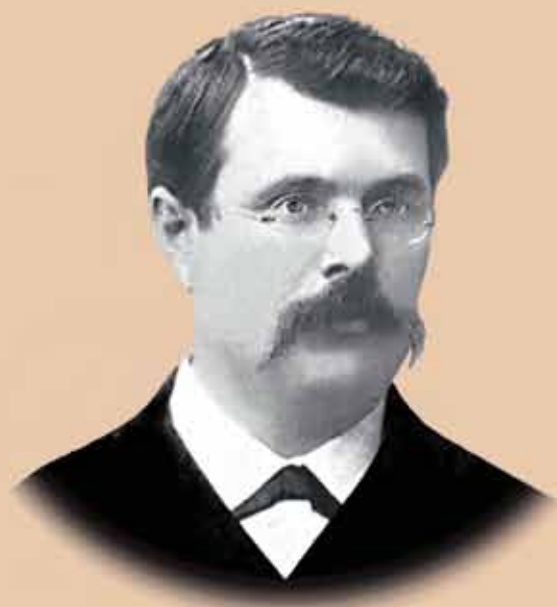


СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ



4'2017

Научно-практическое издание

ТОМ 32

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 32

4'2017

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор —

**Р. С. Карпов, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН**

Заместители главного редактора —

**С. В. Попов, д-р мед. наук,
профессор, академик РАН**

**Ю. Б. Лишманов, д-р мед. наук,
профессор, чл.-корр. РАН**

Г. В. Артамонова, д-р мед. наук, профессор (Кемерово)
С. А. Афанасьев, д-р мед. наук, профессор (Томск)
А. В. Врублевский, д-р мед. наук (Томск)
А. А. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск)
Н. П. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск)
А. П. Дергилев, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск)
А. В. Евтушенко, д-р мед. наук (Томск)
В. В. Калюжин, д-р мед. наук, профессор (Томск)
И. А. Ковалев, д-р мед. наук, профессор (Москва)
С. А. Некрылов, д-р истор. наук, профессор (Томск)
И. В. Осипова, д-р мед. наук, профессор (Барнаул)
А. Н. Репин, д-р мед. наук, профессор (Томск)
В. В. Рябов, д-р мед. наук (Томск)
А. Н. Сумин, д-р мед. наук (Кемерово)
И. А. Трубачева, д-р мед. наук (Томск)
В. В. Удуд, д-р мед. наук, профессор (Томск)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л. И. Афтанас (Новосибирск, Россия)
И. П. Артюхов (Красноярск, Россия)
Л. С. Барбараш (Кемерово, Россия)
О. Л. Барбараш (Кемерово, Россия)
В. В. Гафаров (Новосибирск, Россия)
И. Жанг ((Shi Jiazhuang City, Китай)
А. М. Караськов (Новосибирск, Россия)
Ю. Г. Кжышковска (Гейдельберг, Германия)
Франтишек Колар (Прага, Чешская Республика)
С. И. Колесников (Иркутск, Россия)
В. А. Кузнецов (Тюмень, Россия)
Нэвин Нанда (Бирмингем, США)
Фаусто Пинто (Лиссабон, Португалия)
В. П. Пузырев (Томск, Россия)
В. А. Труфакин (Новосибирск, Россия)
С. Ф. Фоминых (Томск, Россия)
Е. Л. Чойнзонов (Томск, Россия)
Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)
Ян Янушек (Прага, Чешская Республика)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

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

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

Дата выхода в свет 30.01.2018 г.

Цена — свободная.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ
Тел./факс (3822) 55-84-10, e-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Электронная версия и архив журнала доступны по адресу:
<http://cardiotomsk.elpub.ru>

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

VOL. 32

4'2017

FOUNDER AND PUBLISHER:

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

EDITORIAL STAFF

Editor-in-Chief –

**R. S. Karpov, MD, PhD, Professor,
Member of the Russian Academy of Sciences**

Deputy Editors-in-Chief –

**S. V. Popov, MD, PhD, Professor,
Member of the Russian Academy of Sciences**

**Yu. B. Lishmanov, MD, PhD, Professor, Corresponding
Member of the Russian Academy of Sciences**

G. V. Artamonova, MD, PhD, Prof. (Kemerovo)
S. A. Afanasiev, MD, PhD, Prof. (Tomsk)
A. V. Vrublevsky, MD, PhD (Tomsk)
A. A. Garganeyeva, MD, PhD, Prof. (Tomsk)
N. P. Garganeyeva, MD, PhD, Prof. (Tomsk)
A. P. Dergilev, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk)
A. V. Evtushenko, MD, PhD (Tomsk)
V. V. Kalyuzhin, MD, PhD, Prof. (Tomsk)
I. A. Kovalev, MD, PhD, Prof. (Moscow)
S. A. Nekrylov, PhD, Prof. (Tomsk)
I. V. Osipova, MD, PhD, Prof. (Barnaul)
A. N. Repin, MD, PhD, Prof. (Tomsk)
V. V. Ryabov, MD, PhD (Tomsk)
A. N. Sumin, MD, PhD (Kemerovo)
I. A. Trubacheva, MD, PhD (Tomsk)
V. V. Udut, MD, PhD, Prof. (Tomsk)

EDITORIAL COUNCIL

L. I. Aftanas (Novosibirsk, Russia)
I. P. Artyukhov (Krasnoyarsk, Russia)
L. S. Barbarash (Kemerovo, Russia)
O. L. Barbarash (Kemerovo, Russia)
V. V. Gafarov (Novosibirsk, Russia)
Yi Zhang (Shi Jiazhuang City, China)
A. M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)
Yu. G. Kzhyshkowska (Heidelberg, Germany)
Frantisek Kolar (Prague, Czech Republic)
S. I. Kolesnikov (Irkutsk, Russia)
V. A. Kuznetsov (Tyumen, Russia)
Navin C. Nanda (Birmingham, USA)
Fausto J. Pinto (Lisbon, Portugal)
V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia)
V. A. Trufakin (Novosibirsk, Russia)
S. F. Fominykh (Tomsk, Russia)
E. L. Choinzonov (Tomsk, Russia)
E. V. Shlyakhto (St.-Petersburg, Russia)
Jan Janousek (Prague, Czech Republic)

The Journal is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (ROSKOMNADZOR). PI №FS77-42013, September, 17, 2010.

The Journal is included in the list of periodicals which are recommended by Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (edition of 2015) for publication of investigations' results.

Date of issue 30.01.2018.

Free price.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., Cardiology Research Institute, Tomsk NRMС

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

Electronic version and archive of the Journal are available at:

<http://cardiotomsk.elpub.ru>

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От главного редактора 6 Editorial

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ REVIEWS AND LECTURES

- А. В. Крылатов, В. Ю. Серебров, О. Е. Ваизова, Е. Ю. Дьякова** 7 **A. V. Krylatov, V. Yu. Serebrov, O. E. Vaizova, E. Yu. Dyakova**
Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть II) Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part II)

- А. Г. Еремеев** 11 **A. G. Eremeev**
Желудочковая экстрасистолия: электрофизиологические механизмы, причины, клиническое значение Ventricular Extrasystole: Electrophysiological Mechanisms, Causes, Clinical Relevance

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL INVESTIGATIONS

- С. Ю. Усенков, Р. Е. Баталов, Е. В. Борисова, М. С. Хлынин, Е. А. Арчаков, С. В. Попов** 17 **S. Yu. Usenkov, R. E. Batalov, E. V. Borisova, M. S. Khlynin, E. A. Archakov, S. V. Popov**
Использование лабораторных показателей свертывающей системы крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих дабигатрана этексилат, для оценки возможного кровотечения при радиочастотной абляции The Use of Blood Coagulation Laboratory Parameters for Assessment of Bleeding Risk during Radiofrequency Ablation Procedure in Atrial Fibrillation Patients Receiving Dabigatran Etexilate
- Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная** 23 **N. T. Vatutin, E. V. Sklyannaya**
Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии Endothelial Dysfunction as a Risk Factor of Arterial Hypertension Progression
- А. П. Васильев, Н. Н. Стрельцова, Т. Ю. Горбунова, М. М. Каюмова** 28 **A. P. Vasiliev, N. N. Streltsova, T. Yu. Gorbunova, M. M. Kayumova**
Состояние микроциркуляции кожи при различной степени артериальной недостаточности у больных перемежающейся хромотой Skin Microcirculation State in Different Degrees of Arterial Insufficiency in Patients with Intermittent Claudication

Д. А. Рзаев, М. Е. Амелин, Г. И. Мойсак
Высокопольная магнитно-резонансная томография
в визуализации вазоневрального конфликта
при тригеминальной невралгии
(на томографах 1,5 и 3 Тесла)

D. A. Rzaev, M. E. Amelin, G. I. Moisak
High-Field Magnetic Resonance Imaging in Trigeminal
Neuralgia Caused by Neurovascular Conflict
(on Tomographs 1.5 Tl and 3 Tl Units)

Н. А. Кароли, О. Т. Зарманбетова, А. П. Ребров
Суточная артериальная ригидность у больных
бронхиальной астмой, хронической обструктивной
болезнью легких и синдромом перекреста «астма–
хроническая обструктивная болезнь легких»

N. A. Karoli, O. T. Zarmanbetova, A. P. Rebrov
Daily Arterial Stiffness in Patients with Bronchial Asthma,
Chronic Obstructive Pulmonary Disease and «Asthma–
Chronic Obstructive Pulmonary Disease» Overlap
Syndrome

С. М. Ерихова, Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева
Клинико-функциональные особенности хронической
обструктивной болезни легких в условиях воздействия
промышленных аэрозолей

S. M. Erikhova, L. A. Shpagina, L. A. Panacheva
Clinical and Functional Characteristics of Chronic
Obstructive Pulmonary Disease in Conditions of Exposure
to Industrial Aerosols

**К. И. Чуйкова, Т. А. Ковалева, С. В. Спивак,
В. Л. Якимов, Ю. В. Минакова, Е. И. Петрова**
Клинико-биохимические проявления у беременных
женщин с хроническими вирусными гепатитами В
и С в III триместре и их взаимосвязь с активностью
инфекционного процесса

**K. I. Chuikova, T. A. Kovaleva, S. V. Spivak,
V. L. Yakimov, Yu. V. Minakova, E. I. Petrova**
Clinical and Biochemical Manifestations
in Pregnant Women with Chronic Viral Hepatitis B and C
in the Third Trimester and Their Relationship
with the Activity of Infectious Process

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

HELP TO PHYSICIAN

**Е. Н. Семухина, М. В. Семухин, Л. И. Гапон,
И. П. Зырянов**
Случай развития кардиогенного шока
после внутриаrтериального введения папаверина
при измерении фракционного резерва кровотока
в передней нисходящей артерии

**E. N. Semukhina, M. V. Semukhin, L. I. Gapon,
I. P. Zyryanov**
Case of Development of Cardiogenic Shock after Intra-
Arterial Injection of Papaverine during Measuring
of Fractional Flow Reserve in Left Anterior Descending
Artery

**Е. В. Кручинкина, Т. Р. Рябова, Ю. В. Роговская,
В. В. Рябов**
Воспалительная кардиомиопатия у больного острой
декомпенсацией сердечной недостаточности

**E. V. Kruchinkina, T. R. Ryabova, Yu. V. Rogovskaya,
V. V. Ryabov**
Inflammatory Cardiomyopathy in Patient with Acute
Decomposition of Heart Failure

И. Л. Буховец, А. С. Максимова, С. Л. Михеев,

Б. Н. Козлов, В. Ю. Усов

Опыт применения эхоконтрастного препарата
в диагностике аневризмы с тромбозом левого желудочка

I. L. Bukhovets, A. S. Maksimova, S. L. Mikheev,

B. N. Kozlov, V. Yu. Usov

Ultrasound Contrast Imaging in Diagnosis of Left Ventricle
Aneurysm with Thrombosis

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

С. А. Некрылов

Роль профессора К. Н. Виноградова в организации
кафедры патологической анатомии
Императорского Томского университета

S. A. Nekrylov

The Contribution to Professor K. N. Vinogradov
in the Organization of the Chair of Pathological Anatomy
of the Imperial Tomsk University

ЮБИЛЕИ

Воевода Михаил Иванович 78
(к 60-летию со дня рождения)

ANNIVERSARY

Voevoda Mikhail I.: the 60th Anniversary

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

80 INFORMATION FOR AUTHORS



ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые читатели!

Представляю вашему вниманию 4-й номер журнала «Сибирский медицинский журнал». Как всегда на его страницах представлены публикации наших авторов по актуальным проблемам современной теоретической и практической кардиологии и смежным отраслям медицины. Этот выпуск журнала завершает издательский 2017 год. Пользуясь случаем, благодарю всех за поддержку и за то, что вы были с нами в качестве авторов и читателей весь этот год. Желаю полезного и приятного прочтения научных публикаций, представленных в этом номере. Буду рад, если они послужат совершенствованию вашей работы на местах, дадут импульс к творческому поиску и внедрению инноваций и в целом будут способствовать улучшению качества медицинской помощи и здоровья наших сограждан.

В уходящем году мы продолжили активную работу по совершенствованию нашего издания, стремясь сделать его более конкурентоспособным, интересным и соответствующим новым требованиям. Произошли определенные изменения в составах редакционной коллегии и редакционного совета журнала. С 3-го номера каждой научной статье присваивается DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор статьи в системе CrossRef). У журнала появился новый сайт, теперь он расположен по адресу <http://cardiotomsk.elpub.ru>. Заработала электронная редакция на указанном сайте,

через которую авторам следует подавать свои статьи для рассмотрения и публикации. Серьезно изменены «Сведения для авторов», их актуальная версия размещена в конце этого номера. В частности, увеличился объем англоязычного фрагмента статьи; библиографические ссылки предоставляются на двух языках (Литература/References), если оригинал источника литературы не является англоязычным; формируется структурированное резюме статьи; в обязательном порядке указывается отсутствие/наличие конфликта интересов и его суть и ряд других моментов.

Все вышеизложенные изменения продиктованы жизненной необходимостью. Буду благодарен вам за обратную связь, замечания, суждения и конструктивные предложения, направленные на улучшение нашего издания.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. S. Kapov'.

