72.1% sensitivity with diabetes (AUC 0.908; 95% CI 0.846–0.952; $p < 0,001$), and HbA1c more than 5.3% for IFG (AUC 0.714; 95% CI 0.595–0.814; $p = 0,00$). The concentration level of fructosamine more than 305 $\mu\text{mol} / \text{l}$ was associated with the presence of diabetes (AUC 0.793; 95% CI 0.716–0.857; $p < 0,001$). The sensitivity and specificity of 1.5-AG was unreliable for all CMD.

Conclusions. In patients with CHD and indications for PCI, the diagnostic value of fasting glucose and HbA1c for diabetes and IFG and fructosamine for diabetes were demonstrated. Postprandial blood glucose and 1.5-AG did not show any diagnostic value in any variant of CMD.

Keywords: carbohydrate metabolism disorders; markers; coronary artery disease; percutaneous coronary intervention.

For citation: Ignatova Yu.S., Karetnikova V.N., Kochergina A.M., Gruzdeva O.V., Khorlampenko A.A., Zagorodnikov N.I., Kuz'mina A.A., Barbarash O.L. Diagnostic value of markers of carbohydrate metabolism disorders in patients with coronary artery disease before planned percutaneous coronary intervention. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 211–24 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-211-224.

For correspondence: Yuliya S. Ignatova, e-mail: julia-smolina@mail.ru

Acknowledgements. The study was supported by the comprehensive program of fundamental scientific research.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received February 09, 2018

Accepted April 09, 2018

Введение

Сахарный диабет (СД) признан одним из самых тяжелых и распространенных заболеваний XXI в. Численность больных СД во всем мире к концу 2015 г. составила 415 млн человек, а к 2040 г., по данным Международной диабетической федерации, ожидается возрастание численности больных до 600 млн человек [1]. Хроническая гипергликемия сопряжена с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий [2]. 29,8% летальных исходов у больных СД связано с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), 12,2% – с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК), 5,1% – с инфарктом миокарда (ИМ) [3]. Изучение влияния нарушений углеводного обмена (НУО) на течение ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), представляет большой интерес. На протяжении нескольких десятилетий СД остается одним из предикторов рестеноза коронарных артерий. В исследовании А.Т. Теплякова и др. продемонстрирована более высокая отдаленная эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у пациентов со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и отсутствием НУО по сравнению с лицами, страдающими СД [4]. По данным исследования М. Billinger et al., частота повторной реваскуляризации целевого

сосуда у пациентов с СД (14,4%) была сопоставима с повторным ЧКВ у пациентов без СД (14,1%). Однако отдаленные сердечно-сосудистые события за 5-летний этап наблюдения у пациентов с СД встречались чаще (25,9%), чем у больных без СД (19,2%) [5].

В настоящее время официальными маркерами НУО являются гликированный гемоглобин (HbA1c), тощачковая гликемия и постпрандиальная гликемия (ППГ) [1]. Роль данных маркеров в развитии сердечно-сосудистых осложнений доказана зарубежными исследованиями. К.Т. Khaw, N. Wareham, а также С.Р. Elley et al., J. Ma et al. установили, что HbA1c ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний [6–8]. В частности, в исследовании К.Т. Khaw, N. Wareham повышение уровня HbA1c на 1% было связано с ростом сердечно-сосудистого риска на 10–20% [6]. Результаты балтиморского исследования показали, что гликемия натощак 7,0 ммоль/л и более сопряжена с повышенной летальностью у исследуемой группы здоровых мужчин [9]. А данные исследования F. Cavalot et al. продемонстрировали, что постпрандиальная гипергликемия является более сильным предиктором сердечно-сосудистых событий, чем гипергликемия натощак [10].

Однако использование традиционных маркеров ограничено в определенных клинических ситуациях. Так, ложно пониженный уровень HbA1c наблюдается при анемии,

частых гипогликемических состояниях, почечной и надпочечниковой недостаточности. В таких случаях Американская диабетическая ассоциация признала возможность использования других маркеров хронической гипергликемии (фруктозамина, 1,5-ангидроглюцитола), хотя их роль в диагностике НУО и оценке прогноза официально не определена. Результаты исследования The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) определили роль фруктозамина как дополнительного к HbA1c маркера НУО для оценки гликемического статуса [11]. По данным исследования E. Selvin et al., повышение концентрации фруктозамина в периферической крови явилось предиктором развития СД и микрососудистых осложнений [12]. В другом исследовании снижение концентрации 1,5-ангидроглюцитола (1,5-АГ) независимо от других факторов ассоциировалось с сердечно-сосудистыми осложнениями и летальностью у больных СД [13]. В настоящее время долгосрочные проспективные исследования дополнительных маркеров НУО продолжаются. Рациональное использование различных маркеров НУО будет способствовать достоверному выявлению нарушений углеводного метаболизма, а коррекция НУО у пациентов с ИБС позволит повысить эффективность высокотехнологичной медицинской помощи (ЧКВ), а значит и улучшить прогноз у данной категории лиц.

Таким образом, целью исследования явилось определение диагностической значимости маркеров НУО у пациентов с ИБС, имеющих показания к плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда.

Материал и методы

Проспективное исследование проведено в период с августа по ноябрь 2017 г. среди пациентов, поступивших на плановое ЧКВ в Научно-исследовательском институте комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. Протокол исследо-

вания был одобрен локальным этическим комитетом учреждения. Все пациенты, вошедшие в проспективное исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Критерии включения: больные до 70 лет включительно со стенокардией I–IV функциональных классов (ФК) либо постинфарктным кардиосклерозом без декомпенсации ХСН. Критерии исключения: больные ИБС с предшествующей реваскуляризацией миокарда; пациенты с протезированными клапанами сердца в анамнезе; больные с острым коронарным синдромом (ОКС) в период индексной госпитализации; обострения соматических заболеваний.

В исследование были включены пациенты с ранее диагностированными НУО и с отсутствием указаний в анамнезе на их наличие. Всем пациентам было проведено стандартное лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, определение показателей липидного профиля, определение креатинина с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (мл/мин/1,73 м²) по формуле СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [14]. Гликемический статус пациентов оценивался изначально по концентрации глюкозы цельной капиллярной крови натошак с помощью глюкометра, вторым этапом – по концентрации глюкозы плазмы гексокиназным методом и уровню HbA1c. Кроме того, в качестве дополнительных маркеров НУО были исследованы концентрация фруктозамина (кинетическим колориметрическим методом) и 1,5-АГ (иммуноферментным анализом). Уровень референсного значения для фруктозамина принимался 285 мкмоль/л и менее. Нормативное значение 1,5-АГ для мужчин составляло 10,7–32,0 мкг/мл, для женщин – 6,8–29,3 мкг/мл. Если показатели гликемии натошак не удовлетворяли диагностическому критерию СД, был проведен пероральный тест толерантности к глюкозе (ПТТГ). СД был установлен при уровне глюкозы плазмы натошак 7 ммоль/л и бо-

лее и 11,1 ммоль/л и более через 2 ч, если проводился ПТТГ. Также диагностическим критерием СД являлся HbA1c 6,5% и более. Нарушение гликемии натощак (НГН) диагностировано при гликемии плазмы натощак в диапазоне от 6,1–7,0 до 7,8 ммоль/л после проведения ПТТГ. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – глюкоза плазмы натощак менее 7 ммоль/л и через 2 ч после приема глюкозы в стандартной дозе для проведения ПТТГ 7,8 ммоль/л и более, но меньше 11,1 ммоль/л [1].

При сборе анамнеза акцентировали внимание на наличии у пациентов коморбидной патологии: артериальной гипертензии (АГ), перенесенного ИМ, ОНМК, ХСН, нарушений ритма сердца (фибрилляции предсердий и желудочковой экстрасистолии), хронической болезни почек (ХБП). По данным физикального обследования был рассчитан индекс массы тела (ИМТ). Значение ИМТ более 25 кг/м² рассценивали как избыточный вес, более 30 кг/м² – как ожирение.

Инструментальное обследование состояло из записи электрокардиограммы в 16 отведениях, эхокардиографического исследования с оценкой ФВ ЛЖ, состояния клапанного аппарата, размеров полостей и стенок ЛЖ, а также показателей диастолической функции.

Вся выборка исследования составила 140 человек. Пациенты условно были разделены на 4 группы. Группу с СД составили 64 (45,7%) пациента, из них у 22 (15,7%) СД был выявлен впервые. В группу с НТГ вошли 15 (10,7%) человек, из них у 13 (9,3%) пациентов данное НУО регистрировалось также впервые. Группу с НГН составили 19 (13,6%) пациентов, группу без НУО – 42 (30%) больных. Все случаи НГН были впервые выявленными. Средний возраст пациентов общей выборки составил 59,6 ± 7,8 года. Пациенты различались по гендерному составу и клинико-анамнестическим характеристикам.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью

программы Statistica 6.0. и MedCalc. Для анализа данных использовались методы непараметрической статистики. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни, три и более независимые группы – с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна–Уитни. Для анализа различий частот использовался метод Пирсона. Для исследования зависимости между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения диагностической ценности маркеров НУО проведен ROC-анализ. Различия считались достоверными при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Проведен сравнительный анализ по клинико-анамнестическим и лабораторным показателям группы пациентов с наличием и отсутствием НУО. Согласно данным таблицы 1 группы сравнения различались по гендерному составу со статистической достоверностью. Как в группе НУО, так и без НУО преобладали лица мужского пола. Группу пациентов с НУО составили лица более старшего возраста, избыточной массой тела, определенным поражением коронарного русла и стажем ИБС по сравнению с группой без НУО. Пациенты с НУО имели стенокардию и ХСН более высокого ФК, чем пациенты группы сравнения. По частоте встречаемости сопутствующей патологии в виде нарушений ритма и ХБП в группах сравнения статистически достоверных различий не наблюдалось. Следует обратить внимание, что только в группе НУО регистрировались по данным анамнеза цереброваскулярные осложнения в виде ОНМК ($p = 0,03$). В ходе эндоваскулярного вмешательства значимых различий в наиболее полной реваскуляризации коронарного русла в группах сравнения не было. Средний балл по шкале SYNTAX до реваскуляризации коронарных артерий в группе

Таблица 1

Общая характеристика выборки с нарушениями углеводного обмена и без них
 General characteristics of the sample with presence and absence of carbohydrate metabolism disorders

| Показатель | 1-я группа – пациенты с НУО, n=98 (70%) | 2-я группа – пациенты без НУО, n=42 (30%) | p |
|--|---|---|------|
| Мужской пол, n (%) | 53 (54,1) | 33 (78,6) | 0,01 |
| Женский пол, n (%) | 45 (45,9) | 9 (21,4) | 0,01 |
| Средний возраст, лет, M±SD | 60,6±5,9 | 57,4±10,8 | 0,03 |
| Длительность анамнеза ИБС, лет, M±SD | 4,3±6,0 | 3,3±4,1 | 0,32 |
| ИМТ более 25 кг/м ² , n (%) | 92 (93,9) | 32 (76,2) | 0,00 |
| ИМ в анамнезе, n (%) | 52 (53,1) | 25 (59,5) | 0,48 |
| АГ в анамнезе, n (%) | 97 (99) | 37 (88,1) | 0,00 |
| ЖЭС в анамнезе, n (%) | 11 (11,2) | 1 (2,4) | 0,09 |
| ФП в анамнезе, n (%) | 10 (10,2) | 3 (7,1) | 0,57 |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 10 (10,2) | 0 | 0,03 |
| ХБП в анамнезе, n (%) | 4 (4,1) | 0 | 0,18 |
| Стенокардия, ФК | | | 0,29 |
| I | 6 (6,1) | 5 (11,9) | |
| II | 61 (62,2) | 24 (57,1) | |
| III | 18 (18,4) | 4 (9,5) | |
| IV | 1 (1,0) | 0 | |
| ХСН, ФК | | | 0,64 |
| I | 1 (1,0) | 1 (2,4) | |
| II | 92 (93,9) | 40 (95,2) | |
| III | 5 (5,1) | 1 (2,4) | |
| IV | 0 | 0 | |
| Многососудистое поражение КА, n (%) | 75 (76,5) | 27 (64,3) | 0,14 |
| Полная реваскуляризация, n (%) | 61 (62,2) | 28 (66,7) | 0,62 |
| Гликемия натощак, ммоль/л, M±SD | 7,5±2,4 | 5,4±0,5 | 0,00 |
| Фруктозамин, мкмоль/л, M±SD | 333,9±78,9 | 271,3±33,9 | 0,00 |
| Постпрандиальная гликемия, ммоль/л, M±SD | 7,8±2,1 | 5,4±0,9 | 0,00 |
| HbA1c, %, M±SD | 6,6±1,5 | 5,2±0,5 | 0,00 |
| 1,5-АГ, мкг/мл, M±SD | 15,3±4,3 | 17,1±4,6 | 0,08 |
| Уровень креатинина до ЧКВ, мкмоль/л, M±SD | 77,0±20,1 | 73,6±14,4 | 0,32 |
| СКФ, мл /мин /1,73 м ² до ЧКВ, M±SD | 84,5±16,7 | 91,4±14,9 | 0,02 |
| ОХ, ммоль/л, M±SD | 4,8±1,4 | 4,5±1,1 | 0,29 |
| ХС ЛПВП, ммоль/л, M±SD | 1,1±0,3 | 1,1±0,2 | 0,94 |
| ХС ЛПНП, ммоль/л, M±SD | 2,9±1,3 | 2,8±1,0 | 0,49 |
| ХС ЛПОНП, ммоль/л, M±SD | 0,9±0,8 | 0,6±0,3 | 0,06 |
| ТГ, ммоль/л, M±SD | 1,8±1,2 | 1,5±0,6 | 0,06 |
| ИА, M±SD | 3,5±1,7 | 3,1±1,1 | 0,18 |

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ЖЭС – желудочковая экстрасистолия; ИА – индекс атерогенности; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; НУО – нарушения углеводного обмена; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ОХ – общий холестерин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ТГ – триглицериды; ФК – функциональный класс; ФП – фибрилляция предсердий; ХБП – хроническая болезнь почек; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПОНП – холестерин липопротеинов очень низкой плотности; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; 1,5-АГ – 1,5 – ангидроглюцитол; HbA1c – гликированный гемоглобин.

НУО составил 12,8; в группе без НУО – 13; после реваскуляризации соответственно 5,5 и 4,3 (различия статистически не значимы).

При анализе маркеров углеводного обмена у пациентов с НУО регистрировались повышенные концентрации тощаковой гликемии, ППГ, HbA1c и фруктозамина ($p=0,00$). Однако уровень 1,5-АГ не различался в группах сравнения. При оценке фильтрационной функции почек было установлено, что концентрация креатинина

достоверно не различалась у пациентов с наличием и отсутствием НУО, хотя СКФ ожидаемо была снижена у пациентов с НУО ($p=0,02$). Различий в показателях липидного профиля в сравниваемых группах выявлено не было.

При получении статистически значимых различий по сравниваемым параметрам в группах с наличием и отсутствием НУО был проведен сравнительный анализ данных параметров между группой с СД, НТГ, НГН и без НУО (табл. 2), по результатам

Таблица 2

Общая характеристика выборки по группам
General characteristics of the sample by groups

| Показатель | 1-я группа – пациенты с СД, $n=64$ (45,7%) | 2-я группа – пациенты с НТГ, $n=15$ (10,7%) | 3-я группа – пациенты с НГН, $n=19$ (13,6%) | 4-я группа – пациенты без НУО, $n=42$ (30%) | p |
|---------------------------------|--|---|---|---|---|
| Мужской пол, n (%) | 31 (48,4) | 9 (60) | 13 (68,4) | 33 (78,6) | 0,02* p_{1-2} 0,42 p_{1-3} 0,13 p_{1-4} 0,00 p_{2-3} 0,61 p_{2-4} 0,17 p_{3-4} 0,40 |
| Женский пол, n (%) | 33 (51,6) | 6 (40) | 6 (31,6) | 9 (21,4) | 0,02* p_{1-2} 0,42 p_{1-3} 0,13 p_{1-4} 0,00 p_{2-3} 0,61 p_{2-4} 0,13 p_{3-4} 0,40 |
| Средний возраст, лет, $M\pm SD$ | 60,4 \pm 5,8 | 62,9 \pm 5,9 | 59,3 \pm 6,9 | 57,4 \pm 10,8 | 0,07 |
| АГ в анамнезе, n (%) | 63 (98,4) | 15 (100) | 19 (100) | 37 (88,1) | 0,03* p_{1-2} 0,62 p_{1-3} 0,58 p_{1-4} 0,05 p_{2-3} 0,99 p_{2-4} 0,17 p_{3-4} 0,12 |
| ОНМК в анамнезе, n (%) | 5 (7,8) | 3 (20) | 2 (10,5) | 0 | 0,06 |
| ИМТ более 25 кг/м ² | 60 (93,8) | 14 (93,3) | 17 (89,5) | 32 (76,2) | 0,02* p_{1-2} 0,77 p_{1-3} 0,38 p_{1-4} 0,00 p_{2-3} 0,71 p_{2-4} 0,16 p_{3-4} 0,23 |

Окончание табл. 2

| Показатель | 1-я группа – пациенты с СД, n=64 (45,7%) | 2-я группа – пациенты с НТГ, n=15 (10,7%) | 3-я группа – пациенты с НГН, n=19 (13,6%) | 4-я группа – пациенты без НУО, n=42 (30%) | p |
|---|--|---|---|---|---|
| Гликемия натощак, ммоль/л, M±SD | 8,2±2,7 | 5,6±0,7 | 6,5±0,3 | 5,4±0,5 | 0,00* p ₁₋₂ 0,00 p ₁₋₃ 0,00 p ₁₋₄ 0,00 p ₂₋₃ 0,00 p ₂₋₄ 0,24 p ₃₋₄ 0,00 |
| Фруктозамин, мкмоль/л, M±SD | 355±85,9 | 293±24,7 | 293±60 | 271±33,5 | 0,00* p ₁₋₂ 0,00 p ₁₋₃ 0,00 p ₁₋₄ 0,00 p ₂₋₃ 0,99 p ₂₋₄ 0,02 p ₃₋₄ 0,07 |
| HbA1c, %, M±SD | 7,1±1,5 | 5,3±0,7 | 5,6±0,4 | 5,2±0,5 | 0,00* p ₁₋₂ 0,00 p ₁₋₃ 0,00 p ₁₋₄ 0,00 p ₂₋₃ 0,13 p ₂₋₄ 0,55 p ₃₋₄ 0,00 |
| СКФ до ЧКВ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD | 85,8±16,7 | 76,5±17,9 | 83,4±13,4 | 91,3±14,9 | 0,02* p ₁₋₂ 0,06 p ₁₋₃ 0,57 p ₁₋₄ 0,09 p ₂₋₃ 0,21 p ₂₋₄ 0,01 p ₃₋₄ 0,05 |

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; НГН – нарушение гликемии натощак; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; НУО – нарушения углеводного обмена; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД – сахарный диабет; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; HbA1c – гликированный гемоглобин.

* – p между всеми группами.

которого лица мужского пола преобладали в группе без НУО, а лица женского пола – в группе СД (p=0,02), 100% встречаемость АГ наблюдалась у пациентов с НТГ и НГН (p=0,03), наибольшее количество случаев ОНМК было зарегистрировано в группе СД. Маркеры НУО (тощаковая гликемия, фруктозамин и HbA1c) значительно различались в четырех сравниваемых группах,

а максимальная их концентрация была в группе пациентов с СД.

В таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа маркеров НУО. При определении корреляции тощаковой гликемии, ППГ, HbA1c и фруктозамина между собой выявлена прямая средняя зависимость со статистической значимостью (p=0,00). 1,5-АГ обратно и слабо коррелировал

Таблица 3

Корреляции маркеров углеводного обмена и клинико-anamnestических параметров у пациентов с ИБС, подвергнутых ЧКВ

Correlations between markers of carbohydrate metabolism disorders and clinical, anamnestic parameters in patients with CAD undergoing PCI

| Показатель | Корреляция | | | | | | | | | |
|---|------------------|------|-----------------------------------|------|---|------|---------------------------------|------|-------------------|------|
| | с HbA1c, r | p | с глике- мией натошак, r | p | с пост- пранди- альной глике- мией, r | p | с фрукто- зами- ном, r | p | с 1,5-АГ, r | p |
| HbA1c, % | – | – | 0,74 | 0,00 | 0,41 | 0,00 | 0,59 | 0,00 | –0,15 | 0,18 |
| Фруктозамин, мкмоль/л | 0,59 | 0,00 | 0,59 | 0,00 | 0,30 | 0,00 | – | – | –0,07 | 0,51 |
| Гликемия натошак, ммоль/л | 0,74 | 0,00 | – | – | 0,33 | 0,00 | 0,59 | 0,00 | –0,17 | 0,13 |
| Постпрандиальная гликемия, ммоль/л | 0,41 | 0,00 | 0,33 | 0,00 | – | – | 0,30 | 0,00 | –0,08 | 0,53 |
| 1,5-АГ, мкг/мл | –0,15 | 0,18 | –0,17 | 0,13 | –0,08 | 0,53 | –0,07 | 0,51 | – | – |
| Креатинин до ЧКВ, мкмоль/л | –0,08 | 0,34 | –0,06 | 0,46 | 0,25 | 0,02 | –0,08 | 0,38 | –0,09 | 0,41 |
| СКФ до ЧКВ, мл/мин/1,73 м ² | –0,07 | 0,44 | –0,02 | 0,81 | –0,29 | 0,00 | –0,05 | 0,55 | 0,21 | 0,05 |
| ОХ, ммоль/л | 0,05 | 0,53 | 0,13 | 0,13 | 0,05 | 0,65 | –0,04 | 0,68 | –0,10 | 0,35 |
| Возраст, лет | –0,01 | 0,93 | –0,05 | 0,54 | 0,15 | 0,17 | 0,02 | 0,83 | 0,05 | 0,67 |
| ИМТ, кг/м ² | 0,20 | 0,02 | 0,27 | 0,00 | 0,01 | 0,90 | 0,24 | 0,00 | 0,13 | 0,27 |
| Длительность ИБС, лет | 0,09 | 0,30 | 0,15 | 0,09 | 0,00 | 0,98 | 0,09 | 0,33 | 0,04 | 0,76 |
| Длительность АГ, лет | 0,05 | 0,59 | 0,07 | 0,43 | –0,04 | 0,76 | 0,03 | 0,72 | –0,13 | 0,30 |
| Стенокардия, I–IV ФК | 0,18 | 0,04 | 0,23 | 0,00 | 0,00 | 0,96 | 0,13 | 0,14 | 0,13 | 0,26 |
| ХСН, I–IV ФК | 0,04 | 0,67 | 0,12 | 0,16 | –0,15 | 0,16 | 0,10 | 0,24 | –0,03 | 0,80 |
| Тип поражения КА* | 0,16 | 0,06 | 0,21 | 0,01 | 0,06 | 0,60 | 0,12 | 0,15 | –0,04 | 0,70 |

Примечание. АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; КА – коронарные артерии; ОХ – общий холестерин; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ФК – функциональный класс; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство; HbA1c – гликированный гемоглобин; 1,5-АГ – 1,5-ангидроглицерол.

* – одно- или многососудистое поражение КА.

с вышеуказанными маркерами. У HbA1c регистрировалась прямая слабая корреляция с ИМТ и ФК стенокардии ($p=0,02$; $p=0,04$). Достоверной корреляции с другими клинико-anamnestическими и лабораторными параметрами у HbA1c не было. Тошачковая гликемия прямо коррелировала

с ИМТ, ФК стенокардии и характером поражения коронарного русла в слабой степени ($p=0,00$; $p=0,01$). ППГ слабо коррелировала с концентрацией креатинина и обратно с уровнем СКФ ($p=0,02$; $p=0,00$). У фруктозамина выявлена статистически значимая корреляция только

Чувствительность и специфичность маркеров нарушений углеводного обмена
 Sensitivity and specificity of markers of carbohydrate metabolism disorders

| Маркер НУО | Критерий | Специфичность, % | Чувствительность, % | ДИ 95% | p | AUC | Индекс Юдена | Вид НУО |
|---------------------------|---------------|------------------|---------------------|-------------|--------|-------|--------------|---------------|
| HbA1c | >6,3% | 98,6 | 72,1 | 0,846–0,952 | <0,001 | 0,908 | 0,7074 | СД+другие НУО |
| | >6% | 75 | 6,7 | 0,402–0,643 | 0,821 | 0,524 | 0,1833 | Только НТГ |
| | >5,3% | 61 | 72 | 0,595–0,814 | 0,000 | 0,714 | 0,4074 | Только НГН |
| Тощаковая гликемия | >6,4 ммоль/л | 88 | 81 | 0,816–0,931 | <0,001 | 0,882 | 0,6880 | СД+другие НУО |
| | ≤6,3 ммоль/л | 18 | 93 | 0,416–0,649 | 0,11 | 0,534 | 0,1137 | Только НТГ |
| | >6 ммоль/л | 91 | 100 | 0,907–0,997 | <0,001 | 0,973 | 0,9123 | Только НГН |
| Постпрандиальная гликемия | <5,5 ммоль/л | 57 | 28 | 0,397–0,615 | 0,92 | 0,506 | 0,1505 | СД+другие НУО |
| | >7,7 ммоль/л | 78 | 57 | 0,525–0,806 | 0,08 | 0,677 | 0,3750 | Только НТГ |
| | >6,7 ммоль/л | 64 | 62 | 0,388–0,686 | 0,69 | 0,540 | 0,2624 | Только НГН |
| Фруктозамин | >305 мкмоль/л | 82,7 | 68,3 | 0,716–0,857 | <0,001 | 0,793 | 0,5092 | СД+другие НУО |
| | >285 мкмоль/л | 53 | 60 | 0,511–0,739 | 0,08 | 0,630 | 0,3167 | Только НТГ |
| | >311 мкмоль/л | 94 | 26,3 | 0,452–0,685 | 0,37 | 0,571 | 0,2096 | Только НГН |
| 1,5-АГ | <13 мкг/мл | 84 | 32 | 0,448–0,676 | 0,35 | 0,564 | 0,1646 | СД+другие НУО |
| | ≤15,2 мкг/мл | 53 | 83 | 0,464–0,690 | 0,49 | 0,580 | 0,3676 | Только НТГ |
| | ≤15,5 мкг/мл | 49 | 75 | 0,484–0,709 | 0,22 | 0,601 | 0,2425 | Только НГН |

Примечание. НГН – нарушение гликемии натощак; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; НУО – нарушения углеводного обмена; СД – сахарный диабет; HbA1c – гликированный гемоглобин; 1,5-АГ – 1,5 ангидроглюцитол.

с ИМТ ($p=0,00$). У 1,5-АГ достоверной зависимости от клинико-анамнестических и лабораторных параметров выявлено не было.

Для определения чувствительности и специфичности маркеров НУО был проведен ROC-анализ с расчетом индекса Юдена для отражения эффективности диагностического теста. При построении ROC-кривой пороговый уровень маркеров выбирался при достижении суммарной максимальной чувствительности и специфичности модели. Статистически достоверные результаты чувствительности и специфичности HbA1c были получены в случае

СД и НГН (табл. 4). Уровень HbA1c более 6,3% имел чувствительность 72,1% при СД (AUC 0,908, 95% ДИ 0,846–0,952), а уровень HbA1c более 5,3% – при НГН (AUC 0,714; 95% ДИ 0,595–0,814). Достоверные результаты диагностической ценности тощаковой гликемии наблюдались в группе пациентов с СД и НГН. В случае ППГ при всех НУО наблюдалась недостоверная диагностическая ценность. При диагностике СД чувствительность ППГ составила 28% (AUC 0,506, 95% ДИ 0,397–0,615), при НТГ – 57% (AUC 0,677, 95% ДИ 0,525–0,806). Фруктозамин показал стати-

стически достоверную диагностическую ценность только в случае СД. Уровень концентрации фруктозамина более 305 мкмоль/л ассоциировался с наличием СД (AUC 0,793, 95% ДИ 0,716–0,857). Чувствительность и специфичность 1,5-АГ при всех НУО были недостоверными.

Обсуждение

Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД» 2017 г., рекомендациям Американской диабетической ассоциации 2016 г. для диагностики СД и преддиабета необходимо определение тощаковой гликемии, HbA1c, а также проведение ППГ [1, 15].

Определение тощаковой глюкозы – широкодоступный и недорогостоящий метод. Однако он имеет некоторые ограничения, связанные с подготовкой к анализу, изменениями концентрации в разных образцах крови (капиллярной, венозной и артериальной) и существенной лабильностью под действием многих факторов. Тощаковая гликемия позволяет определить состояние углеводного обмена в момент забора крови и является маркером СД и НГН. Так, по результатам Рос-анализа тощаковая гликемия была достоверным маркером СД (чувствительность 81%) и НГН (чувствительность 100%).

HbA1c – часто используемый маркер СД, который отражает хроническую гликемию за 3–4 мес и не зависит от суточного колебания гликемии [16]. Доказано, что повышенные уровни HbA1c связаны с высокой сердечно-сосудистой смертностью. Результаты проспективного исследования в Норфолке доказали роль повышенной концентрации HbA1c в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, рака и смертности от всех причин у исследуемой когорты пациентов [17]. HbA1c характеризует показатели как постпрандиальной, так и препрандиальной гликемии. По результатам проведенного исследования HbA1c прямо коррелировал с тощаковой и ППГ ($r=0,74$; $r=0,41$; $p=0,00$). HbA1c 6,5% и более

является диагностическим уровнем при СД, однако нормальный уровень HbA1c не исключает наличие других НУО. Значение HbA1c в диагностике преддиабета в отечественных рекомендациях однозначно не определено. Согласно критериям Американской диабетической ассоциации уровень HbA1c 5,7–6,4% считается диагностическим для преддиабета [15]. Исследование NHANES показало, что только 60–70% пациентов имели нормальную толерантность к глюкозе при уровне HbA1c менее 5,7% [18, 19]. В ходе нескольких исследований было установлено, что HbA1c обладает умеренной чувствительностью при диагностике СД по сравнению с тощаковой гликемией и ППГ [20, 21]. Результаты нашего исследования подтвердили эти данные. У пациентов с ИБС и показаниями к ЧКВ чувствительность HbA1c при диагностике СД составляла 72,1% против 82 чувствительности тощаковой гликемии ($p=0,00$).

Фруктозамин известен как маркер НУО, однако широкого распространения в диагностике СД и преддиабета не получил. Фруктозамин может быть использован в качестве краткосрочного маркера углеводного обмена, так как отражает средние концентрации глюкозы в крови в течение последних 2–3 нед. По сравнению с определением HbA1c метод исследования фруктозамина прост и менее затратен [11]. По результатам нашего исследования, фруктозамин достоверно коррелировал с тощаковой гликемией, HbA1c и ППГ ($r=0,59$; $r=0,30$ соответственно). В исследовании S. Juraschek et al. фруктозамин и 1,5-АГ более сильно коррелировали с HbA1c по сравнению с глюкозой натощак [11].

В последнее время широко обсуждается роль ППГ при НУО. Установлено, что постпрандиальная гипергликемия связана с повышенным риском развития острых сердечно-сосудистых событий. Так, исследование Funagata показало, что концентрации глюкозы через 1 и 2 ч при проведении

ПТТГ были лучшими предикторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с уровнем тощаковой гликемии или HbA1c [22].

1,5-АГ – маркер ППГ, который отражает гликемический статус за последние 2–14 дней. В японской когорте пациентов ППГ хорошо коррелировала с 1,5-АГ при НТГ [23]. В ходе нашего исследования достоверной корреляции 1,5-АГ с другими маркерами НУО не было. Диагностическую ценность при СД и преддиабете у лиц с ИБС и показаниями к ЧКВ 1,5-АГ не показал. Однако, по данным S. Ouchi et al., низкий уровень 1,5-АГ предсказывал долгосрочную сердечно-сосудистую летальность у пациентов с ОКС и уровнем HbA1c менее 7,0% [24].

В результате нашей работы при активной диагностике с исследованием официальных маркеров НУО (тощаковой гликемии, ППГ и HbA1c) было выявлено значимое количество новых случаев НУО. Так, у 15,7% пациентов был впервые выявлен СД, у 22,9% – преддиабет. Полученные результаты сопоставимы с данными J.M. De la Hera et al. в группе пациентов перед плановым ЧКВ [25].

Официально утвержденные маркеры имеют преимущества и недостатки в диагностике различных видов НУО, поэтому поиск универсальных маркеров НУО продолжается. В настоящее время альтернативные маркеры НУО рассматриваются в качестве дополнительных мер краткосрочного гликемического контроля, а также изучается их возможность в оценке долгосрочного сердечно-сосудистого прогноза.

Заключение

По результатам исследования, у пациентов с ИБС и показаниями к ЧКВ доказана диагностическая ценность тощаковой гликемии и HbA1c в отношении СД и НГН. Фруктозамин зарекомендовал себя в качестве диагностического маркера СД. ППГ и 1,5-АГ не показали диагностичес-

кой ценности ни в одном варианте НУО у данной категории пациентов.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1S): 1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8.
2. Бритов А.Н., Поздняков Ю.М., Волкова Э.Г., Драпкина О.М., Еганян Р.А., Кисляк О.М. и др. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2011; 10 (6 S2): 2–64.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический отчет по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: 10.14341/DM8664.
4. Тепляков А.Т., Гракова Е.В., Сваровская А.В., Копьева К.В., Лавров А.Г. Эффективность эндоваскулярной коронарной реваскуляризации у больных ИБС со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа: результаты пятилетнего проспективного наблюдения. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017; VI (1): 79–91. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1.
5. Billinger M., Räber L., Hitz S., Stefanini G.G., Pilgrim T., Stettler C. et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after revascularization with early generation drug-eluting stents. *Am. Heart J.* 2012; 163 (5): 876–86.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.02.014.
6. Khaw K.T., Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr. Opin. Lipidol.* 2006; 17: 637–43. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3280106b95.
7. Elley C.R., Kenealy T., Robinson E., Drury P.L. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with Type 2 diabetes: a large prospective cohort study. *Diabet Med.* 2008; 25 (11): 1295–301. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02581.x.
8. Ma J., Wang X., Wang Y., Zhao Y., Gao M., Li X. The relationship between glycated hemoglobin and complexity of coronary artery lesions among older patients with diabetes mellitus. *PLoS One*. 2014; 9: e91972. DOI: 10.1371/journal.pone.0091972.

9. Sorkin J.D., Muller D.C., Fleg J.L., Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care*. 2005; 28 (11): 2626–32. DOI: 10.2337/diacare.28.11.2626.
10. Cavalot F., Pagliarino A., Valle M., Di Martino L., Bonomo K., Massucco P. et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011; 34 (10): 2237–43. DOI: 10.2337/dc10-2414.
11. Juraschek S.P., Steffes M.W., Selvin E. Associations of alternative markers of glycemia with hemoglobin A1c and fasting glucose. *Clin. Chem*. 2012; 58 (12): 1648–55. DOI: 10.1373/clinchem.2012.188367.
12. Selvin E., Rawlings A.M., Grams M., Klein R., Sharrett A.R., Steffes M. et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2 (4): 279–88. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70199-2.
13. Selvin E., Rawlings A., Lutsey P., Maruthur N., Pankow J.S., Steffes M. et al. Association of 1,5-anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality. *Diabetes*. 2016; 65 (1): 201–8. DOI: 10.2337/db15-0607.
14. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. New York, NY: Nature Publ. Group; 2013.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care*. 2014; 37 (suppl. 1): S14–S80.
16. Mitka M. Hemoglobin A1c poised to become preferred test for diagnosing diabetes. *JAMA*. 2009; 301 (15): 1528. DOI: 10.1001/jama.2009.479.
17. Pfister R., Sharp S.J., Luben R., Khaw K.T., Wareham N.J. No evidence of an increased mortality risk associated with low levels of glycated haemoglobin in a non-diabetic UK population. *Diabetologia*. 2011; 54 (8): 2025–32. DOI: 10.1007/s00125-011-2162-0.
18. James C., Bullard K.M., Rolka D.B., Geiss L.S., Williams D.E., Cowie C.C. et al. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. *Diabetes Care*. 2011; 34 (2): 387–91. DOI: 10.2337/dc10-1314.
19. Guo F., Moellering D.R., Garvey W.T. Use of HbA1c for diagnoses of diabetes and prediabetes: comparison with diagnoses based on fasting and 2-hr glucose values and effects of gender, race, and age. *Metab. Syndr. Relat. Disord*. 2014; 12 (5): 258–68. DOI: 10.1089/met.2013.0128.
20. Zhou X., Pang Z., Gao W., Wang S., Zhang L., Ning F. et al. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care*. 2010; 33: 545–50. DOI: 10.2337/dc09-1410.
21. Olson D.E., Rhee M.K., Herrick K., Ziemer D.C., Twombly J.G., Phillips L.S. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care*. 2010; 33 (10): 2184–9. DOI: 10.2337/dc10-0433.
22. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H., Igarashi K., Kato T., Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care*. 1999; 22 (6): 920–4. DOI: 10.2337/diacare.22.6.920.
23. Yamanouchi T., Inoue T., Ogata E., Kashiwabara A., Ogata N., Sekino N. et al. Post-load glucose measurements in oral glucose tolerance tests correlate well with 1,5-anhydroglucitol, an indicator of overall glycaemic state, in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin. Sci. (Lond)*. 2001; 101 (3): 227–33. DOI: 10.1042/cs1010227.
24. Ouchi S., Shimada K., Miyazaki T., Takahashi S., Sugita Y., Shimizu M. et al. Low 1,5-anhydroglucitol levels are associated with long-term cardiac mortality in acute coronary syndrome patients with hemoglobin A1c levels less than 7.0. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017; 16 (1): 151. DOI: 10.1186/s12933-017-0636-1.
25. De la Hera J.M., Delgado E., Hernández E., García-Ruiz J.M., Vegas J.M., Avanzas P. et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J*. 2009; 30 (21): 2614–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp278.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L. et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 8th Ed. *Diabetes Mellitus*. 2017; 20 (1S): 1–121. DOI: 10.14341/DM20171S8 (in Russ.).
2. Britov A.N., Pozdnyakov Yu.M., Volkova E.G., Drapkina O.M., Eganyan R.A., Kislyak O.M. et al. National recommendations for cardiovascular prophylaxis. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2011; 10 (6 S2): 2–64 (in Russ.).
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in Russian Federation: clinical and statistical report according to the federal diabetes registry. *Diabetes Mellitus*. 2017; 20 (1): 13–41 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM8664.
4. Teplyakov A.T., Grakova E.V., Svarovskaya A.V., Kop'eva K.V., Lavrov A.G. Efficacy of endovascular coronary revascularization in patients with CHD with reduced left ventricular. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017; VI (1): 79–91. DOI: 10.17802/2306-1278-2017-1 (in Russ.).