С уважением,

главный редактор,
научный руководитель

Научно-исследовательского института кардиологии,
Томский национальный исследовательский
медицинский центр Российской академии наук,
академик РАН
Р. С. Капов

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ / REVIEWS AND LECTURES

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-7-10
УДК 616.12-008.318+616.839+663.99

КАННАБИНОИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА (ЧАСТЬ II)

А. В. Крылатов^{1*}, В. Ю. Серебров^{2,3}, О. Е. Ваизова³, Е. Ю. Дьякова⁴

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

² Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

⁴ Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

Экспериментальные исследования показали, что каннабиноиды вызывают гипотензию и брадикардию, которые являются следствием стимуляции каннабиноидных CB1-рецепторов. Каннабиноид-индуцированная брадикардия является результатом симпатолитического и ваготонического действия каннабиноидов.

Ключевые слова: каннабиноиды, сердце, вегетативная нервная система

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Крылатов А. В., Серебров В. Ю., Ваизова О. Е., Дьякова Е. Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть II). Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 7–10. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-7-10

CANNABINOIDERGIC REGULATION OF FUNCTIONAL STATE OF HEART (PART II)

A. V. Krylatov^{1*}, V. Yu. Serebrov^{2,3}, O. E. Vaizova³, E. Yu. Dyakova⁴

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

² National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

⁴ National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

Experimental studies showed that cannabinoids evoke hypotension and bradycardia, which are the result of the stimulation of the cannabinoid CB1 receptor. Cannabinoid-induced bradycardia is the result of sympatholytic and vagotonic action of cannabinoids.

Keywords: cannabinoids, heart, autonomic nervous system, signaling

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Krylatov A. V., Serebrov V. Yu., Vaizova O. E., Dyakova E. Yu. Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part II). Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 7–10. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-7-10

Анализ литературных данных свидетельствует о том, что Δ^9 -тетрагидроканнабинол (Δ^9 -ТТК) вызывает тахикардию у человека и у ненаркотизированных собак [1–4]. У наркотизированных собак Δ^9 -ТТК способствует появлению брадикардии [5]. У наркотизированных и бодрствующих крыс и кроликов этот каннабиноид способствовал снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) [6–8]. Эксперименты in vivo показывают, что Δ^9 -ТТК оказывает отрицательный инотропный эффект [9]. Гипотензия и брадикардия являются следствием стимуляции CB1-

рецепторов [10, 11]. Эндогенные каннабиноиды не участвуют в регуляции ЧСС и артериального давления (АД) у интактных животных [12]. Каннабиноид-индуцированная гипотензия может быть результатом прямого действия агонистов CB-рецепторов на сосуды [13–15].

Роль вегетативной нервной системы в кардиоваскулярных эффектах каннабиноидов

В экспериментах на наркотизированных кошках было показано, что Δ^9 -ТТК при внутривенном введении

вызывает гипотензию и брадикардию, которые сохраняются у ваготомированных животных [16]. Перерезка шейного отдела спинного мозга и денервация сердца устраняют Δ^9 -ТГК-индуцированную брадикардию при сохранении гипотензивного эффекта. Введение Δ^9 -ТГК в боковой желудочек мозга вызывает снижение ЧСС, но оно наступает только через 30 мин после интрацеребровентрикулярного введения каннабиноида. Достоверного снижения АД после интрацеребровентрикулярного введения Δ^9 -ТГК авторы не обнаружили. Эксперименты с исследованием нейротрансмиссии в верхнем шейном и звездчатом ганглии показали, что Δ^9 -ТГК не влияет на увеличение ЧСС, вызванное стимуляцией преганглионарных и постганглионарных волокон. Δ^9 -ТГК не влияет на гипертензивный эффект норадреналина. Δ^9 -ТГК снижал спонтанную биоэлектрическую активность нижнего сердечного нерва [16]. Авторы полагают, что снижение ЧСС и АД, вызванное Δ^9 -ТГК, у кошек связано с ослаблением активности симпатического звена вегетативной нервной системы. Брадикардия связана с активацией центральных СВ-рецепторов. Локализация СВ-рецепторов, обеспечивающих гипотензивный эффект, осталась неясной. Парасимпатическая вегетативная нервная система не играет существенной роли в реализации кардиоваскулярных эффектов каннабиноидов у кошек [16]. У собак ваготомия ослабляла, но не устраняла Δ^9 -ТГК-индуцированную брадикардию [17]. Внутривенное введение Δ^9 -ТГК вызывало увеличение сопротивления легочных сосудов, которое не отмечалось после двусторонней ваготомии или введения ганглиоблокатора гексаметония [18]. Авторы пришли к заключению, что указанный эффект Δ^9 -ТГК является рефлексогенным и зависит от активации афферентных волокон n. vagus. Внутривенное введение агониста СВ1- и СВ2-рецепторов HU-210 вызывает у крыс гипотензию и брадикардию [19]. Гипотензия сохранялась в течение 2 ч, а брадикардия — в течение 8 ч. Предварительная ваготомия или введение 6-гидроксидопамина, который истощает депо эндогенных катехоламинов, не влияли на HU-210-индуцированную гипотензию. Ваготомия устраняла брадикардию, но этот эффект отмечался только через 60 мин после инъекции HU-210; 6-гидроксидопамин усиливал брадикардию, вызванную инъекцией HU-210. Каннабиноид блокировал рефлексорную брадикардию, вызванную инъекцией норадреналина [19]. Эти факты говорят о том, что HU-210-индуцированная гипотензия частично зависит от усиления тонуса n. vagus. Кроме того, результаты исследования свидетельствуют о том, что HU-210 подавляет барорефлекс. Последний эффект, по-видимому, связан с активацией периферических СВ1-рецепторов, поскольку микроинъекция анандамида в n. tractus solitarius усиливает барорефлекс [20].

Следовательно, каннабиноид-индуцированная брадикардия является результатом симпатолитического и ваготонического действия каннабиноидов.

В экспериментах на трабекулах, изолированных из ушка предсердия человека, которое предварительно инкубировали с [3 H]-норадреналином, было показано, что

каннабиноиды CP55940, HU-210 и анандамид ингибируют освобождение норадреналина, вызванное электростимуляцией трабекул [21]. Эффект не проявлялся в условиях блокады СВ1-рецепторов препаратами SR141716A и LY320135. Авторы полагают, что каннабиноиды ингибируют освобождение норадреналина, действуя на пресинаптические СВ1-рецепторы, расположенные на симпатических терминалях [21]. В экспериментах на изолированном перфузируемом сердце было показано, что анандамид и HU-210 ингибируют выброс норадреналина, вызванный электрической стимуляцией восходящей аорты [22]. Селективный антагонист СВ1-рецепторов AM251 устранял этот эффект названных каннабиноидов. 2-Арахидоноилглицерол в присутствии индометацина (ингибитор синтеза простагландинов), напротив, усиливал освобождение норадреналина. Препарат AM251 устранял этот эффект. Представленные данные указывают на то, что каннабиноиды, действуя на СВ1-рецепторы, могут как ингибировать, так и стимулировать освобождение норадреналина из симпатических нервов, иннервирующих сердце. Причину этого противоречия авторы исследования не объясняют. В экспериментах на изолированном предсердии морской свинки, предварительно «нагруженном» [3 H]-норадреналином, было показано, что WIN55212-2 ингибирует освобождение норадреналина, вызванное электростимуляцией предсердия [23]. Антагонист СВ1-рецепторов римонабант устранял этот эффект WIN55212-2.

Представленные данные свидетельствуют о том, что активация пресинаптических СВ1-рецепторов, расположенных на симпатических терминалях, иннервирующих сердце, ведет к ингибированию освобождения из них норадреналина.

К сходным выводам пришли участники исследования, которое проводилось на спинальных кроликах с электростимуляцией симпатических нервов, иннервирующих сердце [24]. Каннабиноиды WIN55212-2 и CP55940 при внутривенном введении ингибировали повышение ЧСС. Этот эффект каннабиноидов не проявлялся в условиях блокады СВ1-рецепторов антагонистом SR141716A. Однако WIN55212-2 не влиял на тахикардию, вызванную инъекцией агониста β -адренорецепторов изопротеренола. В следующей серии экспериментов осуществляли электрическую стимуляцию преганглионарных волокон n. vagus. Каннабиноиды WIN55212-2 и CP55940 дозозависимо ингибировали вагусную брадикардию. Антагонист СВ1-рецепторов SR141716A устранял этот эффект каннабиноидов. По мнению авторов работы [24], каннабиноиды, действуя на СВ1-рецепторы, ингибируют симпатическое и парасимпатическое влияние на сердце. Антиадренергический эффект каннабиноидов связан с активацией пресинаптических СВ1-рецепторов. По мнению авторов исследования, ваготоническое действие каннабиноидов может быть результатом влияния этих препаратов на пре- и постганглионарные нейроны. Сходные данные были получены в экспериментах на спинальных крысах [25]. Электрическая стимуляция преганглионарных сим-

патических нервов, инъекция никотина или изопротеренола на фоне введения атропина вызывали тахикардию. Тахикардия, вызванная стимуляцией симпатических нервов, устранялась введением каннабиноидов WIN55212-2 и CP55940. Каннабиноиды уменьшали никотин-индуцированную тахикардию, но не влияли на изопротеренол-стимулируемую тахикардию. Антагонист CB1-рецепторов SR141716A устранял указанные эффекты каннабиноидов. Электростимуляция вагуса на фоне введения пропранолола или инъекция агониста М-холинорецепторов метахолина вызывали снижение ЧСС. Каннабиноиды не влияли на вагусную брадикардию [25]. Настоящие данные указывают на то, что постганглионарные симпатические нервы, иннервирующие сердце, содержат пресинаптические рецепторы, активация которых ингибирует нейрогенную тахикардию. Парасимпатические нервы, иннервирующие сердце, по мнению авторов [25], не содержат каннабиноидных рецепторов. Установлено, что брадикардия, вызванная введением анандамида ненаркотизированным крысам, чувствительна к атропину, что говорит об участии п. vagus в ее реализации [26].

Известно, что эндогенные каннабиноиды и большинство синтетических СВ-агонистов являются гидрофобными соединениями, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер. Следовательно, сердечно-сосудистые эффекты каннабиноидов могут быть следствием активации СВ-рецепторов в вегетативных центрах головного мозга. Собакам имплантировали катетер в cisterna magna [27]. Ненаркотизированным животным вводили интрацистернально каннабиноиды WIN55212-2 и CP55940. Оба каннабиноида дозозависимо увеличивали активность симпатического нерва, иннервирующего почки, повышали уровень норадреналина в плазме крови и снижали ЧСС. Внутривенное введение антагониста CB1-рецепторов SR141716A устраняло эти эффекты [27]. Эти факты говорят о том, что стимуляция центральных СВ1-рецепторов в ядрах ствола мозга приводит к активации симпатoadреналовой системы. К сожалению, авторы не выяснили роль вегетативной нервной системы в каннабиноид-индуцированной брадикардии.

Заключение

Таким образом, каннабиноид-индуцированная брадикардия является результатом симпатолитического и ваготонического действия каннабиноидов. Симпатолитическое действие каннабиноидов является следствием активации пресинаптических СВ1-рецепторов, локализованных на терминалах симпатических нервов, иннервирующих сердце. Стимуляция центральных СВ1-рецепторов в ядрах ствола мозга, напротив, приводит к активации симпатoadреналовой системы. В литературе отсутствуют данные о наличии СВ1-рецепторов на эфферентных терминалах п. vagus в сердце. Локализация СВ-рецепторов, обеспечивающих ваготонический эффект каннабиноидов, остается неясной.

Статья подготовлена при поддержке РФФИ, грант 16-04-00192.

Литература / References

1. Dewey W.L., Jenkins J., O'Rourke T., Harris L.S. The effect of chronic administration of trans- Δ^9 -tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs / *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie*. 1972; 198(1): 118–131.
2. Domino E.F. Neuropsychologic studies of marihuana. Some synthetic and natural THC derivatives in animals and man / *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1971; (191): 166–191.
3. Hollister L.E., Richards R.K., Gillespie H.K. Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexl in man / *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1968; 9(6): 783–791.
4. Malit L.A., Johnstone R.E., Bourke D.I., Kulp R.A., Klein V., Smith T.C. Intravenous Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Effects on ventilatory control and cardiovascular dynamics / *Anesthesiology*. 1975; 42(6): 666–673.
5. Caveno I., Ertel R., Buckley J.P., Jandhyala B.S. Effects of (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol on regional blood flow in anesthetized dogs / *European Journal of Pharmacology*. 1972; 20(3): 373–376.
6. Adams M.D., Chait L.D., Earnhardt J.T. Tolerance to the cardiovascular effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the rat British / *Journal of Pharmacology*. 1976; 56(1): 43–48.
7. Kaymakcalan S., Sivil S. Lack of tolerance to the bradycardic effect of Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol in rats / *Pharmacology*. 1974; 12(4–5): 290–295.
8. Stark P., Dews P.B. Cannabinoids. II. Cardiovascular effects / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1980; 214(1): 131–138.
9. Caveno I., Lokhandwala M.F., Buckley J.P., Jandhyala B.S. The effect of (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol on myocardial contractility and venous return in anesthetized dogs / *European Journal of Pharmacology*. 1974; 29(1): 74–82.
10. Lake K.D., Compton D.R., Varga K., Martin B.R., Kunos G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats is mediated by CB1-like cannabinoid receptors / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997; 281(3): 1030–1037.
11. Vivan J.A., Kishioka S., Butelman E.R., Broadbear J., Lee K.O., Woods J.H. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: antagonist effects of SR 141716A / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1998; 286(2): 697–703.
12. Krylatov A.V., Maslov L.N., Ermakov S.Yu., Lasukova O.V., Barzakh E.I., Crawford D., Pertwee R.G. Significance of cardiac cannabinoid receptors in regulation of cardiac rhythm, myocardial contractility, and electrophysiologic process in heart / *Biology Bulletin*. 2007; 34(1): 28–35. DOI: 10.1134/S1062359007010049.
13. AlSuleimani Y.M., Hiley C.R. The GPR55 agonist lysophosphatidylinositol relaxes rat mesenteric resistance artery and induces Ca^{2+} release in rat mesenteric artery endothelial cells / *British Journal of Pharmacology*. 2015; 172(12): 3043–3057. DOI: 10.1111/bph.13107.
14. Stanley C.P., Hind W.H., Tufarelli C., O'Sullivan S.E. Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation / *Cardiovascular Research*. 2015; 107(4): 568–578. DOI: 10.1093/cvr/cvv179.
15. Stanley C., O'Sullivan S.E. Vascular targets for cannabinoids: animal and human studies / *British Journal of Pharmacology*. 2014; 171(6): 1361–178. DOI: 10.1111/bph.12560.
16. Vollmer R.R., Caveno I., Ertel R.J., Solomon T.A., Buckley J.P. Role of central autonomic nervous system in the hypotension and bradycardia induced by (-)- Δ^9 -trans-tetrahydrocannabinol / *Journal of Pharmacology and Pharmacology*. 1974; 26(3): 186–192.
17. Bright T.P., Farber M.O., Brown D.J., Forney R.B. Cardiopulmonary toxicity of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in the anesthetized dog / *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1975; 31(1): 100–106.
18. Jandhyala B.S., Hamed A.T. Pulmonary and systemic hemodynamic effects of delta9-tetrahydrocannabinol in conscious and