5. Billinger M., Räber L., Hitz S., Stefanini G.G., Pilgrim T., Stettler C. et al. Long-term clinical and angiographic outcomes of diabetic patients after revascularization with early generation drug-eluting stents. *Am. Heart J.* 2012; 163 (5): 876–86.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.02.014.
6. Khaw K.T., Wareham N. Glycated hemoglobin as a marker of cardiovascular risk. *Curr. Opin. Lipidol.* 2006; 17: 637–43. DOI: 10.1097/MOL.0b013e3280106b95.
7. Elley C.R., Kenealy T., Robinson E., Drury P.L. Glycated haemoglobin and cardiovascular outcomes in people with Type 2 diabetes: a large prospective cohort study. *Diabet Med.* 2008; 25 (11): 1295–301. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2008.02581.x.
8. Ma J., Wang X., Wang Y., Zhao Y., Gao M., Li X. The relationship between glycated hemoglobin and complexity of coronary artery lesions among older patients with diabetes mellitus. *PLoS One.* 2014; 9: e91972. DOI: 10.1371/journal.pone.0091972.
9. Sorkin J.D., Muller D.C., Fleg J.L., Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care.* 2005; 28 (11): 2626–32. DOI: 10.2337/diacare.28.11.2626.
10. Cavalot F., Pagliarino A., Valle M., Di Martino L., Bonomo K., Massucco P. et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2011; 34 (10): 2237–43. DOI: 10.2337/dc10-2414.
11. Juraschek S.P., Steffes M.W., Selvin E. Associations of alternative markers of glycemia with hemoglobin A1c and fasting glucose. *Clin. Chem.* 2012; 58 (12): 1648–55. DOI: 10.1373/clinchem.2012.188367.
12. Selvin E., Rawlings A.M., Grams M., Klein R., Sharrett A.R., Steffes M. et al. Fructosamine and glycated albumin for risk stratification and prediction of incident diabetes and microvascular complications: a prospective cohort analysis of the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2 (4): 279–88. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70199-2.
13. Selvin E., Rawlings A., Lutsey P., Maruthur N., Pankow J.S., Steffes M. et al. Association of 1,5-anhydroglucitol with cardiovascular disease and mortality. *Diabetes.* 2016; 65 (1): 201–8. DOI: 10.2337/db15-0607.
14. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. New York, NY: Nature Publ. Group; 2013.
15. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014. *Diabetes Care.* 2014; 37 (suppl. 1): S14–S80.
16. Mitka M. Hemoglobin A1c poised to become preferred test for diagnosing diabetes. *JAMA.* 2009; 301 (15): 1528. DOI: 10.1001/jama.2009.479.
17. Pfister R., Sharp S.J., Luben R., Khaw K.T., Wareham N.J. No evidence of an increased mortality risk associated with low levels of glycated haemoglobin in a non-diabetic UK population. *Diabetologia.* 2011; 54 (8): 2025–32. DOI: 10.1007/s00125-011-2162-0.
18. James C., Bullard K.M., Rolka D.B., Geiss L.S., Williams D.E., Cowie C.C. et al. Implications of alternative definitions of prediabetes for prevalence in U.S. adults. *Diabetes Care.* 2011; 34 (2): 387–91. DOI: 10.2337/dc10-1314.
19. Guo F., Moellering D.R., Garvey W.T. Use of HbA1c for diagnoses of diabetes and prediabetes: comparison with diagnoses based on fasting and 2-hr glucose values and effects of gender, race, and age. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2014; 12 (5): 258–68. DOI: 10.1089/met.2013.0128.
20. Zhou X., Pang Z., Gao W., Wang S., Zhang L., Ning F. et al. Performance of an A1C and fasting capillary blood glucose test for screening newly diagnosed diabetes and pre-diabetes defined by an oral glucose tolerance test in Qingdao, China. *Diabetes Care.* 2010; 33: 545–50. DOI: 10.2337/dc09-1410.
21. Olson D.E., Rhee M.K., Herrick K., Ziemer D.C., Twombly J.G., Phillips L.S. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care.* 2010; 33 (10): 2184–9. DOI: 10.2337/dc10-0433.
22. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H., Igarashi K., Kato T., Sekikawa A. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. *Diabetes Care.* 1999; 22 (6): 920–4. DOI: 10.2337/diacare.22.6.920.
23. Yamanouchi T., Inoue T., Ogata E., Kashiwabara A., Ogata N., Sekino N. et al. Post-load glucose measurements in oral glucose tolerance tests correlate well with 1,5-anhydroglucitol, an indicator of overall glycaemic state, in subjects with impaired glucose tolerance. *Clin. Sci. (Lond).* 2001; 101 (3): 227–33. DOI: 10.1042/cs1010227.
24. Ouchi S., Shimada K., Miyazaki T., Takahashi S., Sugita Y., Shimizu M. et al. Low 1,5-anhydroglucitol levels are associated with long-term cardiac mortality in acute coronary syndrome patients with hemoglobin A1c levels less than 7.0. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017; 16 (1): 151. DOI: 10.1186/s12933-017-0636-1.
25. De la Hera J.M., Delgado E., Hernández E., García-Ruiz J.M., Vegas J.M., Avanzas P. et al. Prevalence and outcome of newly detected diabetes in patients who undergo percutaneous coronary intervention. *Eur. Heart J.* 2009; 30 (21): 2614–21. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp278.

Поступила 09.02.2018
Принята к печати 09.04.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.831-005.4:616.24-008.4

А.В. Фоякин, Л.А. Гераскина, М.Ю. Максимова, Г.М. Лутохин

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ, АССОЦИИРУЮЩИЕСЯ С СИНДРОМОМ НАРУШЕНИЯ ДЫХАНИЯ ВО СНЕ СРЕДНЕЙ И ТЯЖЕЛОЙ СТЕПЕНИ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Волоколамское шоссе, 80, Москва, 125367, Российская Федерация
Фоякин Андрей Викторович, доктор мед. наук, профессор, заведующий лабораторией, вед. науч. сотр.,
orcid.org/0000-0001-5452-2152;
Гераскина Людмила Александровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр.,
orcid.org/0000-0002-1253-1082;
Максимова Марина Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением,
orcid.org/0000-0002-7682-6672;
Лутохин Глеб Михайлович, аспирант, orcid.org/0000-0003-1312-9797

Цель. Определить клинические признаки, ассоциирующиеся с синдромом нарушения дыхания во сне (СНДС) средней и тяжелой степени у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы. Обследовано 78 пациентов с ишемическим инсультом. Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне изучали методом суточного кардиореспираторного мониторинга на 2–5-е сутки от дебюта инсульта.

Результаты. СНДС выявлен у 69 (88%) больных, преимущественно обструктивного характера. Индекс апноэ/гипопноэ составил в среднем 17 [9; 25]. У 46 (59,0%) больных имелся СНДС средней и тяжелой степени. В результате математической обработки результатов получена модель из 8 признаков, связанных с наличием СНДС средней и тяжелой степени, в которую вошли возраст 68 лет и старше, мужской пол, оценка по модифицированной шкале Рэнкина 3 балла и более, кардиоэмболический инсульт, стеноз магистральных артерий головы более 70%, наличие хронической сердечной недостаточности, повторный инсульт, вовлечение островка в зону инфаркта мозга.

Заключение. При выявлении указанных клинических признаков при ишемическом инсульте рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга. Пациенты с умеренным/тяжелым СНДС нуждаются в своевременной коррекции дыхательных расстройств с целью улучшения раннего неврологического восстановления и отдаленного сердечно-сосудистого прогноза.

Ключевые слова: ишемический инсульт; синдром нарушения дыхания во сне.

Для цитирования: Фоякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю., Лутохин Г.М. Клинические признаки, ассоциирующиеся с синдромом нарушения дыхания во сне средней и тяжелой степени при ишемическом инсульте. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 225–35. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-225-235

Для корреспонденции: Фоякин Андрей Викторович, e-mail: fonyakin@mail.ru

A.V. Fonyakin, L.A. Geraskina, M.Yu. Maksimova, G.M. Lutokhin

CLINICAL CHARACTERISTICS ASSOCIATED WITH MODERATE AND SEVERE SLEEP-DISORDERED BREATHING SYNDROME IN PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

Research Center of Neurology, Volokolamskoe shosse, 80, Moscow, 125367, Russian Federation
Andrey V. Fonyakin, Dr Med. Sc., Professor, Head of Laboratory, Leading Researcher,
orcid.org/0000-0001-5452-2152;
Lyudmila A. Geraskina, Dr Med. Sc., Leading Researcher, orcid.org/0000-0002-1253-1082;
Marina Yu. Maksimova, Dr Med. Sc., Professor, Head of Department, orcid.org/0000-0002-7682-6672;
Gleb M. Lutokhin, Postgraduate, orcid.org/0000-0003-1312-9797

Objective. To determine the clinical signs associated with the moderate and severe sleep-disordered breathing syndrome (SDBS) in patients in the acute period of ischemic stroke.

Material and methods. 78 patients with ischemic stroke were examined. The presence and structure of SDBS was studied by cardiorespiratory monitoring on the 2–5th day from the onset of stroke.

Results. SDBS was detected in 69 (88%) patients, mainly obstructive. The apnea/hypopnea index averaged 17 [9; 25]. 46 (59.0%) patients had moderate and severe SDBS. As a result of mathematical processing, a model was obtained from 8 features associated with the presence of moderate and severe SDBS, which included: age 68 years and older, males, an estimated modified Rankin score of 3 or more, cardioembolic stroke, stenosis of the brachiocephalic arteries more than 70%, congestive heart failure, recurrent stroke, the involvement of an insula in the cerebral infarction.

Conclusions. When identifying these clinical signs in patients with ischemic stroke cardiorespiratory monitoring should be recommended. Patients with moderate/severe SDBS need timely correction of respiratory disorders in order to improve early neurologic recovery and long-term cardiovascular prognosis.

Keywords: ischemic stroke; sleep-disordered breathing syndrome.

For citation: Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Maksimova M.Yu., Lutokhin G.M. Clinical characteristics associated with moderate and severe sleep-disordered breathing syndrome in patients with ischemic stroke. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 225–35 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-225-235.

For correspondence: Andrey V. Fonyakin, e-mail: fonyakin@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 16, 2018

Accepted April 04, 2018

Введение

В настоящее время синдром нарушения дыхания во сне (СНДС), прежде всего, синдром обструктивного апноэ сна, рассматривается как важный независимый модифицируемый фактор риска сердечно-сосудистых нарушений, включая инфаркт миокарда и инсульт [1–4]. Показано, что СНДС при ишемическом инсульте регистрируется намного чаще, чем в общей популяции, при этом его частота варьирует, по данным литературы, от 32 до 80% [5, 6]. Несмотря на то что нарушения дыхания во сне (НДС) активно изучают последние 20 лет, у 80% всех больных с дыхательными нарушениями последние остаются нераспознанными [5, 7, 8]. Вместе с тем установлено, что наличие СНДС средней и тяжелой степени оказывает негативное влияние на функциональное восстановление в постинсультном периоде в интервале 3–12 мес, а также сопряжено с увеличением сроков госпитализации и реабилитации [9], увеличением риска повторного инсульта [10] и смертности [11, 12]. У пациентов, перенесших инсульт, в последующем 10-летнем периоде даже после корректировки множества имеющихся факторов риска наличие умеренного/тяжелого СНДС повыша-

ет относительный риск смерти на 75% [13]. Поэтому установление клинических признаков, ассоциирующихся с СНДС средней и тяжелой степени, необходимо для своевременной диагностики и коррекции данной патологии.

Цель исследования – определить клинические признаки, ассоциирующиеся с наличием СНДС средней и тяжелой степени у больных в остром периоде ишемического инсульта.

Материал и методы

В исследование были включены 78 пациентов с ишемическим инсультом, поступивших во 2-е неврологическое отделение Научного центра неврологии (НЦН). Основные критерии включения: возраст пациентов 18 лет и старше; ишемический характер инсульта, верифицированный с помощью нейровизуализации, 1–4-е сутки от дебюта заболевания; подписанное информированное согласие. Критерии исключения: сниженный уровень бодрствования (по шкале комы Глазго менее 14 баллов), наличие психомоторного возбуждения, когнитивных расстройств выраженной степени, нарушение носового дыхания, хронические обструктивные заболевания

легких, дыхательная недостаточность III–IV степеней, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III стадии, острый коронарный синдром, обострение либо декомпенсация другой соматической патологии, а также отказ от участия в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом НЦН (протокол № 11/14 от 19.11.2014 г.).

Тяжесть неврологической симптоматики оценивали с помощью шкалы инсульта Национальных институтов здоровья (NIHSS), степень повседневного функционирования больного – по модифицированной шкале Рэнкина (mRS).

При поступлении всем больным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы («Magnetom Symphony», Siemens, напряженность магнитного поля 1,5 Тл) с целью уточнения характера инсульта и локализации и величины инфаркта мозга. По результатам сопоставления величины ишемического очага с бассейном кровоснабжения заинтересованной артерии инфаркт мозга классифицировали как малый, средний, большой и обширный [14]. Дополнительно учитывали наличие множественных мелкоочаговых/диффузно-очаговых церебральных изменений и вовлечение островка в зону инфаркта.

Методом ультразвукового дуплексного сканирования оценивали состояние магистральных артерий головы (МАГ). Всем больным выполняли трансторакальную эхокардиографию и холтеровское мониторирование.

На основании сопоставления особенностей клинической картины (дебют инсульта и его течение) и анамнеза больного, данных ангио- и нейровизуализации, трансторакальной и чреспищеводной (по показаниям) эхокардиографии, результатов электрокардиограммы (ЭКГ), 24-часового холтеровского мониторирования, лабораторных тестов был верифицирован ведущий патогенетический подтип ишемического инсульта, включая кардиоэмболический (КЭИ), атеротромботический (АТИ),

лакунарный (ЛИ) инсульт и прочие уточненные/неуточненные подтипы.

Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне изучали методом суточного кардиореспираторного мониторирования (КТ-04-3(Р), «ИНКАРТ», Санкт-Петербург). Исследование проводили на 2–5-е сутки от дебюта заболевания. Согласно протоколу регистрацию НДС осуществляли с 22.00 до 7.00 ч. Для оценки скорости воздушного потока в верхних дыхательных путях на ночь пациентам устанавливали носовые канюли. Дыхательные экскурсии грудной клетки регистрировали методом реопульмографии с помощью торакальных датчиков. Также для определения сатурации капиллярной крови кислородом в ночные часы выполняли дигитальную пульсоксиметрию. Полученные данные анализировали автоматически с помощью прикладной программы и дополняли последующей экспертной обработкой всей записи по 4 каналам: спирограмма, пневмограмма, сатурация капиллярной крови кислородом и регистрация храпа.

При регистрации снижения потоковой скорости вдоха на 90% и более в течение 10 с и более, одновременно сопровождающегося респираторными усилиями в течение всего данного периода, эпизод трактовали как обструктивное апноэ (ОА). Центральное апноэ (ЦА) верифицировали при снижении потоковой скорости вдоха на 90% и более в течение 10 с и более без респираторных усилий во время всего эпизода. Снижение потоковой скорости вдоха на 30–90% в течение 10 с и более соответствовало эпизоду гипопноэ.

Прицельно были проанализированы следующие показатели: общее число эпизодов НДС; общее число эпизодов апноэ, включая ОА и ЦА; индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – количество эпизодов апноэ/гипопноэ в час; средняя сатурация крови кислородом (SpO_2); индекс гипоксемии (ИГ) – количество эпизодов десатурации (снижение SpO_2 на 3% от исходных значений) в час. На основании значения ИАГ

выделяют три степени тяжести СНДС: ИАГ 5–14 – легкая, ИАГ 15–29 – средняя, ИАГ 30 и более – тяжелая. Значения ИАГ 4 и менее принимают за отсутствие дыхательных расстройств [15]. Дополнительно определяли доминирующий тип СНДС по соотношению количественных характеристик ОА и ЦА у конкретного пациента. Если более половины зарегистрированных у больного НДС были представлены ЦА, тип апноэ сна трактовали как преимущественно центральный. Напротив, при доминировании ОА (более 50% всех эпизодов НДС) тип апноэ сна определяли как преимущественно обструктивный.

По результатам объективного клинико-инструментального обследования учитывали наличие различных известных факторов риска СНДС, включая возраст и пол пациента, курение, индекс массы тела (ИМТ), наличие и тяжесть артериальной гипертензии (АГ), атеросклероз МАГ и степень стенозирования общих и внутренних сонных, а также позвоночных артерий, ишемическую болезнь сердца (ИБС), фибрилляцию предсердий (ФП), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), сахарный диабет (СД).

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью компьютерной программы Statistica 10. Используются методы канонического, непараметрического анализа. Для выявления различий в двух несвязанных выборках (группах больных) применялся U-критерий Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи признаков выполнен корреляционный анализ по методу Спирмена (r). С целью определения клинических признаков, ассоциирующихся с наличием СНДС средней и тяжелой степени, проводили дискриминантный анализ. Для оценки вероятности наступления события рассчитывали отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (ДИ) по методу Вульфа. Результаты представлены в виде медианы (Me), интерквартильного размаха [25%; 75%]. При уровне

$p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

Результаты

В исследование были включены 78 больных, из них 46 (59%) мужчин и 32 (41%) женщины, средний возраст 65 [57; 71] лет. Повышенный ИМТ (25–29) имели 35 (45%) пациентов, ожирение (ИМТ 30 и более) – 21 (27%) больной. Курили 17 (22%) из обследованных больных. Подавляющее большинство – 73 (94%) пациента страдали АГ, преимущественно III степени – 57 (73%). ИБС имела у 22 (28%) больных, пароксизмальная форма ФП – у 6 (8%) и постоянная ФП – у 9 (11%) больных. У 50 (64%) пациентов идентифицирована ХСН I или II стадии. СД 2-го типа был у 8 (10%) больных. Таким образом, большинство обследованных больных имели множественные факторы риска нарушения дыхания во сне.

Тяжесть неврологических расстройств в острой фазе инсульта, оцененная по шкале NIHSS, варьировала в пределах 1–18 баллов, составив в среднем 5 [3; 8] баллов. Оценка уровня повседневного функционирования больного (по mRS) находилась в диапазоне 0–5 и в среднем соответствовала 2 [1; 4] баллам. Инсульт с образованием инфаркта в бассейне левой средней мозговой артерии перенесли 35 (45%) больных, в бассейне правой средней мозговой артерии – 32 (41%). Инсульт в вертебрально-базилярной системе развился у 11 (14%) пациентов. У 68 (87%) больных инсульт был первым, у 10 (13%) пациентов – повторным. При МРТ большой инфаркт мозга визуализирован у 23 (29%) больных, средний – у 13 (17%), малый инфаркт – у 42 (54%) пациентов. КЭИ имел место у 26 (34%) больных, ЛИ – у 25 (32%), АГИ – у 19 (24%). Прочие уточненные (диссекция внутренней сонной/позвоночной артерии, коагулопатия, болезнь мойя-мойя, антифосфолипидный синдром) и неуточненные (наличие двух и более конкурирующих причин, криптогенный) подтипы были верифицированы у 8 (10%) больных.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных в зависимости от тяжести синдрома нарушения дыхания во сне
Clinical signs of patients depend on sleep-disordered breathing syndrome severity

| Показатель | 1-я группа (n=32) | 2-я группа (n=46) | p |
|---------------------------------------|-------------------|-------------------|---------|
| Пол | | | |
| мужской | 13 (41) | 33 (72) | 0,008 |
| женский | 19 (59) | 13 (28) | 0,008 |
| Возраст, лет | 60 [45; 67] | 68 [61; 75] | 0,00006 |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 27 [26; 29] | 28 [25; 32] | 0,35 |
| Индекс массы тела | | | |
| повышенный | 15 (47) | 20 (44) | 0,79 |
| ожирение | 7 (22) | 14 (30) | 0,43 |
| Курение | 5 (16) | 12 (26) | 0,24 |
| Артериальная гипертензия | 30 (94) | 43 (93) | 0,86 |
| Степень артериальной гипертензии | | | |
| I | 2 (6) | 4 (9) | 0,63 |
| II | 3 (9) | 7 (15) | 0,43 |
| III | 25 (78) | 32 (70) | 0,43 |
| Ишемическая болезнь сердца | 7 (22) | 15 (33) | 0,29 |
| Сахарный диабет | 3 (9) | 5 (11) | 0,77 |
| Фибрилляция предсердий | 5 (16) | 10 (22) | 0,59 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 22 (69) | 28 (61) | 0,47 |

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона – Ме [25%; 75%], качественные – в виде абсолютного числа человек и их доли – n (%).

При кардиореспираторном мониторинге НДС были выявлены у 69 (88%) больных. В среднем общее количество эпизодов НДС у больного составило 119 [75; 195], в том числе апноэ – 89 [49; 159]. У 60 (77%) пациентов эпизоды апноэ преимущественно носили обструктивный характер, у 9 (11%) больных преимущественно имели место центральные апноэ сна. ИАГ в среднем составил 17 [9; 25], ИГ – 5 [1; 16]. СНДС легкой степени установлен у 23 (29%) больных, средней степени тяжести – у 30 (38%), тяжелой степени – у 16 (21%) пациентов.

В соответствии с целью исследования был проведен анализ клинических и неврологических характеристик больных в зависимости от значений ИАГ. 32 пациента с легким СНДС (ИАГ 5–14) и с отсут-

ствием нарушений дыхания во сне составили 1-ю группу, 46 больных с ИАГ 15 и более – 2-ю (табл. 1).

Установлено, что пациенты 2-й группы были старше ($p=0,0006$) и среди них преобладали лица мужского пола ($p=0,008$). Также среди больных 2-й группы было несколько больше курящих, страдающих ожирением, ИБС и ФП. Однако в целом основные факторы риска НДС регистрировались в обеих группах со сходной частотой. Так, большинство пациентов имели избыточную массу тела либо ожирение, страдали АГ, преимущественно III степени. У трети пациентов обеих групп имелись признаки ИБС, включая постинфарктный кардиосклероз и стабильную стенокардию напряжения I–II функциональных классов. У большинства больных идентифицированы

Взаимосвязь возраста и индекса массы тела с показателями синдрома нарушения дыхания во сне (по методу Спирмена)
Correlation between age, body mass index and sleep-disordered breathing syndrome parameters (Spearman method)

| Параметр | <i>r</i> | <i>p</i> |
|--|----------|----------|
| Возраст/нарушение дыхания во сне (количество эпизодов) | 0,34 | 0,002 |
| Возраст/апноэ (количество эпизодов) | 0,34 | 0,002 |
| Возраст/индекс апноэ/гипопноэ | 0,4 | 0,0003 |
| Индекс массы тела/нарушение дыхания во сне с гипоксемией (количество эпизодов) | 0,31 | 0,001 |
| Индекс массы тела/апноэ с гипоксемией (количество эпизодов) | 0,37 | 0,0015 |

признаки ХСН I и II стадии, у относительно небольшого числа больных – СД и ФП.

Была изучена ассоциация основных факторов риска СНДС с тяжестью и структурой дыхательных расстройств (табл. 2). Установлено, что увеличение возраста больного и ИМТ прямо коррелировало с числом эпизодов НДС, апноэ сна и величиной ИАГ. Вместе с тем не было выявлено корреляции между тяжестью неврологической симптоматики и выраженностью дыхательных расстройств, что соответствует международным данным [16]. Также не установлено взаимосвязи между количеством и тяжестью НДС с наличием и степенью АГ, ФП, стадией ХСН.

Для того чтобы определить связь различных неврологических характеристик больных и нейровизуализационных особенностей инфаркта мозга с наличием и степенью тяжести НДС, был проведен сопоставительный анализ (табл. 3). По выраженности неврологического дефицита группы пациентов не различались. В то же время во 2-й группе отмечено преобладание пациентов с КЭИ ($p=0,03$) и множественными очаговыми/диффузно-очаговыми изменениями вещества мозга ($p=0,1$).

Для уточнения значимости выявленных факторов как признаков СНДС средней и тяжелой степени был выполнен дискри-

минантный анализ. В диагностическую модель включили полученные нами, а также известные по литературным данным следующие факторы риска СНДС: пол, возраст, ИМТ, инсульт первичный/повторный, величина и локализация инфаркта мозга, наличие множественных очаговых и/или диффузных изменений вещества мозга, вовлечение в зону инфаркта островковой доли, наличие и тяжесть АГ, наличие СД, ФП, ИБС, наличие и стадия ХСН, атеросклеротический стеноз МАГ, а также тяжесть неврологических нарушений (по NIHSS) и оценку повседневного функционирования больного (по mRS). В результате математической обработки (дискриминантный анализ с пошаговым включением переменных) была сформирована модель из 8 признаков, связанных с наличием СНДС средней и тяжелой степени, в которую вошли возраст 68 лет и старше, мужской пол, оценка по mRS 3 балла и более, подтип ишемического инсульта (КЭИ), состояние МАГ – стеноз 70% и более, наличие ХСН, повторный инсульт, вовлечение островка в зону инфаркта мозга (табл. 4). В целом для данной модели подтверждена статистическая значимость совокупности признаков. При наличии двух основных признаков – возраст 68 лет и старше, мужской пол – ОШ наличия умеренного/тяжелого СНДС составило

Таблица 3

**Неврологическая характеристика больных
в зависимости от тяжести синдрома нарушения дыхания во сне**
Neurological signs of patients depend on sleep-disordered breathing syndrome severity

| Показатель | 1-я группа (n=32) | 2-я группа (n=46) | p |
|---|-------------------|-------------------|------|
| Подтип инсульта | | | |
| кардиоэмболический | 6 (19) | 20 (44) | 0,03 |
| лакунарный | 10 (31) | 5 (33) | 0,85 |
| атеротромботический | 10 (31) | 9 (20) | 0,27 |
| прочие | 6 (19) | 2 (4) | 0,03 |
| NIH SS, балл | 4 [2; 8] | 5,5 [3; 8] | 0,97 |
| mRS, балл | 1 [0; 4] | 3 [1; 4] | 0,89 |
| Величина ишемического очага | | | |
| малый | 16 (50) | 26 (57) | 0,60 |
| средний | 6 (19) | 7 (15) | 0,64 |
| большой | 10 (31) | 13 (28) | 0,85 |
| Локализация очаговых изменений | | | |
| левая средняя мозговая артерия | 11 (34) | 25 (54) | 0,09 |
| правая средняя мозговая артерия | 14 (44) | 17 (37) | 0,54 |
| вертебрально-базиллярная система | 7 (22) | 4 (9) | 0,11 |
| Множественные мелкоочаговые/ диффузно-очаговые изменения | 23 (72) | 40 (87) | 0,10 |
| Вовлечение островка в зону инфаркта | 8 (25) | 8 (17) | 0,25 |

Примечание. Количественные данные представлены в виде медианы и квартильного диапазона – Me [25%; 75%], качественные – в виде абсолютного числа человек и их доли – n (%).

Таблица 4

**Признаки умеренного/тяжелого синдрома нарушения дыхания во сне
при ишемическом инсульте (лямбда Уилкса 0,45603; approx. F (6,44) 8,7477; p<0,0000)**
Clinical signs associated with moderate/severe degree of sleep-disordered breathing syndrome
in ischemic stroke patients (Wilks' Lambda 0,45603; approx. F (6,44) 8,7477; p<0,0000)

| Параметр | Лямбда Уилкса | Частная лямбда | F-remove (1,66) | p |
|--|------------------|-------------------|--------------------|----------|
| Возраст 68 лет и более | 0,812511 | 0,694878 | 28,98074 | 0,000001 |
| Мужской пол | 0,656838 | 0,859567 | 10,78286 | 0,001641 |
| Оценка mRS 3 балла и более | 0,602965 | 0,936365 | 4,48530 | 0,037958 |
| Кардиоэмболический инсульт | 0,597286 | 0,945269 | 3,82136 | 0,054841 |
| Стеноз магистральных артерий головы более 70% | 0,589108 | 0,958391 | 2,86539 | 0,095219 |
| Наличие хронической сердечной недостаточности | 0,576112 | 0,980012 | 1,34615 | 0,250132 |
| Повторный инсульт | 0,575215 | 0,981538 | 1,24141 | 0,269241 |
| Вовлечение островка в зону инфаркта мозга | 0,573907 | 0,983776 | 1,08847 | 0,300616 |

4,68 (95% ДИ 1,23–17,85). При дополнительном включении оценки mRS 3 балла и более ОШ увеличивается до 12,56 (95% ДИ 1,49–105,89).

Обсуждение

Нарушения дыхания во сне встречаются у 20% взрослого женского и 49% взрослого мужского населения, причем, по данным литературы, частота СНДС увеличивается [7, 17]. Полагают, что столь высокая инцидентность в первую очередь обусловлена старением популяции в целом и напрямую связана с ростом ожирения. В многочисленных исследованиях последних лет установлено, что НДС умеренной и тяжелой степени многократно увеличивают риск сердечно-сосудистых осложнений, включая инсульт и инфаркт миокарда [2, 17]. В частности, было показано, что среди пациентов с умеренной и тяжелой формой СНДС скорректированный риск развития инсульта в 2–3 раза превышает таковой в контрольной группе [18].

Среди основных факторов риска СНДС наиболее значимыми считают пожилой возраст, мужской пол, увеличение ИМТ, наличие центрального ожирения, генетическую предрасположенность, патологию верхних дыхательных путей, злоупотребление алкоголем, менопаузу [19, 20].

Пациенты с ишемическим инсультом, включенные в настоящее исследование, характеризовались наличием сочетанной сердечно-сосудистой патологии, что является типичным для больного с инсультом и одновременно может расцениваться в качестве факторов риска СНДС. Так, у большинства больных диагностирована АГ, атеросклероз и ХСН, у трети пациентов – ИБС. Часть пациентов страдали ФП и СД. Большинство пациентов имели избыточную массу тела либо ожирение. Кроме того, у 13% больных актуальный инсульт уже был повторным, а у 80% пациентов по данным нейровизуализации было выявлено множественное предшествующее инсульту мелкоочаговое поражение мозга вследст-

вие микроангиопатии на фоне длительной АГ. По мере увеличения количества церебральных очаговых изменений возникает функциональное нарушение взаимодействия корковых структур и ядра одиночного пути, а также ядра языкоглоточного нерва. Все перечисленное приводит к неспецифическим изменениям нейромускулярной регуляции тонуса мышц мягкого неба, глотки, а также межреберной мускулатуры, сужению ретропалатинного пространства, нарушению вегетативной регуляции и отеку слизистых верхних дыхательных путей, тем самым создавая условия для возникновения обструктивных нарушений [6]. Кроме того, установлено, что СНДС не только не становится менее выраженным, но его тяжесть даже последовательно нарастает с течением времени после перенесенного инсульта [16]. Поэтому закономерно, что НДС были выявлены у большинства (88%) больных, и более чем в половине наблюдений представлены средней или тяжелой степенью, несмотря на неинвалидизирующее острое церебральное поражение.

При однофакторном сравнении был обнаружен ряд признаков, ассоциирующихся с наличием у больных с инсультом СНДС средней и тяжелой степени (ИАГ 15 и более), к которым можно отнести пожилой возраст, мужской пол и КЭИ. Получены прямые корреляции между тяжестью СНДС с одной стороны, возрастом и ИМТ – с другой. При этом статистически значимой связи между тяжестью СНДС и сопутствующей кардиологической патологией, а также величиной инфаркта мозга в нашем исследовании установлено не было. Возможно, это связано с тем, что большинство пациентов имели множественные факторы риска СНДС в виде различных сочетаний перечисленных патологических состояний. В свою очередь одновременное наличие и взаимодействие этих факторов может маскировать собственную значимость каждого из них.

В результате математической обработки (дискриминантный анализ с пошаговым

включением переменных) получена модель из 8 признаков, связанных с наличием СНДС средней и тяжелой степени, в которую вошли возраст 68 лет и старше, мужской пол, оценка по mRS 3 балла и более, КЭИ, стеноз МАГ более 70%, наличие ХСН, повторный инсульт, вовлечение островка в зону инфаркта мозга.

Возраст и мужской пол, являясь установленными факторами риска СНДС [7, 17], могут одновременно выступать и в роли маркеров тяжелых НДС (ИАГ 15 и более) при остром инсульте, что позволяет использовать их в качестве критериев отбора пациентов для инструментальной оценки дыхания во сне с последующей коррекцией выявленных нарушений.

Снижение функциональной независимости (оценка по mRS) подразумевает наличие уменьшения физической активности, пассивность в поведении, зависимость от окружающих в обыденной жизни. При этом ограничение повседневного функционирования складывается не только из выраженности собственно неврологического дефицита, обусловленного актуальным инсультом (оценка NIHSS), но и тяжести соматической патологии, степени ее компенсации, наличия когнитивных и эмоционально-волевых расстройств, которые в свою очередь сопряжены с церебральными очаговыми и диффузно-очаговыми изменениями. Все перечисленное негативно влияет на дыхательную регуляцию, поэтому неудивительно, что именно оценка mRS, но не NIHSS, проявила себя как характерный признак СНДС умеренной/тяжелой степени.

В свою очередь КЭИ также может рассматриваться как маркер СНДС с дополнительным учетом возраста, наличия ФП, объема инфаркта мозга. Выраженный стеноз МАГ, ХСН, наличие повторного инсульта и вовлечение островковой зоны в инфаркт мозга само по себе отражает выраженность атеросклероза, соматическую и неврологическую тяжесть, что косвенно может быть сопряжено с СНДС. Наиболее

значимыми переменными среди перечисленных оказались возраст старше 68 лет, мужской пол, оценка по mRS 3 балла и более, а также КЭИ (в несколько меньшей степени). Эти характеристики можно использовать для первичного выделения группы пациентов с ишемическим инсультом, имеющих высокий риск средней/тяжелой степени СНДС и нуждающихся в дополнительном обследовании для верификации дыхательных расстройств и подборе коррекционной терапии.

Ранняя диагностика СНДС, оценка риска ассоциированных с дыхательными расстройствами сердечно-сосудистых осложнений и своевременная коррекция нарушений дыхания во сне являются залогом эффективности персонифицированной профилактики и улучшения качества жизни и прогноза больных, перенесших инсульт. Было показано ограниченное влияние позиционной и оксигенотерапии на тяжесть дыхательных нарушений во сне и выраженность гипоксемии, однако при инсульте эффективность этих методов детально не изучена. В то же время терапия постоянным положительным давлением (CPAP-терапия), которая принята как «золотой стандарт» в качестве метода коррекции СНДС, доказала благоприятное влияние на прогноз состояния больных с острым нарушением мозгового кровообращения. CPAP-терапия позволяет не только нивелировать негативные эффекты эпизодов апноэ (гемодинамические, гипоксемические), но и полностью их предотвратить [21]. При этом, как было показано, достигаемое с помощью CPAP улучшение вентиляции легких сопровождается ускоренным неврологическим восстановлением в первые 3–4 нед острого инсульта [12]. Однако несмотря на продолжающееся CPAP-лечение через 3, 6 мес и далее через 1–2 года у постинсультных пациентов не наблюдалось опережающих темпов выздоровления [12]. В то же время риск повторного инсульта, других сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные,

существенно снижался, и для большинства пациентов именно это является основной мотивацией придерживаться СРАР-терапии [22].

Заключение

При ишемическом инсульте СНДС средней и тяжелой степени имеется у половины пациентов. Развитие дыхательных расстройств ассоциируется с наличием хронической сердечно-сосудистой патологии и других известных факторов сердечно-сосудистого риска. Такие клинические признаки, как возраст старше 68 лет, мужской пол, оценка по mRS 3 балла и более, а также КЭИ, могут быть использованы для первичного выделения пациентов с инсультом, имеющих высокий риск средней/тяжелой степени СНДС. При наличии указанных признаков для верификации СНДС рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга, а при выявлении СНДС умеренной/тяжелой степени пациенты нуждаются в своевременной коррекции дыхательных расстройств с целью улучшения раннего неврологического восстановления и отдаленного сердечно-сосудистого прогноза.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Свиричев Ю.В., Коростовцева Л.С., Звартау Н.Э., Калинин А.Л., Конради А.О. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (1): 10–6.
2. Магомедова Н.М., Голухова Е.З. Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски. *Креативная кардиология*. 2016; 3: 210–9. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.03.
3. Yaggi H.K., Concato J., Kernan W.N., Lichtman J.H., Brass L.M., Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2034–41. DOI: 10.1056/NEJMoa043104.
4. Redline S., Yenokyan G., Gottlieb D.J., Shahar E., O'Connor G.T., Resnick H.E. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 269–77. DOI: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
5. Полуэктов М.Г., Бахревский И.Е., Кошелев И.Ю., Елигулашвили Т.С., Вейн А.М. Расстройства дыхания во сне при неврологической патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (Приложение «Инсульт»)*. 2002; 5: 22–6.
6. Owens R.L., Eckert D.J., Yeh S.Y., Malhotra A. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. *Cur. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14 (6): 519–24. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283130f66.
7. Young T., Palta M., Dempsey J., Peppard P.E., Nieto F.J., Hla K.M. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin sleep cohort study. *WMJ*. 2009; 108 (5): 246. PMID: 19743755.
8. Kapur V.K. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir. Care*. 2010; 55: 1155–67. PMID: 20799998.
9. Kaneko Y., Hajek V.E., Zivanovic V., Raboud J., Bradley T.D. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*. 2003; 26: 293–7. PMID: 12749548.
10. Rola R., Jarosz H., Wierzbicka A., Wichniak A., Richter P., Ryglewicz D., Jernajczyk W. Sleep disorders breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (Suppl. 6): 615–21. PMID: 19218688.
11. Yan-Fang S., Yu-Ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med.* 2009; 10: 717–71. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.08.006.
12. Parra O., Sanchez-Armengol A., Bonnin M., Arboix A. et al. Early treatment of obstructive apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1128–36. DOI: 10.1183/09031936.00034410.
13. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y., Bucht G., Carlberg B., Stenlund H., Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow up. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 297–301. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
14. Верещагин Н.В., Брагина Л.К., Вавилов С.Б., Левина Г.Я. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина; 1986; 256.
15. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; Darien I.L.; 2014.
16. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 2: 131–7. PMID: 20411688.
17. Peppard P.E., Young T., Barnet J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112.
18. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., Lee E.T., Newman A.B., Nieto F.J. et al. Sleep-disordered

- breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
19. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156–78. DOI: 10.1183/09031936.00027406.
 20. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (5): 920–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
 21. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ; 2016.
 22. Matthias M.S., Chumbler N.R., Bravata D.M., Yaggi H.K., Ferguson J., Austin C. et al. Challenges and motivating factors related to positive airway pressure therapy for post-TIA and stroke patients. *Behav. Sleep Med.* 2014; 12: 143–57. DOI: 10.1080/15402002.2013.778200.
- lowing stroke. *Sleep.* 2003; 26: 293–7. PMID: 12749548.
10. Rola R., Jarosz H., Wierzbicka A., Wichniak A., Richter P., Ryglewicz D., Jernajczyk W. Sleep disorders breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (Suppl. 6): 615–21. PMID: 19218688.
 11. Yan-Fang S., Yu-Ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med.* 2009; 10: 717–71. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.08.006.
 12. Parra O., Sanchez-Armengol A., Bonnin M., Arboix A. et al. Early treatment of obstructive apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1128–36. DOI: 10.1183/09031936.00034410.
 13. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y., Bucht G., Carlberg B., Stenlund H., Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow up. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 297–301. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
 14. Verestchagin N.V., Bragina L.K., Vavilov S.B., Levina G.Ya. Computer tomography of cerebri. Moscow: Meditsina; 1986 (in Russ.).
 15. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; Darien I.L.; 2014.
 16. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 2: 131–7. PMID: 20411688.
 17. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112.
 18. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., Lee E.T., Newman A.B., Nieto F.J. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
 19. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156–78. DOI: 10.1183/09031936.00027406.
 20. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (5): 920–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
 21. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение нарушений дыхания. Москва; 2016 (in Russ.).
 22. Matthias M.S., Chumbler N.R., Bravata D.M., Yaggi H.K., Ferguson J., Austin C. et al. Challenges and motivating factors related to positive airway pressure therapy for post-TIA and stroke patients. *Behav. Sleep Med.* 2014; 12: 143–57. DOI: 10.1080/15402002.2013.778200.

References

1. Sviryaev Yu.V., Korostovtseva L.S., Zvartau N.E., Kalinkin A.L., Konradi A.O. Prognostic value of obstructive sleep apnea: intermediate results of five years follow-up. *Arterial Hypertension.* 2011; 17 (1): 10–6 (in Russ.).
2. Magomedova N.M., Golukhova E.Z. Obstructive sleep apnea and the risk of cardiovascular disease. *Creative Cardiology.* 2016; 3: 210–9. DOI: 10.15275/kreatkard.2016.03 (in Russ.).
3. Yaggi H.K., Concato J., Kernan W.N., Lichtman J.H., Brass L.M., Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353: 2034–41. DOI: 10.1056/NEJMoa043104.
4. Redline S., Yenokyan G., Gottlieb D.J., Shahar E., O'Connor G.T., Resnick H.E. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182: 269–77. DOI: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
5. Полуэктов М.Г., Бакхревский И.Е., Косhev I.Yu., Eligulashvili T.S., Vein A.M. Sleep-related breathing disturbances in cerebral stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry (suppl. Insult).* 2002; 5: 22–6 (in Russ.).
6. Owens R.L., Eckert D.J., Yeh S.Y., Malhotra A. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. *Cur. Opin. Pulm. Med.* 2008; 14 (6): 519–24. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283130f66.
7. Young T., Palta M., Dempsey J., Peppard P.E., Nieto F.J., Hla K.M. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin sleep cohort study. *WMMJ.* 2009; 108 (5): 246. PMID: 19743755.
8. Kapur V.K. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir. Care.* 2010; 55: 1155–67. PMID: 20799998.
9. Kaneko Y., Hajek V.E., Zivanovic V., Raboud J., Bradley T.D. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep.* 2003; 26: 293–7. PMID: 12749548.
10. Rola R., Jarosz H., Wierzbicka A., Wichniak A., Richter P., Ryglewicz D., Jernajczyk W. Sleep disorders breathing and recurrence of cerebrovascular events, case-fatality, and functional outcome in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *J. Physiol. Pharmacol.* 2008; 59 (Suppl. 6): 615–21. PMID: 19218688.
11. Yan-Fang S., Yu-Ping W. Sleep-disordered breathing: impact on functional outcome of ischemic stroke patients. *Sleep Med.* 2009; 10: 717–71. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.08.006.
12. Parra O., Sanchez-Armengol A., Bonnin M., Arboix A. et al. Early treatment of obstructive apnea and stroke outcome: a randomized controlled trial. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 1128–36. DOI: 10.1183/09031936.00034410.
13. Sahlin C., Sandberg O., Gustafson Y., Bucht G., Carlberg B., Stenlund H., Franklin K.A. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow up. *Arch. Intern. Med.* 2008; 168: 297–301. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.
14. Verestchagin N.V., Bragina L.K., Vavilov S.B., Levina G.Ya. Computer tomography of cerebri. Moscow: Meditsina; 1986 (in Russ.).
15. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine; Darien I.L.; 2014.
16. Johnson K.G., Johnson D.C. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J. Clin. Sleep Med.* 2010; 2: 131–7. PMID: 20411688.
17. Peppard P.E., Young T., Barnett J.H., Palta M., Hagen E.W., Hla K.M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol.* 2013; 177 (9): 1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000112.
18. Shahar E., Whitney C.W., Redline S., Lee E.T., Newman A.B., Nieto F.J. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 19–25. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.
19. McNicholas W.T., Bonsignore M.R. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 156–78. DOI: 10.1183/09031936.00027406.
20. Garvey J.F., Pengo M.F., Drakatos P., Kent B.D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* 2015; 7 (5): 920–9. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.52.
21. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение нарушений дыхания. Москва; 2016 (in Russ.).
22. Matthias M.S., Chumbler N.R., Bravata D.M., Yaggi H.K., Ferguson J., Austin C. et al. Challenges and motivating factors related to positive airway pressure therapy for post-TIA and stroke patients. *Behav. Sleep Med.* 2014; 12: 143–57. DOI: 10.1080/15402002.2013.778200.

Поступила 16.03.2018
Принята к печати 04.04.2018

И.А. Клубкова², М.В. Авдеева², О.В. Ивлева¹

КЛИНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БРАДИАРИТМИЙ У ПОДРОСТКОВ И ЛИЦ ПРИЗЫВНОГО ВОЗРАСТА

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация;

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

Клубкова Инна Александровна, аспирант, orcid.org/0000-0001-6645-3326;

Авдеева Марина Владимировна, доктор мед. наук, доцент, orcid.org/0000-0002-4334-5434;

Ивлева Ольга Викторовна, канд. мед. наук, науч. сотр., orcid.org/0000-0002-0447-4858

Цель. Изучить особенности клинического течения брадиаритмий у подростков и лиц призывного возраста, направляемых военно-врачебными комиссиями для медицинского освидетельствования в условиях многопрофильного стационара.

Материал и методы. В исследование включены 2067 пациентов 16–26 лет (средний возраст $19,7 \pm 2,7$ года). При брадикардии ($n=630$) проводилось клиничко-инструментальное обследование (суточное мониторирование электрокардиограммы, эхокардиография, тредмил-тест, анализ вариабельности сердечного ритма, дыхательная проба, лабораторные исследования).

Результаты. Чаще всего регистрировалась нормосистолия (61,2%), а брадикардия (30,5%) и тахикардия (8,3%) встречались реже. Жалобы сосудистого характера наблюдались у 76,0% пациентов с брадикардией. На их появление влияло повышение систолического артериального давления ($r=0,54$, $p<0,05$), снижение максимального потребления кислорода ($r=-0,49$, $p<0,05$), понижение частоты сердечных сокращений (ЧСС) ($r=-0,42$, $p<0,05$), увеличение фракции выброса левого желудочка ($r=0,39$, $p<0,05$), курение ($r=0,35$, $p<0,05$), повышение ударного объема крови ($r=0,34$, $p<0,05$), нарушения ритма ($r=0,28$, $p<0,05$); увеличение активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы ($r=0,26$, $p<0,05$), увеличение индекса массы тела ($r=0,24$, $p<0,05$). Жалобы астенического характера беспокоили 62,5% пациентов с брадикардией. Их появление обусловлено нерациональным питанием ($r=0,76$, $p<0,05$), курением ($r=0,67$, $p<0,05$), наличием стигм соединительнотканной дисплазии ($r=0,54$, $p<0,05$), урежением ЧСС ($r=-0,46$, $p<0,05$), снижением индекса массы тела ($r=-0,43$, $p<0,05$), нарушениями ритма ($r=0,38$, $p<0,05$), снижением объема выполненной работы при физической нагрузке ($r=-0,45$, $p<0,05$) и другими факторами. Кардиальный синдром встречался у 61,7% пациентов с брадикардией, а его появление обусловлено не только гемодинамическими факторами, но и курением ($r=0,67$, $p<0,05$), повышением тонуса симпатического ($r=0,42$, $p<0,05$) или парасимпатического ($r=0,41$, $p<0,05$) отделов вегетативной нервной системы, деформацией грудной клетки ($r=0,33$, $p<0,05$) и другими факторами.

Заключение. Комплексное обследование подростков и лиц призывного возраста с брадикардией позволяет оценить функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в целях решения вопроса о пригодности к прохождению воинской службы.

Ключевые слова: подростки; брадикардия; брадисистолия; брадиаритмия; призывники.

Для цитирования: Клубкова И.А., Авдеева М.В., Ивлева О.В. Клиническая оценка брадиаритмий у подростков и лиц призывного возраста. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 236–49. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-236-249

Для корреспонденции: Авдеева Марина Владимировна, e-mail: lensk69@mail.ru

И.А. Клубкова², М.В. Авдеева², О.В. Ивлева¹

CLINICAL ASSESSMENT OF BRADIARITHMY IN ADOLESCENTS AND PERSONS OF THE MILITARY AGE

¹ Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation;

² St. Petersburg State Pediatric Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, ulitsa Litovskaya, 2, Saint-Petersburg, 194100, Russian Federation

Klubkova Inna Aleksandrovna, Postgraduate, orcid.org/0000-0001-6645-3326;
Avdeeva Marina Vladimirovna, Dr Med. Sc., Associate Professor, orcid.org/0000-0002-4334-5434;
Ivleva Ol'ga Viktorovna, Cand. Med. Sc., Researcher, orcid.org/0000-0002-0447-4858

Objective. To study clinical features of bradyarrhythmia in adolescents and people of military age sent by military medical commissions to multidisciplinary hospital for medical examination.

Material and methods. The study included 2067 patients aged 16–26 years (mean age 19.7 ± 2.7 years). In those with bradycardia ($n=630$), additional examination was performed (24-hour ECG monitoring, echocardiography, treadmill test, heart rate variability analysis, respiratory test, laboratory tests).

Results. Most often, normosystolia was recorded (61.2%), bradycardia (30.5%) and tachycardia (8.3%) were less common. Complaints of a vascular nature (headaches, dizziness, syncope) were observed in 76.0% of patients with bradycardia. It was associated with increased systolic blood pressure ($r=0.54$, $p<0.05$), decreased maximum oxygen consumption ($r=-0.49$, $p<0.05$), decreased heart rate ($r=-0.42$, $p<0.05$), increased left ventricular ejection fraction ($r=0.39$, $p<0.05$), smoking ($r=0.35$, $p<0.05$), increased stroke volume of left ventricle ($r=0.34$, $p<0.05$), heart rhythm disturbances ($r=0.28$, $p<0.05$); increased activity of the parasympathetic nervous system ($r=0.26$, $p<0.05$), increased body mass index ($r=0.24$, $p<0.05$). Complaints of asthenic nature disturbed 62.5% of patients with bradycardia. Their appearance was due to inefficient feeding ($r=0.76$, $p<0.05$), smoking ($r=0.67$, $p<0.05$), stigma of connective tissue dysplasia ($r=0.54$, $p<0.05$), low heart rate ($r=-0.46$, $p<0.05$), high body mass index ($r=-0.43$, $p<0.05$), heart rhythm disturbances ($r=0.38$, $p<0.05$), decreased level of effort performed during physical exertion ($r=-0.45$, $p<0.05$) and other factors. Cardiac syndrome was found in 61,7% of patients with bradycardia, and its appearance was due not only to hemodynamic factors, but also to smoking ($r=0.67$, $p<0.05$), increased sympathetic ($r=0.42$, $p<0.05$) or parasympathetic ($r=0.41$, $p<0.05$) tones, chest deformation ($r=0.33$, $p<0.05$), and other factors.

Conclusions. A comprehensive examination of adolescents and people of military age with bradycardia allows you to assess the functional state of the cardiovascular system in order to resolve the issue of fitness for military service.

Keywords: adolescents; bradycardia; bradysystole; bradyarrhythmia; military age.

For citation: Klubkova I.A., Avdeeva M.V., Ivleva O.V. Clinical assessment of bradyarrhythmia in adolescents and persons of the military age. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 236–49 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-236-249.

For correspondence: Avdeeva Marina Vladimirovna, e-mail: lensk69@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received June 21, 2018

Accepted July 19, 2018

Введение

Состояние здоровья населения подросткового и юношеского возраста оказывает значимое влияние на здоровье нации в целом, определяя потенциал ее социально-экономического развития [1, 2], а также степень обороноспособности страны и уровень ее национальной безопасности [3]. На фоне положительных достижений в снижении детской смертности неудовлетворительными остаются показатели, характеризующие заболеваемость детей подросткового возраста, особенно 15–17 лет [2, 4, 5]. При этом состояние здоровья российских подростков существенно хуже, чем их сверстников из других стран [1, 2]. По данным Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации медицинские комиссии военкоматов вынуждены освобождать от службы каждого третьего призывника в связи с неудовлетворительным состоянием здоровья [3, 6]. В связи

с этим актуальной социально-демографической проблемой является изучение состояния здоровья с анализом тенденций, причин и возрастной специфики показателей заболеваемости населения подросткового и юношеского возраста.

Нарушения ритма встречаются даже среди здоровых детей и подростков, что требует тщательной дифференциальной диагностики электрокардиографических (ЭКГ) отклонений [7]. Среди всего многообразия нарушений сердечного ритма особое клиническое значение имеют брадиаритмии, так как они являются частой причиной ранней инвалидизации и сопряжены с повышенным риском внезапной сердечной смерти [8–10]. На долю брадиаритмий и асистолии приходится 15% случаев внезапной смерти [11]. Данные о распространенности брадиаритмий и их клинических особенностях среди групп населения допризывного и призывного возраста в доступной

литературе широко не представлены. Вместе с тем изучение клинических особенностей брадиаритмий у подростков и лиц призывного возраста представляется весьма важным, поскольку именно эти люди составляют социально-экономический и оборонный резерв общества. Исследования в данном направлении необходимы для изучения факторов риска брадиаритмий, обеспечения методической основы для решения экспертных медицинских вопросов, концентрации усилий на выявлении наиболее значимых брадиаритмий и определения направленности профилактических программ среди молодежи.

Цель исследования – изучить особенности клинического течения брадиаритмий у подростков и лиц призывного возраста, направляемых военно-врачебной комиссией для медицинского освидетельствования в условиях многопрофильного стационара.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 2067 человек, подлежащих призыву в армию (17–27 лет) и потенциальные призывники (16-летние подростки). Набор материала осуществлялся среди лиц мужского пола в возрасте 16–26 лет, проходивших плановое клинико-диагностическое обследование по направлению райвоенкоматов и поликлиник на базе подросткового отделения многопрофильного стационара Санкт-Петербурга.

Критерии включения в исследование: возраст 16–27 лет, добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: обострение хронических заболеваний, отказ от участия в исследовании, непризывной возраст (старше 26 лет).

Всем 2067 пациентам выполнено скрининговое электрокардиографическое исследование в 12 стандартных отведениях в состоянии покоя. По результатам скрининговой экспресс-диагностики участники исследования распределены на следующие группы: с нормосистолией ($n=1266$), с тахисистолией ($n=171$) и с брадисистолией

($n=630$) согласно следующим отборочным критериям:

– нормосистолия – при интервале $R-R$ 0,75–1,00 с и частоте сердечных сокращений (ЧСС) 60–90 уд/мин (отдельно учитывалась синусовая аритмия с разницей интервала $R-R$ более 10%);

– тахикардия – при интервале $R-R$ менее 0,75 с и ЧСС более 90 уд/мин;

– брадикардия – при интервале $R-R$ более 1 с и ЧСС менее 60 уд/мин (отдельно учитывалась брадиаритмия с разницей интервала $R-R$ более 10%).

Пациентам с синусовой брадикардией проводилось углубленное клинико-anamnestическое и клинико-диагностическое обследование, что позволяло выявить заболевания, патологические состояния и факторы образа жизни, способствующие развитию брадиаритмии у подростков и лиц призывного возраста.

Для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы всем лицам мужского пола с брадикардией выполняли следующее клинико-инструментальное обследование: эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру (ХМ), исследование variability сердечного ритма, тредмил-тест.

Эхокардиографическое исследование проводили в М- и В-режимах с оценкой следующих морфометрических параметров: размер корня аорты в миллиметрах, расхождение створок аортального клапана (АК) в миллиметрах, размер левого предсердия (ЛП) в миллиметрах, размер корня легочной артерии (ЛА) в миллиметрах, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка (ЛЖ) в миллиметрах, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ в миллиметрах, толщина миокарда межжелудочковой перегородки (МЖП) в миллиметрах, толщина свободной задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в миллиметрах, конечный систолический и конечный диастолический объемы (КСО, КДО) ЛЖ в миллилитрах по формуле Фейгенбаума

Таблица 1

Показатели нагрузочной пробы
Indicators of loading test

| Показатель | Метод вычисления |
|---|--|
| Объем выполненной работы (А), кг × м | Каждую ступень (в ваттах) умножить на 3, полученные результаты сложить и сумму умножить на 6 |
| Инотропный резерв, % | $\frac{АД_{макс} - АД_{исх}}{АД_{исх}} \times 100\%$ |
| Хронотропный резерв, % | $\frac{ЧСС_{макс} - ЧСС_{исх}}{ЧСС_{исх}} \times 100\%$ |
| Коронарный резерв, % | $\frac{ЧСС_{макс}}{170} \times 100\%$ |
| Двойное произведение, у. е. | $\frac{ЧСС_{макс} \times АД_{макс}}{100}$ |
| Коэффициент расходования хроно-инотропного резерва, у. е. | 1) $\frac{ЧСС_{исх} \times АД_{исх}}{100} = X$ 2) $\frac{ДП - X}{А} \times 100\%$ |
| Максимальное потребление кислорода, мл/мин/кг | По формуле В.Л. Карпмана |

Примечание. АД – артериальное давление; ДП – двойное произведение; у. е. – условные единицы; ЧСС – частота сердечных сокращений.

(1986 г.), фракция выброса (ФВ) крови из ЛЖ по Симпсону в процентах.

Для оценки функционального состояния кардиореспираторной системы и исследования физической работоспособности использовался тредмил-тест. По максимальному потреблению кислорода (МПК) оценивали аэробную способность организма. Данный показатель высчитывался косвенным методом по формуле В.Л. Карпмана для максимальных и субмаксимальных тестов:

$$МПК = \frac{(1,7 \times W \times 6) + 1240}{P},$$

где МПК – максимальное потребление кислорода в миллилитрах в минуту на килограмм, W – мощность последней ступени в ваттах, P – вес в килограммах.

По результатам нагрузочного теста оценивали показатели, представленные в таблице 1.

По данным суточного мониторирования ЭКГ изучали хронотропные характеристики сердечной деятельности ($R-R_{макс}$, $R-R_{мин}$, $R-R_{ср}$, среднедневная ЧСС, средненочная ЧСС, среднесуточная ЧСС, циркадный индекс и др.), оценивалось наличие нарушений ритма и проводимости сердца.

Спектральный анализ ритма сердца использовался для изучения количественного вклада симпатических и парасимпатических влияний на модуляцию сердечного ритма. Парасимпатическая и симпатическая активность оценивалась за короткие промежутки времени по 5-минутной записи стандартной ЭКГ. Анализировали следующие параметры:

– высокочастотные колебания HF (high frequency) – индикатор активности парасимпатического отдела вегетативной

нервной системы (ВНС). Диапазон волн HF 0,15–0,40 Гц;

– низкочастотные колебания LF (low frequency) – индикатор тонуса симпатического отдела ВНС. Диапазон волн LF 0,04–0,15 Гц;

– очень низкочастотные колебания VLF (very low frequency) – индикатор состояния надсегментарных эрготропных систем. Диапазон волн VLF 0,003–0,04 Гц;

– мощность в диапазоне высоких частот, выраженную в нормализованных единицах HF n. u. (normalized units);

– мощность в диапазоне низких частот, выраженную в нормализованных единицах LF n. u.;

– соотношение LF/HF, характеризующее баланс симпатических и парасимпатических влияний.

С целью выявления соматической патологии по показаниям проводили ультразвуковое исследование органов брюшной полости, фиброгастроуденоскопию, реоэнцефалографию, электроэнцефалографию, ультразвуковое исследование щитовидной железы, исследование уровня гормонов щитовидной железы (T_3 , T_4) тиреотропного гормона (ТТГ), определение антител к тиреоглобулину при увеличении щитовидной железы.

При физикальном осмотре регистрировали показатели артериального давления (АД), ЧСС. Трофологический статус оценивали по индексу массы тела (ИМТ), окружности плеча (ОП), толщине кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ), окружности мышц плеча (ОМП = ОП (см) – $0,314 \times$ КЖСТ (мм)).

При сборе анамнеза учитывали социальное положение, клинические симптомы и жалобы пациента, наличие у него хронических заболеваний, приверженность вредным привычкам (курение табака, злоупотребление алкоголем, прием психотропных и наркотических препаратов без назначения врача), наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям, занятия физкультурой и спортом,

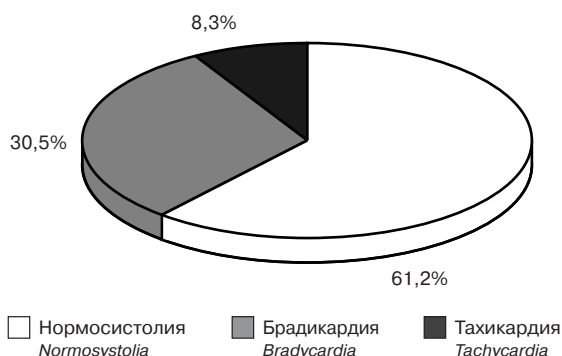
характер питания. Сбалансированность питания оценивали по анамнезу (количество приемов пищи в день, количество потребления белка, фруктов и овощей) и объективному статусу (ИМТ, ОП, ТКЖСТ).

При анализе межгрупповых различий в группах, число которых больше двух, использовали модуль ANOVA пакета Statistica 10.0. Для оценки связей между качественными переменными применяли таблицы сопряженности, критерий χ^2 и коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты и обсуждение

Болезни системы кровообращения (артериальная гипертензия, нейроциркуляторная астения, нарушения ритма, постмиокардитический кардиосклероз, врожденный порок сердца, пролапс митрального клапана и др.) при обследовании выявлены у 1949 (94,3%) подростков и лиц призывного возраста. У большинства обследованных пациентов на ЭКГ покоя регистрировался синусовый ритм (88%), реже – миграция водителя ритма по предсердиям (11,8%) и крайне редко – предсердный ритм (0,2%).

Установлено, что большинству подростков и лиц призывного возраста свойственен нормосистолический тип сердечного ритма, а брадикардия и тахикардия встречаются в более редких случаях (см. рисунок).



Распределение обследованных по типам сердечного ритма на основе анализа средней продолжительности интервала R–R в покое

The distribution of the examined persons by type of heart rate based on the average R–R interval at rest

У 54,1% призывников с брадисистолическим типом сердечного ритма регистрировались значимые колебания продолжительности интервала $R-R$ в течение записи ЭКГ, то есть имелась синусовая брадиаритмия.

Менее половины подростков и лиц призывного возраста, имевших брадисистолический тип сердечного ритма, активно жаловались на состояние здоровья (42,4%). В большинстве случаев жалобы, ассоциированные с брадикардией, удавалось выявить только после тщательного расспроса (61,6%). Все жалобы, выявленные нами у обследованных призывников с брадисистолическим типом сердечного ритма, условно были подразделены на три категории: астенического (быстрая утомляемость, снижение работоспособности, общая слабость), кардиального (кардиалгии, дискомфорт в области сердца, перебои в работе сердца), сосудистого характера (головная боль, головокружение, синкопы, перепады давления).

Жалобы сосудистого характера наблюдались у 479 (76%), а основными их проявлениями были головные боли (66,1%), головокружение (41,2%), синкопы (6,8%), перепады давления (36,6%). Установлено, что появление жалоб сосудистого характера ассоциировано с гемодинамическими факторами – повышением ударного объема ЛЖ ($r=0,34, p<0,05$), увеличением ФВ ЛЖ ($r=0,39, p<0,05$), систолического АД (САД) ($r=0,54, p<0,05$) и диастолического АД (ДАД) ($r=0,29, p<0,05$) (табл. 2). Исследование показало, что у пациентов с жалобами сосудистого характера в сравнении с группой без них фиксировались более высокие средние значения ударного объема крови ($74,8\pm 4,7$ и $72,8\pm 10,5$ мл, $p<0,01$), ФВ ЛЖ ($62,5\pm 0,8$ и $59,1\pm 0,7\%$, $p<0,05$), САД ($124,1\pm 9,3$ и $112,9\pm 10,3$ мм рт. ст., $p<0,01$), ДАД ($74,6\pm 7,9$ и $65,1\pm 7,4$ мм рт. ст., $p<0,01$) и диаметра корня аорты ($30,2\pm 2,0$ и $28,9\pm 2,5$ мм, $p<0,05$). При этом отмечался более низкий уровень ЧСС покоя ($51,6\pm 6,1$ и $56,1\pm 5,6$ уд/мин, $p<0,05$),

среднедневная ЧСС ($72,3\pm 8,3$ и $87,4\pm 6,7$ уд/мин, $p<0,05$) и средненочная ЧСС ($53,1\pm 7,1$ и $60,1\pm 9,4$ уд/мин, $p<0,05$). Появление жалоб сосудистого характера было связано с нарушениями сердечного ритма ($r=0,28, p<0,05$). В частности, пациентов с экстрасистолией, регистрировавшейся при суточном мониторинге ЭКГ, жалобы сосудистого характера беспокоили чаще, чем пациентов без нарушений сердечного ритма (соответственно 85,0 и 59,0%; $\chi^2=16,8, p<0,05$).

Пациентам с жалобами сосудистого характера потребовался более продолжительный период времени для полного восстановления ЧСС и АД после выполнения физической нагрузки, чем при их отсутствии ($11,5\pm 1,5$ и $9,2\pm 1,6$ мин, $p<0,05$). Оказалось, что чем продолжительнее восстановительный период после выполнения физической нагрузки, тем большее число жалоб сосудистого характера (головные боли, головокружение, синкопы, перепады давления) беспокоило призывника ($r=0,23, p<0,05$). Получены данные о взаимосвязи появления жалоб сосудистого характера с показателем хронотропного резерва, отражающим состояние вегетативной регуляции сердечной деятельности при выполнении физической нагрузки ($r=-0,39, p<0,05$). Так, у пациентов с брадикардией и жалобами сосудистого характера хронотропный резерв ниже, чем в группе пациентов без подобных клинических проявлений ($85,2\pm 14,3$ и $137,5\pm 9,8\%$, $p<0,05$). Появление жалоб сосудистого характера сопряжено с гипертензивной ($r=0,36, p<0,05$) или гипотензивной реакцией на физическую нагрузку ($r=0,29, p<0,05$). В группе лиц с жалобами сосудистого характера максимальное потребление кислорода при физической нагрузке составило $40,8\pm 6,5$ мл/мин/кг, а в группе сверстников без них – $45,1\pm 4,3$ мл/мин/кг ($p<0,05$), то есть толерантность к физической нагрузке оказалась на более низком уровне. Работающих пациентов жалобы сосудистого характера беспокоили в большей

Основные факторы, ассоциированные с появлением жалоб сосудистого характера при брадисистолическом типе сердечного ритма

The main factors associated with vascular complaints in bradysystolic type of heart rhythm

| Ассоциированный фактор | Коэффициент корреляции Спирмена (<i>r</i>) | <i>p</i> |
|---|--|----------|
| <i>Гемодинамические и морфометрические параметры</i> | | |
| Уровень САД, мм рт. ст. | 0,54 | <0,05 |
| Среднедневная ЧСС по ХМ, уд/мин | -0,42 | <0,05 |
| Средненочная ЧСС по ХМ, уд/мин | -0,38 | <0,05 |
| ФВ ЛЖ, % | 0,39 | <0,05 |
| Экстрасистолия по ХМ | 0,28 | <0,05 |
| Ударный объем ЛЖ, мл | 0,34 | <0,05 |
| Уровень ДАД, мм рт. ст. | 0,29 | <0,05 |
| Уровень ЧСС покоя, уд/мин | -0,23 | <0,05 |
| Диаметр корня аорты, мм | 0,23 | <0,05 |
| <i>Параметры толерантности к физической нагрузке</i> | | |
| Максимальное потребление кислорода, мл/мин/кг | 0,49 | <0,05 |
| Хронотропный резерв, % | -0,39 | <0,05 |
| Гипертоническая реакция АД на нагрузку, % | 0,36 | <0,05 |
| Гипотоническая реакция АД на физическую нагрузку, % | 0,29 | <0,05 |
| Время восстановительного периода, мин | 0,23 | <0,05 |
| <i>Факторы образа жизни</i> | | |
| Курение, % | 0,35 | <0,05 |
| Психозмоциональное напряжение, % | 0,34 | <0,05 |
| Активная трудовая деятельность, % | 0,52 | <0,05 |
| <i>Параметры трофологического статуса</i> | | |
| Индекс массы тела, кг/м ² | 0,24 | <0,05 |
| Окружность плеча, см | 0,26 | <0,05 |
| <i>Параметры функционального состояния вегетативной нервной системы</i> | | |
| LF п. у., % | -0,31 | <0,05 |
| HF п. у., % | 0,26 | <0,05 |
| R-R _{ср} , с | 0,27 | <0,05 |

Примечание. HF – высокочастотные колебания (high frequency); LF – низкочастотные колебания (low frequency).

степени, чем неработающих (соответственно общее число жалоб $2,1 \pm 0,5$ и $1,2 \pm 0,4$, $p < 0,05$). Получены данные о том, что появление жалоб сосудистого характера обусловлено психозмоциональным напряжением ($r = 0,35$, $p < 0,05$), курением ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Курящих пациентов жа-

лобы беспокоили чаще, чем некурящих (100,0 и 80,0%; $\chi^2 = 22,2$, $p < 0,01$). Следует отметить, что в группе лиц, имевших жалобы сосудистого характера, средние показатели ИМТ ($19,0 \pm 2,5$ и $17,5 \pm 1,5$ кг/м², $p < 0,05$) и окружности плеча ($25,8 \pm 2,4$ и $23,8 \pm 2,0$ см, $p < 0,05$) были выше, чем

у призывников без подобной симптоматики. На развитие жалоб сосудистого характера определенное влияние оказывало функциональное состояние вегетативной нервной системы (ВНС) ($F=3,3$, $p<0,05$). Так, в группе лиц с жалобами сосудистого характера вклад симпатических влияний в варибельность сердечного ритма был достоверно меньше, чем при отсутствии симптоматики (LF п. у. $42,7\pm 18,9$ и $58,4\pm 19,3$, $p<0,05$). При этом вклад парасимпатических влияний повышен (HF п. у. $45,5\pm 14,2$ и $35,7\pm 15,4$, $p<0,05$). Установлена прямая корреляция между показателем $R-R_{cp}$, регистрируемым при кардиоинтервалографии, и появлением жалоб сосудистого характера у пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма ($r=0,27$, $p<0,05$). В частности в группе лиц с жалобами сосудистого характера продолжительность интервала $R-R_{cp}$ была выше, чем в группе бессимптомных пациентов ($R-R_{cp}$ $1,12\pm 0,08$ и $0,98\pm 0,05$ с, $p<0,05$). Таким образом, пациенты с брадисистолическим типом сердечного ритма склонны к появлению жалоб сосудистого характера в виде головных болей, головокружения, обмороков и перепадов АД.

Астенический синдром наблюдался у 394 (62,5%) пациентов с брадикардией. Критериями оценки астенического синдрома явились повышенная утомляемость, снижение умения выполнять длительное время нагрузки физического характера и снижение способности к длительному умственному усилию. Согласно результатам корреляционного анализа астенический синдром был сопряжен с изменением гемодинамических параметров, образом жизни, особенностями личного и семейного анамнеза, функциональным состоянием ВНС и переносимостью физических нагрузок (табл. 3).

В группе лиц с астеническим синдромом в сравнении со сверстниками без его проявлений в 2 раза чаще регистрировались нарушения сердечного ритма по данным ХМ ЭКГ ($75,0$ и $33,3\%$; $\chi^2=35,5$,

$p<0,01$). Группа пациентов с астеническим синдромом отличалась от лиц без его признаков более высокими показателями ударного объема крови ($78,3\pm 4,7$ и $75,2\pm 9,3$ мл, $p<0,05$), а также более низким уровнем ЧСС покоя ($53,6\pm 1,2$ и $58,6\pm 1,6$ уд/мин, $p<0,05$), среднедневной ЧСС ($73,5\pm 8,2$ и $85,8\pm 6,3$ уд/мин, $p<0,05$) и среднечасовой ЧСС ($53,3\pm 8,1$ и $60,7\pm 9,3$ уд/мин, $p<0,05$). У пациентов с астеническим синдромом по сравнению с лицами без его проявлений наблюдались более низкие значения индекса массы тела ($19,0\pm 1,9$ и $21,4\pm 3,1$ кг/м², $p<0,05$), окружности плеча ($25,3\pm 1,7$ и $27,8\pm 3,7$ см, $p<0,05$), окружности мышц плеча ($23,9\pm 1,7$ и $29,0\pm 0,8$ см, $p<0,05$) и толщины кожно-жировой складки над трицепсом ($4,3\pm 0,7$ и $9,5\pm 0,4$ мм, $p<0,05$). Независимо от наличия или отсутствия астенического синдрома подростки и лица призывного возраста часто нерационально питались. Однако в группе лиц с астеническим синдромом этот фактор риска встречался чаще, чем при отсутствии астенических проявлений ($66,7$ и $50,0\%$; $\chi^2=5,2$, $p<0,05$). В группе пациентов с астеническим синдромом объем выполненной работы, отражающий уровень физической работоспособности ($5185,7\pm 115,6$ и $7500,0\pm 362,1$ кг \times м, $p<0,05$), а также пороговая мощность выполненной нагрузки ($114,3\pm 12,7$ и $133,3\pm 33,1$ Вт, $p<0,05$) оказались на более низком уровне, чем в группе лиц без астенического синдрома. Выявлены различия хронотропного резерва и длительности восстановительного периода в зависимости от наличия астенического синдрома. Так, в группе лиц с астеническим синдромом индекс хронотропного резерва ниже ($80,5\pm 5,7$ и $92,4\pm 8,9\%$, $p<0,05$), а длительность восстановительного периода больше, чем у сверстников без астенического синдрома ($10,3\pm 1,5$ и $8,8\pm 1,2$ мин, $p<0,05$). Что касается максимального потребления кислорода, то в группе пациентов с астеническим синдромом этот показатель составил $40,7\pm 5,9$ мл/мин/кг,

Астенический синдром и ассоциированные с его развитием факторы при брадисистолическом типе сердечного ритма
 Asthenic syndrome and associated factors in bradisystolic type of heart rhythm

| Ассоциированный фактор | Коэффициент корреляции Спирмена (<i>r</i>) | <i>p</i> |
|---|--|----------|
| <i>Гемодинамические параметры</i> | | |
| Нарушения сердечного ритма по ХМ | 0,38 | <0,05 |
| Ударный объем ЛЖ, мл | 0,28 | <0,05 |
| ЧСС покоя, уд/мин | -0,46 | <0,05 |
| Среднедневная ЧСС по ХМ, уд/мин | -0,32 | <0,05 |
| Средненочная ЧСС по ХМ уд/мин | -0,31 | <0,05 |
| <i>Параметры трофологического статуса</i> | | |
| Индекс массы тела, кг/м ² | -0,43 | <0,05 |
| Окружность плеча, см | -0,44 | <0,05 |
| Показатель окружности мышц плеча, см | -0,39 | <0,05 |
| Толщина кожно-жировой складки над трицепсом, мм | -0,35 | <0,05 |
| <i>Параметры толерантности к физической нагрузке</i> | | |
| Объем выполненной работы при нагрузке, кг×м | -0,45 | <0,05 |
| Пороговая мощность выполненной нагрузки, Вт | -0,28 | <0,05 |
| Максимальное потребление кислорода, мл/мин/кг | -0,23 | <0,05 |
| Период восстановления, мин | 0,22 | <0,05 |
| Хронотропный резерв, % | -0,21 | <0,05 |
| <i>Факторы образа жизни</i> | | |
| Активная трудовая деятельность, % | 0,35 | <0,05 |
| Курение, % | 0,67 | <0,05 |
| Несбалансированное питание, % | 0,76 | <0,05 |
| <i>Особенности анамнеза</i> | | |
| Наличие стигм соединительнотканной дисплазии, % | 0,54 | <0,05 |
| Наследственная отягощенность по ИБС, % | 0,24 | <0,05 |
| <i>Параметры функционального состояния вегетативной нервной системы</i> | | |
| Тип вегетативного обеспечения сердечной деятельности (нормальное, с адаптацией, с дезадаптацией), % | 0,37 | <0,05 |

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца.

а в группе лиц без астенического синдрома – 43,5±7,0 мл/мин/кг ($p < 0,05$), то есть на более низком уровне. Работающих лиц астенический синдром тревожил чаще, чем неработающих (85,7 и 68,2%; $\chi^2=8,0$, $p < 0,05$). Среди курильщиков жалобы астенического характера встречались в 2 раза чаще по сравнению с некурящими пациен-

тами (89,6 и 45,4%; $\chi^2=43,8$, $p < 0,05$). Исследование показало, что развитие астенического синдрома ассоциировано с асимметрией черепа как одного из внешних стигм соединительнотканной дисплазии (100,0 и 63,8%; $\chi^2=43,9$, $p < 0,05$). Среди призывников со сколиозом распространенность астенического синдрома выше,

чем при отсутствии данной патологии (77,0 и 53,6%; $\chi^2=12,7$, $p<0,05$). Пациентов с отягощенной наследственностью по ишемической болезни сердца (ИБС) астенический синдром беспокоил чаще, чем сверстников без отягощенной наследственности (70,9 и 45,0%; $\chi^2=17,9$, $p<0,05$).

Кардиальный синдром (кардиалгии, дискомфорт в прекардиальной области, ощущение перебоев в работе сердца) диагностирован у 389 (61,7%) подростков и лиц призывного возраста с брадикардией. Боли в области сердца чаще беспокоили пациентов, у которых на ЭКГ имелись вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ. Так, кардиалгии беспокоили 37,9% лиц, имевших вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ, в то время как при отсутствии данной патологии жалобы на боли в области сердца отмечали только 4,3% подростков и лиц призывного возраста ($\chi^2=33,4$, $p<0,001$). Выявлена корреляция между наличием вольтажных признаков гипертрофии ЛЖ и жалобами кардиального характера ($r=0,42$, $p<0,05$). В группе пациентов с кардиологическими жалобами толщина межжелудочковой перегородки ($11,6\pm 0,3$ и $9,3\pm 0,5$ мм, $p<0,01$) и задней стенки ЛЖ ($10,2\pm 0,3$ и $9,2\pm 0,6$ мм, $p<0,05$) оказалась значительнее, чем у лиц без его клинических проявлений. Связь кардиального синдрома с гемодинамическими факторами подтвердили результаты корреляционного анализа (табл. 4).

В группе лиц с кардиальным синдромом наблюдались более высокие показатели КДР ($52,0\pm 4,0$ и $48,8\pm 4,0$ мм, $p<0,05$), КДО ЛЖ ($122,7\pm 21,4$ и $116,8\pm 17,7$ мл, $p<0,05$), минутного объема крови ($5,7\pm 0,7$ и $5,3\pm 0,5$ мл, $p<0,05$), САД ($128,8\pm 11,8$ и $115,5\pm 11,5$ мм рт. ст., $p<0,01$), правого предсердия (поперечный размер $36,4$ и $35,0$ мм, $p<0,05$; продольный размер $38,0$ и $37,3$ мм, $p<0,05$), левого предсердия ($33,9\pm 2,8$ и $32,6\pm 2,5$ мм, $p<0,05$), чем в группе без кардиального синдрома.