- morphine-chloralose-anesthetized dogs: anesthetic influence on drug action / *European Journal of Pharmacology*. 1978; 53(1): 63–68.
19. Vidrio H., Sanchez-Salvatori M.A., Medina M. Cardiovascular effects of (-)-11-OH- Δ^8 -tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats / *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1996; 28(2): 332–336. DOI: 10.1097/00005344-199608000-00022.
 20. Seagard J.L., Dean C., Patel S., Rademacher D.J., Hopp F.A., Schmeling W.T., Hillard C.J. AEA content and interaction of endocannabinoid/GABA modulatory effects in the NTS on baroreflex-evoked sympathoinhibition / *American Journal of Physiology Heart Circulation Physiology*. 2004; 286(3): 992–1000. DOI: 10.1152/ajpheart.00870.2003.
 21. Molderings G.J., Likungu J., Gothert M. Presynaptic cannabinoid and imidazoline receptors in the human heart and their potential relationship / *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1999; 360(2): 157–164. DOI: 10.1007/s002109900043.
 22. Kurihara J., Nishigaki M., Suzuki S., Okubo Y., Takata Y., Nakane S., Sugiura T., Waku K., Kato H. 2-Arachidonoylglycerol and anandamide oppositely modulate norepinephrine release from the rat heart sympathetic nerves / *Japanese Journal of Pharmacology*. 2001; 87(1): 93–96. DOI: 10.1254/jjp.87.93.
 23. Kurz C.M., Gottschalk C., Schlicker E., Kathmann M. Identification of a presynaptic cannabinoid CB1 receptor in the guinea-pig atrium and sequencing of the guinea-pig CB1 receptor / *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008; 59(1): 3–15.
 24. Szabo B., Nordheim U., Niederhoffer N. Effects of cannabinoids on sympathetic and parasympathetic neuroeffector transmission in the rabbit heart / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001; 297(2): 819–826.
 25. Malinowska B., Piszcz J., Koneczny B., Hryniewicz A., Schlicker E. Modulation of the cardiac autonomic transmission of pithed rats by presynaptic opioid OP4 and cannabinoid CB1 receptors / *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2001; 364(3): 233–241. DOI: 10.1007/s002100100450.
 26. Gardiner S.M., March J.E., Kemp P.A., Bennett T. Complex regional haemodynamic effects of anandamide in conscious rats / *British Journal of Pharmacology*. 2002; 135(8): 1889–1896. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704649.
 27. Niederhoffer N., Szabo B. Cannabinoids cause central sympatho-excitation and bradycardia in rabbits / *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2000; 294(2): 707–713.

Поступила 18.01.2017

Received January 18.2017

Сведения об авторах

Крылатов Андрей Владимирович*, канд. мед. наук, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

Серебров Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры биотехнологии и органической химии Института высоких технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета.
Адреса: 634050, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2; 634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 36.
E-mail: serebrov@ssmu.ru.

Ваизова Ольга Евгеньевна, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

E-mail: vaizova@mail.ru.

Дьякова Елена Юрьевна, д-р мед. наук, профессор кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры Национального исследовательского Томского государственного университета.

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

E-mail: adyakova@yandex.ru.

Information about the authors

Krylatov Andrey V.*, Cand. Sci. (Med.), Laboratory Assistant Researcher, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences.

Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation.

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

Serebrov Vladimir Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University; Professor of the Department of Biotechnology and Organic Chemistry, Institute of High Technologies, National Research Tomsk Polytechnic University.

Addresses: 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050; 30, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: serebrov@ssmu.ru.

Vaizova Olga E., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Siberian State Medical University.

Address: 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: vaizova@mail.ru.

Dyakova Elena Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Sport and Health Tourism, Sports Physiology and Medicine, Faculty of Physical Education, National Research Tomsk State University.

Address: 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: adyakova@yandex.ru.

ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ: ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, ПРИЧИНЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ**А. Г. Еремеев**

Краевая клиническая больница № 2, Хабаровск, Российская Федерация

В настоящем обзоре приведены современные представления об электрофизиологических механизмах, причинах и клиническом значении желудочковой экстрасистолы. Представлены теории патогенеза желудочковой экстрасистолы при синдроме дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: экстрасистолия, причины, механизмы, клиническое значение

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Еремеев А. Г. Желудочковая экстрасистолия: электрофизиологические механизмы, причины, клиническое значение. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 11–16. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-11-16

VENTRICULAR EXTRASYSTOLE: ELECTROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS, CAUSES, CLINICAL RELEVANCE**A. G. Eremeev**

Regional Clinical Hospital No. 2, Khabarovsk, Russian Federation

This article presents modern perceptions concerning electrophysiological mechanisms, causes and clinical relevance of ventricular extrasystole. Modern theories of ventricular extrasystole pathogenesis in joint hypermobility syndrome are shown.

Keywords: extrasystoles, causes, mechanisms, clinical relevance

Conflict of interest: the author do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: the author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Eremeev A. G. Ventricular Extrasystole: Electrophysiological Mechanisms, Causes, Clinical Relevance. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 11–16. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-11-16

Введение

У здоровых людей при суточном мониторингировании электрокардиограммы (ЭКГ) выявление желудочковой экстрасистолы (ЖЭ) достигает 50–70% [1]. Особенности электрофизиологии и архитектоники миокарда являются основной предпосылкой для ее высокой распространенности. В норме деполяризующие и реполяризующие миокардиальные токи хронологически упорядочены, что обеспечивается синхронизированной трансформацией мембранного потенциала кардиомиоцитов. Патологическое воздействие на миокард может приводить к тому, что какая-то группа клеток становится неспособной проводить электрический ток (гипополяризация), или проводит его медленно (гиперполяризация), или, наоборот, приобретает свойство генерировать ток (спонтанная диастолическая деполяризация) — так появляются условия для возникновения электрического тока, «не синхронизированного» с остальным миокардом [2–4]. Особенности архитектоники миокардиального синцития заключаются в его анизотропических свойствах, которые представляются проаритмогенными по сути [5, 6].

Количественная норма желудочковой экстрасистолы

В связи с частой выявляемостью ЖЭ у здоровых субъектов открытым остается вопрос о ее количествен-

ной суточной норме. Одни авторы допустимым считают до 400 ЖЭ в сутки, другие — до 700 [7, 8]. Однако количественная норма ЖЭ скорее зависит от ЭКГ-типа экстравозбуждений и клинического течения аритмического синдрома. Вероятно, указанную выше суточную норму ЖЭ можно распространить на средне- и позднEDIастолическую эктопию. Ранняя ЖЭ (типа «R на T») в целом не характерна для здорового сердца, поскольку может косвенно отражать наличие участков дисперсии рефрактерности в миокарде [3]. При анализе суточной нормы ЖЭ обязательно учитывается ее качественное течение: запускает ли она пароксизмы желудочковой тахикардии? Если запускает, то даже редкая единичная ЖЭ будет считаться патологией вне зависимости от ее ЭКГ-типа. Кроме того, следует помнить, что всегда встречается небольшой процент больных, которые субъективно очень плохо переносят ЖЭ, включая спорадическую. Таким образом, понятие количественной суточной нормы экстрасистолы достаточно условно.

Электрофизиологические механизмы желудочковой экстрасистолы

Известны следующие электрофизиологические механизмы ЖЭ: re-entry, ранняя постдеполяризация (РПД), поздняя постдеполяризация (ППД), аномальный автоматизм (АА) [2–4]. Re-entry — феномен, при котором происходит возвращение импульса к месту своего первоначального прохождения и его повторное движение. Од-

ним из базовых положений концепции re-entry является существование односторонней блокады проведения. Основная причина нарушения проведения — снижение потенциала покоя (спонтанного диастолического потенциала) до уровня -50 мВ, что влечет за собой инактивацию значительного количества Na-каналов и невозможность «быстрого натриевого ответа». Различают macro-re-entry и micro-re-entry. Существование macro-re-entry всегда сопряжено с наличием «окна возбудимости», при котором длина петли превышает длину волны. ЖЭ, возникающая в отдаленном постинфарктном периоде, является классическим примером эктопии по механизму macro-re-entry, когда перирубцовая ткань служит фиксированным препятствием, вокруг которого создаются идеальные условия для периодической циркуляции импульса [3, 9, 10]. При постинфарктной ЖЭ отмечается следующая ЭКГ-тенденция: низкая вариабельность («ригидность») предэкстрасистолического интервала (ПИ), слабая связь между количеством экстрасистол и частотой основного ритма [11].

Micro-re-entry является самым распространенным механизмом ЖЭ как функционального, так и органического происхождения [2]. Принципиальное отличие от вышеописанного фиксированного re-entry заключается в отсутствии анатомического препятствия и очень коротком (либо отсутствующем) «окне возбудимости». Имеется несколько моделей micro-re-entry, существование которых доказано *in vivo* [5, 6, 12–14]:

- классическое re-entry с коротким возбудимым промежутком. Вместо анатомического образования циркуляция импульса происходит вокруг микроскопических участков миокардиального интерстиция, склероза или в концевых отделах волокон Пуркине;
- модель ведущего круга (цикла). Здесь импульс совершает не только круговое, но и центростремительное движение в разных направлениях. Размеры ведущей замкнутой цепи вариабельны; длина замкнутой цепи равна длине волны возбуждения. Увеличение рефрактерного периода заставляет импульс искать замкнутый путь большего размера. Если замкнутый путь большего размера недоступен, круговое движение импульса сразу же прекращается. Re-entry ведущего цикла возникает стихийно, оно неустойчиво: склонно спонтанно купироваться или переходить в тахикардию. ЖЭ, возникающую по данному механизму, можно наблюдать, например, в остром периоде инфаркта миокарда;
- модель продольной диссоциации. Предпосылкой феномена продольной диссоциации являются анизотропические свойства миокарда, когда в сердечных волокнах импульс движется в продольном направлении быстрее, чем в поперечном. При патологии электрический импульс может перестать проводиться в поперечном направлении, однако сохраняется его замедленное проведение в продольном.

Под РПД понимают преждевременную осцилляцию, возникающую в фазу относительной сердечной рефрак-

терности, т.е. в момент, когда потенциал действия (ПД) еще не завершен и находится в пределах от -30 до -70 мВ [2, 3]. Основным условием для появления ранней триггерной активности является наличие в миокарде участков дисперсии рефрактерности — разной величины трансмембранного потенциала между смежными участками в период реполяризации. Клинически это может проявиться ранним экстрасистолическим сокращением. В здоровом миокарде нет условий для РПД. К предрасполагающим факторам их появления относятся: выраженная брадикардия, гипокалиемия, гипомagneмия, ишемия [15]. РПД встречаются у больных в остром периоде инфаркта миокарда, при тяжелом органическом поражении миокарда, каналопатиях. ЖЭ по механизму РПД потенциально опасна, так как, возникшая в уязвимый период сердечного цикла, она способна запустить полиморфную желудочковую тахикардию (ЖТ) или фибрилляцию желудочков. На ЭКГ РПД проявляется ЖЭ типа «R на T» [16]. Впрочем, указанный ЭКГ-критерий РПД относителен — например, среднедиастолическая ЖЭ при учащении ритма может «наслаиваться» на зубец Т, имитируя экстравозбуждение по механизму ранней триггерной активности [11].

ППД возникает после окончания ПД. Основным условием для появления поздних осцилляций является перегруженный ионами кальция гиперполяризованный миокард [17–19]. Подобная ситуация возникает при избыточном влиянии катехоламинов на миокард (например, тахизависимая ЖЭ при невротических расстройствах) и при дигиталисной интоксикации. Кроме того, существуют генетически детерминированные сердечные аритмии, осложняющиеся ППД, например верапамилчувствительная ЖТ [3].

На поверхностной ЭКГ ППД можно заподозрить на основании следующего признака — появление средне- или позднедиастолической эктопии с высокой вариабельностью ПИ сразу после эпизода синусовой тахикардии в сочетании с общим повышением тонуса симпатической нервной системы [8].

АА при определенных условиях может появиться у любой миокардиальной клетки [4]. Несинусовая автоматическая импульсация возникает либо за счет укорочения (нарастание крутизны) 4-й фазы ПД, либо за счет снижения максимального диастолического потенциала, либо за счет повышения порогового потенциала [3, 18]. На поверхностной ЭКГ АА можно заподозрить при появлении ЖЭ в конце диастолы на фоне урежения основного ритма. Учащение ритма ассоциируется с уменьшением количества ЖЭ и (или) «смещением» эктопии к середине диастолы, что отражает способность автоматического фокуса «реагировать» на вегетативные влияния. Примеры эктопии по механизму АА: реперфузионная ЖЭ, появление которой обусловлено снижением величины максимального диастолического потенциала в огушенном миокарде; стволовая экстрасистола, возникающая за счет ускорения спонтанной диастолической деполяризации [2].