Подростков и лиц призывного возраста с нарушениями ритма, диагностированны-

ми при ХМ ЭКГ, жалобы со стороны сердца беспокоили чаще, чем сверстников без аритмии (81,0 и 50,7%; $\chi^2=21,3$, $p<0,05$). В группе с кардиальным синдромом в сравнении со сверстниками без его клинических проявлений объем выполненной физической работы при тредмил-тесте достоверно не отличался ($5896,6\pm 209,6$ и $5619,1\pm 172,4$ кг \times м, $p<0,05$). У пациентов с кардиальным синдромом в сравнении со сверстниками без кардиальных жалоб отмечалось снижение индекса инотропного резерва ($47,3\pm 14,4$ и $58,8\pm 12,8\%$, $p<0,05$) и двойного произведения ($253,7\pm 13,8$ и $272,9\pm 17,8\%$, $p<0,05$). Уровень максимального потребления кислорода при тредмил-тесте не различался ($41,7\pm 6,1$ и $41,3\pm 7,3$ мл/мин/кг; $p<0,05$). Группа пациентов с кардиальным синдромом отличалась от сверстников, не имеющих жалоб кардиального характера, более низким значением коэффициента расхода хроноинотропного резерва ($2,9\pm 0,8$ и $3,3\pm 0,5$, $p<0,05$). Выявленные изменения показателей пробы с физической нагрузкой свидетельствуют о снижении у пациентов с кардиальным синдромом и брадисистолическим типом сердечного ритма функциональной способности миокарда к выполнению физических нагрузок. Изучено влияние образа жизни на развитие кардиального синдрома. Отмечено, что у курильщиков кардиальный синдром встречался в 2 раза чаще, чем среди некурящих сверстников (30,2 и 14,2%; $\chi^2=7,46$, $p<0,01$). Жалобы на дискомфорт в области сердца часто появлялись на фоне несбалансированного питания, в то время как подростков и лиц призывного возраста со сбалансированным питанием они беспокоили реже (61,1 и 33,3%; $\chi^2=15,7$, $p<0,01$). Следует отметить, что у пациентов, регулярно занимающихся физкультурой и спортом, жалобы кардиального характера возникали не так часто, как у сверстников с менее активным образом жизни (34,5 и 77,5%; $\chi^2=37,4$, $p<0,01$). Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа у подростков

**Кардиальный синдром и ассоциированные с его развитием факторы
 при брадисистолическом типе сердечного ритма**

Cardiac syndrome and associated factors in bradysystolic type of heart rhythm

| Ассоциированный фактор | Коэффициент корреляции Спирмена (<i>r</i>) | <i>p</i> |
|---|---|----------|
| <i>Гемодинамические и морфофункциональные параметры</i> | | |
| КДР ЛЖ, мм | 0,41 | <0,01 |
| КДО ЛЖ, мл | 0,33 | <0,05 |
| Толщина межжелудочковой перегородки, мм | 0,43 | <0,05 |
| Размер правого предсердия, мм | 0,34 | <0,05 |
| Уровень САД, мм рт. ст. | 0,27 | <0,05 |
| Минутный объем крови, мл | 0,42 | <0,05 |
| Нарушения ритма при ХМ | 0,31 | <0,05 |
| <i>Параметры толерантности к физической нагрузке</i> | | |
| Илотропный резерв, % | -0,51 | <0,05 |
| Двойное произведение, % | -0,20 | <0,05 |
| Коэффициент расходования хроно-инотропного резерва, % | -0,26 | <0,05 |
| <i>Факторы образа жизни</i> | | |
| Курение, % | 0,67 | <0,05 |
| Несбалансированное питание, % | 0,21 | <0,05 |
| Занятия физкультурой и спортом, % | 0,21 | <0,05 |
| <i>Параметры функционального состояния вегетативной нервной системы</i> | | |
| Тип вегетативного обеспечения сердечной деятельности (нормальное, с адаптацией, с дезадаптацией), % | 0,31 | <0,05 |
| LF, мс ² | 0,42 | <0,05 |
| HF, мс ² | 0,41 | <0,05 |
| VLF, мс ² | 0,37 | <0,05 |
| <i>Биохимические параметры</i> | | |
| Уровень Т ₃ , пмоль/л | 0,32 | <0,05 |
| <i>Стигмы соединительнотканной дисплазии</i> | | |
| Пролапс митрального клапана | 0,19 | <0,05 |
| Асимметрия черепа | 0,24 | <0,05 |
| Деформация грудной клетки | 0,33 | <0,05 |
| Нарушение осанки | 0,23 | <0,05 |

Примечание. VLF – очень низкочастотные колебания (very low frequency).

и лиц призывного возраста, имеющих брадисистолический тип сердечного ритма, появление кардиального синдрома было обусловлено функциональным состоянием ВНС ($F=5,3$, $p<0,01$). Выявлена связь между развитием кардиального синдрома

и функциональной активностью щитовидной железы ($r=0,32$, $p<0,05$). В группе пациентов с кардиальным синдромом определялся более высокий уровень трийодтиронина (Т₃) по сравнению со сверстниками без клинических проявлений карди-

ального синдрома (соответственно $2,5 \pm 0,5$ и $2,2 \pm 0,3$ пмоль/л, $p < 0,05$). Возможно, это обусловлено тем, что на фоне более высоких концентраций трийодтиронина потребность миокарда в кислороде повышалась, что становилось причиной появления жалоб со стороны сердца. Наличие пролапса митрального клапана, как стигма синдрома соединительнотканной дисплазии, ассоциировалось с развитием кардиального синдрома ($r=0,19$, $p < 0,05$). Призывников с пролапсом митрального клапана кардиалгии беспокоили чаще, чем призывников без данного стигма синдрома соединительнотканной дисплазии (75,2 и 44,3%; $\chi^2=19,9$, $p < 0,01$). К развитию кардиального синдрома имело отношение нарушение осанки ($r=0,23$, $p < 0,05$) и деформации грудной клетки ($r=0,33$, $p < 0,05$). Так, при нарушении осанки кардиальный синдром развивался чаще, чем при отсутствии данной патологии (91,3 и 67,1%, $\chi^2=17,4$, $p < 0,05$). Это касалось и деформации грудной клетки (86,7 и 57,1%, $\chi^2=20,6$, $p < 0,05$). Развитию кардиального синдрома также сопутствовало наличие такого внешнего стигма синдрома соединительнотканной дисплазии, как асимметрия черепа ($r=0,24$, $p < 0,05$). Следовательно, у обследованных нами пациентов с брадисистолическим типом сердечного ритма наличие внешних и внутренних стигм соединительнотканной дисплазии было в определенной степени ассоциировано с кардиальным синдромом.

Выводы

У подростков и лиц призывного возраста с брадиаритмиями жалобы сосудистого характера могут быть вызваны следующими причинами: особенностями гемодинамики (увеличение ударного объема ЛЖ, повышение/снижение АД, урежение ЧСС, изменение инотропной функции миокарда) ($p < 0,05-0,01$); нарушениями ритма сердца ($p < 0,05$); функциональным состоянием ВНС (изменение вклада парасимпатических и симпатических влияний

в волновую структуру сердечного ритма, дизадаптация вегетативного обеспечения сердечной деятельности, вагоинсулярные реакции) ($p < 0,05-0,01$); образом жизни (курение, психоэмоциональное напряжение, активная трудовая деятельность) ($p < 0,05-0,01$); снижением толерантности к физическим нагрузкам (увеличение восстановительного периода, неадекватная гемодинамическая реакция на нагрузку, снижение работоспособности) ($p < 0,05-0,01$); изменение белково-энергетического баланса (увеличение ИМТ, окружности плеча) ($p < 0,05-0,01$).

У подростков и лиц призывного возраста с брадиаритмиями и нормальным вегетативным обеспечением сердечной деятельности наблюдалось незначительное количество жалоб астенического характера ($1,27 \pm 0,12$). При дизадаптации вегетативного обеспечения сердечной деятельности количество жалоб астенического характера существенно возрастало ($2,93 \pm 0,07$). У подростков и лиц призывного возраста с брадиаритмиями появление жалоб астенического характера может быть обусловлено следующими причинами: особенностями гемодинамики (увеличение ударного объема крови, снижение уровня ЧСС покоя, снижение среднедневных и средненочных показателей ЧСС); нарушения сердечного ритма ($p < 0,05-0,01$); изменением белково-энергетического баланса (уменьшение ИМТ, толщины кожно-жировой складки над трицепсом, окружности плеча) ($p < 0,05-0,01$); снижением толерантности к физической нагрузке (уменьшение объема выполненной работы при физической нагрузке, пороговой мощности выполненной нагрузки, хронотропного резерва, максимального потребления кислорода) ($p < 0,05-0,01$); изменением функционального состояния ВНС (адаптация и дизадаптация вегетативного обеспечения сердечной деятельности) ($p < 0,05-0,01$); особенности образа жизни (курение, активная трудовая деятельность, несбалансированное питание) ($p < 0,05-0,01$); наличием

внешних стигм синдрома соединительно-тканной дисплазии (асимметрия черепа, сколиоз) ($p < 0,05-0,01$).

При брадикардии появление жалоб кардиального характера обусловлено особенностями гемодинамики и морфометрических параметров сердца (повышение уровня САД, увеличение минутного объема крови, ремоделирование миокарда и полостей сердца) ($p < 0,05-0,01$); нарушениями ритма сердца ($p < 0,05-0,01$); снижением толерантности к физическим нагрузкам (снижение инотропного резерва и коэффициента расходования хроно-инотропного резерва) ($p < 0,05-0,01$); особенностями образа жизни (курение, гиподинамия, нерациональное питание) ($p < 0,05-0,01$); функциональным состоянием ВНС (адаптация и дезадаптация вегетативного обеспечения сердечной деятельности, напряжение регуляторных механизмов вегетативной регуляции сердечного ритма) ($p < 0,05-0,01$); изменениями концентрации гормонов щитовидной железы (увеличение T_3) ($p < 0,01$) и наличием синдрома соединительнотканной дисплазии (пролапс митрального клапана, нарушение осанки, деформация грудной клетки, асимметрия черепа) ($p < 0,05-0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о необходимости комплексного обследования подростков и лиц призывного возраста с брадикардией и жалобами кардиального, сосудистого и астенического характера в целях решения вопроса о пригодности к прохождению воинской службы в рядах Вооруженных сил Российской Федерации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Альбицкий В.Ю., Терлецкая Р.Н., Антонова Е.В. Состояние и проблемы здоровья подростков

2. России. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины.* 2014; 6: 10–4.
2. Лопухова В.А., Тарасенко И.В., Шестахина Н.В., Елисеева Я.В. Заболеваемость юношей призывного возраста в Курганинском районе Краснодарского края. *Вестник Новосибирского государственного университета. Серия: Биология, клиническая медицина.* 2015; 13 (1): 63–5. DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15976.
3. Гудков А.Б., Попова О.Н., Иванов В.Д., Небученных А.А. Характеристика вариабельности сердечного ритма у новобранцев учебного центра военно-морского флота в условиях европейского севера России. *Морская медицина.* 2015; 1 (1): 27–33.
4. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Ильин А.Г. О резервах снижения смертности детского населения России. *Вопросы современной педиатрии.* 2006; 5: 5–7.
5. Муталов А.Г., Ахмерова С.Г., Абдуллина Р.Р., Нагаев Р.Я. Состояние здоровья и образ жизни юношей допризывного и призывного возраста. *Российский педиатрический журнал.* 2010; 1: 47–9.
6. Чуприна Е.В., Айзенштадт Л.В. Анализ нарушения сердечного ритма у детей на основе данных холтеровского мониторирования: материалы 70-й Всероссийской научно-технической конференции по итогам НИР 2012 года. Самара: СГАСУ; 2013: 68–9.
7. Казак С.С. Клинико-электрокардиографическая характеристика дизритмий у детей и подростков. *Здоровье ребенка.* 2007; 5 (2): 67–6.
8. Нагорная Н.В., Пшеничная Е.В., Бордюгова Е.В., Четверик Н.А., Усенко Н.А. Брадикардия у детей. Диагностика, тактика ведения. *Здоровье ребенка.* 2012; 4: 74–82.
9. Школьников М.А., Березницкая В.В., Чернышова Т.В., Капушак О.В. Прогностическое значение бессимптомной синусовой брадикардии у детей без органического поражения сердца. *Вопросы современной педиатрии.* 2003; 1 (2): 7–12.
10. Бокерия О.Л. Современные подходы к лечению остро развившихся аритмий у детей. *Детские болезни сердца и сосудов.* 2004; 1: 5–13.
11. Бокерия О.Л., Калысов К.А. Медикаментозное лечение внезапной сердечной смерти. *Анналы аритмологии.* 2013; 2: 101–10. DOI:10.15275/annaritmol.2013.2.6.

References

1. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Al'bitskiy V.Yu., Terletskaia R.N., Antonova E.V. State and health problems of adolescents in Russia. *Problems of Social Hygiene, Health and History of Medicine.* 2014; 6: 10–4 (in Russ.).
2. Lopukhova V.A., Tarasenko I.V., Shestavina N.V., Eliseeva Ya.V. The incidence of young men of military age in kurganinsky district of Krasnodar region. *Bulletin of Novosibirsk State University.*

- Series: Biology, Clinical Medicine.* 2015; 13 (1): 63–5 DOI: 10.24411/2075-4094-2018-15976 (in Russ.).
- Gudkov A.B., Popova O.N., Ivanov V.D., Neobuchenykh A.A. Characterization of heartbeat variability in recruits of a navy training unit under the conditions of North-European Russia. *Marine Medicine.* 2015; 1 (1): 27–33 (in Russ.).
 - Baranov A.A., Al'bitskiy V.Yu., Il'in A.G. On the reserves of the infant mortality reduction in Russia. *Questions of Modern Pediatrics.* 2006; 5: 5–7 (in Russ.).
 - Mutalov A.G., Akhmerova S.G., Abdullina R.R., Nagayev R.Ya. The health status of children and adolescents in the municipal general educational establishments of the Republic of Bashkortostan. *Russian Pediatric Journal.* 2010; 1: 47–9 (in Russ.).
 - Chuprina E.V., Ayzenshtadt L.V. Analysis of heart rhythm disturbances in children on the basis of Holter monitoring data: materials of the 70th All-Russian Scientific and Technical Conference on the results of research work in 2012. Samara; 2013: 68–9 (in Russ.).
 - Kazak S.S. Clinical and electrocardiographic characteristics of dysrhythmia in children and adolescents. *Child's Health.* 2007; 5 (2): 67–6 (in Russ.).
 - Nagornaya N.V., Pshenichnaya E.V., Bordyugova E.V., Chetverik N.A., Usenko N.A. Bradycardia in children. Diagnosis, management tactics. *Child's Health.* 2012; 4: 74–82 (in Russ.).
 - Shkol'nikova M.A., Bereznitskaya V.V., Chernyshova T.V., Kapushchak O.V. Prognostic value of asymptomatic sinus bradycardia in children without organic heart damage. *Questions of Modern Pediatrics.* 2003; 1 (2): 7–12 (in Russ.).
 - Bockeria O.L. Modern approaches to the treatment of acute arrhythmias in children. *Children's Heart and Vascular Diseases.* 2004; 1: 5–13 (in Russ.).
 - Bockeria O.L., Kalysov K.A. Medical treatment of sudden cardiac death. *Annals of Arrhythmology.* 2013; 2: 101–10 DOI: 10.15275/annaritmol.2013.2.6 (in Russ.).

Поступила 21.06.2018
Принята к печати 19.07.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.14:616.12-007.1-073.75

М.А. Шляппо, С.А. Александрова, Л.А. Юрпольская, В.Н. Макаренко

ВЕНОЗНОЕ РУСЛО И ПРИОБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА: ВЗГЛЯД ЛУЧЕВОГО ДИАГНОСТА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Шляппо Мария Александровна, рентгенолог, orcid.org/0000-0001-6264-8919;

Александрова Светлана Александровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр., orcid.org/0000-0002-7795-9709;

Юрпольская Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр., orcid.org/0000-0001-7780-2405;

Макаренко Владимир Николаевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением, orcid.org/0000-0002-8700-7592

Цель. С помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) соотнести морфометрию коронарных вен с функциональными параметрами сердца у пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС) и сопутствующей легочной гипертензией.

Материал и методы. Магнитно-резонансные исследования выполнены 50 пациентам, разделенным на две группы: 30 относительно здоровым пациентам (контрольная группа) и 20 пациентам с ППС и сопутствующей легочной гипертензией (ЛГ). В стандартный протокол МР-исследования включена программа трехмерного сканирования сердца на фоне контрастного усиления.

Результаты. При сравнении групп выявлено расширение коронарного синуса (КС) и главных вен у пациентов с ППС по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$). При проведении парного корреляционного анализа выявлена значимая взаимосвязь между диаметром устья КС и конечным диастолическим (КДО) и конечный систолическим объемами (КСО) правого желудочка, как в контрольной группе, так и в группе пациентов с патологией ($p \leq 0,05$). В группе пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ также отмечена статистическая взаимосвязь между диаметром устья КС с индексом эксцентричности ($R=0,57$; $p=0,005$).

Заключение. МРТ позволяет определить гемодинамические изменения и их проявления на венозном русле сердца. Расширение коронарного венозного русла сердца более чувствительно к изменениям правого желудочка, чем левого.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография; коронарный синус; венозное коронарное русло; коронарные вены; расширение коронарного синуса; 3D whole-heart.

Для цитирования: Шляппо М.А., Александрова С.А., Юрпольская Л.А., Макаренко В.Н. Венозное русло и приобретенные пороки сердца: взгляд лучевого диагноста. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 250–9. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-250-259

Для корреспонденции: Шляппо Мария Александровна, e-mail: mariyashlyappo@mail.ru

М.А. Shlyappo, S.A. Aleksandrova, L.A. Yurpol'skaya, V.N. Makarenko

VENOUS SYSTEM AND VALVULAR HEART DISEASE: THE RADIOLOGIST'S VIEW

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Maria A. Shlyappo, Radiologist, orcid.org/0000-0001-6264-8919;

Svetlana A. Aleksandrova, Cand. Med. Sc., Senior Researcher, orcid.org/0000-0002-7795-9709;

Lyudmila A. Yurpol'skaya, Dr Med. Sc., Leading Researcher, orcid.org/0000-0001-7780-2405;

Vladimir N. Makarenko, Dr Med. Sc., Professor, Head of Department, orcid.org/0000-0002-8700-7592

Objective. To correlate the morphometric parameters of coronary veins with functional parameters of the heart in patients with valvular heart diseases (VHD) by magnetic resonance imaging (MRI).

Material and methods. MRI studies were performed 50 patients divided into two groups: 30 patients without (control group) and 20 with VHD and pulmonary hypertension. In the standard protocol of the cardiac MRI, the three-dimensional scan program of the heart was included.

Results. The coronary sinus (CS) and the main veins were enlarged in patients with VHD compared with the control group ($p \leq 0.05$). When conducting a pair correlation analysis, a significant correlation between the CS mouth diameter and end-diastolic volume and end-systolic volume of the right ventricular, both in the control group and in the group of pathology ($p \leq 0.05$). In the group of VHD patients and pulmonary hypertension, a statistical relationship between the diameter of the CS mouth and the eccentricity index was also noted ($R=0.57$; $p=0.005$).

Conclusions. MRI allows to determine hemodynamic changes and their reflection on the venous system of the heart. Expansion of the coronary venous system of the heart is more sensitive to right ventricular changes than left ventricular ones.

Keywords: magnetic resonance tomography; coronary sinus; venous coronary course; coronary veins; coronary sinus dilatation; 3D whole-heart.

For citation: Shlyappo M.A., Aleksandrova S.A., Yurpol'skaya L.A., Makarenko V.N. Venous system and valvular heart disease: the radiologist's view. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 250–9 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-250-259.

For correspondence: Mariya A. Shlyappo, e-mail: mariyashlyappo@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received June 01, 2018
Accepted June 15, 2018

Достоверное и реалистичное изображение детальной анатомии сердца сегодня жизненно необходимо на любом этапе терапевтического и хирургического мониторинга, но еще больший интерес вызывают современные возможности в углубленном изучении гемодинамики, включая особенности кровотока в конкретном бассейне. Так, в последние годы возрос интерес к изучению коронарного венозного русла, что обусловлено прежде всего связью изменений венозного русла с недостаточностью кровообращения. Хроническая сердечная недостаточность, или недостаточность кровообращения, может быть исходом практически любого заболевания сердечно-сосудистой системы. К сожалению, мировая статистика не фиксирует снижение смертности от сердечно-сосудистой патологии. Поэтому поиск ранних доклинических предикторов развития декомпенсации является первостепенной диагностической задачей. Появившаяся магнитно-резонансная методика дает возможность более глубокого понимания кровотока в различных сосудистых бассейнах согласно фазам цикла, что предоставляет реальные шансы понимания физиологии кровотока в естественных условиях при любой патологии сердечно-сосудистой системы.

Объем венозного русла сердца величина не постоянная, достаточно быстро реагирующая на изменения сердечно-сосудистой системы [1]. Сложные механизмы регуляции притока/оттока крови в коронарном бассейне известны теоретически, поскольку изучение их в эксперименте фактически невозможно. До недавнего времени количественная оценка кровотока в коронарных венах основывалась на инвазивных измерениях при чреспищеводном ультразвуковом исследовании и использовалась для оценки резерва коронарного кровотока [2]. Благодаря внедрению в практику 3D- и 4D-изображений сердца и сосудов в мировой медицинской визуализации произошли революционные изменения. Развитие методик магнитно-резонансного сканирования, позволяющих получать объемное сканирование сердца, дает возможность оценки его сосудистого русла, как артериального, так и венозного.

Изучение венозного компонента интересно в связи со способностью вен к изменчивости тонуса стенок и различного наполнения. Одним из наиболее изменчивых параметров в системе кровообращения является радиус сосуда, вносящий главный вклад в создание сопротивления току крови и лучше проявляющийся в венозной

системе [3]. Отмечается увеличение размера крупных вен сердца у пациентов с сердечной недостаточностью в зависимости от ее стадии, что, вероятно, связано с явлениями застоя и уменьшением скорости кровотока [1].

Очевидно, что углубленные знания патофизиологии кровообращения будут способствовать выявлению возможных ранних предикторов осложнений течения и в целом прогноза заболевания. Так, практика показывает, что у больных с пороками клапанов сердца операция наиболее эффективна на более ранней стадии развития заболевания, до появления развернутой картины хронической сердечной недостаточности. Приобретенные пороки сердца (ППС), сочетающиеся с перегрузкой правых отделов давлением, являются достаточно частой патологией и представляют интересный пример для рассмотрения изменений венозного русла.

Цель исследования с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) – соотнести морфометрию коронарных вен с функциональными параметрами сердца у пациентов с ППС.

Материал и методы

Магнитно-резонансные исследования выполнены 50 пациентам, разделенным на две группы. В 1-ю группу, контрольную, вошли 30 пациентов с единичными желудочковыми экстрасистолами или пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (возраст $41,3 \pm 10,5$ года, вес $70 \pm 12,5$ кг, рост $169 \pm 8,2$ см). Пациенты были направлены на МРТ-исследования сердца для исключения миокардита. Во 2-ю (группу пациентов с патологией) вошли 20 пациентов с ППС (возраст $59 \pm 6,7$ года, вес $70,3 \pm 11,6$ кг, рост $164,5 \pm 7,9$ см). Критерии включения в группу пациентов с патологией: наличие клапанного порока сердца митрального клапана или комбинированного поражения аортального и митрального клапанов с сопутствующей легочной гипертензией (ЛГ), равной или большей

50 мм рт. ст., при этом отсутствие оперативных вмешательств на сердце в анамнезе. Критерии исключения: возраст младше 18 лет, беременность, наличие металлических имплантов в организме, с которыми противопоказано проводить МР-исследования; клаустрофобия, отягощенный аллергоанамнез на контрастные препараты и выраженная почечная недостаточность.

Магнитно-резонансную томографию сердца проводили с использованием томографов Magnetom Avanto 1,5 Тл (Siemens, Германия) и Achieva 3 Тл (Philips, Нидерланды) в положении пациента лежа на спине с использованием многоканальной поверхностной катушки для тела и ЭКГ-синхронизации. В ходе исследования применяли импульсные последовательности быстрого спин-эхо (HASTE) и градиентного эхо (TrueFISP). Сканирование сердца для расчета функциональных параметров производили с использованием стандартных 4- и 2-камерных проекций левого желудочка (ЛЖ), короткой оси ЛЖ, плоскостей выводных отделов правого желудочка (ПЖ) и ЛЖ. В стандартный протокол МР-исследования сердца была добавлена программа трехмерного сканирования сердца на фоне контрастного усиления (3D whole-heart, Siemens, Германия; 3D TFE NAV, Philips, Нидерланды). Внутривенное введение гадолинийсодержащего препарата входило в стандартный протокол сканирования сердца с целью выявления воспалительных/поствоспалительных изменений (отека, фиброза миокарда). Контрастирование включало внутривенное введение препарата с помощью автоматического инжектора в дозе из расчета молярности контраста на килограмм веса пациента со скоростью 3 мл/с. Анализ полученных изображений осуществлялся на постпроцессорных станциях Argus (Siemens, Германия) и Qmass (Medis, Нидерланды).

Нормальность распределения количественных данных оценивалась критерием Шапиро–Уилка. Полученные значения количественных признаков представлены

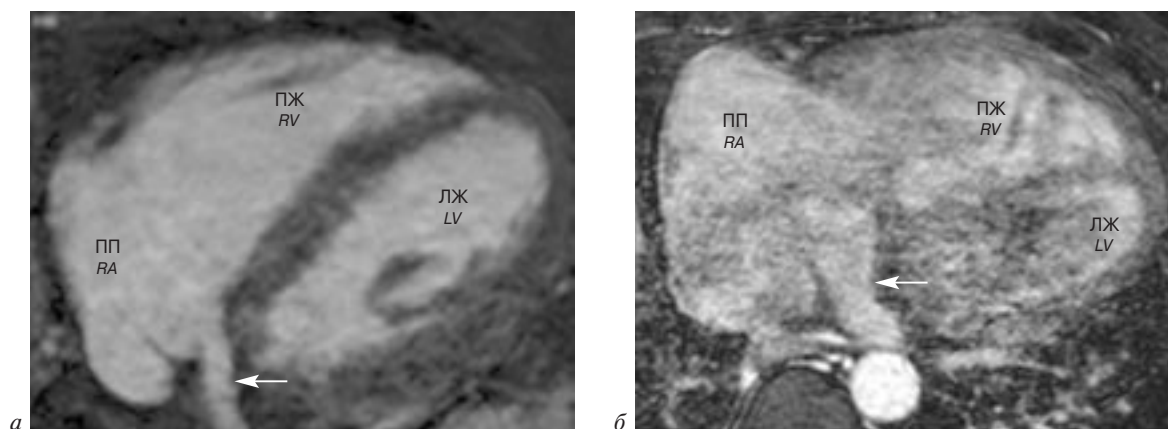


Рис. 1. Визуализация коронарного синуса (указан стрелкой):

a – у относительно здорового пациента (контрольная группа); *b* – у пациента с сочетанным аортально-митральным пороком сердца и сопутствующей легочной гипертензией.

ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ПП – правое предсердие.

Fig. 1. Coronary sinus visualization (indicated by arrow):

a – patient of control group; *b* – patient with valvular heart diseases and pulmonary hypertension.

LV – left ventricle; *RA* – right atrium; *RV* – right ventricle.

в форме среднего со стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианы и первого и третьего квартилей. Достоверность различий средних значений определяли с использованием двухстороннего *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок в случае нормального распределения значений и с применением непараметрического критерия Манна–Уитни в иных случаях. Взаимосвязь размера КС с функциональными и анатомическими параметрами в контрольной группе и группе пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ была оценена с помощью корреляционного анализа. Уровень значимости был принят как $p < 0,05$.

Результаты

Анатомия коронарного синуса (КС) и главных вен была визуализирована у всех пациентов. Аномалий коронарного венозного русла не выявлено, так как большая вена сердца (БВС), срединная вена сердца (СВС), задняя вена левого желудочка (ЗВЛЖ) и передняя межжелудочковая вена (ПМЖВ) впадали в КС у всех обследованных пациентов. Нами была получена хорошая визуализация венозного коронарного русла у пациентов двух групп.

При сравнении контрольной группы и группы пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ выявлено расширение КС и основных коронарных вен у пациентов с ППС. Диаметр вен было принято считать максимальную ширину сосуда. Диаметр устья КС в контрольной группе составил $7,35 \pm 1,05$ мм, в группе патологии – $12,57 \pm 2,24$ мм ($t=7,90$, $p=0,00005$) (рис. 1).

Диаметр БВС в 1-й группе составил $6,88 \pm 0,64$ мм, во 2-й – $10,17 \pm 1,57$ мм ($t=7,37$, $p=0,00005$). Диаметр СВС в 1-й группе составил $3,18 \pm 0,52$ мм, во 2-й – $5,43 \pm 1,10$ мм ($t=7,23$, $p=0,00005$). Диаметр ЗВЛЖ в 1-й группе был $2,24 \pm 0,33$ мм, во 2-й – $3,47 \pm 0,66$ мм ($t=6,54$, $p=0,00005$). Диаметр ПМЖВ в 1-й группе составил $3,37 \pm 0,48$ мм, во 2-й – $5,41 \pm 0,99$ мм ($t=7,74$, $p=0,00005$). Помимо вышеперечисленного отмечено значимое увеличение протяженности КС в группе пациентов с патологией ($6,69 \pm 1,77$ мм) по сравнению с группой контроля – $2,86 \pm 0,78$ мм ($t=7,21$, $p=0,00005$) (табл. 1).

Для определения взаимосвязи между венозной анатомией и морфофункциональными характеристиками обоих желудочков в двух группах были рассчитаны средние

**Сравнительный анализ анатомических параметров
венозного русла сердца в двух группах**

Comparative analysis of the anatomical parameters of the venous anatomy of the heart in two groups

| Параметр | M±SD в группе контроля (n=30) | M±SD в группе патологии (n=20) | Двухсторонний t-критерий независимых выборок | p |
|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|--|---------|
| Диаметр устья КС, мм | 7,35±1,05 | 12,57±2,24 | 7,90 | 0,00005 |
| Протяженность КС, мм | 2,86±0,78 | 6,69±1,77 | 7,21 | 0,00005 |
| Диаметр БВС, мм | 6,88±0,64 | 10,17±1,57 | 7,37 | 0,00005 |
| Диаметр СВС, мм | 3,18±0,52 | 5,43±1,10 | 7,23 | 0,00005 |
| Диаметр ЗВЛЖ, мм | 2,24±0,33 | 3,47±0,66 | 6,54 | 0,00005 |
| Диаметр ПМЖВ, мм | 3,37±0,48 | 5,41±0,99 | 7,74 | 0,00005 |

Примечание. БВС – большая вена сердца; ЗВЛЖ – задняя вена левого желудочка; КС – коронарный синус; ПМЖВ – передняя межжелудочковая вена; СВС – срединная вена сердца.

конечный диастолический (КДО) и конечный систолический объемы (КСО) ПЖ, средний ударный объем (УО) ПЖ, оценен индекс эксцентричности ЛЖ, характеризующий степень смещения межжелудочковой перегородки (D2/D1, где D1 – расстояние от эндокардиальной поверхности межжелудочковой перегородки до эндокардиальной поверхности заднебоковой стенки ЛЖ в парастернальной коротко-аксиллярной позиции, D2 – расстояние между эндокардиальными поверхностями передней и нижней стенок ЛЖ в парастернальной коротко-аксиллярной позиции). Также определен индекс ремоделирования ПЖ RV-RWT, который был рассчитан соотношением толщины стенки ПЖ и линейного размера полости на базальном уровне в диастолу.

По полученным результатам фракция выброса ПЖ в контрольной группе составила 47,28±9,02%, в группе пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ она была достоверно меньше и составила 40,95±10,86% (t=2,52, p=0,01302). КДО ПЖ в 1-й группе был 155,75±40,919 мл, во 2-й – 168,62±57,097 мл (t=-1,0638, p=0,28991). КСО ПЖ в контрольной группе был 84,36±29,95 мл, во 2-й – 102,32±42,51 мл (t=-1,9275, p=0,0566).

УО ПЖ в 1-й группе составил 71,27±19,08 мл, во 2-й – 70,24±30,96 мл (t=0,1380, p=0,8905) (рис. 2).

Фракция выброса ЛЖ в группе относительно здоровых пациентов была 66,13±8,22%, в группе пациентов с ППС – 57,70±12,39% (t=3,3382, p=0,0011). КДО ЛЖ в 1-й группе был 137,36±29,87 мл, во 2-й – 162,60±50,60 мл (t=-2,5183, p=0,0133).

При проведении парного корреляционного анализа выявлена значимая прямая взаимосвязь между диаметром устья КС и КДО ПЖ, КСО ПЖ, как в контрольной группе, так и в группе пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ (см. рис. 2). Взаимосвязи между объемами ЛЖ и диаметром устья КС в двух группах получено не было (табл. 2).

В группе пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ также выявлена прямая взаимосвязь между диаметром устья КС и индексом эксцентричности ЛЖ.

По фазово-контрастным сериям МРТ был рассчитан ударный объем в КС. В 1-й группе он составил 0,78 мл [0,4; 1,29], в группе пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ – 1,044 мл [0,87; 2,26] (U=-1,6; p=0,09). В группе пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ выявлена прямая взаимо-

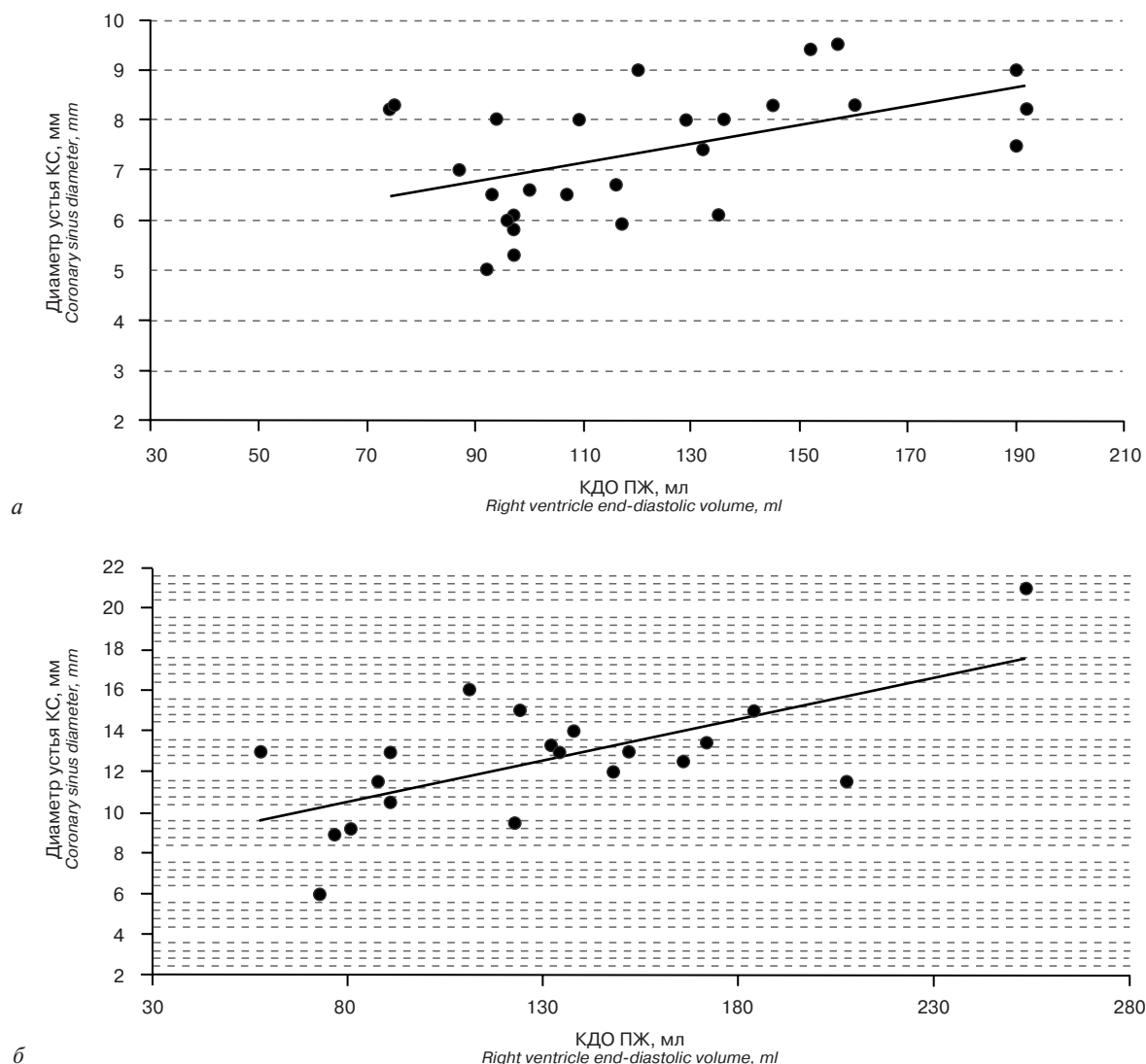


Рис. 2. Влияние конечного диастолического объема правого желудочка на диаметр устья коронарного синуса в группах:
а – относительно здоровых пациентов; б – пациентов с патологией

Fig. 2. The correlation of the right ventricle end-diastolic volume on the coronary sinus diameter in the groups:
a – control group; b – group of pathology

связь между диаметром КС и ударным объемом ($r^2=0,42$, $t=3,48$, $p=0,005$).

Обсуждение

Визуализация коронарного русла сердца стала возможна с помощью использования трехмерной программы сканирования, МР-ангиографии, позволяющей оценить анатомию коронарных артерий и вен [4]. Применение данного протокола сканиро-

вания предполагает использование метода «полного охвата сердца» с ЭКГ-синхронизацией и МР-навигатором, заданным на правый купол диафрагмы. В литературных источниках отмечены доказательные работы о том, что МР-визуализация коронарных вен сопоставима с «золотым стандартом» – селективной венографией и способна определить до 90% венозного русла сердца в сравнении с ней [5]. По полученным нами

Взаимосвязь диаметра устья коронарного синуса с морфометрическими параметрами в контрольной группе и группе пациентов с патологией

Correlation of the coronary sinus diameter with the morphometric parameters in the control group and in the group of patients with valvular heart diseases

| Параметр | Контрольная группа | | | Пациенты с ППС | | |
|------------|-------------------------------------|---------------------------------|------|-------------------------------------|---------------------------------|--------|
| | Коэффициент корреляции Пирсона, r | Коэффициент детерминации, r^2 | p | Коэффициент корреляции Пирсона, r | Коэффициент детерминации, r^2 | p |
| КДО ПЖ, мл | 0,5 | 0,25 | 0,01 | 0,65 | 0,42 | 0,005* |
| КСО ПЖ, мл | 0,47 | 0,22 | 0,01 | 0,56 | 0,32 | 0,01* |
| УО ПЖ, мл | 0,35 | 0,12 | 0,07 | 0,11 | 0,01 | 0,67 |
| D_2/D_1 | -0,27 | 0,07 | 0,17 | 0,75 | 0,57 | 0,005* |
| RV/RWT | 0,03 | 0 | 0,9 | 0,03 | 0 | 0,9 |
| КДО ЛЖ, мл | 0,35 | 0,12 | 0,07 | -0,27 | 0,08 | 0,25 |
| КСО ЛЖ, мл | 0,35 | 0,12 | 0,07 | -0,28 | 0,08 | 0,25 |
| УО ЛЖ, мл | -0,13 | 0,02 | 0,52 | -0,12 | 0,01 | 0,63 |
| СИ | -0,29 | 0,09 | 0,14 | -0,01 | 0 | 0,95 |

Примечание. КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; СИ – сердечный индекс; УО – ударный объем; D_2/D_1 – индекс эксцентричности; RV-RWT – индекс ремоделирования ПЖ.

* $p < 0,05$ – различия статистически достоверны.

результатам достигнута хорошая визуализация венозного русла, как в группе относительно здоровых пациентов, так и в группе пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ.

В системе кровообращения длина сосудов довольно постоянная величина, а диаметр сосуда и вязкость крови – переменные параметры. Наиболее изменчивым является диаметр сосуда, так как именно он вносит главный вклад в создание сопротивления току крови при различных состояниях организма [3]. По полученным нами результатам отмечено значимое расширение диаметра вен у пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ. В литературных источниках приведены данные о том, что венозная система, а именно КС, у больных с хронической сердечной недостаточностью претерпевает существенные изменения, значимо увеличиваясь в размерах [1].

Благодаря магнитно-резонансной томографии оценка морфометрии и функции

ПЖ в естественных условиях стала возможной. МРТ дает возможность детализированно и непосредственно визуализировать форму и внутреннюю морфологию ПЖ, а также его ремоделирование [6]. Тем не менее, несмотря на значительные преимущества МР-исследований, на сегодняшний день исследований по изучению ремоделирования ПЖ и проведению корреляций с клиническими параметрами больше с использованием эхокардиографии [7–9]. Приобретенные пороки сердца, сочетающиеся с перегрузкой правых отделов давлением, являются распространенной патологией и служат причиной правожелудочковой недостаточности. Патологическая нагрузка правых отделов приводит к изменению их функциональной анатомии, форме ПЖ, выпрямлению межжелудочковой перегородки и контрактильной дисфункции ПЖ [10]. В проведенном авторами исследовании подтверждены данные о том, что ЛГ приводит

к дилатации полостей ПП и ПЖ и к функциональному ухудшению, связанному с неблагоприятным клиническим исходом. Кроме того, индекс эксцентricности ЛЖ, рассчитанный с помощью 3D-ЭхоКГ, описан как оптимальный показатель в прогнозировании ухудшения пациентов с ЛГ [8]. Полученная нами зависимость между диаметром устья КС и индексом эксцентricности ЛЖ подтверждает то, что при повышении систолического давления в легочной артерии происходит расширение КС.