Причины желудочковой экстрасистолии

Любые *органические заболевания сердца*, которые надежно диагностируются клинико-инструментально: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь с гипертрофией миокарда левого желудочка (ЛЖ), пороки сердца, кардиомиопатии [1, 3]. Наличие ЖЭ в такой ситуации кажется столь же естественным, как и ее отсутствие у здорового человека.

Невротические расстройства как причина нейрогенной (психогенной) ЖЭ. Ее появлению способствует фактор личного душевного дисбаланса [20]. Для объяснения происхождения психогенной ЖЭ целесообразно воспользоваться концепцией «метаболической кардиомиопатии» [21]. В основе метаболической кардиомиопатии лежат изменения коллоидно-химических процессов в миокарде, возникающие на фоне длительного психического перенапряжения. Сопутствующие аффективным нарушениям гиперкатехолемиа и гиперкортизолемиа повышают нагрузку на сердце. Это чревато нарушением миокардиального гомеостаза (энергетический дефицит, электролитный дисбаланс и т.д.) и появлением функциональных кардиальных синдромов, включая аритмический [22].

Специалистами, которые занимаются изучением психосоматических заболеваний, было замечено, что у лиц средних и старших возрастных групп нейрогенная экстрасистола может появиться при «экзистенциальном вакууме» (неосознаваемом отсутствии смысла жизни) или на фоне феномена «тревожной гиперответственности». Утверждается, что психогенная ЖЭ возникает тогда, когда бессознательное нервно-психическое напряжение достигает своего пика [23, 24]. Одним из вероятных свойств нейрогенной ЖЭ является ее исчезновение или значительное уменьшение во время сна, а также в целом количественная вариабельность: внутрисуточная и межсуточная [20].

Синдром дисплазии соединительной ткани (СДСТ). При СДСТ сердце поражается весьма часто. Экстрасистолическая аритмия в этом случае может отличаться особенно упорным течением, поскольку причиной ее послужил дизэмбриогенез [25]. Существует несколько теорий, объясняющих появление ЖЭ при СДСТ [26–28]:

- экстрасистолический фокус возникает на фоне измененного метаболизма в миокарде (концепция «метаболической кардиомиопатии») при аффективных расстройствах;
- активация (чаще в юношеском возрасте) латентного дистопического фокуса — смещение трансмембранного потенциала гипополяризованных клеток к пороговому уровню; у лиц с СДСТ с рождения могут существовать слабодифференцированные гипополяризованные клетки там, где их не бывает в норме (например, в выносящем тракте правого желудочка);
- дополнительные хорды ЛЖ с мышечным компонентом («мышечные хорды») являются одним из колен в цепи re-entry;

- пролабирующий митральный клапан «натягивает» хорды, что приводит к «напряжению» участка миокарда, к которому крепится хорда, — феномен «механической ишемии»;

- микротромбоз коронарных артерий тромбоцитарными агрегатами, формирующимися между утолщенными створками митрального клапана.

Экстракардиальные рефлексy как причина рефлекторной ЖЭ. Убедительно доказано рефлекторное происхождение только вагусной наджелудочковой экстрасистолы [29, 30]. Вагальная иннервация желудочкового миокарда слабо представлена. В качестве вероятной причины рефлекторной ЖЭ описывается шейно-грудной остеохондроз за счет кардиальных симпатосимпатических вегетативных рефлексy [31, 32]. Однако данная причина является труднодоказуемой, поскольку необходимо не только клиническое сочетание остеохондроза с экстрасистолической аритмией, но и, главное, уменьшение количества ЖЭ на фоне специфического лечения остеохондроза.

Инфекционно-аутоиммунный миокардит, вероятно, является самой частой причиной ЖЭ, которую принято считать идиопатической [33–36]. Миокардит с клинически выраженными симптомами, когда его диагностика производится с учетом наличия анамнестической триады (связь с инфекцией, давность менее года, острое/подострое начало), встречается не так уж часто [37]. Напротив, преобладает первично хроническое течение миокардита, когда анамнестические сведения малоинформативны, а рутинные инструментальные методы диагностики указывают на то, что сердце не изменено [33, 34, 37–39]. В большинстве случаев подозрение на латентный миокардит (ЛМ) возникает при выявлении идиопатических нарушений сердечного ритма (ЭКГ-миокардит) [33]. Диагностика ЛМ как вероятной причины ЖЭ имеет не только теоретическое, но и практическое значение. Доказательством этого является статистически значимое уменьшение количества ЖЭ у части больных с ЛМ на фоне противовирусной и (или) длительной иммуносупрессивной терапии [33, 40–43]. В отсутствие своевременной диагностики и лечения миокардита ЖЭ может отличаться упорным течением, нередко достигает высоких значений количественно, часто рефрактерна к лекарственной терапии. Подозрение на ЛМ как причину экстрасистолической аритмии должно возникать у пациентов без выраженных невротических акцентуаций, при относительно равномерном распределении ЖЭ в течение суток или, наоборот, исключительно ночном типе распределения ЖЭ; в отсутствие явной субъективной связи между любыми экстракардиальными влияниями и учащением ЖЭ [34].

Зачастую дифференциальная диагностика между ЛМ и невротическим расстройством как причиной ЖЭ достаточно сложна, поскольку не удастся однозначно установить причинно-следственную связь. С одной стороны, длительные нарушения в сфере эмоций снижают иммунитет, что, вероятно, облегчает заболеваемость инфек-

ционно-аутоиммунным миокардитом. С другой стороны, появившаяся на фоне миокардита ЖЭ может невротизировать пациента за счет плохой субъективной переносимости; в результате такая ЖЭ по клиническому течению становится похожа на нейрогенную — учащается при стрессах, волнениях.

Другие причины ЖЭ: хроническая анемия, климактерические расстройства, кардиотоксическое действие лекарств, алкогольное сердце, спортивное сердце, гипертиреоз, синдром обструктивного апноэ и др. [7, 21]. Впрочем, перечисленные заболевания и синдромы сравнительно редко являются поводом обратиться за медицинской помощью из-за экстрасистол.

Клиническое значение желудочковой экстрасистолии

Снижение качества жизни. Тягостные ощущения перебоев, вызываемые ЖЭ, могут существенно ограничивать нормальную жизнь человека. Вместе с тем существует негласное правило: чем тяжелее воспринимаются больными перебои, тем меньше вероятность тяжелого поражения миокарда [3]. По-видимому, чем тяжелее протекает органическое заболевание сердца, тем меньше вероятность того, что больной обратит внимание на «какие-то перебои»; очевидно, в такой ситуации его будут беспокоить субъективно более тягостные симптомы (одышка, слабость, отеки и др.).

Провоцирование тахикардий. Факт выявления частой ЖЭ (более 400 за сутки) вынуждает врача обратить внимание на отклонение от нормы. Однако сам по себе он имеет неопределенную прогностическую ценность в плане риска инициации тахикардии [3]. Чтобы ЖЭ запустила какую-то тахикардию, в сердце должны обязательно существовать определенные предпосылки. Основным условием для возникновения ЖТ является наличие врожденного или приобретенного электрофизиологического субстрата [2, 4]. Суть провокационной роли ЖЭ при запуске, например, re-entry тахикардии заключается в том, что, возникшая преждевременно, ЖЭ застает миокард в состоянии электрофизиологической гетерогенности: электрическое возбуждение по одному колену петли re-entry проводится антероградно, а по другому — антероградное проведение заблокировано, однако сохраняется ретроградное. Так запускаются постинфарктная ЖТ, тахикардии с участием ножек пучка Гиса, тахикардии при аритмогенной дисплазии правого желудочка и др. [3, 6]. В отсутствие ЖЭ инициация реципрокных тахикардий невозможна. При выраженной дисперсии рефрактерности миокарда возникают условия для появления ранней ЖЭ. Такая ЖЭ способна инициировать запуск электрических волн, идущих по непредсказуемой траектории, что чревато появлением профибрилляторной и фибрилляторной тахикардии (при условии, что миокард «готов» ее поддержать) [44, 45].

Развитие сердечной недостаточности. Если ЖЭ очень много, то со временем (через 5–20 лет) камеры сердца могут расширяться (аритмогенная дилатация),

и развивается сердечная недостаточность [46, 47]. Очень частая ЖЭ резко нарушает общую хронологию сердечного ритма за счет частых преждевременных сокращений и последующих компенсаторных пауз. По мнению большинства авторов, чтобы вызвать дилатацию камер сердца, ЖЭ должно быть не менее 15–20% от общего числа сердечных сокращений — это где-то около 15–25 тысяч за сутки. Впрочем, в данном случае анализу подвергается не только количественная сторона ЖЭ. Вероятность аритмогенной дилатации сердца увеличивается при комбинации нескольких факторов [46–49]:

- большого количества ЖЭ (не менее 10–15 тысяч за сутки),
- высокой вариативности ПИ,
- широкого желудочкового комплекса экстрасистолы на ЭКГ (широкими считаются ЖЭ с длительностью желудочкового комплекса от 0,14 с и больше),
- ретроградной активации предсердий,
- сочетания единичной ЖЭ с групповой ЖЭ или пробежками ЖТ,
- эпикардиальной локализации фокуса, что возможно диагностировать на стандартной ЭКГ посредством использования критерия «псевдо-дельта-волны».

Таким образом, чем «резче» нарушаются нормальная геометрия и хронология сокращений камер при частой ЖЭ, тем выше риск появления аритмогенной дилатации камер сердца. Следует отметить, что в литературе описываются редкие случаи подобного осложнения, что косвенно указывает на невысокую априорную вероятность его возникновения.

Угроза внезапной сердечной смерти (ВСС) посредством запуска фатальной желудочковой тахикардии [2, 3, 8]. Никакие количественные или качественные параметры ЖЭ не являются предикторами развития ВСС. Поэтому для оценки риска возникновения жизнеугрожающей желудочковой аритмии используется прогностическая классификация ЖЭ по J.T. Bigger [50]. Фатальное осложнение ЖЭ возможно в 2 случаях: 1) у больных с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ в сочетании с частой ЖЭ (чем ниже фракция выброса ЛЖ и чем больше ЖЭ, тем выше вероятность ВСС) и 2) у пациентов с каналопатиями и некоторыми врожденными структурными заболеваниями сердца (гипертрофической кардиомиопатией, аритмогенной дисплазией правого желудочка и др.) [3, 16]. Впрочем, иногда оценка риска ВСС для указанной категории больных по классификации Bigger затруднительна, поскольку ЖЭ может возникать в виде редких «всплесков», каждый из которых способен запустить полиморфную желудочковую тахикардию [8].

Заключение

ЖЭ является одной из наиболее распространенных сердечных аритмий. Разнообразные экзо- и эндогенные факторы способны воздействовать на миокардиальный синцитий, провоцируя нарушение проводимости и автоматизма. Основной причиной обращения за медицинской помощью больными с ЖЭ остается ее плохая

субъективная переносимость. К сожалению, клиницисты не всегда уделяют должное внимание степени тягостности воспринимаемых сердечных перебоев при доброкачественной ЖЭ, что пролонгирует страдание больного. С другой стороны, ЖЭ, которая может привести к осложнениям, в том числе фатальным, подчас протекает бессимптомно. Важна комплексная оценка аритмического синдрома, позволяющая предположить электрофизиологический механизм, причину и возможные осложнения ЖЭ. Только в таком случае можно ожидать, что лечение больного с ЖЭ вместо интуитивно-эмпирического станет этиопатогенетическим.

Литература / References

1. Кардиология: Национальное руководство / Под ред. акад. Беленкова Ю.Н., акад. Оганова Р.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008. 1232 [Cardiology: National guidance / Edited by the academician Belenkov Y.N., academician Oganov R.G. M. GEOTAR-Media of 2008: 1232] (In Russ).
2. Аритмии сердца. В 3 томах. Пер. с англ. Под ред. В.Дж. Мандела. М.: Медицина. 1996 [Heart arrhythmias. In 3 volumes. Translated from English under the editorship of V.J. Mandela. M.: Medicine. 1996] (In Russ).
3. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. Нарушения сердечного ритма и проводимости. С. Петербург: Фолиант, 2014: 640 [Kushakovskiy M.S. Heart arrhythmias. Violations of a heart rate and cardiac conduction. St. Petersburg: 2014: 640] (In Russ).
4. Руководство по нарушениям ритма сердца / Под ред. Чазова Е.И., Голицына С.П. М.: Гэотар-медиа. 2008: 438 [The guidance to violations of a heart rate / Under Chazov E.I. edition., Golitsyn S.P. M.: GEOTAR-Media. 2008: 438] (In Russ).
5. Аронсон Ф., Вард Дж. Наглядная кардиология. М.: Гэотар-медиа. 2005; 120 [Aronson F., Ward Dzh. Discriptive cardiology. M.: GEOTAR-Media. 2005: 120] (In Russ).
6. Томов Л. Нарушения ритма сердца. Медицина и физкультура. София — 1979 [Tomov L. Violations of a heart rate. Medicine and physical culture. Sofia. 1979] (In Russ).
7. Люсов В.А., Молчанов С.Н. Наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца / *Российский кардиологический журнал*. 2008; 6(74): 39–56. [Lyusov V.A., Molchanov S.N. Supraventricular and ventricular arrhythmias / *Russian Cardiological Journal*. 2008; 6(74): 39–56] (In Russ).
8. Podrid P.J. Cardiac Arrhythmia: Mechanisms, Diagnosis, and Management. — Philadelphia, 2001: 973.
9. Русаков А.В., Панфилов А.В., Медвинский А.Б. Однонаправленный блок проведения одиночной автоволны в узком проходе и возникновение двумерного вихря зависят от геометрии препятствия и от возбудимости среды / *Биофизика*. 2003; 48(4): 722–726 [Rusakov A.V., Panfilov A.V., Medvinsky A.B. The unidirectional block of carrying out a single autowave in narrow pass and emergence of a two-dimensional whirlwind depend on geometry of an obstacle and on excitability of the environment / *Biophysics*. 2003; 48(4): 722–726] (In Russ).
10. Solovyova O.E., Markhasin V.S., Solovyova O., Katsnelson L.B., Protsenko Y., Kohl P., Noble D. Mechano-electric interactions in heterogeneous myocardium: development of fundamental experimental and theoretical models / *Prog Biophys Mol Biol*. 2003; 82(1–3): 207–220. DOI: 10.1016/s0079-6107(03)00017-8].
11. Еремеев А.Г. Клинические и хронобиологические характеристики экстрасистолической аритмии у больных ишемической болезнью сердца. Автореферат дис. канд. мед. наук. Хабаровск, 2012. [Eremeev A.G. Clinical and chronobiological characteristics of extrasystoles at patients with coronary heart disease. Abstract of the dissertation. Khabarovsk, 2012] (In Russ).
12. Allesie M.A., Bonke F.I.M., Schopman F.J.G. Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The “leading circle” concept: A new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of anatomic obstacle / *Circ. Res.* 1977; 41: 9–18 [DOI: 10.1161/01.res.41.1.9].
13. Mikhailov A.S., Krinsky V.I. Rotating spiral waves in excitable media: the analytical results / *Physica D*. 1983; 9: 346–371 [DOI: 10.1016/0167-2789(83)90277-4].
14. Rozanski G., Jafle J., Moe G. Reflected reentry in nonhomogeneous ventricular muscle as a mechanism of cardiac arrhythmias / *Circulation*. 1984; 69: 163–173 [DOI: 10.1161/01.cir.69.1.163].
15. Damiano B.P., Rosen M.R. Effects of pacing on triggered activity induced by early after depolarization / *Circulation*. 1984; 69(5): 1013–1025 [10.1161/01.cir.69.5.1013].
16. Luria D. Congenital electrical diseases “channelopathy”. Cardio-symmit. — Moscow, 2006: 221–225.
17. Cranefield P.F. Action potentials, after potentials and arrhythmias / *Circ. Res.* 1977; 41(4): 415–423 [DOI: 10.1161/01.res.41.4.415].
18. Dangman K.H., Hoffman B.F. The effects of single premature stimuli on automatic and triggered rhythms in isolated canine Purkinje fibers / *Circulation*. 1985; 71(4): 813–822 [DOI: 10.1161/01.cir.71.4.813].
19. Rosen M.R., Reeder R.F. Does triggered activity have a role in the genesis of cardiac arrhythmias? / *Ann. Intern. Med.* 1981; 94: 794 [DOI: 10.7326/0003-4819-94-6-794].
20. Мешков А.П. Функциональные (неврогенные) болезни сердца. Н.Новгород: НГМА, 1999: 208. [Meshkov A.P. Functional (neurogenic) heart diseases. N. Novgorod: NGMA. 1999: 208] (In Russ).
21. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани. Москва: МИА, 2017. 399. [Nechayeva G.I., Martynov A.I. Dysplasia of connective tissue. Moscow: MIA, 2017: 399] (In Russ).
22. Мартынов А.И., Поляков Ю.Ф., Николаева В.В. Моделирование эмоциональной нагрузки у лиц с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца / *Кардиология*. 1999; 11: 51–58 [Martynov A.I., Polyakov Yu.F., Nikolaeva V.V. et al. Modeling of emotional load at persons with a dysplasia syndrome of heart connecting tissue / *Cardiology*. 1999; 11: 51–58] (In Russ).
23. Расстройства психосоматического спектра: патогенез, диагностика, лечение / Под редакцией Строжакова Г.И., Шамрея В.К. С.-Петербург: СпецЛит 2014. 300. [Psychosomatic spectrum disorders: pathogenesis, diagnostics, treatment / Under Strozhakov G.I. edition., Shamrey V.K. St. Petersburg: Spetslit. 2014: 300] (In Russ).
24. Смуглевич А.Б., Сыркин А.Л. Психокardiология. М. Медицинское информационное агентство. 2005: 778 [Smulevich A.B., Syrkin A.L. Psychocardiology. M. Medical news agency. 2005: 778] (In Russ).
25. Яковлев В.М., Карпов Р.С. Нарушения ритма и проводимости при соединительнотканной дисплазии сердца. Омск: «Агентство курьер». 2001. 160 [Yakovlev V.M., Karpov R.S. Violations of a rhythm and conductivity at heart connecting tissue dysplasia. Omsk: “Agency courier”. 2001: 160] (In Russ).
26. Григорян С.В., Адамян Л.А., Степуренко Л.А. Синдром пролапирования митрального клапана и нарушение ритма сердца / *Кардиология*. 1996; 12: 54–55 [Grigoryan S.V., Adamyan L.A., Stepurenko L.A. Syndrome of prolapse of the mitral valve and violation of a heart rate / *Cardiology*. 1996; 12: 54–55] (In Russ).
27. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Друк И.В. Нарушения ритма сердца при недифференцированной дисплазии соединительной ткани / *Лечащий врач*. 2008; 6: 2–7 [Nechayeva G.I., Yakovlev V.M., Druk I.V. Violations of a heart rate in undifferentiated dysplasia of connecting fabric / *The attending physician*. 2008; 6: 2–7] (In Russ).
28. Hagler M.A. et al. EPIA- β signalling and reactive oxygen species drive fibrosis and matrix remodelling in myxomatous mi-

- tral valves / Cardiovascular Research. 2013; 99: 175–184 [DOI: 10.1093/cvr/cvt083].
29. Розенштраух Л.В., Алиев Р.Р., Белобешко Г.Г., Юшманова А.В. Экспериментальный и теоретический анализ роли локальной невозбудимости холинергической природы в возникновении мерцания и трепетания предсердий / *Кардиология*. 2007; 4: 4–17 [Rozenshtaukh L.V., Aliyev R.R., Belobeshko G.G., Yushmanova A.V. The experimental and theoretical analysis of a role of local refractory of the cholinergic nature in appearance of blinking and trembling of auricles / *Cardiology*. 2007; 4: 4–17] (In Russ).
 30. Hirose M., Leatmanorath Z., Laurita K.R. Partial vagal denervation increases vulnerability to vagally induced atrial fibrillation / *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2002; 13: 1272–1279 [DOI: 10.1046/j.1540-8167.2002.01272.x].
 31. Гаркави Л.Х. Неспецифические адаптационные реакции у больных с сердечно-сосудистой патологией и остеохондрозом позвоночника на этапе санаторной реабилитации / *Военно-медицинский журнал*. 2003; 324(4): 36–42 [Garkavi L.H. Nonspecific adaptation reactions at patients with cardiovascular pathology and osteochondrosis of a backbone at a stage of sanatorium rehabilitation / *Military and medical magazine*. 2003; 324(4): 36–42] (In Russ).
 32. Касьянов А.А., Долгов А.М. Нарушения ритма сердца при остеохондрозе и возможности сухой тракции шейного отдела позвоночника в их диагностике и лечении / *Вестник Оренбургского государственного университета, Приложение биология и медицина*. 2005; 5: 126–129 [Kasyanov A.A., Dolgov A.M. Violations of a rhythm of heart at osteochondrosis and a possibility of dry traction of cervical department of a backbone in their diagnostics and treatment / *The Bulletin of the Orenburg state university, the Application biology and medicine*. 2005; 5: 126–129] (In Russ).
 33. Благова О.В., Недоступ А.В. «Идиопатические» аритмии: возможности комплексной нозологической диагностики и дифференцированного лечения / *Кардиология*. 2014; 4: 28–38 [Blagova O.V., Nedostup A.V. "Idiopathic" arrhythmias: possibilities of complex nosological diagnostics and the differentiated treatment / *Cardiology*. 2014; 4: 28–38 DOI: 10.18565/cardio.2014.4.28-38] (In Russ).
 34. Благова О.В., Недоступ А.В., Коган Е.А. «Идиопатические» аритмии: возможности биопсии миокарда в постановке нозологического диагноза, клинико-морфологические корреляции, результаты комплексного лечения / *Кардиология*. 2013; 8: 27–36 [Blagova O.V., Nedostup A.V., Kogan E.A. "Idiopathic" arrhythmias: possibilities of a biopsy of a myocardium directed by the nosological diagnosis, clinical-morphological correlations, results of complex treatment / *Cardiology*. 2013; 8: 27–36] (In Russ).
 35. Лебедев Д.С., Прохотова В.В. Миокардит как причина желудочковых нарушений ритма сердца / Артериальная гипертензия. 2013; 4: 334–342 [Lebedev D.S., Grokhotova V.V. Myocarditis as cause of ventricular arrhythmias / *Arterial hypertension*. 2013; 4: 334–342] (In Russ).
 36. Носкова В.М., Ревивили А.Ш., Александрова С.А. Возможные подходы к диагностике постмиокардитического кардиосклероза и латентных миокардитов неревматической этиологии у пациентов с желудочковыми нарушениями ритма / *Вестник аритмологии*. 2003; 34: 18–23 [Noskova V.M., Revishvili A.Sh., Alexandrova S.A. Possible approaches to diagnostics of a postmyocarditis cardiosclerosis and latent myocarditis of non-rheumatic etiology at patients with ventricular arrhythmias / *Journal of Arrhythmology*. 2003; 34: 18–23] (In Russ).
 37. Благова О.В., Недоступ А.В. Современные маски миокардита (от клинических синдромов к диагнозу) / *Российский кардиологический журнал*. 2014; 5: 13–22 [Blagova O.V., Nedostup A.V. Modern masks of myocarditis (from clinical syndromes to the diagnosis) / *Russian Cardiological Journal*. 2014; 5: 13–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-5-13-22] (In Russ).
 38. Contini C., Berti S., Levorato D. Histologic evidence of myocardial damage in apparently healthy subjects with ventricular arrhythmias and myocardial dysfunction / *Clin. Cardiol.* 1992; 15(7): 529–533 [DOI: 10.1002/clc.4960150711].
 39. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. Update on myocarditis / *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59(9): 779–792 [DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074].
 40. Balaji S., Wiles H.B., Sens M.A., Gillette P.C. Immunosuppressive treatment for myocarditis and borderline myocarditis in children with ventricular ectopic rhythm / *Br. Heart J.* 1994; 72: 354–359 [DOI: 10.1136/hrt.72.4.354].
 41. Brisinda D., Sorbo A.R., Venuti A. Anti- β -adrenoceptors autoimmunity causing «idiopathic» arrhythmias and cardiomyopathy / *Circ. J.* 2012; 76:1345–1353 [DOI: 10.1253/circ.11-1374].
 42. Chiale P.A., Ferrari L., Mahler E. Differential profile and biochemical effects of antiautonomic membrane receptor antibodies in ventricular arrhythmias and sinus node dysfunction / *Circulation*. 2001; 103: 1765–1771 [DOI: 10.1161/01.cir.103.13.1765].
 43. Thongtang V., Chiathiraphan S., Ratanarapee S. Prevalence of myocarditis in idiopathic dysrhythmias: role of endomyocardial biopsy and efficacy of steroid therapy / *J. Med. Assoc. Thai.* 1993; 76: 368–373.
 44. Clayton R.H., Yu D.J., Small M., Biktashev V.N., Harrison R.G., Holden A.V. Linear and nonlinear characteristics of ECG signal produced by simulations of ventricular tachyarrhythmias / *Computer in Cardiology*. 1999; 26: 479–482 [DOI: 10.1109/cic.1999.826012].
 45. Gray R.A. Ventricular fibrillation and atrial fibrillation are two different beats / *Chaos*. 1998; 8(1): 65–78 [DOI: 10.1063/1.166288].
 46. Del Caprio Munoz F., Syed F.F., Noheria A., Yong-Mei Cha, Firdman P.A., Hammil S.C., Munger T.M. Characteristics of premature ventricular complexes as correlates of reduced left ventricular systolic function: study of the burden, duration, coupling interval, morphology and site of origin of PVCs / *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2011; 22(7): 791–798 [DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02021.x].
 47. Duffee D.F., Shen W.K. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy / *Mayo Clin. Proc.* 1998; 73(5): 430–433 [DOI: 10.4065/73.5.430].
 48. Sardon Blaye-Felice, Hamon D., Sacher F., Pascale P., Rollin A. Premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy: Related clinical and electrophysiologic parameters / *Heart Rhythm*. 2016; 13(1): 103–110 [DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.08.025].
 49. Yokokawa M., Kim H.M., Good E., Crawford T., Chugh A., Pelosi F. Impact of QRS duration of frequent premature ventricular complexes on the development of cardiomyopathy / *Heart Rhythm*. 2012; 9(9): 1460–1464 [DOI: 10.1016/j.hrthm.2012.04.036].
 50. Bigger J.T. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death // *Am. J. Cardiol.* 1984; 54: 3D–8D [DOI: 10.1016/s0002-9149(84)80277-5].

Поступила 14.11.2017

Received November 14, 2017

Сведения об авторе

Еремеев Александр Геннадьевич, канд. мед. наук, врач-кардиолог палаты интенсивной терапии отделения неотложной кардиологии Краевой клинической больницы № 2. Адрес: 680030, Российская Федерация, г. Хабаровск, ул. Павловича, 1Б.
E-mail: shuryatik.com@mail.ru.

Information about the author

Eremeev Alexander G., Cand. Sci. (Med.), cardiologist of Intensive Care Unit, Urgent Cardiology Department, Regional Clinical Hospital No. 2.
Address: 1B, Pavlovich st., Khabarovsk, 680030, Russian Federation.
E-mail: shuryatik.com@mail.ru.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / CLINICAL INVESTIGATIONS

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-17-22
УДК 616.125

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВЕРТЫВАЮЩЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ, ПРИНИМАЮЩИХ ДАБИГАТРАНА ЭТЕКСИЛАТ, ДЛЯ ОЦЕНКИ ВОЗМОЖНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ

С. Ю. Усенков*, Р. Е. Баталов, Е. В. Борисова, М. С. Хлынин, Е. А. Арчаков, С. В. Попов

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

В статье приведены результаты, полученные при сравнении показателей гемостаза у пациентов с фибрилляцией предсердий, получавших дабигатрана этексилат в периоперационный и постоперационный периоды на фоне проведения катетерного лечения аритмии, с данными, когда антикоагулянтная терапия не проводилась. Изучалась возможность использования общепринятых показателей свертывающей системы крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимавших дабигатрана этексилат, для оценки возможного риска кровотечения в периоперационный период при проведении радиочастотной абляции.