В экспериментальном исследовании было показано, что значительное увеличение выбрасываемой крови правого предсердия в КС определено увеличением давления в правом предсердии [11]. Иными словами, дисфункция ПЖ может приводить к увеличению давления в правом предсердии, вызывая увеличение выбрасываемой крови из предсердия в КС. Функциональная трикуспидальная регургитация, вторичная по отношению к ЛГ и дилатации ПЖ, при которой трикуспидальная струя избирательно направляется в КС, может быть другим потенциальным механизмом расширения КС [12].

Увеличение полости ПЖ в группе пациентов с ППС не противоречит литературным данным об увеличении объема ПЖ вследствие ЛГ. По нашим данным, расширение КС связано с увеличением как с КДО, так и с КСО ПЖ, в то же время взаимосвязи с объемами ЛЖ получено не было. Это позволяет утверждать, что венозное русло чувствительнее к изменениям ПЖ, чем ЛЖ.

Взаимосвязи между КС и индексом RV-RWT нами получено не было. По литературным данным, описанный параметр использовался для оценки проводимого лечения у пациентов с ЛГ [13]. Возможно, его изменения необходимо рассматривать в динамическом наблюдении, а при однократном измерении четкой корреляции получить не удалось.

К значимым изменениям в венозном русле приводит и измененный кровоток

в сердце. Основным фактором, влияющим на продвижение крови к сердцу по венозной системе, является кровяное давление. Высота венозного кровяного давления в нормальных условиях зависит главным образом от притока крови в венозную систему, от тонуса венозной системы и от функциональной способности правого сердца [14]. У пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ, то есть с правожелудочковым поражением, нами выявлено снижение скорости кровотока в КС. Данные результаты подтверждают литературные источники о взаимосвязи уменьшения коронарного резерва, измеренного в КС при фармакологической нагрузке на МРТ, с увеличением уровня мозгового натрийуретического пептида, маркера желудочковой дисфункции (BNP) [15].

Таким образом, венозная система сердца, являясь высокочувствительной к изменениям общего и внутрисердечного кровотока, очень рано реагирует на минимальную ЛГ. Уже незначительное увеличение давления в коронарной венозной системе провоцирует расширение вен по компенсаторному механизму. В свою очередь увеличение размеров КС и крупных вен сердца зависит от стадии хронической сердечной недостаточности. Поэтому ранняя диагностика морфофункциональных параметров кардиальных вен может стать важной клинической задачей, решение которой позволит выявить ранние признаки изменений венозного русла сердца и в соответствии с этим своевременно разработать стратегию лечения, направленную на предотвращение осложнений и снижения операционного риска у пациентов кардиохирургического профиля.

На современном этапе развитие методик МР-сканирования дает возможность проводить объемное сканирование сердца с целью изучения его сосудистого русла в комплексе с изменением гемодинамики и непосредственно состояния миокарда при различных патологиях сердца и сосудов. Можно сказать, что сегодня МРТ

является уникальным методом, позволяющим в естественных условиях более глубоко и всесторонне оценивать и мониторировать патофизиологические изменения сердечно-сосудистой системы, включая коронарное венозное русло. Несмотря на это, в клинической практике продолжают рутинно использовать у одного пациента все инструментальные методы диагностики. Очевидно, что более рациональное применение той или иной методики обследования согласно клинической ситуации позволит оптимизировать подход к диагностике, разработать алгоритм обследования, определяющий своевременность лечения и его выбор, а углубленные знания патофизиологии кровообращения будут способствовать выявлению возможных ранних предикторов осложнений течения и в целом прогноза заболевания.

Выводы

1. Магнитно-резонансная томография позволяет определить гемодинамические изменения и их проявления на венозном русле сердца.

2. У пациентов с ППС и сопутствующей ЛГ отмечено расширение венозного русла сердца по сравнению с пациентами без кардиальной патологии.

3. Отмечается прямая взаимосвязь между диаметром КС и объемом ПЖ (как КДО, так и КСО), а также с индексом эксцентричности ЛЖ.

4. Расширение коронарного русла сердца более чувствительно к изменениям ПЖ, чем ЛЖ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Акамова О.Н., Коц Я.И., Железнов Л.М., Сеницын В.Е. Клинико-морфологическое состояние венозного синуса при хронической сердечной недостаточности. *Вестник аритмологии*. 2008; 54: 20–4.

2. Врублевский А.В., Бошенко А.А., Пекарская М.В., Шипулин В.М., Крылов А.Л., Семенова Ю.В., Карпов Р.С. Чреспищеводное доплерографическое исследование коронарного резерва в коронарном синусе в диагностике гемодинамически значимых стенозов в оценке эффективности реваскуляризационных вмешательств в бассейне левой коронарной артерии. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2005; 1: 83–100.
3. Агаджанян Н.А., Смирнов В.М. Нормальная физиология: Учебник для студентов медицинских вузов. М.: Медицинское информационное агентство; 2007.
4. Iyama Y., Nakaura T., Kidoh M., Kawahara T., Sakaino N., Harada K. et al. Single-breath-hold whole-heart coronary MRA in healthy volunteers at 3.0MRI. *Springerplus*. 2014; 3: 667. DOI: 10.1186/2193-1801-3-667.
5. Lam A., Mora-Vieira L.F., Hoskins M., Lloyd M., Oshinski J.N. Performance of 3D, navigator-echo gated, contrast-enhanced, magnetic resonance coronary vein imaging in patients undergoing CRT. *J. Interv. Card. Electrophysiol.* 2014; 41 (2): 155–60. DOI: 10.1007/s10840-014-9934-7.
6. Базарсадаева Т.С. Исследование функции правого желудочка сердца при митральных пороках. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2005; 6 (2): 5–13
7. Von Siebenthal C., Aubert J.D., Mitsakis P., Yerly P., Prior J.O., Nicod L.P. Pulmonary hypertension and indicators of right ventricular function. *Front. Med. (Lausanne)*. 2016; 3: 23. DOI: 10.3389/fmed.2016.00023.
8. Grapsa J., Gibbs J.S., Cabrita I.Z., Watson G.F., Pavlopoulos H., Dawson D. et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodeling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2012; 13 (8): 666–72. DOI: 10.1093/ehjci/jes003.
9. Аверина И.И., Бокерия О.Л., Мироненко М.Ю., Кислицына О.Н. Предикторы возникновения сердечной недостаточности в послеоперационном периоде по данным эхокардиографии с тканевым доплером и метода слежения частиц (Speckle tracking) у больных с приобретенными пороками сердца. *Сердечно-сосудистые заболевания. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2015; 16 (2): 49–60.
10. Бокерия Л.А., Бусленко Н.С., Бузиашвили Ю.И., Кокшенева И.В., Можина А.А. Дисфункция миокарда правого желудочка при ишемической болезни сердца (анатомия, патофизиология, диагностика, клиническое значение в кардиохирургии). М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2010: 67–8.
11. Mathey D.G., Chatterjee K., Tyberg J.V., Lekven J., Brundage B., Parmley W.W. Coronary sinus reflux. A source of error in the measurement of thermodi-

- lution coronary sinus flow. *Circulation*. 1978; 57 (4): 778–86.
12. Yuce M., Davutoglu V., Yavuz S., Sari I., Kizilkan N., Ercan S. et al. Coronary sinus dilatation is associated with left ventricular systolic dysfunction and poor functional status in subjects with chronic heart failure. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 26 (5): 541–5. DOI: 10.1007/s10554-010-9610-7.
 13. Sano H., Tanaka H., Motoji Y., Fukuda Y., Mochizuki Y., Hatani Y. et al. Right ventricular relative wall thickness as a predictor of outcomes and of right ventricular reverse remodeling for patients with pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2017; 33 (3): 313–21. DOI: 10.1007/s10554-016-1004-z.
 14. Теплов И.Т. Скорость кровообращения у человека в нормальных и некоторых патологических условиях. Л.; 1941: 50–3.
 15. Kato S., Saito N., Kirigaya H., Gyoyoku H., Iinuma N., Kusakawa Y. et al. Impairment of coronary flow reserve evaluated by phase contrast cine-magnetic resonance imaging in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc*. 2016; 5 (2). DOI: 10.1161/JAHA.115.002649.

References

1. Akaemova O.N., Kots Ya.I., Zheleznov L.M., Sinitsyn V.E. Clinical and morphological state of coronary sinus in chronic heart failure. *Journal of Arrhythmology*. 2008; 354: 20–4 (in Russ.).
2. Vrublevskiy A.V., Boshchenko A.A., Pekarskaya M.V., Shipulin V.M., Krylov A.L., Semenova Yu.V., Karpov R.S. Transesophageal Doppler study of coronary flow reserve in the coronary sinus in the diagnostics of hemodynamically significant stenosis and assessment of successful revascularization in the left coronary artery territory. *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2005; 1: 83–100 (in Russ.).
3. Agadzhanian N.A., Smirnov V.M. Normal physiology: A textbook for students of medical universities. Moscow; 2007 (in Russ.).
4. Iyama Y., Nakaura T., Kidoh M., Kawahara T., Sakaino N., Harada K. et al. Single-breath-hold whole-heart coronary MRA in healthy volunteers at 3.0MRI. *Springerplus*. 2014; 3: 667. DOI: 10.1186/2193-1801-3-667.
5. Lam A., Mora-Vieira L.F., Hoskins M., Lloyd M., Oshinski J.N. Performance of 3D, navigator-echo gated, contrast-enhanced, magnetic resonance coronary vein imaging in patients undergoing CRT. *J. Interv. Card. Electrophysiol*. 2014; 41 (2): 155–60. DOI: 10.1007/s10840-014-9934-7.
6. Bazarsadaeva T.S. Research of the right ventricle function of the mitral heart disease. *The Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Diseases*. 2005; 6 (2): 5–13 (in Russ.).
7. Von Siebenthal C., Aubert J.D., Mitsakis P., Yerly P., Prior J.O., Nicod L.P. Pulmonary hypertension and indicators of right ventricular function. *Front. Med. (Lausanne)*. 2016; 3: 23. DOI: 10.3389/fmed.2016.00023.
8. Grapsa J., Gibbs J.S., Cabrita I.Z., Watson G.F., Pavlopoulos H., Dawson D. et al. The association of clinical outcome with right atrial and ventricular remodeling in patients with pulmonary arterial hypertension: study with real-time three-dimensional echocardiography. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2012; 13 (8): 666–72. DOI: 10.1093/ehjci/jes003.
9. Averina I.I., Bockeria O.L., Mironenko M.Yu., Kisilitsina O.N. Predictors of cardiac arrhythmias in the postoperative period by echocardiography with tissue Doppler and particle tracking method (speckle tracking) in patients with heart valve disease. *The Bulletin of Bakoulev Center for Cardiovascular Diseases*. 2015; 16 (2): 49–60 (in Russ.).
10. Bockeria L.A., Buslenko N.S., Buziashvili Ju.I., Koksheneva I.V., Mozhina A.A. Right ventricular myocardial dysfunction in ischemic heart disease (anatomy, pathophysiology, diagnosis, clinical significance in cardiac surgery). Moscow; 2010: 67–8 (in Russ.).
11. Mathey D.G., Chatterjee K., Tyberg J.V., Lekven J., Brundage B., Parmley W.W. Coronary sinus reflux. A source of error in the measurement of thermodilution coronary sinus flow. *Circulation*. 1978; 57 (4): 778–86.
12. Yuce M., Davutoglu V., Yavuz S., Sari I., Kizilkan N., Ercan S. et al. Coronary sinus dilatation is associated with left ventricular systolic dysfunction and poor functional status in subjects with chronic heart failure. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2010; 26 (5): 541–5. DOI: 10.1007/s10554-010-9610-7.
13. Sano H., Tanaka H., Motoji Y., Fukuda Y., Mochizuki Y., Hatani Y. et al. Right ventricular relative wall thickness as a predictor of outcomes and of right ventricular reverse remodeling for patients with pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2017; 33 (3): 313–21. DOI: 10.1007/s10554-016-1004-z.
14. Teplov I.T. The circulation velocity of a person's normal and some pathological conditions. Leningrad; 1941: 50–3 (in Russ.).
15. Kato S., Saito N., Kirigaya H., Gyoyoku H., Iinuma N., Kusakawa Y. et al. Impairment of coronary flow reserve evaluated by phase contrast cine-magnetic resonance imaging in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc*. 2016; 5 (2). DOI: 10.1161/JAHA.115.002649.

Обзоры литературы

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616-005.1-08:616.155.2

*А.Н. Свешникова*¹⁻³, *А.А. Якушева*¹⁻³, *А.А. Рябых*^{1,3}, *О.Е. Ушакова*^{1,2}, *А.А. Абаева*²,
*С.И. Обыденный*¹, *Д.Ю. Нечипуренко*¹⁻³, *М.А. Пантелеев*¹⁻³

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РЕГУЛЯЦИИ ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, ул. Саморы Машела, 1, Москва, 117997, Российская Федерация;

² ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук», ул. Косыгина, 4, Москва, 119991, Российская Федерация;

³ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, физический факультет, 119991, Москва, микрорайон Ленинские горы, 1, стр. 2, Российская Федерация

Свешникова Анастасия Никитична, канд. физ.-мат. наук, заведующий лабораторией,
orcid.org/0000-0003-4720-7319;

Якушева Александра Антоновна, науч. сотр., orcid.org/0000-0001-5292-2312;

Рябых Александр Андреевич, науч. сотр., orcid.org/0000-0001-6565-7052;

Ушакова Оксана Евгеньевна, лаборант-исследователь,
orcid.org/0000-0002-8342-2190;

Абаева Анастасия Александровна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр.,
orcid.org/0000-0001-5288-6518;

Обыденный Сергей Иванович, науч. сотр., orcid.org/0000-0002-2930-8768;

Нечипуренко Дмитрий Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр.,
orcid.org/0000-0002-8677-129X;

Пантелеев Михаил Александрович, доктор физ.-мат. наук, профессор, заведующий лабораторией,
orcid.org/0000-0002-8128-7757

Тромбоциты – безъядерные клеточные фрагменты крови, главной задачей которых считается остановка кровотечений посредством формирования агрегатов. Несмотря на относительно простую задачу, устройство тромбоцитов весьма сложно. Они имеют почти полноценный набор органелл и других компонентов, включая эндоплазматический ретикулум, митохондрии, гликоген, актиновый и тубулиновый цитоскелет и миозиновые сократительные механизмы. При активации тромбоциты секретируют разнообразные гранулы и вступают во взаимодействия с белками плазмы и клеток крови и других тканей; сама их активация управляется более чем сотней рецепторов и сложными сигнальными каскадами. В последние годы были выявлены новые ключевые механизмы функционирования тромбоцитов, которые привели к существенному пересмотру представлений о регуляции гемостатического ответа, патологического тромбообразования и других функций тромбоцитов. Наиболее существенные новые представления включают в себя: гетерогенность тромбов и гемостатических агрегатов, роль тромбоцитов в поддержании целостности сосудов, формирование прокоагулянтных тромбоцитов при активации вследствие нового типа клеточной смерти, новые роли тромбоцитов в иммунитете и развитии тканей, активация контактного пути тромбоцитами в процессе артериального тромбоза и другие. Эти представления служат основой для разработки новых методов диагностики и терапии.

Ключевые слова: гемостаз; тромбоз; тромбоциты; внутриклеточная сигнализация; интегральные тесты гемостаза.

Для цитирования: Свешникова А.Н., Якушева А.А., Рябых А.А., Ушакова О.Е., Абаева А.А., Обыденный С.И., Нечипуренко Д.Ю., Пантелеев М.А. Современные представления о регуляции тромбоцитарного гемостаза. *Креативная кардиология*. 2018; 12 (3): 260–74. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-260-274

Для корреспонденции: Пантелеев Михаил Александрович, e-mail: mapanteleev@yandex.ru

A.N. Sveshnikova¹⁻³, A.A. Yakusheva¹⁻³, A.A. Ryabykh^{1,3}, O.E. Ushakova^{1,2}, A.A. Abaeva^{1,2},
S.I. Obydennyi¹, D.Yu. Nechipurenko¹⁻³, M.A. Panteleev¹⁻³

MODERN VIEWS ON THE REGULATION OF PLATELET-DEPENDENT HEMOSTASIS

¹ Dmitry Rogachev National Research Center for Paediatric Hematology, Immunology and Oncology, of Ministry of Health of the Russian Federation, ulitsa Samory Mashela, 1, Moscow, 117997, Russian Federation;

² Center for Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, Russian Academy of Sciences, ulitsa Kosygina, 4, Moscow, 119991, Russian Federation;

³ M.V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Physics, mikrorayon Leninskie Gory, 1, stroenie 2, Moscow, 119991, Russian Federation

Anastasia N. Sveshnikova, Head of Laboratory, Cand. Phys. Math. Sc., orcid.org/0000-0003-4720-7319;

Aleksandra A. Yakusheva, Researcher, orcid.org/0000-0001-5292-2312;

Aleksandr A. Ryabykh, Researcher, orcid.org/0000-0001-6565-7052;

Oksana E. Ushakova, Research Assistant, orcid.org/0000-0002-8342-2190;

Anastasia A. Abaeva, Senior Researcher, Cand. Biol. Sc., orcid.org/0000-0001-5288-6518;

Sergey I. Obydennyi, Researcher, orcid.org/0000-0002-2930-8768;

Dmitry Yu. Nechipurenko, Senior Researcher, Cand. Phys. Math. Sc., orcid.org/0000-0002-8677-129X;

Mikhail A. Panteleev, Head of Laboratory, Doctor Phys. Math. Sc., Professor, orcid.org/0000-0002-8128-7757

Platelets are non-nuclear cellular fragments of blood, whose main task is to stop bleeding by forming aggregates. Despite the relatively simple task, their organization is very complex. They have an almost complete set of organelles and other components, including endoplasmic reticulum, mitochondria, glycogen, actin and tubulin cytoskeleton and myosin contractile mechanisms. When activated, platelets secrete a variety of granules and interact with plasma proteins and blood cells and other tissues; their activation is controlled by more than one hundred receptors and complex signal cascades. In recent years, new key mechanisms for the functioning of platelets have been identified, which led to a significant revision of the concept of the regulation of the hemostatic response, pathological thrombosis and other functions of platelets. The most significant new views include: heterogeneity of thrombi and hemostatic aggregates, the role of platelets in maintaining vascular integrity, the formation of procoagulant platelets upon activation due to a new type of cell death, the new role of platelets in immunity and tissue development, activation of platelet contact during arterial thrombosis and others. These advances serve as a basis for the development of new methods of diagnosis and therapy.

Keywords: hemostasis; thrombosis; platelets; cell signal transduction; integral assays of hemostasis.

For citation: Sveshnikova A.N., Yakusheva A.A., Ryabykh A.A., Ushakova O.E., Abaeva A.A., Obydennyi S.I., Nechipurenko D.Yu., Panteleev M.A. Modern views on the regulation of platelet-dependent hemostasis. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 260–74 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-260-274

Funding. Mikhail A. Panteleev, e-mail: mapanteleev@yandex.ru

Acknowledgements. The work of the authors was supported by RFBR grants 16-34-01342, 16-34-00651, 16-04-01163 и 17-00-00141 (17-00-00138/17-00-00140), and by Russian Federation President Grant for Young Scientists MD-229.2017.4 and MD-2706.2017.4.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received July 19, 2018
Accepted August 09, 2018

Введение

Тромбоциты – небольшие клетки крови или, скорее, безъядерные клеточные фрагменты. Их главной ролью традиционно считается остановка кровотечения – гемостаза. Другие звенья гемостаза, такие как локальная вазоконстрикция или свертывание крови, в высшей степени зависят от тромбоцитов: вазоконстрикция регулируется секрецией тромбоцитарных гранул,

а ключевые реакции свертывания крови проходят на мембранах тромбоцитов.

Напротив, избыточная функция тромбоцитов или иные (не связанные исходно с тромбоцитами) нарушения могут привести к некорректному формированию агрегата – тромбозу.

В последние 10 лет многие представления о тромбоцитах претерпели революционное изменение. Даже само по себе классическое

формирование гемостатических агрегатов сейчас пересматривается в свете новых данных о гетерогенной структуре тромбов [1], существования субпопуляций тромбоцитов [2, 3] или роли воспаления в кровоточивости при тромбоцитопении [4]. Выявляются совершенно новые жизненно важные функции тромбоцитов, такие как их центральная роль в разделении кровеносной и лимфатической систем в ходе эмбриогенеза [5]. Ранее известные функции тромбоцитов как регуляторов роста тканей, регенерации, участников иммунного ответа сейчас активно изучают и расширяют.

Здесь мы рассмотрим современные представления об устройстве тромбоцита, а также наиболее прорывные направления связанных с ними исследований и разработок.

Структура тромбоцита

Тромбоциты существуют исходно в виде двояковыпуклых дисков размером 2–4 микрона в диаметре (рис. 1). При активации они становятся амебоидными. Форма тромбоцита поддерживается системой цитоскелетов. Присутствие F-актина в покоящихся тромбоцитах остается под вопросом, однако при активации образуется мощная сеть актинового цитоскелета (рис. 2) [6].

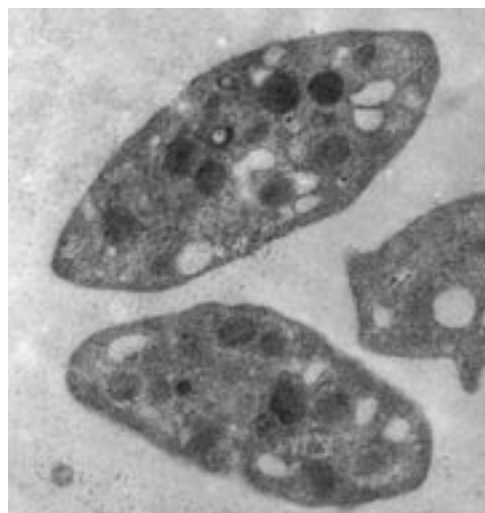


Рис. 1. Тромбоциты. Трансмиссионная электронная микрофотография неактивированных тромбоцитов

Fig. 1. Platelets. Transmission electron microscopy of non-activated platelets

Цитоплазма тромбоцитов содержит многочисленные гранулы нескольких типов. В первую очередь это плотные гранулы и альфа-гранулы.

Критическим свойством тромбоцита является активация, при которой происходит секреция гранул, экспонирование прокоагулянтной поверхности, активация рецепторов агрегации и другие изменения.

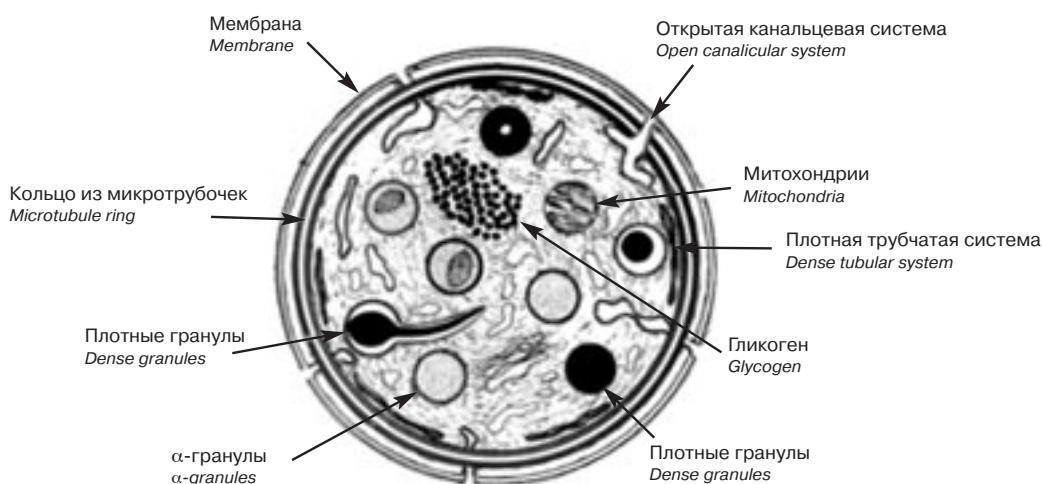


Рис. 2. Структура тромбоцита (основные элементы)

Fig. 2. Platelet structure (main elements)

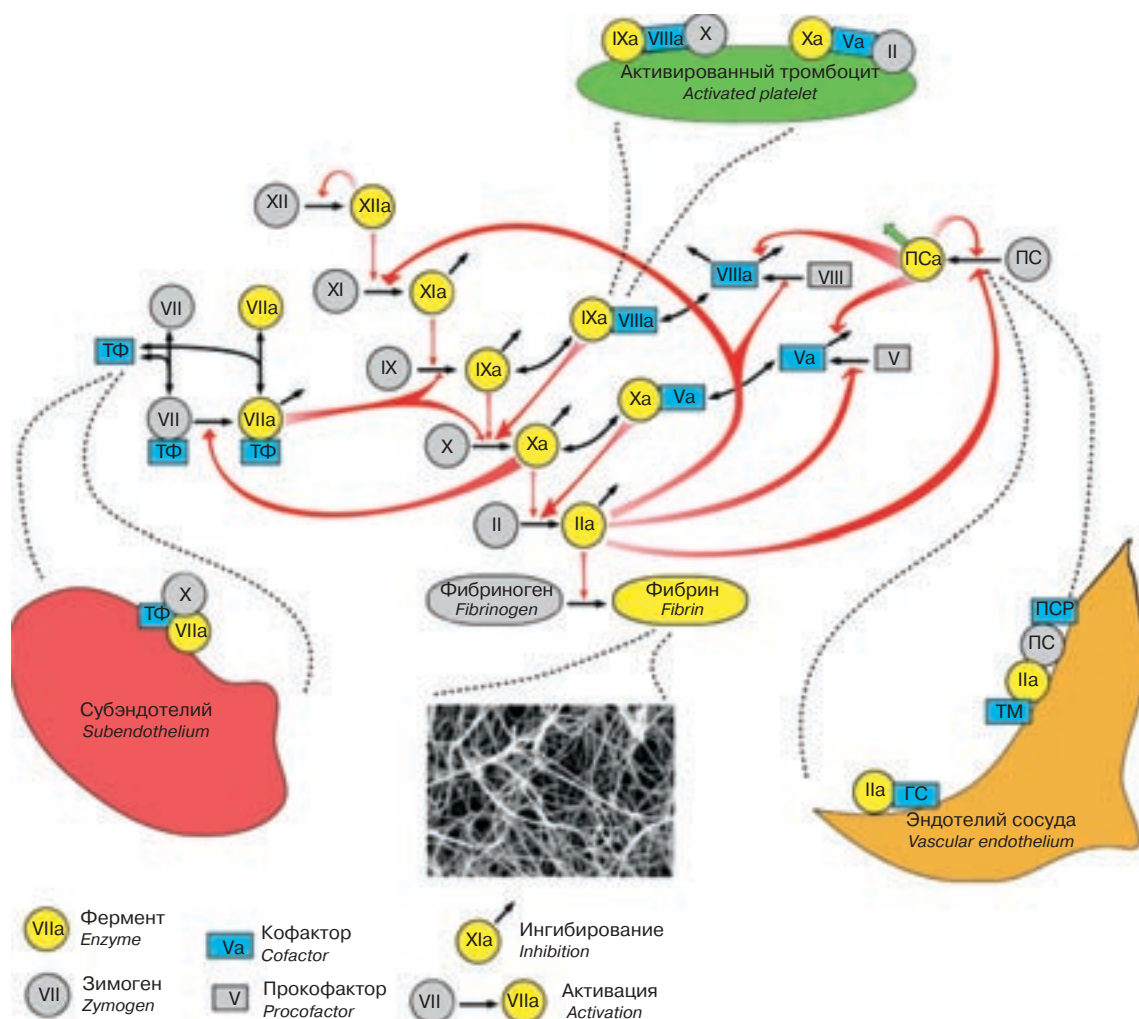


Рис. 3. Основные реакции каскада свертывания крови. Физиологическая активация свертывания обусловлена контактом крови с обнажившимся тканевым фактором (ТФ) на субэндотелии. Черные стрелки обозначают реакции превращения, красные – катализ, пунктир – зависимость реакций от мембраны.

ГС – гепаран сульфат; ПС – путь протеина С; ТМ – тромбомодулин; ТФ – тканевый фактор; РПС – рецептор протеина С.
Fig. 3. The main reactions of the coagulation cascade. The black arrows denote the transformation reactions, the red ones indicate catalysis, the dotted lines indicate the dependence of the reactions on the membrane.

ГС – heparan sulfate; ПС – protein C pathway; РПС – the protein C receptor; ТМ – thrombomodulin; ТФ – tissue factor

Она стимулируется рядом активаторов, главными из которых являются тромбин, коллаген, аденозиндифосфат, тромбоксан А₂.

Тромбоциты, прокоагулянтные тромбоциты и свертывание крови

Значительная часть процессов, происходящих при активации, направлена не на агрегацию как таковую, а на поддержку

процессов свертывания крови. Оно представляет собой каскад реакций в плазме крови (рис. 3). Главным физиологическим механизмом его активации считается контакт крови с трансмембранным белком тканевым фактором, который в норме присутствует на всех клетках организма, кроме клеток крови и сосудистого русла. Тканевый фактор является кофактором сериновой

протеиназы фактора свертывания VIIa, и их комплекс способен активировать факторы свертывания путем частичного протеолиза. Связывание сериновой протеиназы фактора VIIa с ТФ ведет к переходу VIIa в активную конформацию, которая расщепляет и активирует факторы IX и X. Это активирует сложный регуляторный каскад реакций, последний фермент которого – тромбин – активирует белок фибриноген, превращая его в фибрин, который полимеризуется и формирует трехмерную сетку молекул, желеобразующую плазму крови. Все сериновые протеиназы свертывания инактивируются ингибиторами плазмы крови (антитромбин III, альфа2-макроглобулин и другие), а кофакторы – факторы V и VIII – разрушаются активным протеином C. Каскад свертывания жестко регулируется многочисленными ингибиторами, положительными и отрицательными обратными связями. Здоровый эндотелий несет на своих клетках молекулы-регуляторы гепаран сульфат и тромбомодулин, которые резко увеличивают скорость работы антитромбина III и активацию протеина C тромбином соответственно. Второй путь активации каскада свертывания – контактный, через фактор свертывания XII. Этот путь играет ключевую роль в активации *in vitro*, но его физиологическая и патологическая роли плохо ясны.

Время жизни фибринового сгустка определяется системой фибринолиза, отвечающей за его разрушение. Она также представляет собой каскад реакций, который запускается двумя короткоживущими молекулами – тканевым и урокиназным активаторами плазминогена. В присутствии фибрина они могут активировать белок плазминоген в плазмин, который разрушает фибрин и ведет к растворению фибринового сгустка.

На схеме показано, что все ключевые реакции свертывания проходят на мембранах клеток крови и сосудистого русла: активация происходит на субэндотелии, сборка комплексов теназы и протромбина-

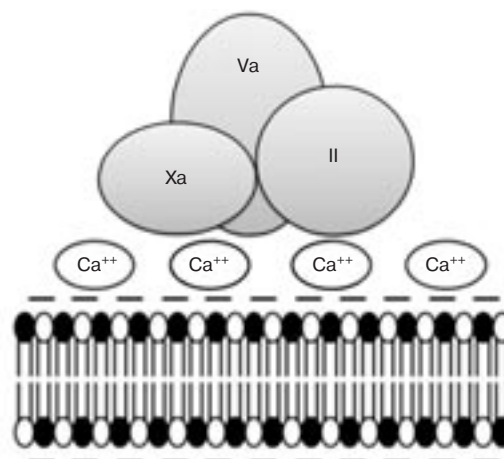


Рис. 4. Мембранные реакции свертывания крови. На иллюстрации изображен комплекс протромбиназы, состоящий из факторов Xa, Va, II, находящийся на поверхности бислойной мембраны

Fig. 4. Membrane blood clotting reactions. The illustration shows a complex of prothrombinase, consisting of factors Xa, Va, II, located on the surface of the bilayer membrane

зы – на активированных тромбоцитах, путь протеина C (ПС) и инактивация тромбина антитромбином при участии гепарансульфата – на здоровом эндотелии. В частности, основные реакции каскада происходят на мембранах активированных тромбоцитов, с которыми белки свертывания взаимодействуют посредством кальциевых мостиков (рис. 4). Активация тромбоцитов ведет к появлению фосфатидилсерина во внешнем слое мембраны тромбоцитов. Факторы свертывания связываются с такими мембранами, формируя комплексы белков, в которых реакции свертывания ускоряются на порядки. Интересно, что только часть тромбоцитов при активации становится прокоагулянтной [7] и, более того, на этих тромбоцитах реакции свертывания также проходят неравномерно, концентрируясь в небольшой зоне.

Регуляция активации тромбоцитов

Активация тромбоцита, как и любой другой клетки, начинается с поверхности, со связывания лиганда-активатора с рецептором к нему. Это ведет к изменениям

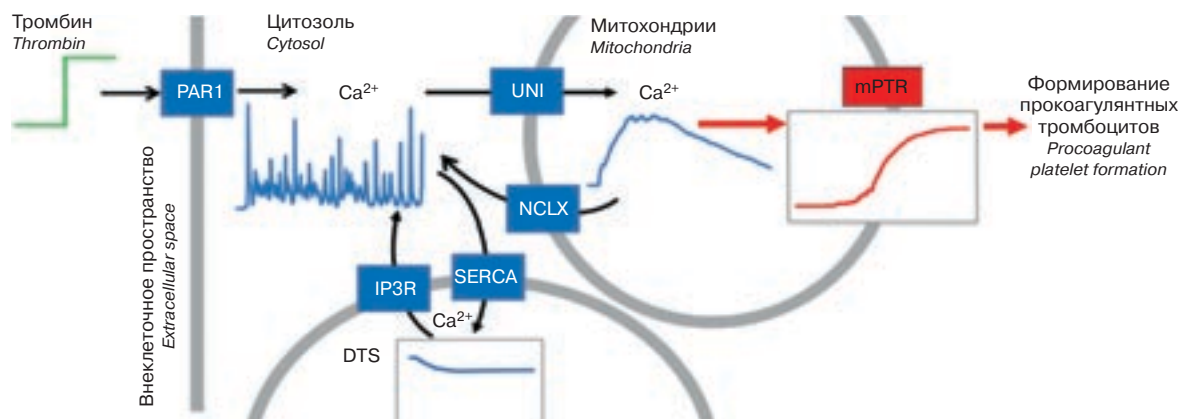


Рис. 5. Пути активации тромбоцитов. Основные этапы кальциевой сигнализации, динамика осцилляций и взаимодействие между компартментами.

DTS – плотная трубчатая система (эндоплазматический ретикулум); IP3R – инозитол-3-фосфатный рецептор; mPTR – митохондриальная пора; NCLX – натрий-кальциевый обменник; PAR1 – активируемые протеазами рецепторы; SERCA – кальциевая АТФаза саркоплазматического ретикулума; UNI – кальциевый унипортер

Fig. 5. Platelet activation pathways. Main steps of calcium signalling.

DTS – dense tubular system; IP3R – inositol trisphosphate receptor; mPTR – mitochondrial permeability transition pore; NCLX – sodium calcium exchanger; PAR1 – protease-activated receptor 1; SERCA – sarcoplasmic/endoplasmic reticulum calcium ATPase; UNI – uniporter

в структуре фермента, что вызывает каскад реакций внутри клетки. Основной особенностью сигнализации в тромбоците является ее скорость: тромбоциту необходимо среагировать на активатор за доли секунды. В этих условиях классические пути, ведущие к факторам транскрипции, в тромбоците играют минорное значение, а приоритет приобретают каскады, способные к быстрому ответу: тирозин-киназная и кальциевая сигнализация.

Центральным управляющим элементом в системе внутриклеточной сигнализации тромбоцита считается концентрация ионов кальция в цитоплазме (рис. 5) [10]. В норме она поддерживается на низком уровне (десятки наномоль на литр) благодаря работе двух главных насосов, PMCA (Plasma Membrane Calcium ATPase, кальциевая АТФаза плазматической мембраны) на плазматической мембране и SERCA (Sarcoplasmic/Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase, кальциевая АТФаза саркоплазматического/эндоплазматического ретикулума) на мембране эндоплазматического ретикулума. Стимуляция основных рецепторов приводит к активации фосфолипазы С [8],

которая далее расщепляет фосфатидилинозитолбисфосфат с генерацией двух вторичных мессенджеров, триацилглицерола и инозитолтрифосфата. Инозитолтрифосфат связывается со своим рецептором, точнее лиганд-управляемым кальциевым каналом на эндоплазматическом ретикулуме или плазматической мембране. В результате кальций выходит в цитоплазму тромбоцита, что приводит к резкому возрастанию его уровня в случае коллагена или запуску осцилляций концентрации кальция, параметры которых определяют активационный ответ тромбоцита [9].

Как стало недавно ясно, важную роль в регуляции ответа тромбоцита играют митохондрии [10], работающие аккумуляторами-интеграторами кальциевого ответа. При их перегрузке кальцием запускается механизм клеточной смерти [11], ведущий к появлению прокоагулянтной активности.

Кальций является ведущим сигналом активации, а циклические АМФ и ГМФ в тромбоците работают как основной регулятор порога и интенсивности ответа. Их уровень повышается под действием PG12 (для цАМФ) и NO (для цГМФ), вырабатываемых

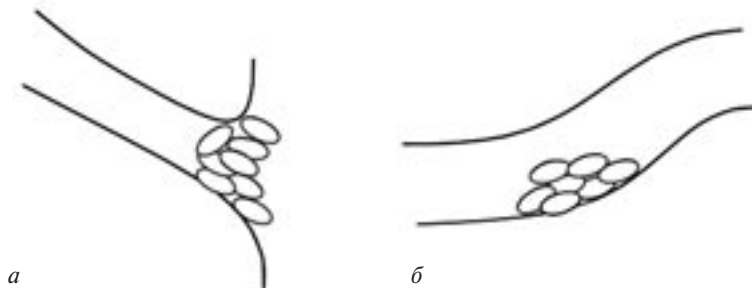


Рис. 6. Гемостаз и тромбоз:
a – гемостатический агрегат, перекрывающий разорванный сосуд; *б* – тромб, нарушающий кровоснабжение
Fig. 6. Hemostasis and thrombosis:
a – hemostatic aggregate; *b* – thrombus that disrupts blood flow

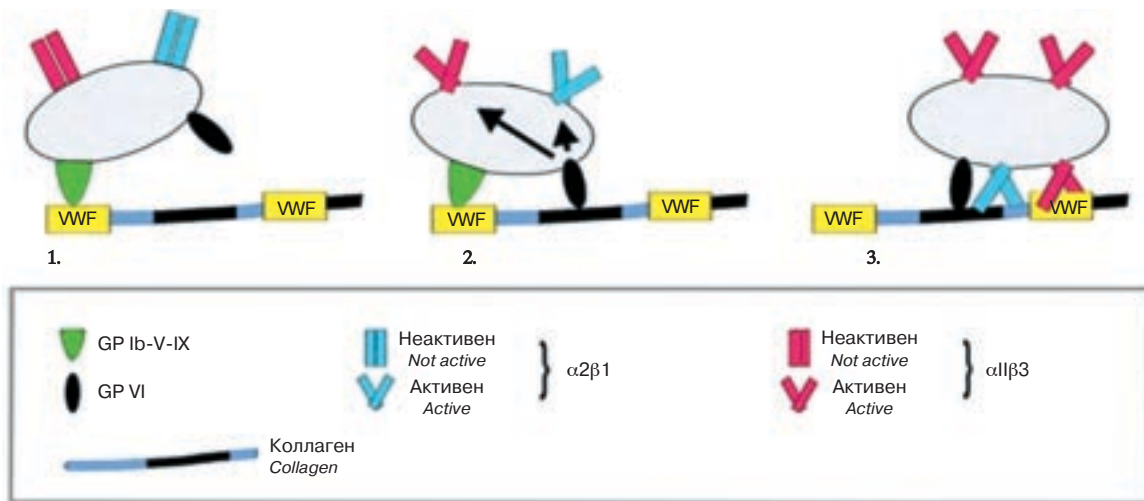


Рис. 7. Основной механизм начального роста тромбоцитарного тромба.
 VWF – фактор фон Виллебранда
Fig. 7. The basic mechanism of the initial growth of platelet thrombus.
 VWF – von Willebrand factor

здоровым эндотелием, в то время как активация тромбоцитов АДФ и адреналином ведет к его падению. Как и в большинстве других клеток, мишенью циклических мононуклеотидов являются протеин киназы А и G, способные фосфорилировать большинство белков-участников внутриклеточной сигнализации в тромбоците.