Ключевые слова: дабигатрана этексилат, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Усенков С. Ю., Баталов Р. Е., Борисова Е. В., Хлынин М. С., Арчаков Е. А., Попов С. В. Использование лабораторных показателей свертывающей системы крови у пациентов с фибрилляцией предсердий, принимающих дабигатрана этексилат, для оценки возможного кровотечения при радиочастотной абляции. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 17–22. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-17-22

THE USE OF BLOOD COAGULATION LABORATORY PARAMETERS FOR ASSESSMENT OF BLEEDING RISK DURING RADIOFREQUENCY ABLATION PROCEDURE IN ATRIAL FIBRILLATION PATIENTS RECEIVING DABIGATRAN ETEXILATE

S. Yu. Usenkov*, R. E. Batalov, E. V. Borisova, M. S. Khlynin, E. A. Archakov, S. V. Popov

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

The article presents the results of the analysis of hemostasis parameters in atrial fibrillation patients with and without anticoagulation therapy with dabigatran etexilate in the perioperative period of the arrhythmia ablation. We evaluated the capabilities of using the conventional indicators of the blood coagulation in atrial fibrillation patients receiving dabigatran etexilate to assess the possible risk of bleeding in the perioperative period of radiofrequency ablation.

Keywords: dabigatran etexilate, atrial fibrillation, anticoagulation therapy

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Usenkov S. Yu., Batalov R. E., Borisova E. V., Khlynin M. S., Archakov E. A., Popov S. V. The Use of Blood Coagulation Laboratory Parameters for Assessment of Bleeding Risk during Radiofrequency Ablation Procedure in Atrial Fibrillation Patients Receiving Dabigatran Etexilate. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 17–22. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-17-22

Введение

Общая распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в популяции составляет около 2% [1, 2]. При этом распространенность ФП увеличивается с возрастом: от 0,5% у лиц 40–50 лет до 5–15% — у лиц 80 лет [3–6]. ФП не является жизнеугрожающей аритмией, однако ее наличие увеличивает смертность у кардиологических пациентов в 2 раза, риск внезапной сердечной смерти — в 1,3 раза, развития сердечной недостаточности — в 3,4 раза, возникновения ишемического инсульта — в 5 раз [7–10].

Повышение риска развития инсульта и прогрессирование сердечной недостаточности — основное клиническое значение ФП. Острое нарушение мозгового кровообращения с одинаковой частотой регистрируется у пациентов с бессимптомным и симптомным течением ФП. В связи с этим в настоящее время антикоагулянтная терапия является обязательным компонентом лечения ФП вне зависимости от формы аритмии и основывается на оценке риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VAS_c [1, 10]. Доказано, что антикоагулянтная терапия заметно превосходит по эффективности антитромбоцитарную терапию [2, 11].

Одними из основных препаратов для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий являются антагонисты витамина К. Как показал метаанализ плацебоконтролируемых исследований, прием данных препаратов снижает относительный риск развития ишемического инсульта на 67%, а общей смертности — на 26% [12]. Препарат обладает непредсказуемой фармакокинетикой и фармакодинамикой вследствие как генетических особенностей пациентов, так и специфики его лекарственного метаболизма, требует постоянного лабораторного контроля и имеет длительное время до развития клинического эффекта. В период прерывания приема варфарина или на фоне нетерапевтических значений международного нормализованного отношения (МНО) во многих случаях развивается ишемический инсульт [12]. В исследованиях, посвященных новым пероральным антикоагулянтам (НОАК): RE-LY — дабигатрана этексилат, ROCKET-AF — ривароксабан и ARISTOTLE — апиксабан, доказано, что препарат имеет не меньшую, чем варфарин, эффективность, а частота крупных кровотечений, как и при приеме варфарина, составляла от 2,13 до 3,6%. Так, исследование RE-LY показало, что частота возникновения ишемического инсульта на фоне приема дабигатрана этексилата в дозе 300 и 220 мг/сут составила 1,11 и 1,53% в год соответственно, а на фоне приема варфарина — 1,69% [8, 13, 14]. Проведенные метаанализы международных исследований также показывают, что НОАК могут быть безопасной альтернативой варфарину при проведении антикоагулянтной терапии пациентам, подвергающимся катетерной абляции или электрической кардиоверсии при ФП [11, 13].

При приеме дабигатрана этексилата отмечается удлинение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ). У больных, получающих постоянную терапию дабигатраном

в дозе 150 мг 2 раза в сутки, АЧТВ примерно в 2 раза превышает нормальные показатели. В то же время увеличение дозы и, соответственно, концентрации лекарственного вещества в плазме не ведет к пропорциональному удлинению АЧТВ. Иначе говоря, АЧТВ не является специализированным тестом для выявления передозировки препарата. При этом превышение АЧТВ в 2–3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения.

Особенно чувствительным тестом для определения действия дабигатрана является ТВ. Оно прямо пропорционально концентрации препарата в плазме. Но и этот тест имеет свои ограничения, так как неинформативен при передозировке препарата. Кроме того, не следует забывать и о том, что тест плохо стандартизован.

Для проведения таких коагуляционных тестов, как АЧТВ и ТВ, необходимо наличие специализированной лаборатории.

Метод определения активированного времени свертывания (АВС) позволяет контролировать и регулировать уровень гепаринизации пациента и оценивать полноту нейтрализации гепарина при проведении катетерного лечения ФП. Большими достоинствами метода являются доступность, простота в выполнении и отсутствие специализированных лабораторных реактивов.

Однако работ, посвященных изучению изменений показателей свертывающей системы крови при приеме НОАК, в настоящее время немного. Цель данного исследования — определение возможности использования общепринятых показателей свертывающей системы крови у пациентов с ФП, принимавших дабигатрана этексилат, для оценки возможного риска кровотечения в периоперационный период при проведении радиочастотной абляции (РЧА).

Материал и методы

В исследование включено 30 пациентов с персистирующей и пароксизмальной формами ФП, которые на момент поступления в клинику не использовали антикоагулянты, из них было 13 (43%) мужчин. Возраст пациентов составлял от 44 до 71 года, средний возраст — 59,4±7,4 года. Диагноз ишемической болезни сердца верифицирован у 9 пациентов (с пароксизмальной формой ФП — 5 человек), ишемическая болезнь сердца в сочетании с гипертонической болезнью — 10 пациентов (из них 3 — с пароксизмальной формой ФП), хронический миокардит, активность 0 — 3 пациента (у 1 из них пароксизмальная форма ФП), гипертоническая болезнь — 7 пациентов (у 4 из них пароксизмальная форма ФП) и 1 пациент — с гипертрофической кардиомиопатией и персистирующей формой ФП. При поступлении в стационар проводилось стандартное исследование гемостаза. Определяли МНО, АЧТВ, АВС, ТВ до назначения дабигатрана этексилата (далее дабигатран). После этого всем пациентам назначался дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день, и прием препарата продолжался от 3 до 5 дней.

За сутки до операции производили забор крови утром, за 1 ч до приема очередной дозы дабигатрана, для определения показателей гемостаза. Проводили чреспищеводное ультразвуковое исследование (ЧПУЗИ) на предмет обнаружения тромбов в полости левого предсердия и ушке левого предсердия. В день проведения РЧА утром определяли показатели гемостаза, при этом в день операции дабигатран отменяли. Во время операции после пункции межпредсердной перегородки начиналась инфузия гепарина, одномоментно болюсное введение 3000 Ед., затем постоянная инфузия со скоростью 1000 Ед./ч. Каждые 15 мин производилось измерение АВС (значения поддерживались в пределах 300–350 с), по результатам титровали скорость инфузии гепарина. В течение 24 ч после операции продолжалась непрерывная инфузия гепарина. При этом очередной забор крови производили через 16–18 ч после операции на фоне гепаринотерапии. Через 4 ч после отмены гепарина возобновляли прием дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в день. На следующий день утром, через 11 ч после приема препарата, проводили очередной забор крови.

Таким образом, получили следующие контрольные точки: 1-я — при поступлении, когда пациенты не использовали антикоагулянты; 2-я — за сутки перед процедурой РЧА; 3-я — в день вмешательства, 4-я — через 24 ч после процедуры, во время продолжающейся инфузии гепарина; 5-я точка — после отмены гепарина и начала приема дабигатрана.

Всем пациентам проводили оценку гемостаза с использованием прибора ACL TOP Family и реактивов Instrumentation Laboratory Company-Bedford, MA 01730-

2143 (США). Венозную кровь с цитратом натрия забирали в пробирку Vacutainer, после чего доставляли в клиничко-диагностическую лабораторию.

Для оценки АВС нами использовалась система определения коагуляции цельной крови Hemochron® Response производства ИТС (США).

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA 6.0 for Windows. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее значение; m — стандартное отклонение. Количественные показатели, закон распределения которых отличался от нормального, представляли в виде Me ($Q_{25}-Q_{75}$), где Me — медианное значение показателя, а ($Q_{25}-Q_{75}$) — интерквартильный разброс. Проверку статистической значимости различий производили с использованием непараметрических критериев. Статистическую значимость различий количественных признаков проверяли при помощи U-критерия Манна-Уитни (сравнения попарно независимых групп данных) и W-критерия Вилкоксона (сравнения попарно связанных групп данных при исследовании динамики показателя внутри группы). Для выяснения значимости различий качественных и ранговых признаков использовали точный тест Фишера (сравнение частотных характеристик качественных признаков). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице.

Таблица

Показатели гемостаза в контрольных точках

Показатели	1-я контрольная точка	2-я контрольная точка	3-я контрольная точка	4-я контрольная точка	5-я контрольная точка
АЧТВ, с (Me ($Q_{25}-Q_{75}$))	28,4 (26,4–30,2)	37 (34,1–40,2)*	35,4 (32,8–40,6)*	119,3 (93,9–236,6)*	33,1 (29,3–39,2)*
АВС, с ($M \pm m$)	125,8 $\pm$ 17,3	157,1 $\pm$ 23,2*	166,6 $\pm$ 13,1*	289,8 $\pm$ 18,1*	155,6 $\pm$ 32,4*
ТВ, с ($M \pm m$)	15,5 $\pm$ 1,5	109,3 $\pm$ 40,8*	122,1 $\pm$ 42,6*	105,3 $\pm$ 31,7*	75,2 $\pm$ 52,1**
МНО, отн. ед. ($M \pm m$)	0,95 $\pm$ 0,05	1,01 $\pm$ 0,07**	1,03 $\pm$ 0,08*	1,07 $\pm$ 0,1*	1,11 $\pm$ 0,16*

Примечание: * — уровень статистической значимости, где $p < 0,01$ в сравнении с 1-й контрольной точкой; ** — уровень статистической значимости, где $p < 0,05$ в сравнении с 1-й контрольной точкой.

При оценке результатов АЧТВ были выявлены статистически значимые изменения ($p < 0,01$), которые характеризовались увеличением значений после начала приема дабигатрана, а также дальнейшим их увеличением при начале использования гепарина, что соответствует действию гепарина (4-я контрольная точка), рис. 1.

Значения АЧТВ после отмены гепарина уменьшились до уровня данных при приеме дабигатрана в сравнении с исходными значениями ($p < 0,01$).

При сравнении показателя АВС на всех контрольных точках при приеме дабигатрана и инфузии гепарина

с показателем АВС в исходной точке, когда антикоагулянтная терапия не проводилась, выявлено увеличение АВС до 157,1 $\pm$ 23,24 с ($p < 0,01$) во 2-й точке; в точке, когда пациент получал гепарин, показатель АВС достиг в среднем 289,8 $\pm$ 18,1 ($p < 0,01$). Прирост показателя АВС у пациентов, принимающих дабигатран, составил порядка 25% от исходного значения. При этом на фоне инфузии гепарина прирост АВС составил более 100% от исходного показателя. Следует отметить, что после отмены гепарина и назначения дабигатрана показатель АВС возвращался к уровню, зарегистрированному до

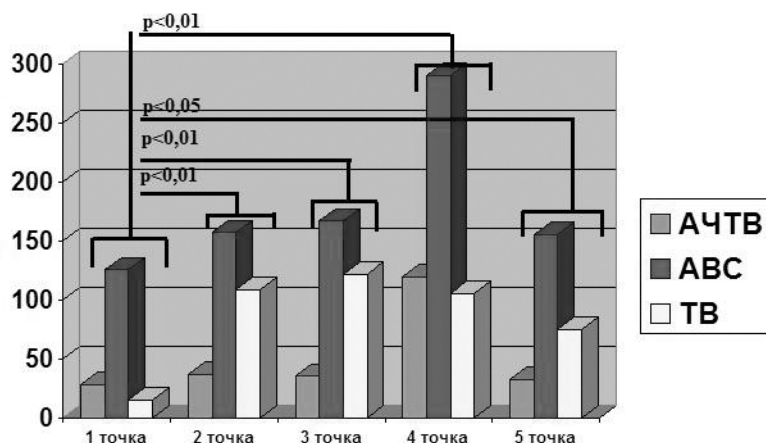


Рис. 1. Динамика изменений показателей гемостаза

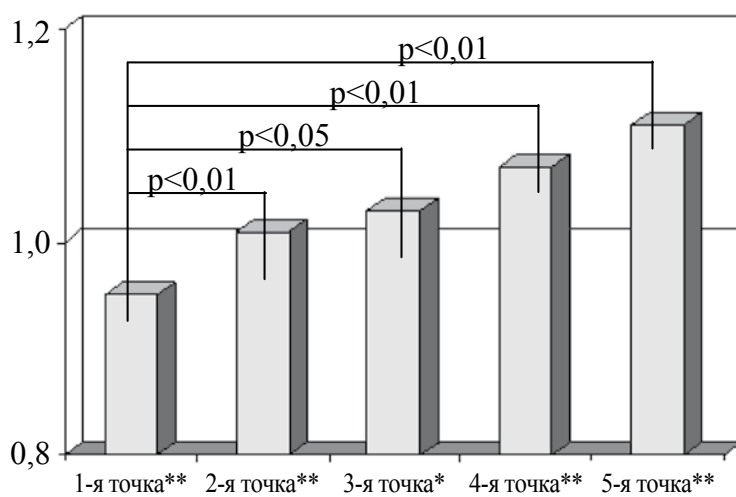


Рис. 2. Динамика изменения МНО

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

операции (см. рис. 1). В процессе исследования показателей после операции уровень значений АВС поддерживался в пределах 250–300 мс, что было продиктовано исходной гипокоагуляцией в начале выполнения РЧА и увеличением показателей АЧТВ более 100 с после процедуры.

Изменения ТВ при использовании дабигатрана были наиболее информативны и показательны. При оценке показателей ТВ выявлено его увеличение до $109,3 \pm 40,75$ с ($p < 0,01$) во 2-й точке, при этом в следующей точке отмечается прирост показателя до $122,1 \pm 42,61$ с ($p < 0,01$). В точке, когда пациент получал гепарин, показатель ТВ достиг в среднем $105,33 \pm 31,67$ с ($p < 0,01$), в 5-й точке отмечалось снижение показателя ТВ до $75,18 \pm 52,1$ с ($p < 0,05$), см. рис. 1.

Снижение ТВ в 5-й точке можно объяснить тем фактом, что пациент к этому моменту не принимал дабигатран двое суток, и накануне забора крови в 5-й контрольной точке он получил только 1 капсулу дабигатрана в дозе 150 мг.

Интересные результаты получены при определении МНО. Известно, что дабигатран мало влияет на величину протромбинового времени и, соответственно, на уровень МНО. При статистической обработке данных выявлено статистически значимое увеличение показателя МНО у пациентов, принимающих дабигатран ($p < 0,05$), рис. 2.

Так, после начала приема дабигатрана выявлено увеличение МНО с $0,95 \pm 0,05$ до $1,01 \pm 0,07$ Ед. ($p < 0,05$), затем МНО еще больше увеличилось в 3-й точке до $1,03 \pm 0,08$ Ед. ($p < 0,01$), в 4-й — до $1,07 \pm 0,08$ Ед. ($p < 0,01$), в 5-й — до $1,11 \pm 0,09$ Ед. ($p < 0,01$). Плавный прирост МНО к 5-й контрольной точке имеет статистически значимое увеличение, оставаясь в пределах допустимых нормальных значений показателя МНО, и таким образом, данный показатель не является клинически значимым.

За весь период наблюдения у пациентов, принимавших дабигатран, не было зарегистрировано крупных кровотечений, в том числе и в местах пункции бедренной вены. В одном случае перед оперативным лечением у пациентки по данным ЧПУЗИ выявлен тромбоз ушка левого предсердия, образование которого связано с длительностью ФП и отсутствием антикоагулянтной терапии.

Дабигатран является препаратом, не требующим лабораторного контроля. Тем не менее существуют риски кровотечения при проведении катетерного лечения ФП и при инфузии гепарина, когда требуется быстрое определение показателей гемостаза на фоне приема дабигатрана.

Пациенты, принимавшие дабигатрана этексилат, требуют пристального внимания при проведении инфузии гепарина во время РЧА устьев легочных вен во избежание избыточной гипокоагуляции.

Выводы

Нами выявлены изменения, которые при необходимости можно использовать для оценки гемостаза у пациентов, принимавших дабигатран, а именно изменения показателей АЧТВ (в среднем с 28,4 до 37 с) и ТВ (в среднем с 15,5 до 109,3 с), но для их применения требуется наличие реактивов, специализированное оборудование и запас времени.

Показатель АВС (в среднем изменение с 125,8 до 157,1 с) является соизмеримым и легкодоступным методом оценки гемостаза. Увеличение АВС у пациентов, принимающих дабигатран перед РЧА, более чем на 25% требует пристального внимания и возможной коррекции вводимой дозы гепарина в начале катетерного лечения.

Дабигатран в качестве антикоагулянтной терапии у пациентов с неклапанной ФП является удобным и безопасным препаратом. При необходимости оценки риска кровотечений в экстренных ситуациях у пациентов, принимающих дабигатран, возможно применение измерения АВС.

Литература / References

1. Баталов Р.Е., Антонченко И.В., Попов С.В. Антикоагулянтная терапия для фибрилляции предсердий / *Российский медицинский журнал*. 2017; 19(14): 905–909. [Batalov R.E., Antonchenko I.V., Popov S.V. Anticoagulation therapy for atrial fibrillation / *Russian Medical Journal*. 2011; 19(14): 905–909] (In Russ).
2. Баталов Р.Е., Попов С.В., Егай Ю.В. Лечение фибрилляции предсердий (обзор литературы) / *Сибирский медицинский журнал*. 2011; 26(4): 8–14. [Batalov R.E., Popov S.V., Egay Yu.V. Atrial fibrillation treatment (literature review) / *Siberian Medical Journal*. 2011; 26(4): 8–14] (In Russ).
3. Моисеев С.В. Когда и как применять дабигатран при фибрилляции предсердий / *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2012; 6(8): 819–824. [Moiseev S.V. How to use dabigatran in patients with atrial fibrillation / *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2012; 6(8): 819–824] (In Russ).
4. Хорев Н.Г., Момот А.П., Залозный Д.А. Новые оральные антикоагулянты (обзор литературы) / *Фарматека*. 2010; 18/19: 20–26. [Khorev N.G., Momot A.P., Zapolzly D.A. New oral anticoagulants (literature review) / *Pharmateca*. 2010; 18/19: 20–26] (In Russ).
5. Шубик Ю.В. Анти тромботическая терапия при фибрилляции предсердий / *Вестн. аритмологии*. 2014; 75: 50–75. [Shubik Yu.V. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation / *Vestar*. 2014; 75: 50–75] (In Russ).
6. Heeringa J., van der Kuip D., Hofman A. Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study / *Eur. Heart J.* 2006; 27: 949–953.
7. Prystowsky E., Katz A. Atrial fibrillation in textbook of cardiovascular medicine. *Philadelphia*: Lippincott-Raven, 1998: 1661.
8. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. For the ROCKET-AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation / *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 883–891.
9. Wann L.S., Curtis A.B., Januaru C.T. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 Guideline) / *Heart Rhythm*. 2011; 8: 158–176.
10. Wyse D. The Euro Heart Survey on atrial fibrillation / *Eur. Heart J.* 2005; 26(22): 2356–2357.
11. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patient who have nonvalvular atrial fibrillation / *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 857–867.
12. Connolly S.J., Eikelboom J., Joyner C. et al. For the AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with Atrial Fibrillation / *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 806–817.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D. et al. For the RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation / *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1139–1351.
14. Гиляров М.Ю., Магомедова М.У., Сулимов В.А. Алгоритм подбора дозы варфарина с учетом носительства полиморфизмов генов цитохрома CYP2C9 и субъединицы 1 витамин К эпоксиредуктазы / *Вестник аритмологии*. 2011; 63: 28–30. [Gilyarov M.Yu., Magomadova M.U., Sulimov V.A. Algorithm of selection of an optimal dose warfarin considering the polymorphism of cetochrome CYP2C9 gene and subunit 1 of vitamin k epoxide reductase gene / *Vestar*. 2011: 28–30] (In Russ).

Поступила 20.06.2017

Received June 20.2017

Сведения об авторах

Усенков Станислав Юрьевич*, канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: sturus@rambler.ru.

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

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

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

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

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

E-mail: evb08@mail.ru.

Хлынин Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: mskhlynin@mail.ru.

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

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

E-mail: aea_cardio@mail.ru.

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

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

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

Information about the authors

Usenkov Stanislav Yu.*, Cand. Sci. (Med.), Surgeon, Heart Arrhythmias Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation. E-mail: sturus@rambler.ru.

Batalov Roman E., Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Heart Arrhythmias Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation. E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Borisova Elena V., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Heart Arrhythmias Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation. E-mail: evb08@mail.ru.

Khlynin Mikhail S., Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Heart Arrhythmias Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation. E-mail: mskhlynin@mail.ru.

Archakov Evgeniy A., Postgraduate, Heart Arrhythmias Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation. E-mail: aea_cardio@mail.ru.

Popov Sergey V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of the Russian Academy of Sciences, director of the Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, head of the Heart Arrhythmias Department. Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation. E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

**ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ****Н. Т. Ватутин, Е. В. Склинная***

Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, Донецк, Донецкая Народная Республика

Состояние эндотелия является основным фактором, определяющим функцию сосудов в норме и ее изменение при артериальной гипертензии (АГ). Цель данного исследования: изучение роли дисфункции эндотелия в прогнозировании развития АГ.

Материал и методы. Объектом проспективного обсервационного исследования послужили 918 молодых лиц в возрасте от 20 до 29 лет с нормальным уровнем артериального давления (АД). Оценка функции эндотелия проводилась с использованием пробы с реактивной гиперемией на плечевой артерии с расчетом изменений пиковой систолической (Vps), максимальной конечной диастолической (Ved), усредненной максимальной (TAMX), усредненной по времени средней (TAV) скорости кровотока, индекса спектрального расширения (SBI), индекса резистентности (RI), пульсационного индекса (PI), систоло-диастолического (SD) соотношения, толщины комплекса интима-медиа и диаметра плечевой артерии. В дальнейшем обследуемые наблюдались в течение 5 лет. По уровню АД были выделены 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с АГ (АД 140/90 мм рт. ст. и выше), 2-ю группу — обследованные, у которых уровень АД был в пределах нормы (ниже 140/90 мм рт. ст.).

Результаты. За период наблюдения из исследования по различным причинам были выведены 78 человек. АГ была выявлена у 144 обследованных (18,8%; 95% доверительный интервал (ДИ) 16,2–21,7%) — 1-я группа, у остальных 620 человек (81,2%; 95% ДИ 78,3–83,8%) наблюдался нормальный уровень АД — 2-я группа. При проведении пробы с реактивной гиперемией у пациентов 1-й группы увеличение диаметра плечевой артерии составило 7,5 (5,3; 9,9)%, 2-й группы — 12,3 (10,2; 13,4)% ($p < 0,05$). По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, значимыми ($p < 0,05$) факторами риска развития АГ были такие исходные показатели, как мужской пол (отношение шансов (ОШ) 10,8; 95% ДИ 7,63–15,28), индекс массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² (ОШ 7,17; 95% ДИ 5,65–9,10), курение (ОШ 5,61; 95% ДИ 4,5–6,98), высокое нормальное АД (ОШ 10,68; 95% ДИ 6,92–14,51), а также увеличение диаметра плечевой артерии $< 10\%$ после снятия манжеты (ОШ 3,49; 95% ДИ 2,19–5,57). При многофакторном логистическом регрессионном анализе статистически значимыми факторами риска развития АГ оказались ИМТ > 25 кг/м², высокое нормальное АД, а также увеличение диаметра плечевой артерии $< 10\%$ после снятия манжеты.

Выводы. Нарушение функции эндотелия является независимым фактором риска развития АГ в течение 5 лет у лиц молодого возраста с исходно нормальным уровнем АД.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисфункция эндотелия, эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии, прогнозирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Ватутин Н. Т., Склинная Е. В. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 23–27. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-23-27

**ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AS A RISK FACTOR
OF ARTERIAL HYPERTENSION PROGRESSION****N. T. Vatutin, E. V. Sklyannaya***

Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic

Endothelial condition is one of the main factors determining the function of the healthy vessels and its change in arterial hypertension (AH). The aim of this study is to evaluate the role of endothelial dysfunction in prognosis of AH.

Material and Methods. 918 young adults aged 20–29 years old and normal level of blood pressure (BP) were enrolled in a prospective observational study. The endothelial function was assessed using a brachial reactive hyperemia test with calculation of peak systolic (Vps), maximal terminal diastolic (Ved), time average maximal (TAMX), time average (TAV) blood flow velocity, spectral broadening index (SBI), resistance index (RI), pulsation index (PI), systole-diastolic ratio (SD), intima-media thickness and brachial flow mediated dilation (FMD). Further, the observation period lasted for 5 years. Two groups were chosen according to the level of BP: the 1st group included the patients with AH (BP level 140/90 mm Hg and higher), the 2nd group consisted of the patients with the normal level of BP (lower 140/90 mm Hg).

Results. 78 persons were withdrawn from the study for different reasons during observation period. AH was found in 144 participants (18.8%, 95% CI 16.2-21.7%) — group 1, 620 people of group 2 showed normal BP in 620 (81.2%;

95% confidence Interval (CI) 78.3–83.8%). In group 1 FMD was 7.5 (5.3; 9.9)%, in group 2 — 12.3 (10.2; 13.4)% ($p < 0.05$). Based on the data of univariate analysis of male sex (odds ratio (OR) 10.8; 95% CI 7.63–15.28), body mass index (BMI) $> 25 \text{ kg/m}^2$ (OR 7.17; 95% CI 5.65–9.10), smoking (OR 5.61; 95% CI 4.5–6.98), high normal BP (OR 10.68; 95% CI 6.92–14.51) and FMD $< 10\%$ (OR 3.49; 95% CI 2.19–5.57) were significant risk factors of AH. The results of multivariate analysis BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$, high normal BP and FMD $< 10\%$ were independent risk factors.

Conclusion. Endothelial dysfunction is an independent risk factor of AH in young patients with initially normal level of AD during 5 years.

Keywords: arterial hypertension, endothelial dysfunction, flow mediated dilation of brachial artery, prediction

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Vatutin N. T., Sklyannaya E. V. Endothelial Dysfunction as a Risk Factor of Arterial Hypertension Progression. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 23–27. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-23-27

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена во всем мире. Несмотря на то, что усилия ученых по всему миру направлены на решение данной проблемы, распространенность АГ остается высокой (превышая в некоторых странах 40%), контроль артериального давления (АД) достигается менее чем в половине случаев, а течение заболевания осложняется тяжелым поражением органов-мишеней. Обращает на себя внимание, что объектами исследований в большинстве случаев становятся пациенты, которые давно страдают АГ и имеют ряд кардиоваскулярных осложнений. А вот проблема выявления факторов риска АГ у лиц молодого возраста без установленного диагноза АГ и ее осложнений по-прежнему остается недостаточно изученной [5].