Функции тромбоцитов в гемостазе и тромбозе

На рисунке 6 наглядно показан предполагаемый режим работы тромбоцитов в гемостазе, когда они формируют плотный агрегат тромбоцитов, закрывающий повреждение; а также «тромботический» режим работы системы тромбоцитарного гемостаза, когда в отсутствие отверстия формируется агрегат тромбоцитов внутри сосуда – артериальный тромб.

мируется агрегат тромбоцитов внутри сосуда – артериальный тромб.

Каждый из этапов образования тромба является объектом тщательной регуляции и включает множество шагов. Многие из них пока плохо понятны: так, неизвестны механизмы, регулирующие процесс окклюзии [12]. На рисунке 7 показана первая стадия формирования тромба: адгезию тромбоцитов к коллагену, экспонированному в месте повреждения. Она включает в себя несколько ключевых этапов: процесс начинается с первичного торможения тромбоцитов на факторе Виллебранда, затем идет активация под действием гликопротеина VI и стабильная адгезия через активированные интегрины [13]. Первичное закрепление тромбоцита в месте повреждения

происходит путем взаимодействия главного адгезионного рецептора гликопротеина Ib-V-IX с молекулой-посредником фактором фон Виллебранда (VWF), закрепленным на обнажившемся коллагене (шаг 1). Затем сигнальный рецептор гликопротеин VI связывается с коллагеном, что ведет к активации тромбоцитов (шаг 2). Активация агрегационных рецепторов интегринов $\alpha 2\beta 1$ (служит для связывания коллагена) и $\alpha II\beta 3$ (для связывания через фибриногеновые мостики с другими тромбоцитами) способствует закреплению активированного тромбоцита на коллагене (шаг 3) и создает основу для дальнейшего роста тромба.

Тромбоцитарный гемостаз и тромбоз: фундаментальные проблемы

Контактный путь и артериальный тромбоз

Одна из самых «горячих» и проблемных областей в современной науке о тромбоцитах — их способность (а также способность их микровезикул [14]) активировать контактный путь и связанная с этим роль контактного пути в артериальном тромбозе.

Контактный путь свертывания был известен с незапамятных времен как главный способ активации крови *in vitro*. Однако открытие активации свертывания тканевым фактором постепенно стало считаться главным физиологическим способом активации свертывания в гемостазе. Начиная с конца 1970-х годов контактный путь активации свертывания крови исследовали все меньше и меньше и считали не очень важным, так как дефициты фактора XII и других его компонентов не связаны с выраженными клиническими проявлениями.

Намеки на ренессанс в этой области появились в середине 2000-х годов в связи с тем, что выведенные нокаутные по фактору XII мыши имели резистентность к артериальному тромбозу. Это было тем более удивительным, что артериальный тромбоз с незапамятных времен ассоциировался в сознании врачей с тромбоцитарным ге-

мостазом, а не со свертыванием крови в каком бы то ни было виде. Наконец, в 2010 г. команда исследователей из Германии показала, что селективное ингибирование фактора XII может подавить артериальный тромбоз без влияния на гемостаз [15]. Это положило начало многочисленным исследованиям на разных организмах и разных моделях тромбоза, в попытке создать антитромботические лекарства нового поколения.

Но что активирует контактный путь в артериальном тромбозе? Практически одновременно было обнаружено, что сами тромбоциты способны активировать контактный путь, выбрасывая из плотных гранул полифосфаты [16]. Эти два наблюдения было логично связать, и сейчас полифосфаты рассматриваются как ключевой посредник между тромбоцитами и свертыванием в артериальном тромбозе, а контактный путь — как главная мишень для новых препаратов [17]. Следует отметить, что в работе ряда групп, включая нашу, многие из наблюдений о роли полифосфатов не подтверждаются [18–20].

В этой области в любом случае есть немало загадок. Какую роль играет запущенное контактным путем свертывание в артериальном тромбозе? Зачем вообще природа создала такую связку, которая не работает в гемостазе, а только в тромбозе?

Субпопуляции тромбоцитов, гемостаз и артериальный тромбоз

На протяжении многих лет активированные тромбоциты считались одинаковыми. Только отдельные работы намекали на то, что лишь некоторые клетки проявляют прокоагулянтную активность. Поворотным событием в этой области считаются работы Лоренцо Альберико, показавшие наличие двух субпопуляций при сильной стимуляции тромбоцитов [21, 22]. Прокоагулянтные тромбоциты несли «шубу» из белков альфа-гранул. При этом парадоксальным образом на их поверхности не было активных интегринов. При других

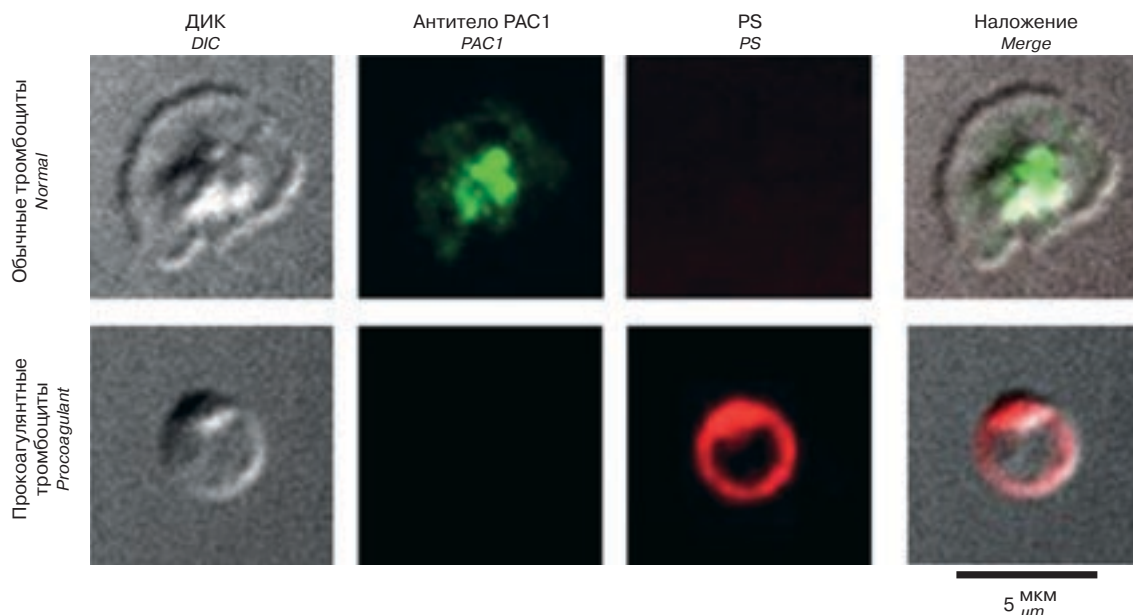


Рис. 8. Субпопуляции тромбоцитов. Две субпопуляции тромбоцитов, образующиеся при активации: одна несет на себе активные интегрины (зеленый), вторая связывает аннексин V, маркер фосфатидилсерина (красный).

ДИК – дифференциальный интерференционный контраст; PS – фосфатидилсерин

Fig. 8. Subpopulations of platelets. Two subpopulations of platelets formed during activation: one carries active integrins (green), the second binds annexin V, a marker of phosphatidylserine (red).

DIC – differential interference contrast; PS – phosphatidylserine

условиях прокоагулянтные тромбоциты также были показаны [7, 23].

Как сейчас понятно, эти тромбоциты формируются при сильной активации в ходе особого типа запрограммированной клеточной смерти, митохондриального некроза [10, 11, 24] (см. рис. 5). Этот процесс дополнительно регулируется рядом сигнальных путей, таких как цАМФ-зависимая сигнализация [23, 25–27]. В результате они приобретают характерную сферовидную форму, с «шапкой» – специальной структурой, с которой связаны альфа-гранулярные адгезионные белки и факторы свертывания [2, 3] (рис. 8). Цитоскелет при этом разрушается, и адгезионные белки больше с ним не связаны [28]. Благодаря «шапке», прокоагулянтные тромбоциты могут связываться с агрегатами обычных тромбоцитов, но не могут образовывать агрегаты сами [29]. Их патофизиологическая роль является предметом интенсивных исследований и бурных споров, но предва-

рительные клинические исследования указывают на их важность как для тромбоза, так и для гемостаза [30, 31].

Тромбоциты и венозный тромбоз

В отличие от артериального тромбоза, венозный тромбоз всегда считался связанным исключительно со свертыванием крови. Однако в последние годы механизмы его активации проявились, и, в частности, было выявлено, что несколько ключевых этапов в нем реализуется тромбоцитами [32].

Венозные тромбы сами по себе являются фибриновыми, то есть создаются системой свертывания крови в области застойного кровотока. Однако до самого последнего времени молекулярная природа активатора свертывания оставалась загадкой. Начиная с 2012 г., работы разных групп на мышах [33] и людях [34] обнаружили, что главным стимулятором тромбоза глубоких вен являются нейтрофильные внеклеточные ловушки (НВЛ) (neutrophil

extracellular traps (NET)). Эти ловушки представляют собой комплексы ДНК и белков, выбрасываемые нейтрофилами в процессе особого вида клеточной смерти – нетоза. Эти ловушки сильнейшим образом активируют контактный путь свертывания крови. По-видимому, самые первые шаги венозного тромбоза в области воспаленного эндотелия могут быть связаны с тканевым фактором (предположительно на моноцитах, которые прикрепляются к месту воспаления), но для любого дальнейшего развития тромба необходима дальнейшая активация с помощью НВЛ [35]. А нейтрофилы в свою очередь «рекрутируются» в тромб и выбрасывают свои ловушки благодаря взаимодействиям с тромбоцитами [35], которые преимущественно опосредованы Р-селектинами. Что активирует сами тромбоциты в ходе венозного тромбоза, не изучено до конца, но есть данные, что они активируются через недавно открытый рецептор CLEC-2.

Для того чтобы использовать эти новые представления в терапии венозного тромбоза, сейчас разрабатываются препараты против отдельных компонентов этой схемы. Так, аптамер против Р-селектина в исследованиях на обезьянах показал лучшие эффекты при профилактике и терапии венозных тромбозов, чем гепарин – без каких-либо отрицательных эффектов на гемостаз и следовательно без риска кровотечений (в отличие от гепарина) [36].

Проблема поддержания целостности сосудов

Одним из наиболее ярких открытий последнего десятилетия было выявление роли иммунной системы не только в венозном тромбозе, но и в кровотечениях при тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях. Как и для венозного тромбоза, пионерская работа по этой теме была выполнена в лаборатории Денизы Вагнер в США [4]. Этой группой и другими было показано, что кровотечения при недостатке тромбоцитов возникают (и предотвращаются у здоровых

людей) по совершенно иному механизму, чем при ранениях. Они связаны с локальным воспалением и активностью нейтрофилов, нарушающих соединения между клетками эндотелия сосудов; в отсутствие нейтрофилов тромбоцитопения не ведет к спонтанным кровотечениям. Тромбоциты прикрепляются к этим местам подножке, без формирования агрегатов, и активируются посредством гликопротеина VI. Несмотря на то что активация тромбоцитов очень нужна для поддержания целостности сосудов, механизмы этого процесса не ясны до конца и, по-видимому, различаются между органами. Так, секреция тромбоцитов, вероятно, необходима для предотвращения кровоизлияний в мозг, но не коже.

К вопросу о гликопротеине VI, его роль в функции тромбоцитов в целом не до конца ясна. С одной стороны, он отлично активируется коллагеном и логично является главным кандидатом на роль первичного активатора тромбоцитов [13]. Недавно две ведущих команды в этой области (лаборатория Стива Уотсона в Англии [37] и лаборатория Пьера Манжина во Франции [38]) независимо сообщили о его новой роли, активации тромбоцитов полимеризованным фибрином. С другой стороны, его дефицит у людей и нокаутирование у мышей не связаны с явными гемостатическими нарушениями (кроме целостности сосудов, описанной выше). Таким образом, не очень ясно, что активирует первый слой тромбоцитов в процессе гемостаза.

Еще более загадочен его родственник, недавно открытый CLEC-2. Его основной функцией является жизненно важная сигнализация в процессе эмбрионального развития: благодаря активации им тромбоцитов, происходит разделение лимфатической и кровеносной систем [5]. Кроме того, он также может участвовать в поддержании целостности сосудов. Его патологическая роль сказывается в описанном выше сценарии венозного тромбоза, а также в синдроме Казабаха–Меррит.

Гетерогенность тромбов и гемостатических агрегатов

Вплоть до 2013 г. структура гемостатического агрегата и тромбоцитарного тромба считалась относительно гомогенной. Описанная выше проблема прокоагулянтных тромбоцитов (и связанная с ней проблема фибрина) до некоторой степени нарушала эту однородность, но из-за общей неопределенности с прокоагулянтными тромбоцитами не оказывала сильного влияния.

Работа лаборатории Лоренса Брасса из университета Пенсильвании перевернула эти представления. Концепция структуры тромба «ядро—оболочка» сейчас захватила весь мир, и доказательства такого устройства тромбов сейчас обнаруживаются в самых разных постановках и экспериментальных моделях. Есть основания считать, что «оболочка» из слабоактивированных обратимо связанных тромбоцитов может играть ключевую роль в механизмах прототвращения окклюзии.

Интегральные тесты гемостаза и поток

Одной из ведущих тенденций в современной диагностике гемостаза является разработка и применение так называемых «глобальных» или «интегральных» тестов. Их идея заключается в том, чтобы имитировать *in vitro* ключевые процессы, происходящие в организме при гемостазе или тромбозе. Идеология этого подхода заключается в том, что подобная имитация позволит диагностировать все нарушения функций гемостаза в той степени, в какой они существенны для организма.

С точки зрения тромбоцитарного гемостаза, интегральные тесты делятся на две категории — тесты свертывания крови и тесты тромбоцитарной функции.

Для первой категории подходов главным является процесс плазменного свертывания, а функция тромбоцитарного гемостаза играет либо вспомогательную роль, либо детектируется только через влияние на свертывание. Два примера таких

подходов — тест генерации тромбина и тромбэластография. Первый из них заключается в регистрации концентрации тромбина как функции времени при активации свертывания крови в образце. Тромбоциты, выставляющие фосфатидилсерин для связывания факторов свертывания и секретирующие факторы свертывания, влияют на генерацию тромбина; поэтому существует вариант этого теста для богатой плазмы и косвенной оценки тромбоцитарной функции. В тромбэластографии и других реологических тестах тромбоциты участвуют еще более прямым образом, поскольку их агрегация способна оказывать прямое влияние на механические свойства образца. На основе TEG даже разработан вариант Platelet Mapping, специально направленный на оценку функции тромбоцитов, в частности при антитромбоцитарной терапии.

Однако сейчас становится ясно, что адекватно оценить функцию тромбоцитов в приближенных к организму условиях могут только методы, где происходит адгезия тромбоцитов по схеме, описанной выше. В таких подходах кровь прокачивается через картриджи, губки, проточные камеры с коллагеном или иным активатором, и по формированию тромбов (либо чисто тромбоцитарных, либо смешанных фибриново-тромбоцитарных) делается заключение о состоянии гемостаза. Регистрация осуществляется либо видеомикроскопически, либо по нарастанию гидродинамического сопротивления в канале. Пример тромбов, выращенных *in vitro* в таком тесте, показан на рисунке 9. Тромбоциты в цельной крови здорового донора были загружены флуоресцентной краской, чувствительной к митохондриям (DIOC6). Кровь прокачивали через проточную камеру с иммобилизованным фибриллярным коллагеном толщиной 100 мкм в течение 10 мин, скорость сдвига 200 с⁻¹, после чего камеру промывали буфером Тирода и производили регистрацию (верхняя панель дифференциальный интерференционный контраст, средняя панель

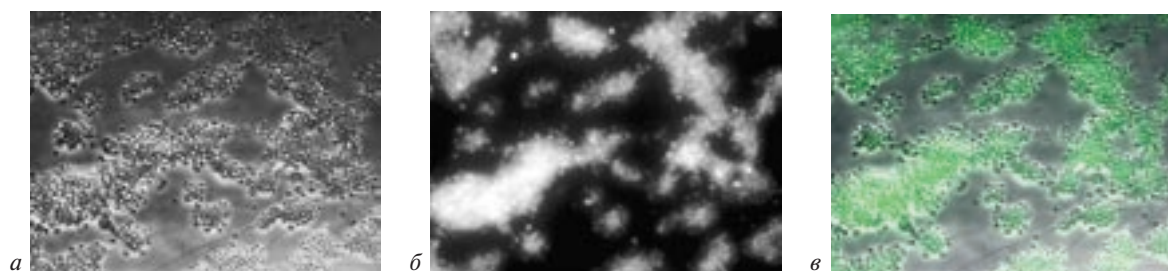


Рис. 9. Тромбообразование в плоско-параллельной проточной камере (а–в)
Fig. 9. Thrombosis in a plane-parallel flow chamber (a–c)

флуоресценция, нижняя панель совмещенные). Максимальная высота тромбов — 10,7 мкм. Степень покрытия поверхности тромбами — 50%.

В настоящее время исследование адгезии тромбоцитов в таких системах используется все чаще и приносит важные результаты, часто противоречащие данным классических методов.

Искусственные тромбоциты

Одним из важных направлений прикладных исследований является производство тромбоцитов из стволовых клеток. В настоящее время схема тромбоцитогенеза достаточно хорошо изучена и даже в принципе воспроизведена *in vitro*, так что нет принципиальной проблемы в том, чтобы для каждого человека сделать «родные» тромбоциты из его собственных стволовых клеток или из клеток совместимого донора из банка стволовых клеток. Такие тромбоциты будут безопасны с точки зрения передачи инфекции и с точки зрения реакции иммунной системы, смогут быть наработаны в любом количестве по мере необходимости, снимая потребность в ежедневном донорстве. Однако несмотря на то что технически проблема решена уже более десяти лет назад, в клиническую практику этот подход пока не внедрен.

Современное состояние дел в области создания таких «тромбоцитарных фабрик» подробно освещено в недавнем обзоре [39]. Список проблем довольно длинный. Нет гарантий, что сгенерированные *in vitro* тромбоциты эквивалентны настоящим по

всем своим функциям, скорее есть данные против. Отлаживание производства тромбоцитов по современным нормам безопасности и проведение клинических испытаний требует существенного времени. Но самое главное — высокая стоимость делает такие тромбоциты пока совершенно нерентабельными, особенно если учесть, что мегакариоциты *in vitro* производят на порядки меньше тромбоцитов.

Интересной альтернативой является переливание мегакариоцитов (также сделанных из стволовых клеток) с тем, чтобы они дальше генерировали тромбоциты уже *in vivo*. Судя по первым экспериментам, такие тромбоциты получаются лучше сделанных в пробирке, совершенно неотличимыми от нормальных. Такой подход представляется крайне привлекательным идейно: он лишен большинства недостатков переливания тромбоконцентратов и в то же время не является таким тяжелым и рискованным, как трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Другая ветвь исследований связана с созданием полностью «неживых» тромбоцитов. Первые работы по их лиофилизации начались в 1950-х годах. Очевидно, что в случае успеха такой подход имел бы колоссальные преимущества перед остальными, особенно в условиях скорой помощи, чрезвычайных ситуаций или военного полевого госпиталя, так как лиофилизованные клетки не требуют охлаждения до криотемператур и фактически могут храниться без охлаждения, при охлаждении срок хранения удлинится практически

неограниченно, а их регидратация может протекать достаточно быстро и не требует специального оборудования. Однако тщательные эксперименты по переливанию регидратированных концентратов лиофилизированных тромбоцитов животным в конце 1950-х годов не смогли подтвердить первоначально заявленную гемостатическую эффективность [40].

Эксперименты с лиофилизацией тромбоцитов были надолго приостановлены. Но в середине 1990-х годов в университетах Восточной Каролины и Северной Каролины (США), были созданы новые технологии лиофилизации, основанные на фиксации 1,8% параформальдегидом, заморозке в 5% альбумине и сушке при температуре от -20 до -40°C на протяжении суток. Это позволило сохранить структурные и некоторые функциональные свойства тромбоцитов, они были способны встраиваться в гемостатический сгусток, а их переливание в десятки раз сокращало время кровотечения у крыс с тромбоцитопенией. С тех пор были проведены многочисленные подтверждающие исследования гемостатической эффективности и безопасности на разнообразных животных моделях. Недостатком лиофилизированных препаратов оказалось сравнительно короткое время жизни в кровотоке, составляющее 5–6 ч. Дальнейшие исследования выявили, что после лиофилизации и регидратации сохраняется довольно много тромбоцитарных рецепторов и способность ускорять плазменное свертывание. В лиофилизированных тромбоцитах сохранены даже некоторые элементы системы внутриклеточной сигнализации и способность реагировать на стимуляцию тромбином, хотя нет ясности, насколько это можно считать полноценной активацией. Однако они не могут вызвать ретракцию и не способны агрегировать в ответ на АДФ и коллаген, хотя способны встраиваться в агрегаты в присутствии свежих тромбоцитов. Впрочем, есть данные, что такая неполноценность является выгодной клинически, пре-

дотвращая формирование патологических тромбов при переливании [41].

В последние годы работа над лиофилизированными тромбоцитами сменила свой статус с исследовательской на промышленную и клиническую. Их разработчики создали компанию Entegriion, которая занимается производством лиофилизированных тромбоцитов под названием «тромбоцитарные частицы Stasix». Они позиционируются как независимое средство для остановки кровотечений или как носитель для лекарственных препаратов. Разработка идет достаточно медленно (уже почти четырнадцать лет), но непрерывно. Успешные результаты испытаний на животных были опубликованы в 2009 г. По последним сведениям, в 2014 г. они получили грант от Пентагона на доведение своего препарата до возможности испытаний на людях, которые должны были начаться в 2016 г. [42]. Предполагается, что в случае успеха к 2020 г. может быть получено разрешение на клиническое применение.

Другие возможные кандидатуры на роль «полностью искусственных» тромбоцитов включают в себя тромбоцитарные микровезикулы, эритроциты с «пришитым» фибриногеном или RGD-пептидами, альбуминовые микрокапсулы с фибриногеном, липосомы с адгезионными белками и «загруженные» дополнительными молекулами типа АДФ [43].

Финансирование. Работа авторов поддержана грантами РФФИ 16-34-01342, 16-34-00651, 16-04-01163 и 17-00-00141 (17-00-00138/17-00-00140), а также грантами Президента для молодых ученых МД-229.2017.4 и МК-2706.2017.4.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Stalker T.J., Traxler E.A., Wu J., Wannemacher K.M., Cermignano S.L., Voronov R. et al. Hierarchical organization in the hemostatic response and its relationship to the platelet-signaling network.

- Blood*. 2013; 121 (10): 1875–85. DOI: 10.1182/blood-2012-09-457739.
2. Abaeva A.A., Canault M., Kotova Y.N., Obydenny S.I., Yakimenko A.O., Podoplelova N.A. et al. Procoagulant platelets form an alpha-granule protein-covered "cap" on their surface that promotes their attachment to aggregates. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (41): 29621–32. DOI: 10.1074/jbc.M113.474163.
 3. Podoplelova N.A., Sveshnikova A.N., Kotova Y.N., Eckly A., Receveur N., Nechipurenko D.Y. et al. Coagulation factors bound to procoagulant platelets concentrate in cap structures to promote clotting. *Blood*. 2016; 128 (13): 1745–55. DOI: 10.1182/blood-2016-02-696898.
 4. Goerge T., Ho-Tin-Noe B., Carbo C., Benarafa C., Remold-O'Donnell E., Zhao B.Q. et al. Inflammation induces hemorrhage in thrombocytopenia. *Blood*. 2008; 111 (10): 4958–64. DOI: 10.1182/blood-2007-11-123620.
 5. Osada M., Inoue O., Ding G., Shirai T., Ichise H., Hirayama K. et al. Platelet activation receptor CLEC-2 regulates blood/lymphatic vessel separation by inhibiting proliferation, migration, and tube formation of lymphatic endothelial cells. *J. Biol. Chem.* 2012; 287 (26): 22241–52. DOI: 10.1074/jbc.M111.329987.
 6. White J.G. Electron microscopy methods for studying platelet structure and function. *Methods Mol. Biol.* 2004; 272: 47–63. DOI: 10.1385/1-59259-782-3:047.
 7. Panteleev M.A., Ananyeva N.M., Greco N.J., Ataulakhanov F.I., Saenko E.L. Two subpopulations of thrombin-activated platelets differ in their binding of the components of the intrinsic factor X-activating complex. *J. Thromb. Haemost.* 2005; 3 (11): 2545–53. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2005.01616.x.
 8. Sveshnikova A.N., Balatskiy A.V., Demianova A.S., Shepelyuk T.O., Shakhidzhanov S.S., Balatskaya M.N. et al. Systems biology insights into the meaning of the platelet's dual-receptor thrombin signaling. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 (10): 2045–57. DOI: 10.1111/jth.13442.
 9. Balabin F.A., Sveshnikova A.N. Computational biology analysis of platelet signaling reveals roles of feedbacks through phospholipase C and inositol 1,4,5-trisphosphate 3-kinase in controlling amplitude and duration of calcium oscillations. *Math. Biosci.* 2016; 276: 67–74. DOI: 10.1016/j.mbs.2016.03.006.
 10. Sveshnikova A.N., Ataulakhanov F.I., Panteleev M.A. Compartmentalized calcium signaling triggers subpopulation formation upon platelet activation through PAR1. *Mol. Biosyst.* 2015; 11 (4): 1052–60. DOI: 10.1039/c4mb00667d.
 11. Obydenny S.I., Sveshnikova A.N., Ataulakhanov F.I., Panteleev M.A. Dynamics of calcium spiking, mitochondrial collapse and phosphatidylserine exposure in platelet subpopulations during activation. *J. Thromb. Haemost.* 2016; 14 (9): 1867–81. DOI: 10.1111/jth.13395.
 12. Belyaev A.V., Panteleev M.A., Ataulakhanov F.I. Threshold of microvascular occlusion: injury size defines the thrombosis scenario. *Biophys J.* 2015; 109 (2): 450–6. DOI: 10.1016/j.bpj.2015.06.019.
 13. Nieswandt B., Brakebusch C., Bergmeier W., Schulte V., Bouvard D., Mokhtari-Nejad R. et al. Glycoprotein VI but not alpha2beta1 integrin is essential for platelet interaction with collagen. *EMBO J.* 2001; 20 (9): 2120–30. DOI: 10.1093/emboj/20.9.2120.
 14. Lipets E., Vlasova O., Urnova E., Margolin O., Soloveva A., Ostapushchenko O. et al. Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients. *PLoS One.* 2014; 9 (1): e87692. DOI: 10.1371/journal.pone.0087692.
 15. Hagedorn I., Schmidbauer S., Pleines I., Kleinschnitz C., Kronthaler U., Stoll G. et al. Factor XIIa inhibitor recombinant human albumin Infestin-4 abolishes occlusive arterial thrombus formation without affecting bleeding. *Circulation.* 2010; 121 (13): 1510–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.924761.
 16. Muller F., Mutch N.J., Schenk W.A., Smith S.A., Esterl L., Spronk H.M. et al. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo. *Cell.* 2009; 139 (6): 1143–56. DOI: 10.1016/j.cell.2009.11.001.
 17. Kenne E., Nickel K.F., Long A.T., Fuchs T.A., Stavrou E.X., Stahl F.R. et al. Factor XII: a novel target for safe prevention of thrombosis and inflammation. *J. Intern. Med.* 2015; 278 (6): 571–85. DOI: 10.1111/joim.12430.
 18. Faxalv L., Boknas N., Strom J.O., Tengvall P., Theodorsson E., Ramstrom S. et al. Putting polyphosphates to the test: evidence against platelet-induced activation of factor XII. *Blood.* 2013; 122 (23): 3818–24. DOI: 10.1182/blood-2013-05-499384.
 19. Smith S.A., Choi S.H., Davis-Harrison R., Huyek J., Boettcher J., Rienstra C.M. et al. Polyphosphate exerts differential effects on blood clotting, depending on polymer size. *Blood.* 2010; 116 (20): 4353–9. DOI: 10.1182/blood-2010-01-266791.
 20. Zakharova N.V., Artemenko E.O., Podoplelova N.A., Sveshnikova A.N., Demina I.A., Ataulakhanov F.I. et al. Platelet surface-associated activation and secretion-mediated inhibition of coagulation factor XII. *PLoS One.* 2015; 10 (2): e0116665. DOI: 10.1371/journal.pone.0116665.
 21. Alberio L., Safa O., Clemetson K.J., Esmon C.T., Dale G.L. Surface expression and functional characterization of alpha-granule factor V in human platelets: effects of ionophore A23187, thrombin, collagen, and convulxin. *Blood.* 2000; 95 (5): 1694–702.
 22. Dale G.L., Friese P., Batar P., Hamilton S.F., Reed G.L., Jackson K.W. et al. Stimulated platelets use serotonin to enhance their retention of procoagulant proteins on the cell surface. *Nature.* 2002; 415 (6868): 175–9. DOI: 10.1038/415175a.

23. Kotova Y.N., Ataulakhanov F.I., Panteleev M.A. Formation of coated platelets is regulated by the dense granule secretion of adenosine 5'diphosphate acting via the P2Y12 receptor. *J. Thromb. Haemost.* 2008; 6 (9): 1603–5. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.03052.x.
24. Jobe S.M., Wilson K.M., Leo L., Raimondi A., Molkentin J.D., Lentz S.R. et al. Critical role for the mitochondrial permeability transition pore and cyclophilin D in platelet activation and thrombosis. *Blood.* 2008; 111 (3): 1257–65. DOI: 10.1182/blood-2007-05-092684.
25. Shakhidzhanov S.S., Shaturny V.I., Panteleev M.A., Sveshnikova A.N. Modulation and pre-amplification of PAR1 signaling by ADP acting via the P2Y12 receptor during platelet subpopulation formation. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015; 1850 (12): 2518–29. DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.09.013.
26. Topalov N.N., Kotova Y.N., Vasil'ev S.A., Panteleev M.A. Identification of signal transduction pathways involved in the formation of platelet subpopulations upon activation. *Br. J. Haematol.* 2012; 157 (1): 105–15. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2011.09021.x.
27. Topalov N.N., Yakimenko A.O., Canault M., Artemenko E.O., Zakharova N.V., Abaeva A.A. et al. Two types of procoagulant platelets are formed upon physiological activation and are controlled by integrin alpha(IIb)beta(3). *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32 (10): 2475–83. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.253765.
28. Artemenko E.O., Yakimenko A.O., Pichugin A.V., Ataulakhanov F.I., Panteleev M.A. Calpain-controlled detachment of major glycoproteins from the cytoskeleton regulates adhesive properties of activated phosphatidylserine-positive platelets. *Biochem J.* 2016; 473 (4): 435–48. DOI: 10.1042/BJ20150779.
29. Yakimenko A.O., Verholomova F.Y., Kotova Y.N., Ataulakhanov F.I., Panteleev M.A. Identification of different proaggregatory abilities of activated platelet subpopulations. *Biophys J.* 2012; 102 (10): 2261–9. DOI: 10.1016/j.bpj.2012.04.004.
30. Kirkpatrick A.C., Tafur A.J., Vincent A.S., Dale G.L., Prodan C.I. Coated-platelets improve prediction of stroke and transient ischemic attack in asymptomatic internal carotid artery stenosis. *Stroke.* 2014; 45 (10): 2995–3001. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006492.
31. Daskalakis M., Colucci G., Keller P., Rochat S., Silzle T., Biasiutti F.D. et al. Decreased generation of procoagulant platelets detected by flow cytometric analysis in patients with bleeding diathesis. *Cytometry B. Clin. Cytom.* 2014; 86 (6): 397–409. DOI: 10.1002/cyto.b.21157.
32. Kimball A.S., Obi A.T., Diaz J.A., Henke P.K. The Emerging Role of NETs in Venous Thrombosis and Immunothrombosis. *Front. Immunol.* 2016; 7: 236. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00236.
33. Brill A., Fuchs T.A., Savchenko A.S., Thomas G.M., Martinod K., De Meyer S.F. et al. Neutrophil extracellular traps promote deep vein thrombosis in mice. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10 (1): 136–44. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04544.x.
34. Savchenko A.S., Martinod K., Seidman M.A., Wong S.L., Borissoff J.I., Piazza G. et al. Neutrophil extracellular traps form predominantly during the organizing stage of human venous thromboembolism development. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12 (6): 860–70. DOI: 10.1111/jth.12571.
35. Von Bruhl M.L., Stark K., Steinhart A., Chandraratne S., Konrad I., Lorenz M. et al. Monocytes, neutrophils, and platelets cooperate to initiate and propagate venous thrombosis in mice in vivo. *J. Exp. Med.* 2012; 209 (4): 819–35. DOI: 10.1084/jem.20112322.
36. Diaz J.A., Wroblewski S.K., Alvarado C.M., Hawley A.E., Doornbos N.K., Lester P.A. et al. P-selectin inhibition therapeutically promotes thrombus resolution and prevents vein wall fibrosis better than enoxaparin and an inhibitor to von Willebrand factor. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2015; 35 (4): 829–37. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.304457.
37. Alshehri O.M., Hughes C.E., Montague S., Watson S.K., Frampton J., Bender M. et al. Fibrin activates GPVI in human and mouse platelets. *Blood.* 2015; 126 (13): 1601–8. DOI: 10.1182/blood-2015-04-641654.
38. Mammadova-Bach E., Ollivier V., Loyau S., Schaff M., Dumont B., Favier R. et al. Platelet glycoprotein VI binds to polymerized fibrin and promotes thrombin generation. *Blood.* 2015; 126 (5): 683–91. DOI: 10.1182/blood-2015-02-629717.
39. Nurhayati R.W., Ojima Y., Taya M. Recent developments in ex vivo platelet production. *Cytotechnology.* 2016; 68 (6): 2211–21. DOI: 10.1007/s10616-016-9963-4.
40. Firkin B.G., Arimura G., Harrington W.J. A method for evaluating the hemostatic effect of various agents in thrombocytopenic rats and mice. *Blood.* 1960; 15 388–94.
41. Fischer T.H., Merricks E.P., Bode A.P., Bellinger D.A., Russell K., Reddick R. et al. Thrombus formation with rehydrated, lyophilized platelets. *Hematology.* 2002; 7 (6): 359–69. DOI: 10.1080/1024533021000047954.
42. RTP's Entegron awarded \$7.8M to develop freeze-dried platelets. <http://www.newsobserver.com/news/business/article10094855.html> (дата обращения 20.10.2017 / accessed October 20, 2017).
43. Mohanty D. Current concepts in platelet transfusion. *Asian J. Transfus. Sci.* 2009; 3 (1): 18–21. DOI: 10.4103/0973-6247.45257.

Клинические случаи

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.12-003.821:616.127-007.61

С.А. Болдуева, И.В. Ярмош, Н.С. Швеи, В.В. Грохотова

ПЕРВИЧНЫЙ АМИЛОИДОЗ С ПОРАЖЕНИЕМ СЕРДЦА, ПРОТЕКАВШИЙ ПОД МАСКОЙ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, ул. Кирочная, д. 41, Санкт-Петербург, 191015, Российская Федерация

Болдуева Светлана Афанасьевна, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой,
orcid.org/0000-0002-1898-084X;

Ярмош Ирина Васильевна, канд. мед. наук, ассистент,
orcid.org/0000-0001-9430-3851;

Швей Наталья Сергеевна, канд. мед. наук, заведующий отделением,
orcid.org/0000-0003-0915-9918;

Грохотова Вера Владимировна, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург, аритмолог,
orcid.org/0000-0003-2540-6544

В статье рассмотрен случай первичного системного амилоидоза, протекавшего с клинической картиной застойной сердечной недостаточности, рефрактерной к симптоматической терапии. При эхокардиографии у больной длительное время выявлялось утолщение миокарда левого желудочка, что при отсутствии анамнеза артериальной гипертензии было расценено как гипертрофическая кардиомиопатия. Диагноз амилоидоза AL-типа был верифицирован на основании биопсии миокарда с применением гистологического и иммуногистохимического методов. Несмотря на начатую патогенетическую терапию больная умерла в течение 6 мес от ее начала и через 2 года от начала первых симптомов заболевания. Данный клинический случай привлекает внимание врачей к проблеме дифференциальной диагностики гипертрофической кардиомиопатии, ранней диагностике и патогенетическому лечению первичного амилоидоза.

Ключевые слова: AL-амилоидоз; сердечная недостаточность; гипертрофия левого желудочка; биопсия миокарда.

Для цитирования: Болдуева С.А., Ярмош И.В., Швей Н.С., Грохотова В.В. Первичный амилоидоз с поражением сердца, протекавший под маской гипертрофической кардиомиопатии. *Креативная кардиология.* 2018; 12 (3): 275–83. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-275-283

Для корреспонденции: Ярмош Ирина Васильевна, e-mail: yarmosh06@mail.ru

S.A. Boldueva, I.V. Yarmosh, N.S. Shvets, V.V. Grokhotova

PRIMARY SYSTEMIC AMYLOIDOSIS WITH INVOLVEMENT OF THE HEART VALUED LIKE HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov of Ministry of Health of the Russian Federation, ulitsa Kirochnaya, 41, Saint-Petersburg, 191015, Russian Federation

Svetlana A. Boldueva, Dr Med. Sc., Professor, Chief of Chair,
orcid.org/0000-0002-1898-084X;

Irina V. Yarmosh, Cand. Med. Sc., Assistant Professor,
orcid.org/0000-0001-9430-3851;

Natalia S. Shvets, Cand. Med. Sc., Chief of Chair,
orcid.org/0000-0003-0915-9918;

Vera V. Grokhotova, Cand. Med. Sc., Cardiovascular Surgeon, Arrhythmologist,
orcid.org/0000-0003-2540-6544

The article deals with the case of primary systemic amyloidosis with a clinical picture of congestive heart failure refractory to symptomatic therapy. For a long time the patient's diagnosis was hypertrophic cardiomyopathy due to thickening of the myocardium by echocardiography. The diagnosis of AL-type amyloidosis was verified on the basis of myocardial biopsy using histological and immunohistochemical methods. Despite starting the pathogenetic therapy, the patient died six months later, two years after the first symptoms of the disease. This clinical case attracts attention of physicians to the problem of differential diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy, which will provide early diagnosis and pathogenetic treatment of primary amyloidosis.

Keywords: AL-amyloidosis; heart failure; left ventricular hypertrophy; myocardial biopsy.

For citation: Boldueva S.A., Yarmosh I.V., Shvets N.S., Grokhotova V.V. Primary systemic amyloidosis with involvement of the heart valued like hypertrophic cardiomyopathy. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 275–83 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-2-275-283.

For correspondence: Irina V. Yarmosh, e-mail: yarmosh06@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received March 16, 2018

Accepted March 19, 2018

Введение

«Амилоидоз» — термин, объединяющий группу заболеваний, характеризующихся внеклеточным отложением нерастворимых патологических фибриллярных белков в органах и тканях. Как известно, выделяют несколько форм амилоидоза, которые различаются по типу амилоидного белка. Первичный системный AL-амилоидоз (AL-A) является следствием моноклональной продукции плазматическими клетками легких цепей иммуноглобулинов [1]. До последнего времени AL-A считался редким заболеванием, однако усовершенствование диагностических технологий в медицине в последние годы привело к тому, что данная патология выявляется все чаще (до 8 случаев на 100 000 населения в год) [2]. Для этой формы амилоидоза разработаны первые эффективные программы лечения, которые продолжают совершенствоваться [3], в связи с чем проблема ранней диагностики заболевания приобретает особую актуальность.

Трудности диагностики AL-A связаны с тем, что болезнь в подавляющем числе наблюдений начинается с неспецифических симптомов и далее развивается в виде системного процесса с разнообразной симптоматикой, которая определяется вовлечением в патологический процесс тех или иных органов. При AL-A сердце поражается в 75% случаев, почки — в 65%, пе-

чень — в 15%, мягкие ткани — в 15%, периферическая и/или автономная нервная система — в 10% [4].

При отложении амилоида в миокарде развиваются различные нарушения ритма и проводимости, прогрессирующая хроническая сердечная недостаточность (ХСН), чему могут предшествовать бессимптомные изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) в виде снижения вольтажа зубцов. Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) выявляет утолщение стенок миокарда, признаки рестриктивной кардиомиопатии [5–8].

Для AL-A характерен повышенный уровень моноклональных иммуноглобулинов при иммуноэлектрофорезе белков сыворотки крови и мочи (лямбда- или реже — каппа-цепи); умеренное повышение количества плазматических клеток по данным исследования биоптата костного мозга. Диагноз подтверждается результатами биопсии одного из пораженных органов после окрашивания биоптата конго-красным или тиофлавином (получают специфическое яблочно-зеленое свечение в поляризованном свете) и типирования амилоида в биопсийном материале с использованием моноклональных антител к белкам-предшественникам амилоида (иммуногистохимический метод) [3].

Продолжительность жизни больных с симптомами ХСН при AL-A при отсутствии патогенетической терапии составляет

всего несколько месяцев. Последние исследования показали, что 4-летняя общая выживаемость больных AL-A на фоне химиотерапии колеблется в пределах 40–60%. Однако при наличии тяжелых необратимых изменений в миокарде приблизительно 30% пациентов умирают в течение 1 года несмотря на современное лечение. Эффективность терапии существенно зависит от стадии процесса и невысока, если к началу лечения уже имеются полиорганные поражения и рефрактерная сердечная недостаточность [4].

Описание случая

Пациентка П., 55 лет, поступила в кардиологическое отделение клиники СЗГМУ им. И.И. Мечникова с явлениями бивентрикулярной ХСН для уточнения диагноза и выбора тактики лечения. Среди жалоб, которые предъявляла пациентка при поступлении, были характерные для больного с ХСН: выраженная общая слабость, недомогание, быстрая утомляемость; одышка при минимальной физической нагрузке, усиливавшаяся в положении лежа на левом боку; сухой кашель по ночам; отеки нижних конечностей, увеличение в объеме живота. Наряду с типичными жалобами обращали на себя внимание нехарактерные для ХСН: предобморочные состояния, обмороки, особенно при наклонах туловища, приседании; приступы внезапного удушья на фоне полного благополучия; неинтенсивный кожный зуд всех частей тела; умеренная сухость во рту и периодически появляющаяся тошнота, не связанная с приемом пищи.

Пациентка описывала также боли в грудной клетке неангинозного характера: тупые ноющие длительные болевые ощущения в левой половине грудной клетки без связи с физической нагрузкой и эмоциональным напряжением с иррадиацией в левую руку. Перенесенные инфаркт миокарда и инсульт отрицала. На протяжении жизни артериальное давление (АД) было в пределах 110–120/70–80 мм рт. ст.

В последние 2 года перед госпитализацией пациентка отмечала тенденцию к гипотензии.

Из анамнеза. Считает себя больной с 2007 г., когда на профилактическом осмотре было выявлено увеличение щитовидной железы. Несколько лет наблюдалась у эндокринолога. С 2012 г. в связи с выявленным гипотиреозом принимала заместительную терапию с регулярным контролем тиреоидного статуса, коррекцией дозы левотироксина и удержанием эутиреоза.

За 2 года до настоящей госпитализации появились нарушения ритма сердца в виде пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП), которые больная ощущала как внезапное возникновение учащенного сердцебиения и появление общей слабости. В течение одного года было четыре пароксизма с интервалом примерно в 1,5–2 мес. Они были зарегистрированы и купированы медикаментозно бригадой скорой медицинской помощи. Противорецидивной антиаритмической и антикоагулянтной терапии больная не получала.

Начало появления пре- и синкопальных состояний пациентка затруднялась назвать. В записях амбулаторной карты в последний год перед госпитализацией впервые отмечены жалобы на предобморочные состояния, при этом связь с нарушениями ритма не указана. Сама больная рассказывала, что периодически «падала в обморок» и ощущала предобморочные состояния, которые провоцировались резким изменением положения туловища, преимущественно при наклонах вперед. Все это происходило на фоне стабильного АД, которое не повышалось более 120/80 мм рт. ст., а чаще наблюдалось в пределах 90–110/60–70 мм рт. ст.

Примерно за год до настоящей госпитализации впервые стали появляться признаки ХСН: одышка, сухой кашель, общая слабость и быстрая утомляемость, отеки нижних конечностей. При ЭхоКГ, проведенной в это время, была выявлена симметричная гипертрофия стенок левого

желудочка (ЛЖ) и верхушки (до 18 мм), фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 59%; нарушения локальной сократимости не определялись, размеры камер сердца были нормальными.

Явления ХСН довольно быстро прогрессировали: увеличилась частота приступов удушья, одышка стала беспокоить при минимальной физической нагрузке, выросла слабость, отеки нижних конечностей, увеличился в объеме живот, при флюорографии был выявлен правосторонний гидроторакс, доходивший до VIII ребра.

По поводу ХСН пациентка неоднократно проходила стационарное лечение по месту жительства, получала мочегонные, применялся торакоцентез с лечебной и диагностической целью. На фоне проводимой диуретической терапии состояние кратковременно улучшалось. В связи с гидротораксом больная обследована в тубдиспансере (фибробронхоскопия, исследование пунктата плевральной жидкости) – туберкулез как причина рецидивирующего гидроторакса был исключен. Далее проводился онкопоиск: все онкомаркеры оказались отрицательными за исключением СА 125, уровень которого составил 302,93 ед/мл (при норме до 35 ед/мл). Но ни один инструментальный метод диагностики: фиброколоноскопия, эзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек, а также ультразвуковое исследование малого таза, выскабливание матки, пункция заднего свода влагалища с гистологией – данных за онкопатологию не выявил. Причина слабости, недомогания и ХСН оставалась неясной. Вместе с тем при повторной ЭхоКГ (выполненной через 11 мес после первой) отмечалась выраженная гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) с утолщением стенок миокарда до 20 мм, снижение общей сократительной способности миокарда до 41% при отсутствии зон нарушения локальной сократимости, дилатация левого предсердия, митральная регургитация II ст., трикуспидальная регургита-

ция I–II ст., давление в легочной артерии (ЛА) 25 мм рт. ст., жидкость в перикарде до 0,2–0,3 см.

В это время на основании анамнеза и данных ЭхоКГ был поставлен диагноз «гипертрофическая кардиомиопатия».

Больная получала: верошпирон 100 мг/сут (эплеренон 50 мг/сут в течение последних 3 мес), клопидогрел 75 мг/сут, левотироксин 100 мкг/сут, дигоксин 0,25 мг 1 раз в два дня, еженедельная доза фуросемида варьировала в зависимости от степени выраженности отечного синдрома, но не более 40 мг/сут.

Эпидемиологический и аллергологический анамнезы спокойные. Пациентка отмечала, что мать страдала от «аритмии». Больная никогда не курила, алкогольные напитки позволяла себе в умеренном количестве и нечасто. Наркотические средства никогда не употребляла.

Из анамнеза жизни обращало на себя внимание длительное воздействие целого комплекса профессиональных вредностей. В течение 17 лет проработала дозировщицей горячего возврата в металлургическом цехе, где подвергалась воздействию таких вредных производственных факторов, как высокая температура, десинхроноз, пыль, кокс, руда, физические нагрузки. Но профессиональных вредностей по медицинским документам не имела. Не работала последние 2,5 года.

Объективный статус: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы желтоватой окраски, отмечаются на коже лица сосудистые звездочки, многочисленные расчесы на спине и руках, акроцианоз, пальцы рук и ног холодные на ощупь; умеренная отечность лица, стоп и голеней до нижней трети. АД справа 105/75 мм рт. ст., слева – 95/70 мм рт. ст., пульс 78 уд/мин, ритмичный. Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы сердца не определяются. При перкуссии легких притупление в нижних отделах, больше справа. При аускультации легких дыхание жесткое, ослаблено

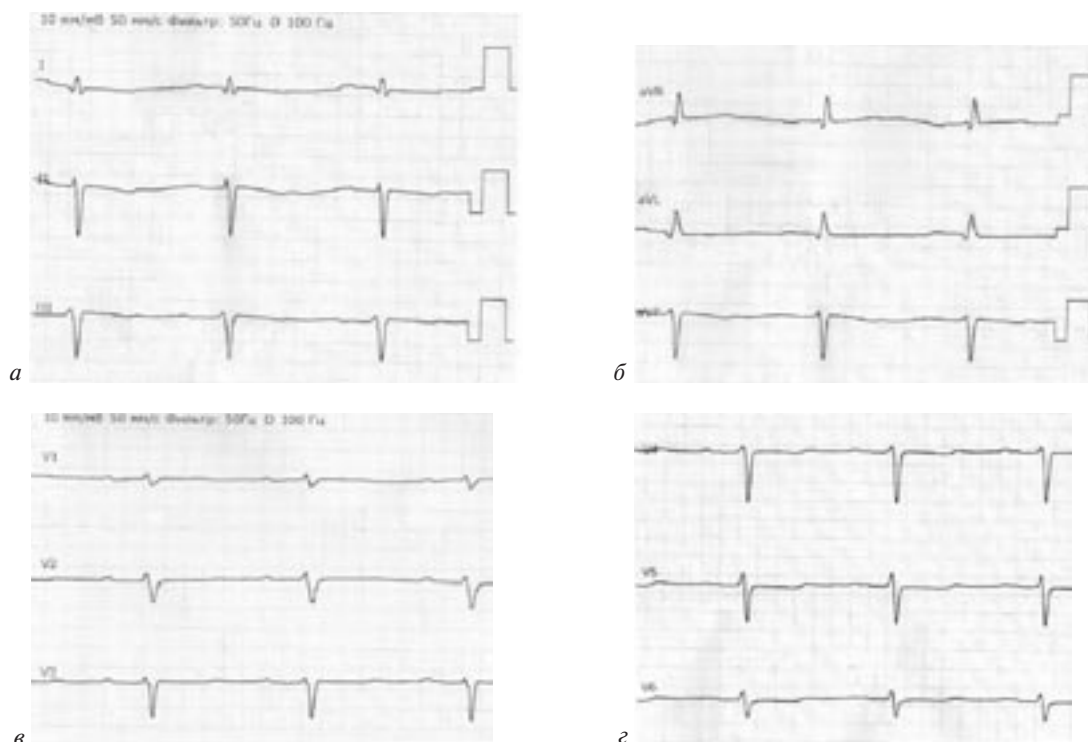


Рис. 1. Электрокардиограмма больной П., выполненная в клинике:

а – стандартные отведения; б – усиленные отведения; в, г – грудные отведения

Fig. 1. Electrocardiogram of patient P. performed in the hospital:

а – standard leads; б – reinforced leads; в, г – chest leads

в нижних отделах с обеих сторон. Язык малинового цвета, увеличен, с отпечатками зубов. Живот умеренно увеличен в размерах за счет подкожно-жировой клетчатки, безболезненный при пальпации во всех отделах, признаки умеренного асцита. Печень выступает на 2 см из-под края реберной дуги, край печени умеренной плотности, поверхность печени гладкая. Селезенка не увеличена. Почки не пальпируются. Поколачивание по пояснице безболезненное.

В клиническом анализе крови отклонений от нормы не было. В биохимическом анализе крови выявлено двукратное повышение лактатдегидрогеназы (465 ед/л), повышение билирубина (21 мкмоль/л) за счет прямой фракции (5,5 мкмоль/л), увеличение общего холестерина (6,1 ммоль/л) с нормальным уровнем триглицеридов (1,76 ммоль/л) и хорошим уровнем липопротеинов высокой плотности (1,41 ммоль/л), нормаль-

ный уровень креатинина (96 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (126 ед/л), гамма-глутамилтранспептидазы (26 ед/л). При нормальном уровне С-реактивного белка (0,32 мг/л) и общего белка (67 г/л) в крови, электрофорез белков показал снижение альбумина (44,7%) и повышение α 1- и γ -глобулинов (5,9 и 26,7% соответственно). В общем анализе мочи белок 0,3 г/л, уробилиноген 70 мкмоль/л (при норме до 34 мкмоль/л). Суточная потеря белка составила 0,400 г.

При ЭКГ, выполненной в стационаре, обращали на себя внимание снижение амплитуды зубца R во всех отведениях, признаки нарушения межпредсердной проводимости; косвенные признаки ГЛЖ с систолической нагрузкой на ЛЖ (рис. 1). В сравнении с предыдущей ЭКГ, выполненной в другом учреждении, существенных изменений не было.

Пациентке в клинике была выполнена ЭхоКГ: ЛЖ не расширен (конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ 43 мм, конечный систолический размер (КСР) ЛЖ 35 мм), концентрическая ГЛЖ (15–18 мм), диффузная умеренная гипокинезия миокарда ЛЖ и правого желудочка (ПЖ); глобальная сократимость умеренно снижена (ФВ 39%), левое предсердие (ЛП) увеличено (45 мм), аорта не расширена, стенки уплотнены, клапан трехполулунный, не изменен, створки митрального клапана не изменены, регургитация I ст.; правое предсердие пограничных размеров, пульмональный и трехстворчатый клапаны обычные, трикуспидальная регургитация I ст., легочный ствол не расширен, давление в ЛА не повышено, толщина стенки ПЖ 5 мм, межпредсердная перегородка тонкая, патологического сброса через нее не найдено, нижняя полая вена не расширена, спадение на вдохе достаточное. Избытка жидкости в полости перикарда не найдено. Рестриктивный тип диастолической дисфункции (рис. 2).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости были выявлены диффузные изменения печени, гепатомегалия, киста правой почки, диффузное уплотнение паренхимы почек, а также гидроторакс. Селезенка не увеличена, обычной эхогенности.

В связи с жалобами на пароксизмальную одышку была выполнена компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Выявлено усиление легочного рисунка, признаки тромбоэмболии единичных мелких ветвей левой легочной артерии с инфарктом нижней доли в S9 левого легкого, тромб в ушке ЛП, небольшое увеличение внутригрудных лимфатических узлов, скопление жидкости в плевральных полостях, полости перикарда, небольшое скопление жидкости в брюшной полости.

Исследование на свободные легкие цепи иммуноглобулинов показало небольшое повышение лямбда-типа как в сыво-

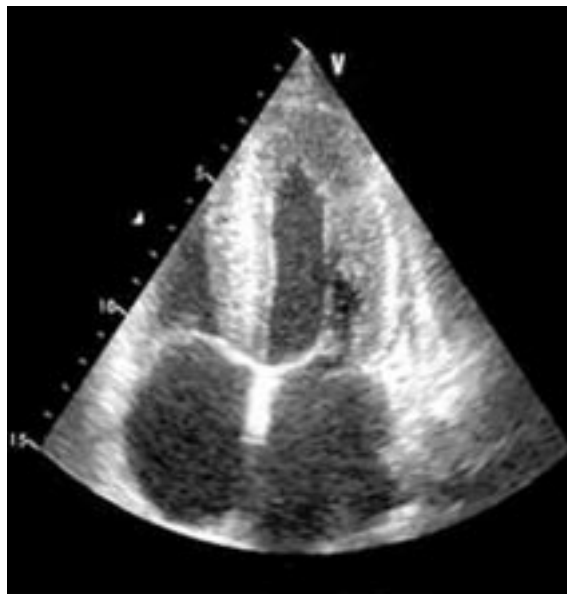


Рис. 2. Эхокардиография больной П., выполненная в клинике

Fig. 2. Echocardiography of patient P., performed in the hospital

ротке крови до 17 мкг/мл (при норме до 10 мкг/мл), так и в моче — 6,7 мкг/мл (4,2 мкг/мл). При этом каппа-цепи были обнаружены в следовых количествах: в сыворотке 0,7 мкг/мл (норма 6–13 мкг/мл) и моче 0,8 мкг/мл (3–8 мкг/мл).

При МРТ сердца с контрастированием был подтвержден рестриктивный тип дисфункции миокарда: ГЛЖ концентрического типа (17–16 мм), КСР ЛЖ — 31 мм, КДР ЛЖ — 36 мм, снижение систолической функции ЛЖ сердца (ФВ 38%), диффузные изменения миокарда ЛЖ и ПЖ, что более вероятно соответствует проявлениям болезней накопления; количество жидкости в перикарде 5–15 мм (рис. 3).

Больной была выполнена биопсия миокарда в условиях кардиохирургического отделения, по результатам которой гистологически (рис. 4, 5) и иммуногистохимически (4-5CD3+/мм², HLA-DR+++ в конгоположительных зонах, там же экспрессия легких цепей лямбда) выявлен первичный AL-А. Результаты биопсии в НИЛ патоморфологии НМИЦ им. В.А. Алмазова

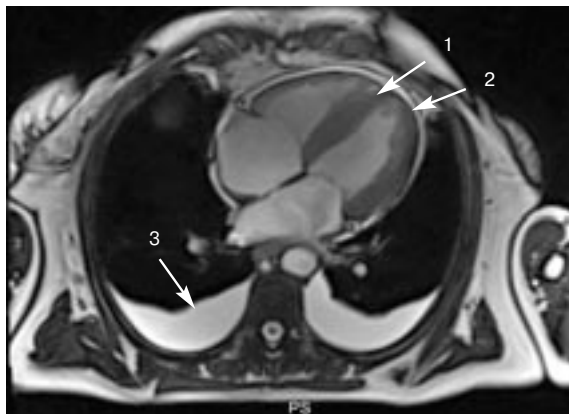


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием пациентки П. Стрелками указано: 1 – утолщенная межжелудочковая перегородка вследствие накопления амилоида; 2 – гидроперикард; 3 – гидроторакс
Fig. 3. Magnetic resonance imaging of the heart with the contrast of patient P. The arrows indicates: 1 – a thickened inter-ventricular septum due to accumulation of amyloid; 2 – hydropericardium; 3 – hydrothorax

оценивала доктор медицинских наук, профессор Л.Б. Митрофанова.

В нашем стационаре больная получала лечение: иАПФ и бета-блокаторы в минимальных дозах в связи с гипотензией, спиронолактон, антикоагулянты, мочегонные. Однако на фоне проводившейся медикаментозной терапии толерантность к физическим нагрузкам оставалась низкой, отечный синдром уменьшился, но полностью не купировался.

После установления диагноза AL-A пациентка была переведена в отделение нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, где специалисты нефрологи и гематологи занимаются специфическим лечением AL-A. Больной были выполнены трепанобиопсия, биопсия почек с иммуногистологическим исследованием, и диагноз первичного AL-A подтвердился. Была начата химиотерапия с положительной динамикой. Больная отправлена домой под наблюдение гематологов. Однако при нарастании явлений ХСН и хронической почечной недостаточности через 2 мес лечения пациентка умерла.

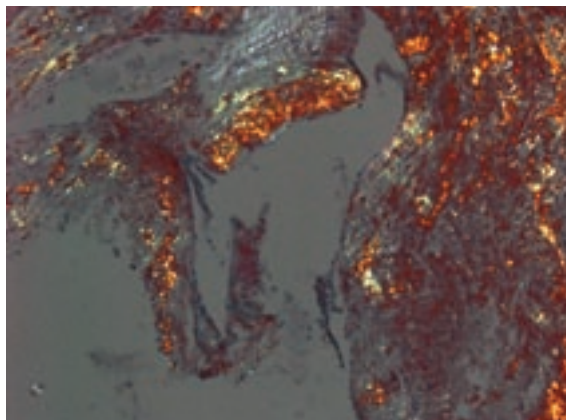


Рис. 4. Эндомиокардиальная биопсия: конго-красный положительный в эндокарде и субэндокарде (+++), перимускулярно (+), $\times 100$

Fig. 4. Endomyocardial biopsy: congo red positive in endocardium and subendocardium (+++), perimuscular (+), $\times 100$

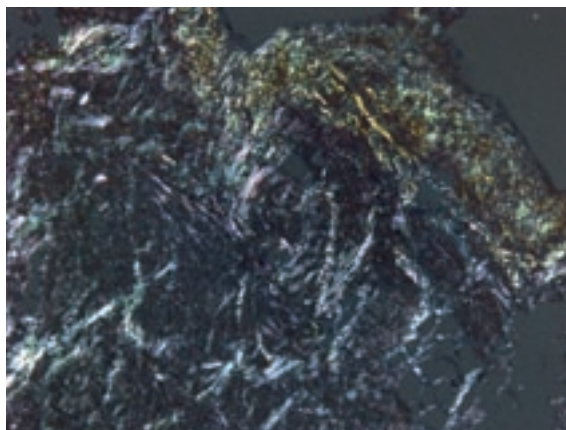


Рис. 5. Эндомиокардиальная биопсия: в эндокарде, субэндокарде, перимускулярно зеленое свечение в поляризованном свете, $\times 100$

Fig. 5. Endomyocardial biopsy: in endocardium, subendocardium, perimuscular green glow in polarized light, $\times 100$

Обсуждение

Диагноз первичного амилоидоза был заподозрен нами по полисиндромности клинической картины (признаки бивентрикулярной ХСН при умеренном снижении систолической функции ЛЖ, ортостатическая гипотензия, макроглоссия, явления холестаза, умеренная протеинурия, лимфаденопатия при КТ), данных ЭКГ (низкий вольтаж зубцов) и ЭхоКГ (рестриктивный

тип кардиомиопатии с утолщением стенок как ЛЖ, так и ПЖ). Предположение о первичном амилоидозе было косвенно подтверждено результатами МРТ. Окончательный диагноз установлен на основании трепанобиопсии и результатов биопсии миокарда после проведения иммуногистохимических исследований.

Возникает вопрос, можно ли было заподозрить заболевание раньше? На наш взгляд, на этот вопрос следует ответить утвердительно. У женщины среднего возраста, не имевшей в анамнезе артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, развивается ФП, что требовало уточнения ее генеза и проведения ЭхоКГ, однако в течение года, несмотря на рецидивы ФП, данное исследование не проводилось. И даже после выполнения ЭхоКГ доктора не обратили внимание на необъяснимое утолщение стенок миокарда, а к тому времени у пациентки уже были признаки ХСН при сохранной систолической функции и выраженная ортостатическая гипотензия (характерный для AL-А симптом) с синкопальными состояниями. Последние, вероятно, с учетом нарастания толщины стенок ЛЖ, признаками ХСН и ФП послужили поводом для постановки диагноза гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Однако синкопальные состояния характерны для обструктивной ГКМП, хотя признаков обструкции при ЭхоКГ у больной не было. Примечательно, что в связи с гидротораксом больная обследовалась у фтизиатров и онкологов, проводилось много диагностических процедур, но, по-видимому, связать наличие гидроторакса, гидроперикарда и асцита с ХСН из-за сохранной ФВ ЛЖ не могли. А ведь именно для болезней накопления и в первую очередь – системного первичного амилоидоза характерна рестриктивная кардиомиопатия с сохранной систолической функцией, но с нарушениями наполнения желудочков и рефрактерной к терапии бивентрикулярной ХСН, что и наблюдалось у данной пациентки.

Обращала на себя внимание также системность процесса: вовлечение не только сердца, но и легких (лимфоаденопатия при КТ, рецидивирующие гидротораксы, которые могли объясняться не только ХСН, но и поражением плевры), печени (гепатомегалия, явления холестаза, последнее характерно для AA-амилоидоза), почек (умеренная протеинурия), желудочно-кишечного тракта (макроглоссия), вегетативной нервной системы (ортостатическая гипотензия). Понятно, что биопсия миокарда и почек не проводятся во всех стационарах, но если бы диагноз был заподозрен, можно было бы выполнить менее инвазивные процедуры, такие как биопсия десны, слизистой прямой кишки или подкожного жира живота.

Летальный исход в течение 6 мес от начала химиотерапии, вероятнее всего, связан с поздним ее началом на фоне необратимых изменений в органах и тканях, и прежде всего – в миокарде. Больная погибла в течение 1,5 года от момента появления первых симптомов ХСН.

Заключение

Первичный системный амилоидоз считается редким заболеванием, однако в последние годы диагностируется все чаще [2, 6–8]. Своевременное и качественное обследование больных с подозрением на первичный амилоидоз позволяет поставить диагноз в более ранние сроки, а начатое вовремя специфическое лечение может дать шанс улучшить прогноз у этой группы больных [3, 4].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Muchtar E., Buadi F.K., Dispenzieri A., Gertz M.A. Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy. *Acta Haematol.* 2016; 135: 172–90. DOI: 10.1159/000443200.

2. Pinney J.H., Smith C.J., Taube J.B., Lachmann H.J., Venner C.P., Gibbs S.D. et al. Systemic amyloidosis in England: an epidemiological study. *Br. J. Haematol.* 2013; 161: 525–32. DOI: 10.1111/bjh.12286.
3. Wechalekar A.D., Gillmore J.D., Bird J., Cavenagh J., Hawkins S., Kazmi M. et al. Guidelines on the diagnosis and investigation of AL amyloidosis. *Br. J. Haematol.* 2015; 168 (2): 207–18. DOI: 10.1111/bjh.13155.
4. Palladini G., Merlini G. What is new in diagnosis and management of light chain amyloidosis? *Blood.* 2016; 128 (2): 159–68. DOI: 10.1182/blood-2016-01-629790.
5. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis, and referral. *Heart.* 2011; 97: 75–84. DOI: 10.1136/hrt.2009.190405.
6. Болдуева С.А., Самохвалова М.В., Богданова Е.Б., Соловьева Т.С. Первичный системный амилоидоз с поражением сердца и коронарных артерий. *Кардиология.* 2010; 6: 92–4 / Boldueva S.A., Samokhvalova M.V., Bogdanova E.B., Solov'eva T.S. Primary systemic amyloidosis with involvement of the heart and coronary arteries. *Kardiologiya.* 2010; 6: 92–4. (in Russ.).
7. Мясников Р.П., Андреев Е.Ю., Кушунина Д.В., Максимова О.Б., Береговская С.А., Мершина Е.А. и др. Амилоидоз сердца: современные аспекты диагностики и лечения (клиническое наблюдение). *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал имени академика Б.В. Петровского.* 2014; 4: 72–82 / Myasnikov R.P., Andreenko E.Yu., Kushunina D.V., Maksimova O.B., Beregovskaya S.A., Mershina E.A. et al. Cardiac amyloidosis: modern aspects of diagnosis and treatment (clinical observation). *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal.* 2014; 4: 72–82. (in Russ.).
8. Болдуева С.А., Махнов А.П., Третьякова Н.С. Клиническое наблюдение первичного системного амилоидоза с выраженными проявлениями сердечной недостаточности и геморрагическим синдромом. *Проблемы женского здоровья.* 2016; 11, 4: 61–6 / Boldueva S.A., Makhnov A.P., Tretyakova N.S. Clinical observation of primary systemic amyloidosis with the expressed implications of a heart failure and a hemorrhagic syndrome. *Problems of Women Health.* 2016; 11 (4): 61–6 (in Russ.).

Поступила 16.03.2018
Принята к печати 19.03.2018

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.125.3-008.311-089.844

А.Г. Филатов, Я.Б. Яхьяев, Ш.Н. Сабиров

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО УСТРАНЕНИЯ ЭПИКАРДИАЛЬНО РАСПОЛОЖЕННОЙ МОНОФОКУСНОЙ ПРАВОПРЕДСЕРДНОЙ ТАХИКАРДИИ ИЗ ТРАНСАОРТАЛЬНОГО ДОСТУПА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Филатов Андрей Геннадьевич, доктор мед. наук, заведующий лабораторией,
orcid.org/0000-0003-4557-844X;

Яхьяев Яхья Бийболатович, сердечно-сосудистый хирург,
orcid.org/0000-0002-0871-4468;

Сабиров Шерзод Насырович, мл. науч. сотр., сердечно-сосудистый хирург,
orcid.org/0000-0003-4177-7740

Фокусные предсердные тахикардии могут возникать в различных участках обоих предсердий, их ушках и корне аорты. Однако на сегодняшний день имеются ограниченные сообщения о радиочастотной абляции предсердной тахикардии в основании корня аорты. Повреждение устьев коронарных артерий является потенциальным грозным осложнением в ходе выполнения катетерной радиочастотной абляции, которое может привести к полной окклюзии сосуда. Тем не менее стоит отметить, что повреждение и окклюзия ствола левой коронарной артерий при выполнении катетерной радиочастотной абляции возникает в исключительно редких случаях (3%) и может быть эффективно устранено при своевременном выполнении чрескожного коронарного вмешательства. Одним из методов профилактики данных осложнений является выполнение интраоперационной полипроекции коронарографии для оценки взаимоотношения коронарных артерий и кончика абляционного катетера до начала радиочастотного воздействия.

Ключевые слова: катетерная абляция; чрескожное коронарное вмешательство; устье коронарных артерий; синус Вальсальвы; предсердная тахикардия.

Для цитирования: Филатов А.Г., Яхьяев Я.Б., Сабиров Ш.Н. Случай успешного устранения эпикардиально расположенной монофокусной правопредсердной тахикардии из трансаортального доступа. *Креативная кардиология.* 2018; 12 (3): 284–9. DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-3-284-289

Для корреспонденции: Сабиров Шерзод Насырович, e-mail: sherzod403_86@mail.ru

A.G. Filatov, Ya.B. Yakh'yaev, Sh.N. Sabirov

THE CASE OF THE SUCCESSFUL CATHETER ABLATION OF EPICARDIAL MONOFOCAL RIGHT ATRIUM TACHYCARDIA BY TRANSAORTIC ACCESS

Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Andrey G. Filatov, Dr. Med. Sc., Head of Laboratory, orcid.org/0000-0003-4557-844X;

Yakhya B. Yakhyaev, Cardiovascular Surgeon, orcid.org/0000-0002-0871-4468;

Sherzod N. Sabirov, Junior Researcher, Cardiovascular Surgeon, orcid.org/0000-0003-4177-7740

Local atrial tachycardia may appear in different parts of the both atriums, auricles and aortic root. However there is some information about radio frequent ablation of aortic root. The damage of coronary artery ostium during the ablation may cause serious complications and may become the reason of the vessel occlusion. Nevertheless it

should be said that such kind of damage is very rarely (3%) and may be successfully corrected with percutaneous coronary intervention. One way of prevention such complication is intrasurgical polyproectional coronarography for measuring the distance between coronary artery and ablation catheter before the beginning of radiofrequent procedure.

Keywords: catheter ablation; percutaneous coronary intervention; ostium of the coronary arteries; Valsalva sinus; atrium tachycardia.

For citation: Filatov A.G., Yakh'yaev Ya.B., Sabirov Sh.N. The case of the successful catheter ablation of epicardial monofocal right atrium tachycardia by transaortic access. *Creative Cardiology*. 2018; 12 (3): 284–9 (in Russ.). DOI: 10.24022/1997-3187-2018-12-2-284-289

For correspondence: Sherzod N. Sabirov, e-mail: sherzod403_86@mail.ru

Acknowledgements. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received May 31, 2018

Accepted June 11, 2018

Фокусные предсердные тахикардии (ПТ) могут возникать в различных участках обоих предсердий, их ушках и корне аорты [1, 2]. Однако на сегодняшний день имеются ограниченные сообщения о радиочастотной абляции (РЧА) ПТ в основании корня аорты.

Повреждение устьев коронарных артерий является потенциальным грозным осложнением в ходе выполнения катетерной РЧА, которое может привести к полной окклюзии сосуда. Наиболее критическим, жизнеугрожающим состоянием является острая окклюзия ствола левой коронарной артерии (ЛКА), частота летальных исходов при которой превышает 50%. Данное состояние почти всегда сопровождается острой левожелудочковой недостаточностью с развитием кардиогенного шока и обширного инфаркта миокарда левого желудочка. Тем не менее стоит отметить, что повреждение и окклюзия ствола ЛКА при выполнении катетерной РЧА возникает в исключительно редких случаях (3%) и может быть эффективно устранено при своевременном выполнении чрескожного коронарного вмешательства [3, 4]. Одним из методов профилактики данных осложнений является выполнение интраоперационной полипроекционной коронарографии для оценки взаимоотношения коронарных артерий и кончика абляционного катетера до начала радиочастотного воздействия.

Описание случая

Пациентка А., 66 лет, поступила в отделение с жалобами на приступы учащенного ритмичного сердцебиения с частотой сердечных сокращений до 200 уд/мин, сопровождающиеся предобморочными состояниями. Проводили подбор антиаритмической терапии (амиодарон, пропранорм), однако на фоне приема препаратов пароксизмы не прекращались.

13.01.2016 г. пациентка была госпитализирована в стационар по месту жительства с пароксизмом узкокомплексной тахикардии с частотой сердечных сокращений до 180 уд/мин. Направлена в НМИЦССХ им А.Н. Бакулева для проведения электрофизиологического исследования (ЭФИ) и РЧА.

Во время ЭФИ исходно регистрировался синусовый ритм. Под местной анестезией *sol. lidocaini* 0,5% – 20 мл по методике Сельдингера, выполнена пункция левой подключичной вены с использованием интродьюсера SJM 8 Fr Fast-Cath (St. Jude Medical Inc., США), через который в полость сердца проведен неуправляемый электрод BS Explorer ST (Boston Scientific, США) и установлен в коронарный синус (КС).

Далее под местной анестезией *sol. lidocaini* 0,5% – 40 мл по методике Сельдингера дважды выполнена пункция правой бедренной вены, через которую с использованием длинных интродьюсеров SJM 8,5 Fr SR0

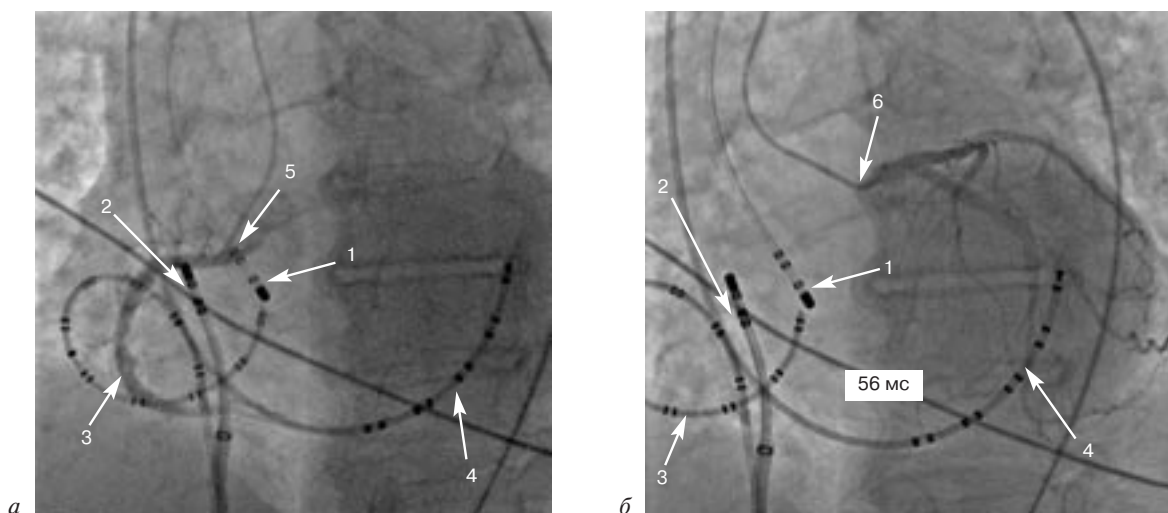


Рис. 1. Интраоперационная коронарография с целью визуализации устьев правой (а) и левой (б) коронарных артерий.

1 – трансортально проведенный абляционный электрод в ранней точке (–56 мс); 2 – трансвенозно проведенный абляционный электрод в ранней точке правого предсердия (–10 мс); 3 – 20-полюсный диагностический электрод, установленный по пограничному гребню; 4 – 10-полюсный электрод в коронарный синус; 5 – устье правой коронарной артерии; 6 – устье левой коронарной артерии

Fig. 1. Intrasurgical coronaryography for the better visualization of the right (a) and left (b) ostium of coronary arteries.

1 – transaortic ablation electrode at the earliest point (–56 ms); 2 – transvenous ablation electrode at the earliest point of the right atrium (–10 ms); 3 – 20-poled diagnostic electrode which is set on the terminal crest; 4 – 10-poled electrode at the coronary sinus of the right coronary artery; 5 – the ostium of the right coronary artery; 6 – the ostium of the left coronary artery

в полость сердца проведены 2 электрода для проведения ЭФИ и РЧА: управляемый электрод для картирования и абляции BW Celsius Thermocool (Biosense Webster, Johnson & Johnson, США) – в позицию пучка Гиса; 20-полюсный управляемый электрод BW IsmusCath (Biosense Webster, Johnson & Johnson, США) по пограничному гребню (рис. 1).

Выполнено ЭФИ сердца: антеградное проведение через систему Гиса–Пуркинье: антеградная точка Венкебаха составила 320 мс. Антеградный эффективный рефрактерный период (АЭРП) АВ-узла составил 240 мс. Эффективный рефрактерный период (ЭРП) правого предсердия составил 190 мс, а левого предсердия – 200 мс. Ретроградное проведение через систему Гиса–Пуркинье: ретроградная точка Венкебаха составила 360 мс. Ретроградный эффективный рефрактерный период (РЭРП) АВ-узла составил 290 мс. ЭРП ПЖ составил 210 мс. Данных за дополнитель-

ные предсердно-желудочковые соединения (ДПЖС), атриовентрикулярную узловую реципрокную тахикардию (АВУРТ), желудочковую тахикардию (ЖТ) нет. При проведении сверхчастой стимуляции КС индуцирован пароксизм ПТ с длительностью цикла (ДЦ) 330 мс.

С помощью электрода BW Celsius Thermocool (Biosense Webster, Johnson & Johnson) предварительно выполнено активационное картирование ПП, во время которого ранняя точка активации не обнаружена.

При проведении активационного картирования в области устья верхней полой вены обнаружена область наиболее ранней активации с опережением волны электрограммы на картирующем электроде относительно волны Р' поверхностной ЭКГ на 10 мс. Выполнена радиочастотная изоляция устья верхней полой вены, которая не привела к купированию тахикардии. При этом точка наиболее ранней активации сдвинулась

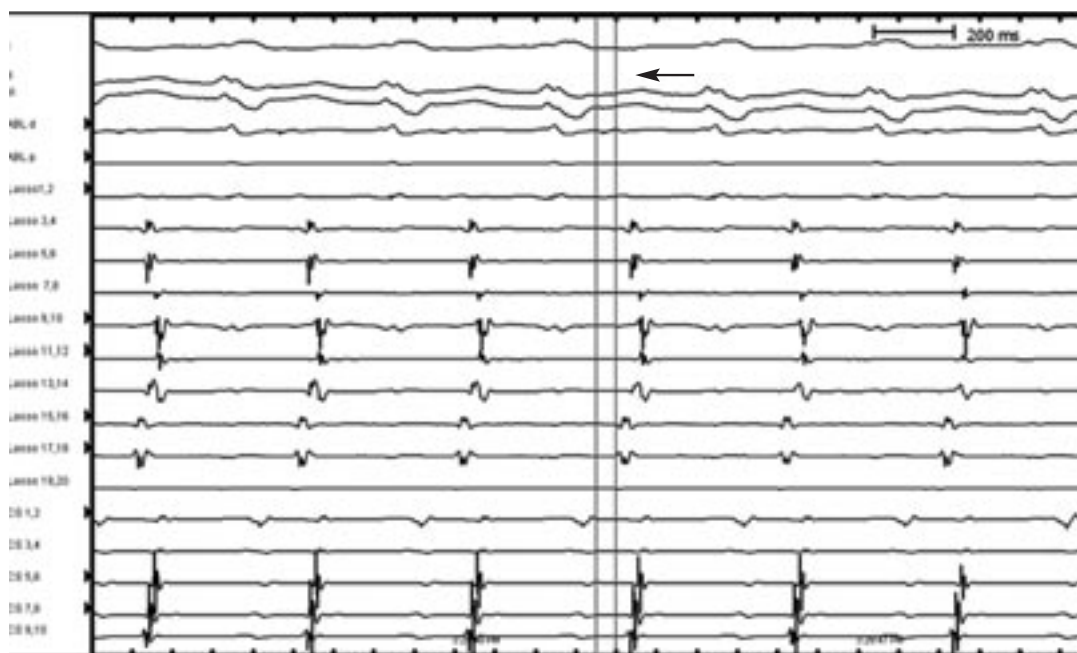


Рис. 2. Ранняя точка с опережением волны P' на ЭКГ на -56 мс

Fig. 2. The earliest point with outrunning of P-wave -56 ms

в сторону межпредсердной перегородки (МПП). Радиочастотное воздействие в данной зоне без эффекта.

Далее, под контролем чреспищеводной эхокардиографии на синусовом ритме выполнена пункция межпредсердной перегородки транссептальной иглой SJM BRK-1 (St. Jude Medical Inc., США). Проведено контрастирование устьев легочных вен (ЛВ). Далее в полость левого предсердия (ЛП) проведен управляемый орошаемый аблационный электрод BW Celsius Thermocool (Biosense Webster, Johnson & Johnson, США) и 20-полюсный управляемый электрод для картирования ЛП BW Lasso (Biosense Webster, Johnson & Johnson, США). После этого проведено картирование, во время которого ранняя точка активации в левом предсердии не выявлена.

Принято решение провести картирование в области корня аорты. Пунктирована общая бедренная артерия (ОБА) слева, через аорту проведен электрод Maring MC (Medtronic, США). Наиболее ранняя точка активации на фоне предсердной тахикар-

дии отмечается между правой и некоронарной створками аортального клапана с опережением волны P' на поверхностной ЭКГ на -56 мс, при этом в данной точке регистрируется фрагментированный потенциал (рис. 2).

Далее выполнено контрастирование коронарных артерий для оценки взаиморасположения аблационного катетера и устьев артерий. Подтверждено типичное отхождение коронарных артерий от правого и левого синусов Вальсальвы. Кончик аблационного катетера расположен в некоронарном синусе Вальсальвы, отстоит на достаточном (более 5 мм) расстоянии от устьев правой и левой коронарных артерий (см. рис. 1).

В наиболее ранней точке в некоронарном синусе Вальсальвы выполнено радиочастотное воздействие с удовлетворительными параметрами (мощность 20 Вт, температура 40–42°C, импеданс 95–105 Ом). Тахикардия купировалась на 7-й секунде от начала радиочастотного воздействия. Длительность воздействия составила 120 с.

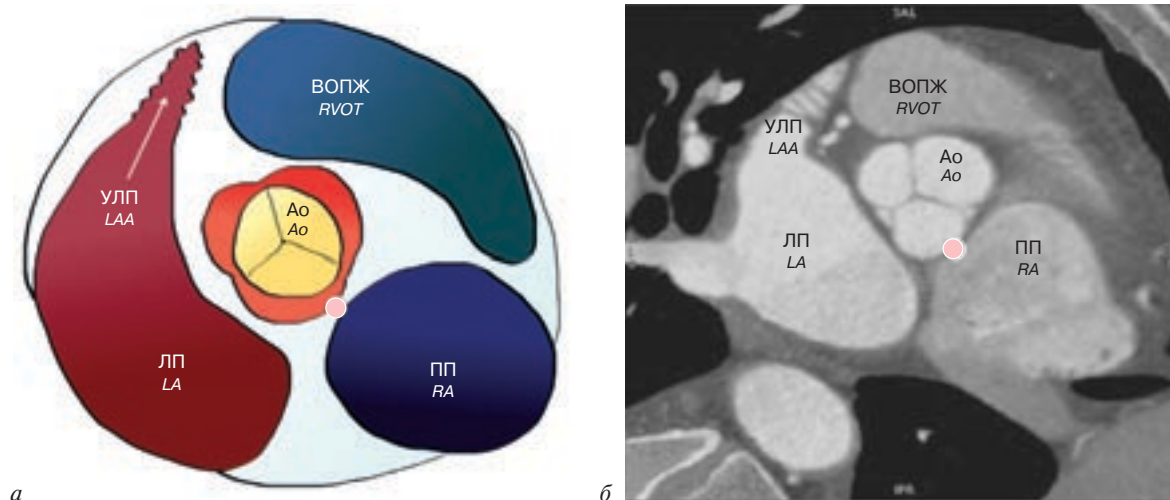


Рис. 3. Взаимоотношение анатомических структур на уровне основания сердца [5]:

a – схема; *б* – наклонный срез, показывающий кратковременный вид сердца.

Ао – аорта; ВОПЖ – выводной отдел правого желудочка; ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; УЛП – ушко левого предсердия

Fig. 3. Anatomic structures and its relations on the level of the base of the heart [5]:

a – schematic image; *b* – oblique cut showing short-term view of the heart.

Ao – aorta; *LA* – left atrium; *LAA* – left atrial appendage; *RA* – right atrium; *RVOT* – right ventricular outflow tract

Далее при выполнении ЭФИ индуцировать тахикардию не удалось.

Пациентке рекомендована отмена антиаритмической лекарственной терапии. В динамике через 2 и 4 нед выполнено плановое холтеровское мониторирование в течение 24 ч, при котором регистрировались единичные (не более 6 за сутки) наджелудочковые экстрасистолы. Приступы тахикардии не зафиксированы.

Обсуждение

В данном случае у пациентки выявлена очаговая эктопическая предсердная тахикардия, анатомически расположенная эпикардиально на границе верхней полой вены (ВПВ) и медиальной стенки правого предсердия, прилегающей к заднебоковой стенке восходящей части аорты (рис. 3).

После проведения изоляции устья ВПВ ранняя точка активации сместилась в верхнемедиальную стенку правого предсердия. Это указывает на то, что первое радиочастотное воздействие было проведено в точке прорыва эктопии ВПВ и ПП.

В нашем случае ранняя точка активации в аорте на 1,5 см отстояла от ранней точки, зарегистрированной в ПП.

Локализация эктопического очага в некоронарном синусе также является достаточно редкой и встречается в 5,2–9,8% всех случаев предсердной тахикардии. Основной теорией возникновения данного вида тахикардии является развитие дополнительного атриовентрикулярного (АВ) проводящего тракта из АВ-узла, находящегося ретроаортально и интимно прилегающего как к ПП, так и к аорте при пене-трации межжелудочковой перегородки АВ-узлом. При этом данный тракт не считается аномалией развития и не обладает свойствами дополнительных путей желудочковых соединений, являющихся причиной развития синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта [6].

Последние достижения как в области картирования различных аритмий, так и в области катетерной аблации позволяют аритмологам успешно выявлять и устранять очаговые эпикардиально расположенные

предсердные фокусы из эндокардиального доступа без использования сложных систем навигации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Ouyang F, Ma J., Ho S.Y., Bänsch D., Schmidt B., Ernst S. et al. Focal atrial tachycardia originating from the non-coronary aortic sinus: electrophysiological characteristics and catheter ablation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 122–31.
2. Gami A.S., Venkatachalam K.L., Friedman P.A., Asirvatham S.J. Successful ablation of atrial tachycardia in the right coronary cusp of the aortic valve in a patient with atrial fibrillation: what is the substrate? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2008; 19: 982–6.
3. Алесян Б.Г., Абросимов А.В., Стаферов А.В. и др. Рентгенэндоваскулярное лечение пациентов с хронической окклюзией ствола левой коронарной артерии. *Эндоваскулярная хирургия.* 2016; 2 (3): 56–63 / Alekyan B.G., Abrosimov A.V., Staferov A.V. et al. Endovascular treatment of patients with chronic left main coronary artery occlusion (review). *Russian Journal of Endovascular Surgery.* 2016; 2 (3): 56–63 (in Russ.).
4. Bohnen M., Stevenson W.G., Tedrow U.B., Michaud G.F., John R.M., Epstein L.M. et al. Incidence and predictors of major complications from contemporary catheter ablation to treat cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2011; 8: 1661.
5. Faletra F., Pandian N., Yen Ho S. Anatomy of the Heart by Multislice Computed Tomography. John Wiley & Sons; 2008
6. Taylor C.M., Samardhi H., Haqqani H.M. Atrial tachycardias arising from the atrial appendages and aortic sinus of valsalva. *Curr. Cardiol. Rev.* 2015; 11 (2): 118–26.

Поступила 31.05.2018
Принята к печати 11.06.2018

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Уважаемые авторы!

Обращаем ваше внимание на то, что журнал «Креативная кардиология» входит в рекомендованный Высшей аттестационной комиссией (ВАК) перечень ведущих российских рецензируемых научных журналов и изданий, в которых могут быть опубликованы значимые результаты диссертаций, а также в международные информационные системы и базы данных, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила. Правила разработаны на основе рекомендаций ВАК, Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors – ICMJE)¹, Международной инициативной группы по повышению качества и прозрачности медицинских исследований ЭКВАТОР (Enhancing the QUALity and Transparency Of Health Research – EQUATOR – Network), а также методических рекомендаций, подготовленных под редакцией Ассоциации научных редакторов и издателей².

Прежде чем направлять статью в редакцию журнала, пожалуйста, внимательно ознакомьтесь со следующими материалами, изложенными на сайте журнала <https://cardiology-journal.com>:

– тематические рубрики и направленность журнала;

– положение о принципах редакционной этики научно-практических журналов Издательства НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева.

Фактом подачи статьи и сопровождающих файлов к публикации в журнале автор (или все авторы данного произведения, если оно создано в соавторстве) соглашается с положением об авторском праве, подробно изложенным в соответствующем разделе сайта.

I. Общие правила

Все авторы, указанные в рукописи, должны подписать и направить в редакцию «Заявление о подаче статьи к публикации», бланк которого можно скачать на сайте журнала (см. также раздел II «Правила подачи рукописи в редакцию»).

Фактом подачи статьи авторы подтверждают, что они согласны с перечисленными ниже положениями и принципами.

I.1. Определение авторства

Авторами статьи могут быть лица, внесшие существенный вклад в работу, доработку или исправление, окончательное утверждение статьи для публикации, а также ответственные за целостность всех частей рукописи. Лица, выполнявшие иную роль в подготовке статьи, могут быть указаны в разделе статьи «Благодарность/Acknowledgements».

Необходимо указывать долевое участие авторов (Contribution) в написании статьи, то есть в каком из этапов создания статьи принимал участие каждый из ее авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Образец

Авторы: А.С. Иванов, Н.Т. Петров, К.И. Сидоров

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования – Иванов, Сидоров

Сбор и обработка материала – Петров

Статистическая обработка – Петров

Написание текста – Сидоров

Редактирование – Иванов

Число авторов в оригинальных статьях не ограничено, в обзорах может быть до 4 авторов, в описаниях отдельных клинических случаев – до 5 авторов.

I.2. Конфликт интересов

Авторы обязуются сообщать о любых имеющихся конфликтах интересов. Конфликт интересов возникает, когда автор, рецензент или редактор имеют финансовые или личные отношения, которые могут препятствовать беспристрастному восприятию, рецензированию, принятию решения о публикации результатов исследования. Наличие конфликта интересов не является этическим нарушением само по себе, нарушение возникает при сокрытии данной информации. Подробнее с понятием конфликта интересов можно ознакомиться на сайте журнала.

I.3. Финансирование исследований и публикаций

В случае если проведение исследования и/или подготовка статьи имели финансовую поддержку, необходимо указать источник финансирования. Если финансовой поддержки не было, нужно указать на ее отсутствие.

I.4. Плагиат и вторичные публикации

Недопустимо использование недобросовестного текстуального заимствования и присвоение результатов исследований, не принадлежащих авторам подаваемой рукописи.

Нельзя направлять в редакцию работы, напечатанные в иных изданиях или отправленные в иные издания.

¹ С подробным изложением пунктов «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов, в частности этических вопросов, можно ознакомиться на сайте www.ICMJE.org/

² Гаспарян А.Ю., Кириллова О.В. (ред.) Обновление инструкции для авторов научных журналов: Методические материалы. Пер. с англ. СПб.: 2015.

Проверить статью на оригинальность можно при помощи сервисов www.antiplagiat.ru (для русскоязычных текстов) и www.plagiarism.org (для англоязычных текстов). Редакция осуществляет проверку на плагиат всех поступивших рукописей.

II. Правила подачи рукописи в редакцию

II.1. Форма подачи рукописи

Рукописи, а также сопроводительные документы могут быть поданы в редакцию одним из следующих способов:

- по электронной почте на адрес, указанный на сайте журнала в сети Интернет; текст статьи подается в формате Microsoft Word (см. раздел III), а сопроводительные документы с оригинальными подписями прикрепляются к письму в формате PDF или JPG;
- нарочным или обычной почтой (1 экз. распечатки рукописи с обязательным приложением электронной версии (в формате Microsoft Word) на CD, а также оригиналы всех необходимых сопроводительных документов).

II.2. Сопроводительные документы

К сопроводительным документам относятся:

- направление на бланке организации с печатью и визой руководителя;
- сопроводительное письмо (бланк размещен на сайте журнала) с подписями всех авторов;
- копия заключения этического комитета относительно исследования (при необходимости);
- заключение официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов (для авторов, которые хотят опубликовать полный текст статьи и на русском, и на английском языках в электронном варианте).

III. Правила оформления статей

III.1. Формат

Статья должна быть напечатана шрифтом Times New Roman или Arial, размер шрифта 12, с полуторным интервалом между строками, все поля, кроме левого, шириной 2 см, левое поле 3 см. Все страницы должны быть пронумерованы. Автоматический перенос слов использовать нельзя.

Рекомендуемый объем рукописи – **8–18 страниц** (включая иллюстрации, таблицы, резюме и список литературы) в зависимости от типа статьи.

III.2. Язык статьи

К публикации в журнале принимаются рукописи на русском и/или английском языках. В случае если статья написана на русском языке, обязателен перевод на английский язык метаданных: официальные названия учреждений, название статьи, резюме, ключевые слова, а также приставный список литературы (References) – см. ниже. Информация для контакта с ответственным автором, ФИО авторов, адреса учреждений даются в транслитерации.

При желании авторы могут предоставить полный текст статьи как на русском, так и на английском языках. Сопровождение перевода заключением любого официального бюро переводов о соответствии англоязычного и русскоязычного текстов обязательно. При наличии полных текстов статей на двух языках в печатной версии журнала публикуется русскоязычный текст, а в электронной версии – оба варианта.

Редколлегия журнала не несет ответственности за качество перевода, но контролирует сохранение достоверности информации, предоставленной авторами на оригинальном языке.

Статьи зарубежных авторов на английском языке могут публиковаться по решению главного редактора журнала без перевода на русский язык (за исключением названия, резюме и ключевых слов) либо с полным или частичным переводом (названия и подписи к рисункам, таблицам).

III.3. Титульный лист

Титульный лист должен содержать следующую информацию:

- а) фамилию и инициалы автора(ов); б) название статьи; в) полное наименование учреждения, в котором работает автор, в именительном падеже, с обязательным указанием статуса организации (аббревиатура перед названием) и ведомственной принадлежности; г) полный почтовый адрес учреждения, включая индекс; д) дополнительные сведения о каждом авторе, необходимые для обработки журнала в Российском индексе научного цитирования: ФИО полностью (в английском блоке – в транслитерации), ученая степень, звание и должность, а также ORCID ID; е) информацию для цитирования; ж) информацию для корреспонденции (e-mail автора, ответственного за переписку).

Благодарности (если есть), конфликт интересов (обязательно), финансирование (обязательно) на русском языке указываются после текста статьи, перед списком литературы, а на английском языке – в конце титульного листа.

ORCID ID (Open Researcher and Contributor ID) – это уникальный номер ученого из 16 цифр, позволяющий идентифицировать именно его публикации, патенты, полученные гранты и другие результаты научной деятельности, – своего рода научное портфолио. ORCID не является базой цитирования, как Web of Science и Scopus. По сути, данный проект является управляемым и систематизированным аналогом Google Scholar.

Преимущества ORCID: 1) регистрация на www.orcid.org занимает 30 с; 2) решается проблема идентификации исследователя; 3) к ORCID можно привязать Author ID Scopus и Researcher ID Web of Science – нет необходимости собирать перечень своих публикаций; 4) ORCID – некоммерческий проект, который объединяет представителей академического сообщества всего мира, включая исследовательские организации, издательства, финансирующие организации и т. д.

Внимание! Аккаунт рекомендуется заполнять по-английски, транслитерируя фамилии и имена по системе BGN (Вы можете воспользоваться информацией из английского блока *For citation* в наших журналах). Если в различных публикациях Ваша фамилия транслитерируется по-разному, то рекомендуется указать в своем аккаунте все варианты написания.

Если журнал не входит в международные базы данных, Вы можете внести сведения об опубликованных в нем статьях вручную, используя идентификаторы DOI и ISBN.

Guide for authors

Название научной статьи должно кратко и точно суммировать исследование. Следует избегать аббревиатур, формул и географических привязок.

Если авторов несколько, у каждой фамилии и соответствующего учреждения проставляется цифровой индекс. Если все авторы статьи работают в одном учреждении, указывать место работы каждого автора отдельно не нужно, достаточно указать учреждение один раз. Если у автора несколько мест работы, каждое обозначается отдельным цифровым индексом.

Титульный лист дублируется на английском языке. Транслитерировать фамилии авторов рекомендуется так же, как в предыдущих публикациях (и в аккаунте ORCID), или по системе BGN – Board of Geographic Names (см. сайт www.transliteration.com). В отношении организации(ий) важно, чтобы был указан официально принятый английский вариант наименования.

Образец оформления статьи

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА И ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

К.О. Кириллов¹, В.В. Начинкин¹, А.И. Ким², И.А. Юрлов²

¹ ГБУЗ «Волгоградский областной клинический кардиологический центр», Университетский пр-т, 106, Волгоград, 400008, Российская Федерация;

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» (директор – академик РАН и РАМН Л.А. Бокерия) Минздрава России, Рублевское шоссе, 135, Москва, 121552, Российская Федерация

Кириллов Кирилл Олегович, аспирант, orcid.org/0000-...;

Начинкин Валерий Викторович, зам. главного врача, orcid.org/0000-...;

Ким Алексей Иванович, доктор мед. наук, профессор, заведующий отделением, orcid.org/0000-...;

Юрлов Иван Александрович, канд. мед. наук, вед. науч. сотр., кардиохирург, orcid.org/0000-...

Резюме.

Ключевые слова.

Для цитирования: Кириллов К.О., Начинкин В.В., Ким А.И., Юрлов И.А. Эпидемиология врожденных пороков сердца и пути оптимизации кардиохирургической помощи. *Клиническая физиология кровообращения*. 2016; 13 (1): ...

Для корреспонденции: Кириллов Кирилл Олегович, e-mail: k.o.kirillov@mail.ru

EPIDEMIOLOGY OF CONGENITAL HEART DISEASE AND WAYS OF OPTIMIZATION OF CARDIAC SURGICAL CARE

K.O. Kirillov¹, V.V. Nachinkin¹, A.I. Kim², I.A. Yurlov²

¹ Volgograd Regional Clinical Cardiological Center, Universitetskiy prospekt, 106, Volgograd, 400008, Russian Federation;

² Bakoulev National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery of Ministry of Health of the Russian Federation, Rublevskoe shosse, 135, Moscow, 121552, Russian Federation

Kirill O. Kirillov, Postgraduate, orcid.org/0000-...;

Valeriy V. Nachinkin, Deputy Chief Physician, orcid.org/0000-...;

Aleksey I. Kim, Doctor Med. Sc., Professor, Chief of Department, orcid.org/0000-...;

Ivan A. Yurlov, Cand. Med. Sc., Leading Researcher, Cardiac Surgeon, orcid.org/0000-...

Текст англоязычного резюме.

Keywords.

For citation: Kirillov K.O., Nachinkin V.V., Kim A.I., Yurlov I.A. Epidemiology of congenital heart disease and ways of optimization of cardiac surgical care. *Clinical Physiology of Circulation (Klinicheskaya Fiziologiya Kровоobrashcheniya)*. 2016; 13 (1): ... (in Russ.).

For correspondence: Kirill O. Kirillov, e-mail: k.o.kirillov@mail.ru

Acknowledgments. The authors thank Ivanov I.I. for his help in ... **(Если есть.)**

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. **(Обязательный раздел.)**

Текст статьи.

Благодарности. Авторы выражают благодарность И.И. Иванову за помощь в ... **(Если есть.)**

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. **(Обязательный раздел.)**

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **(Обязательный раздел.)**

Литература.

References.

III.4. Резюме

Резюме к статье является основным источником информации в отечественных и зарубежных информационных системах и базах данных, индексирующих журнал. Резюме доступно на сайте журнала, на сайте Научной электронной библиотеки и индексируется сетевыми поисковыми системами. По резюме к статье читателю должна быть понятна суть исследования, по нему он должен определить, стоит ли обращаться к полному тексту статьи для получения более подробной информации.

В резюме должны быть изложены только существенные факты работы. Для оригинальных статей обязательна структура резюме, повторяющая структуру статьи и включающая цель, материал и методы, результаты, заключение (выводы). Объем текста авторского резюме должен быть строго 100–250 слов в зависимости от типа статьи.

Резюме должно сопровождаться несколькими **ключевыми словами** (не менее трех) или словосочетаниями, отражающими основную тематику статьи и облегчающими классификацию работы в компьютерных поисковых системах.

Резюме и ключевые слова должны быть представлены на русском и на английском языках.

Ключевые слова на английском языке рекомендуются брать из организованного словаря Medline (MeSH).

III.5. План построения оригинальных статей

Структура оригинальных статей должна соответствовать формату **IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion)**: резюме и ключевые слова на русском и английском языках; введение, отражающее состояние вопроса к моменту написания статьи; цели и задачи настоящего исследования; материал и методы; результаты; обсуждение; выводы по пунктам или заключение (по желанию авторов).

Во «**Введении**» дается краткий обзор релевантных данных, критическая оценка литературы, имеющей отношение к рассматриваемой проблеме, обоснование новизны и значимости исследования в глобальном плане (не только в плане данного города или страны), определяются нерешенные вопросы и ставятся четко сформулированные цели и задачи, поясняющие дальнейшее исследование. Каждое ключевое слово статьи должно найти отражение во введении. Рекомендуется избегать длинных анализов и пространных исторических экскурсов.

Раздел «**Материал и методы**» должен содержать информацию о том, где и когда проведено исследование; критерии включения и исключения пациентов, опытных животных³; описание метода исследования (когортное, проспективное, рандомизированное испытание лекарств, ретроспективное, серия наблюдений); детальное описание нового лекарства, метода, модификации, эксперимента, хирургического вмешательства в определенной последовательности; краткое описание протокола (Standard Operating Protocol – SOP)⁴.

Методы, опубликованные ранее, должны сопровождаться ссылками: автором описываются только относящиеся к теме изменения.

В работах, представляющих результаты научных исследований, должны быть использованы современные методы статистической обработки данных. Обязательны в статистическом анализе: расчет размера выборки на основе статистической мощности, определение нормальности распределения по Колмогорову–Смирнову или Шапиро–Уилку, детальное представление моделей логистического или линейного регрессионного анализа (детерминанты и коварианты), статистический пакет и версия.

Раздел «**Результаты**» должен быть ясным и лаконичным. Данные следует представлять в абсолютных числах и в процентах, должны быть указаны 95% доверительный интервал (95% ДИ) и значение *p*. Планки погрешностей требуются на всех точках экспериментальных и расчетных данных с объяснением в тексте того, каким образом эти погрешности были установлены.

Изложение результатов и обсуждение в одном разделе не допускается.

В разделе «**Обсуждение**» дается убедительное объяснение результатов и показывается их значимость. В случае проведения вычислительных исследований полученные результаты должны быть сопоставлены с информацией из опубликованных экспериментальных работ, если подобное возможно.

Нужно указать, являются ли приводимые числовые значения первичными или производными, привести пределы точности, надежности, интервалы достоверности, оценки, рекомендации, принятые или отвергнутые гипотезы, обсуждаемые в статье.

III.6. Оформление обзоров

Желательно, чтобы составление обзоров соответствовало международным рекомендациям по систематическим методам поиска литературы и стандартам. Резюме обзорных статей должны содержать информацию о методах поиска литературы по базам данных. С подробной информацией относительно составления обзоров можно ознакомиться в руководстве PRISMA (Рекомендуемые элементы отчетности для систематического обзора и метаанализа), доступном по ссылке: <http://prisma-statement.org>.

III.7. Оформление клинических наблюдений

Клинические наблюдения, оформленные согласно рекомендациям CARE, имеют приоритет. С рекомендациями CARE можно ознакомиться по ссылке: <http://care-statement.org>.

III.8. Стандарты

Все термины и определения должны быть научно достоверны, их написание (как русское, так и латинское) должно соответствовать «Энциклопедическому словарю медицинских терминов» (1984 г., под ред. акад. Б.В. Петровского, <http://www.twirpx.com/file/123175>). Лекарственные препараты должны быть приведены только в международных непатентованных названиях, которые употребляются первыми, затем в случае необходимости приводится несколько

³ При представлении в печать экспериментальных работ следует руководствоваться «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Помимо вида, пола и количества использованных животных, авторы обязательно должны указывать применявшиеся при проведении болезненных процедур методы обезболивания и методы умерщвления животных.

⁴ Настоятельно рекомендуется руководствоваться «Едиными стандартами представления результатов и испытаний Экспертной группы CONSORT» (Consolidated Standards of Reporting Trials), с которыми можно ознакомиться по ссылке: <http://www.consort-statement.org>.

Guide for authors

торговых названий препаратов, зарегистрированных в России (в соответствии с информационно-поисковой системой «Клифар-Госреестр» [Государственный реестр лекарственных средств]).

Желательно, чтобы написание названий ферментов соответствовало стандарту Enzyme Nomenclature (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme>).

Желательно, чтобы названия наследуемых или семейных заболеваний соответствовали международной классификации наследуемых состояний у человека (Mendelian Inheritance in Man – <https://omim.org>).

Названия микроорганизмов должны быть выверены в соответствии с изданием «Медицинская микробиология» (под ред. В.И. Покровского, <http://www.webmedinfo.ru/medicinskaya-mikrobiologiya-pozdeev-o-k-pokrovskij-v-i.html>).

Рукопись может сопровождать словарь терминов (неясных, способных вызвать у читателя затруднения при прочтении). Помимо общепринятых сокращений единиц измерения, физических, химических и математических величин и терминов (например, ДНК), допускаются аббревиатуры словосочетаний, часто повторяющихся в тексте. **Все вводимые автором буквенные обозначения и аббревиатуры должны быть расшифрованы в тексте при их первом упоминании.** Не допускаются сокращения простых слов, даже если они часто повторяются. Дозы лекарственных средств, единицы измерения и другие численные величины должны быть указаны в системе СИ.

III.9. Требования к рисункам

Общие вопросы

Каждое изображение подается отдельным файлом. Файлы с графическими изображениями должны иметь логические имена (Иванов.Рисунок 1).

В тексте все иллюстрации (фотографии, схемы, диаграммы, графики и т. д.) именуются рисунками. На все рисунки в тексте должны быть даны ссылки. Рисунки должны располагаться непосредственно после текста, в котором они упоминаются впервые.

В изображении следует применять шрифты Arial или Times New Roman.

Все надписи на рисунках должны быть переведены на русский язык в виде **текстового примечания**.

Форматы

Черно-белые и цветные тоновые рисунки должны быть в расширении .tiff и разрешении 300 dpi. Векторная графика – в расширениях .ai, .eps (в версии не выше Adobe Illustrator CS6).

Если электронное графическое изображение создано в приложении Microsoft Office (Word, PowerPoint, Excel), то его следует представлять по принципу «как есть» в том же формате, чтобы обеспечить возможность внесения в него изменений.

Не следует присылать:

- файлы с очень низким разрешением (например, отформатированные для показа на экране);
- рисунки, опубликованные ранее в других работах авторов (редакция оставляет за собой право проверки рисунков на плагиат через Google Images).

III.10. Подписи к рисункам и фотографиям

Подписи к рисункам должны содержать исчерпывающий комментарий к изображению, в том числе указание на использованный способ визуализации и представленную проекцию результатов инструментальных диагностических методик, все условные обозначения и аббревиатуры должны быть раскрыты. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать метод окраски препарата и увеличение окуляра и объектива. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой.

Если рисунок состоит из нескольких частей (например, а, б, в), у них должен быть **общий заголовок** и отдельные подписи для каждой части.

III.11. Оформление таблиц

Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы (если таблиц несколько), ниже дается ее название. Сокращения слов в таблицах не допускаются. Все цифры в таблицах должны соответствовать цифрам в тексте.

Таблицы можно давать в тексте, не вынося на отдельные страницы. Ссылки на таблицы даются в тексте статьи.

При заимствовании таблицы или рисунка из какого-либо источника дается ссылка на этот источник – соответствующий номер из списка литературы.

III.12. Математические формулы

Математические уравнения следует представлять как редактируемый текст, а не в виде изображений, и нумеровать по порядку. Переменные следует обозначать курсивом.

III.13. Библиографические списки

Правильное описание используемых источников в списках литературы является залогом того, что цитируемая публикация будет учтена при оценке научной деятельности ее авторов и организаций, которые они представляют.

В журналах Издательства НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева применяется ванкуверский стиль цитирования: в списке литературы ссылки нумеруются **не по алфавиту, а в порядке упоминания в тексте**, независимо от языка, на котором дана работа.

В оригинальных статьях желательно цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 60, в других материалах – до 15.

Библиографические ссылки в тексте статьи даются **цифрой в квадратных скобках**. Необходимо убедиться в том, что для всех источников, приведенных в списке литературы, имеются ссылки в тексте (и наоборот).

Помимо основополагающих работ библиография должна содержать публикации за последние 5 лет, **прежде всего статьи из журналов**, ссылки на высокоцитируемые источники, **в том числе из Scopus и Web of Science** (примерно 50% всех источников). Ссылки должны быть проверяемыми.

Каждый научный факт должен сопровождаться отдельной ссылкой на источник. Если в одном предложении упоминается несколько научных фактов, после каждого из них ставится ссылка (не в конце предложения). При множественных ссылках они даются в порядке хронологии, например [5–9].

Названия журналов в сокращенном виде должны даваться в соответствии с List of Title Word Abbreviations (перечень сокращений названий): <http://www.issn.org/services/online-services/access-to-the-ltwa>.

Ссылки на интернет-источники должны быть надежными и долговечными. Как минимум следует давать полный URL-адрес и дату, когда ссылка была доступной. Также следует указать любую иную дополнительную информацию, если таковая известна: DOI, имена авторов, даты, ссылки на источники публикации и т. д.

Не следует ссылаться на неопубликованные, ретрагированные (отозванные из печати) статьи. Недопустимо самоцитирование без крайней необходимости (в этих случаях не более 3–5 ссылок).

Не следует ссылаться на учебники, диссертации, а также авторефераты диссертаций, правильнее сослаться на статьи, опубликованные по материалам диссертационных исследований. Можно оформить ссылку на такой источник в виде подстрочного примечания.

Если цитируемым источником являются **документы** (приказы, ГОСТы, патенты, медико-санитарные правила, методические указания, положения, постановления, санитарно-эпидемиологические правила, нормативы, федеральные законы), их нужно указывать **не в списках литературы, а давать в виде подстрочных сносок в тексте**.

В библиографическом описании **книги** (см. образец) важно указать **город и год издания**. Если ссылка дается на главу из книги, сначала указываются автор(ы) и название главы, потом автор(ы) или редактор(ы) и название всей книги, а затем выходные данные.

В библиографическом описании **статьи из журнала** при авторском коллективе до 6 человек включительно упоминаются все, при больших авторских коллективах — **6 первых авторов «и др.»**, в иностранных «et al.»; если упоминаются редакторы, после фамилии в скобках ставится «ред.», в иностранных «Ed.» или «Eds.».

Список литературы следует давать в двух вариантах: один — на языке оригинала (русскоязычные источники кириллицей, англоязычные латиницей), а второй — **References** — на латинице для международных баз данных.

В блоке References для русскоязычных источников требуется следующая структура библиографической ссылки: автор(ы) (транслитерация), перевод названия книги или статьи на английский язык, название журнала (транслитерация или перевод), выходные данные (см. примеры ниже), указание на язык статьи в скобках (in Russ.) (см. образец).

Важно! Названия журналов/статей **не следует переводить самостоятельно**, необходимо **копировать** официально документированный перевод, выложенный в архиве **на сайте журнала** или в базе данных **e-LIBRARY.ru**, иначе ссылка будет недействительной!

При подготовке ссылок на статьи, опубликованные в журналах Издательства НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, рекомендуется использовать данные из титулов статей (блоки «Для цитирования» и For citation).

При ссылке на статьи, имеющие цифровой идентификатор Digital Object Identifier (DOI), необходимо его указывать. Проверить наличие DOI статьи можно по ссылке: <http://search.crossref.org>.

Примеры оформления блока «Литература»

Статья из журнала:

Бузаев И.В., Плечев В.В., Николаева И.Е. Принятие решения о виде реваскуляризации при стабильной ишемической болезни сердца в сложных клинических случаях. *Эндovasкулярная хирургия*. 2017; 4 (2): 112–24. DOI: 10.24183/2409-4080-2017-4-2-112-124

Веркина Л.М., Телесманич Н.Р., Мишин Д.В., Ботиков А.Г., Ломов Ю.М., Дерябин П.Г. и др. Конструирование полимерного препарата для серологической диагностики гепатита С. *Вопросы вирусологии*. 2012; 1: 45–8.

Aiuti A., Cattaneo F., Galimberti S., Benninghoff U., Cassani B., Callegaro L. et al. Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (5): 447–58. DOI: 10.1056/NEJMoa0805817

Ortiz H., Wibe A., Ciga M.A., Biondo S. Impact of a multidisciplinary team training programme on rectal cancer outcomes in Spain. *Colorect. Dis.* 2013; 15 (5): 544–51. DOI: 10.1111/codi.12141

Статья из электронного журнала:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am. J. Nurs.* 2002; 102 (6). <http://nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm> (дата обращения 17.10.2013).

Интернет-ресурс:

Государственный доклад «О состоянии здоровья населения Республики Коми в 2009 году». <http://www.minzdrav.rkomi.ru/left/doc/docminzdr> (дата обращения 22.03.2011).

APA Style (2011). <http://apastyle.org/apa-style-help.aspx> (дата обращения 5.02.2011).

Книга (монография, сборник):

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003.

Воробьев А.И. (ред.) Руководство по гематологии. 3-е изд. Т. 3. М.: Ньюдиамед; 2005.

Beck S., Klobes F., Scherrer C. Surviving globalization? Perspective for the German economic model. Berlin: Springer; 2005.

Michelson A.D. (Ed.) Platelets. 2nd ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2007.

Mestecky J., Lamm M.E., Strober W. (Eds.) Mucosal immunology. 3rd ed. New York: Academic Press; 2005.

Глава из книги:

Иванова А.Е. Тенденции и причины смерти населения России. В кн.: Осипов В.Г., Рыбаковский Л.Л. (ред.) Демографическое развитие России в XXI веке. М.: Экон-Информ; 2009: 110–31.

Silver R.M., Peltier M.R., Branch D.W. The immunology of pregnancy. In: Creasey R.K., Resnik R. (Eds.). Maternal-fetal medicine: Principles and practices. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004: 89–109.

Материалы научных конференций:

Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы научно-практической конференции. 8 июля 2009 г. Санкт-Петербург. СПб.; 2009.

Салов И.А., Маринушкин Д.Н. Акушерская тактика при внутриутробной гибели плода. В кн.: Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». М.; 2000: 516–9.

European meeting on hypertension. Milan, June 15–19, 2007. Milan; 2007.

Harnden P., Joffe J.K., Jones W.G. (Eds.) Germ cell tumours V: Proceedings of the 5th Germ cell tumour conference. 2001, Sept. 13–15; Leeds; UK. New York: Springer; 2001.

Статья из журнала:

Buzaev I.V., Plechev V.V., Nikolaeva I.E. Clinical decision making support for stable ischemic heart disease revascularization strategy in complex cases. *Russian Journal of Endovascular Surgery (Endovaskulyarnaya Khirurgiya)*. 2017; 4 (2): 112–24 (in Russ.). DOI: 10.24183/2409-4080-2017-4-2-112-124

Zagurenko A.G., Korotovskikh V.A., Kolesnikov A.A., Timonov A.V., Kardymon D.V. Technical and economic optimization of hydrofracturing design. *Oil Industry (Neftyanoe Khozyaystvo)*. 2008; 11: 54–7 (in Russ.).

Статья из электронного журнала:

Swaminathan V., Lepkoswka-White E., Rao B.P. Browsers or buyers in cyberspace? An investigation of electronic factors influencing electronic exchange. *JCMC*. 1999; 5 (2). Available at: <http://www.ascusc.org/jcmc/vol5/issue2/> (accessed April 28, 2011).

Интернет-ресурс:

State report “On the state of health of the Komi Republic population in 2009”. Available at: <http://www.minzdrav.rkomi.ru/left/doc/docminzdr> (accessed March 22, 2011) (in Russ.).

Книга (монография, сборник):

Medik V.A. Population morbidity: history, current status and methodology of study. Moscow: Meditsina; 2003 (in Russ.).

Vorob'ev A.I. (Ed.) Guide on hematology. 3rd ed. Vol. 3. Moscow: N'yudiamed; 2005 (in Russ.).

Глава из книги:

Ivanova A.E. Tendencies and courses of Russian population's death. In: Osipov V.G., Rybakovskiy L.L. (Eds.) *The demographic development of Russia in XXI century*. Moscow: Econ-Inform; 2009: 110–31 (in Russ.).

Материалы научных конференций:

Actual issues of hematology and transfusiology: proceedings of scientific and practical conference. July 8, 2009. Saint Petersburg; 2009 (in Russ.).

Salov I.A., Marinushkin D.N. Obstetric tactics for fetal death. In: *Proceedings of the 4th Russian Forum “Mother and Child”*. Moscow; 2000: 516–9 (in Russ.).

Автор несет ответственность за правильность библиографических данных.

Статьи направляются по адресу: 119049, Москва, Ленинский пр-т, 8, корп. 18, НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева, руководителю отдела интеллектуальной собственности Юшкевич Татьяне Игоревне (e-mail: izdinsob@yandex.ru).

При нарушении указанных правил статьи возвращаются авторам на доработку.

Плата за публикацию рукописей не взимается.