Состояние эндотелия является основным фактором, определяющим функцию сосудов в норме и ее изменение при АГ. Считается [7], что дисфункция эндотелия (ДЭ) — это один из наиболее ранних обратимых этапов сосудистого ремоделирования. Доказано, что функция эндотелия значительно ухудшается уже на ранних стадиях развития АГ [2, 6]. Назначение гипотензивных препаратов с течением времени способно несколько улучшать функцию эндотелия у гипертензивных пациентов [4].

Имеются несомненные данные, что ДЭ является фактором риска развития поражения органов-мишеней и формирования сердечно-сосудистых конечных точек у пациентов с АГ [12]. С другой стороны, нет единого мнения, является ли АГ причиной ДЭ, ДЭ приводит к повышению АД, или эти два фактора взаимодействуют друг с другом, образуя так называемый «порочный круг патогенеза» [9, 10].

Цель данного исследования: изучение роли ДЭ в развитии АГ.

Материал и методы

Объектом проспективного обсервационного исследования послужили 918 молодых лиц. Критериями включения были возраст от 20 до 29 лет и согласие на участие в исследовании. Критериями исключения являлись отсутствие АГ при трехкратном измерении АД (АД менее 140/90 мм рт. ст.), заболеваний сердечно-сосудистой системы и заболеваний, которые потенциально могут вызывать АГ, в анамнезе, невозможность наблюдения в течение 5 лет. Поскольку плечевая артерия человека считается адекватной моделью для изучения структурно-функцио-

нального состояния других артерий [1], всем больным проводилось ее ультразвуковое дуплексное сканирование на аппарате Sonoline Elegra (США), оснащенном линейным датчиком 7 МГц. Исследование выполняли утром после 5 мин отдыха в положении лежа в помещении с комфортной температурой, обследованных просили воздержаться от курения в течение как минимум 8 ч. Все исследования были выполнены одним и тем же специалистом по стандартной методике [3]. Датчик располагали в продольном направлении на 2–3 см выше локтевой ямки. После первого измерения позицию датчика отмечали на коже для проведения последующих измерений на том же сосудистом сегменте. Каждый показатель измерялся с вычислением среднего арифметического для последующего анализа. Диаметр плечевой артерии фиксировался в конце диастолы желудочков, что определялось по электрокардиограмме как начало зубца R. После исходного измерения в манжету, расположенную проксимальнее изучаемого участка, нагнетался воздух до цифр на 50 мм рт. ст. выше, чем систолическое АД пациента, на 5 мин. Повторное измерение осуществлялось через 45 с после декомпрессии. При этом в изучаемом сегменте артерии происходило увеличение кровенаполнения и скорости кровотока (реактивная гиперемия). При этом рассчитывали скоростные гемодинамические показатели — пиковую систолическую (V_{ps}), максимальную конечную диастолическую (V_{ed}), усредненную максимальную ($TAMX$), усредненную по времени среднюю (TAV) скорости кровотока, индекс спектрального расширения (SBI); показатели сосудистого сопротивления — индекс резистентности (RI), пульсационный индекс (PI) и систоло-диастолическое (SD) соотношение; толщину комплекса интима-медиа и определяли диаметр плечевой артерии. Полученные данные оценивали в процентном отношении к исходным.

В дальнейшем обследуемые наблюдались в течение 5 лет. Через 5 лет наблюдения обследованным было трехкратно измерено АД. По уровню АД были выделены 2 группы: 1-ю группу составили пациенты с АГ (АД 140/90 мм рт. ст. и выше), 2-ю группу — обследованные, у которых уровень АД был в пределах нормы (ниже 140/90 мм рт. ст.).

Протокол исследования для пациентов был одобрен комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького.

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием STATISTICA 6.0. Для проверки распределения на нормальность применяли критерии Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при отличном от нормального — обозначены как медиана (первый; третий квартиль), Md (Q1;Q3). Для сравнения двух выборок, подчиняющихся нормальному закону распределения, по количественному признаку использовали критерий Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, — U-критерий Манна–Уитни. Сравнение относительных величин проводилось с помощью критерия χ^2 . Отношение шансов (ОШ) развития АГ определяли с 95% доверительным интервалом (ДИ). Для расчета 95% ДИ использовалось угловое преобразо-

вание Фишера. Для выявления независимых предикторов развития рецидивов АГ был использован многомерный логистический регрессионный анализ. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Результаты

За период наблюдения из исследования по различным причинам выбыли 78 человек. АГ была выявлена у 144 обследованных (18,8%; 95% ДИ 16,2–21,7%) — 1-я группа, у остальных 620 человек (81,2%; 95% ДИ 78,3–83,8%) наблюдался нормальный уровень АД — 2-я группа. Ретроспективный анализ распределения между группами по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), курению и уровню исходного систолического (САД) и диастолического АД (ДАД) представлен в табл. 1.

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп обследованных

Параметры	1-я группа (n=144)	2-я группа (n=620)	p
Возраст, годы	22,98 (21,0;24,0)	22,50 (21,0;24,0)	0,051
Мужской пол, число обследованных (%; 95% ДИ)	109 (75,7; 68,3–82,4)	242 (39,0; 35,2–42,9)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	25,03 $\pm$ 3,49	21,44 (19,72;23,53)	<0,001
ИМТ>25 кг/м ² , число обследованных (%; 95% ДИ)	67 (46,5; 38,4–54,8)	68 (11,0; 8,6–13,5)	<0,001
Курение, число обследованных (%; 95% ДИ)	50 (34,7; 27,1–42,7)	93 (15,0; 12,3–17,9)	<0,001
САД, мм рт. ст.	125,83 (120,0;130,0)	113,33 (106,67;120,0)	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	80,0 (79,17;85,0)	71,33 (68,33;79,33)	<0,001
Частота сердечных сокращений (ЧСС), уд./мин	75,19 $\pm$ 8,32	74,67 (69,5;80,0)	0,304

Среди обследованных, у которых была выявлена АГ, преобладали лица мужского пола, наблюдался более высокий ИМТ, а также частота ИМТ>25 кг/м², курения и были более высокими исходные параметры АД.

Доплеровские параметры кровотока в плечевой артерии у лиц с выявленной АГ и в контрольной группе представлены в табл. 2.

Таблица 2

Доплеровские параметры кровотока в плечевой артерии у лиц с выявленной АГ и в контрольной группе

Параметры	1-я группа (n=144)		2-я группа (n=620)	
	исходно	через 90 с	исходно	через 90 с
Ved, см/с	7,2 $\pm$ 2,3	6,4 $\pm$ 2,1	7,7 $\pm$ 3,1	6,3 $\pm$ 2,8
Vps, см/с	45,8 $\pm$ 9,3	39,4 $\pm$ 10,1	48,3 $\pm$ 10,1	38,7 $\pm$ 12,6
TAMX, см/с	25,8 $\pm$ 4,6	23,0 $\pm$ 4,6	26,1 $\pm$ 5,0	22,5 $\pm$ 4,8
TAV, см/с	20,1 $\pm$ 3,5	20,1 $\pm$ 4,1	21,2 $\pm$ 4,6	17,1 $\pm$ 4,3
PI	2,1 $\pm$ 0,8	1,6 $\pm$ 0,8	1,9 $\pm$ 0,6	1,9 $\pm$ 0,9
RI	0,84 $\pm$ 0,04	0,84 $\pm$ 0,04	0,84 $\pm$ 0,03	0,84 $\pm$ 0,05
SD	6,4 $\pm$ 3,7	6,1 $\pm$ 3,9	6,2 $\pm$ 3,2	6,1 $\pm$ 2,7
SBI	0,88 $\pm$ 0,03	0,87 $\pm$ 0,02	0,89 $\pm$ 0,02	0,86 $\pm$ 0,04

В исходном состоянии параметры кровотока в плечевой артерии не различались между группами.

После декомпрессии у пациентов обеих групп отмечалось уменьшение скоростных показателей кровотока. Так, Ved в 1-й группе уменьшилась на 11,4%, Vps — на 14,0%, TAMX — на 10,9% TAV — не изменилась, во 2-й группе — на 17,7; 19,4; 18,8 и 18,0% соответственно.

При этом имелась некоторая тенденция к уменьшению реакции показателей кровотока в плечевой артерии на снижение давления в манжете, не достигающая, однако, статистической значимости.

Показатели, характеризующие сосудистое сопротивление (PI, RI и SD), не различались между группами как исходно, так и после декомпрессии.

Не было также обнаружено и статистически значимых отличий толщины комплекса интима–медиа между 1-й ($0,65 \pm 0,12$ мм) и 2-й ($0,67 \pm 0,12$ мм) группами.

Анализ данных, отражающих динамику величины диаметра артерии в ответ на пробу с реактивной гиперемией, показал, что у обследованных 2-й группы наблюдалась нормальная реакция на ускорение кровотока — увеличение диаметра на 12,3 (10,2; 13,4)%. У пациентов 1-й группы увеличение диаметра плечевой артерии было статистически значимо меньшим — 7,5 (5,3; 9,9)%, $p < 0,05$. При проведении нитроглицериновой пробы статистически значимых различий между группами не наблюдалось: в 1-й группе — на 19,8 (14,3; 23,9)%, во 2-й — на 21,5 (16,6; 15,1)%, $p > 0,05$.

Для оценки влияния функции эндотелия на развитие АГ нами был проведен логистический регрессионный анализ с включением и других параметров, по которым были обнаружены различия между группами: пол, ИМТ, курение, уровень САД, ДАД и ЧСС (табл. 3, 4).

Таблица 3

Взаимосвязь АГ с увеличением диаметра плечевой артерии и клинико-демографическими параметрами пациентов (однофакторный регрессионный анализ)

Параметры	ОШ (95% ДИ)
Мужской пол	10,8 (7,63–15,28)
ИМТ > 25 кг/м ²	7,17 (5,65–9,10)
Курение	5,61 (4,5–6,98)
САД > 130 и/или ДАД > 80 мм рт. ст.	10,68 (6,92–14,51)
Увеличение диаметра плечевой артерии < 10%	3,49 (2,19–5,57)

По результатам однофакторного логистического регрессионного анализа, значимыми ($p < 0,05$) факторами риска развития АГ были такие исходные показатели, как мужской пол, ИМТ > 25 кг/м², курение, высокое нормальное АД, а также увеличение диаметра плечевой артерии < 10% после снятия манжеты.

Таблица 4

Взаимосвязь АГ с увеличением диаметра плечевой артерии и клинико-демографическими параметрами пациентов (многофакторный регрессионный анализ)

Параметры	p
Мужской пол	0,468
ИМТ > 25 кг/м ²	0,007
Курение	0,638
САД > 130 и/или ДАД > 80 мм рт. ст.	< 0,001
Увеличение диаметра плечевой артерии < 10%	< 0,001

При многофакторном логистическом регрессионном анализе статистически значимыми факторами риска развития АГ оказались ИМТ > 25 кг/м², высокое нормальное АД, а также увеличение диаметра плечевой артерии < 10% после снятия манжеты.

Обсуждение

Результаты нашего исследования показали, что ДЭ имеет место уже на ранних доклинических стадиях развития АГ. В первую очередь ДЭ проявляется в нарушении синтеза вазоактивных веществ, таких как оксид азота, эндотелин-1. В клинической практике ДЭ можно определить неинвазивным методом по реакции плечевой артерии на пробу с реактивной гиперемией.

Результаты проведенных ранее исследований показали, что выявление ДЭ является независимым прогностическим фактором развития таких заболеваний сердца и сосудов, как стенокардия, инфаркт миокарда и атеросклероз сосудов конечностей [11, 14].

При изучении функции эндотелия у пациентов, страдающих гипертонической болезнью, была выявлена ДЭ, коррелирующая со степенью и стадией заболевания, по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень АД [2, 12]. Подобные результаты были получены и при исследовании пациентов с симптоматическими АГ, в частности с первичным гиперальдостеронизмом. Помимо этого, развитие ДЭ у гипертонических пациентов сопровождалось повышением риска развития поражения органов-мишеней, такого как гипертрофия левого желудочка и микроальбуминурия [8], а также сахарного диабета [13].

В то же время в исследованиях по изучению роли ДЭ в развитии АГ были получены противоречивые результаты. Так, в исследовании Y. Zhang и соавт. (2010) была выявлена статистически значимая взаимосвязь между показателями функции эндотелия и развитием АГ [16]. В то же время в когортном исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, в котором принимали участие 3500 пациентов, после исключения влияния таких факторов, как возраст, пол и национальность, уменьшение потокзависимой вазодилатации не являлось предиктором развития АГ [15].

В нашем исследовании у пациентов с АГ при анализе исходных показателей наблюдалось некоторое уменьшение реакции кровотока в плечевой артерии на проведение пробы с реактивной гиперемией, что проявлялось в уменьшении разницы скоростей кровотока до и после декомпрессии на фоне нормальных показателей сосудистого сопротивления. При этом статистически значимо меньшим было увеличение диаметра плечевой артерии в ответ на декомпрессию. При проведении однофакторного регрессионного анализа нарушение потокзависимой вазодилатации плечевой артерии оказалось значимо связанным с развитием АГ. При включении в анализ таких факторов, как возраст, пол, ИМТ, курение, уровень АД и ЧСС, ДЭ по-прежнему оставалась значимым фактором риска развития АГ.

Таким образом, при анализе полученных результатов было выявлено, что у группы обследованных, в которой впоследствии развивалась АГ, имело место исходное нарушение функционального состояния эндотелия, которое еще до развития клинических симптомов заболевания проявлялось в нарушении эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии в ответ на декомпрессию

сосудов. При этом ДЭ являлась независимым от возраста, пола, ИМТ, курения, уровня АД и ЧСС предиктором развития АГ в течение 5 лет.

Выводы

Нарушение функции эндотелия является независимым фактором риска развития АГ в течение 5 лет у лиц молодого возраста с исходно нормальным уровнем АД.

Литература / References

1. Иванова О.В., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н. и др. Состояние эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии у больных гипертонической болезнью, оцениваемое с помощью ультразвука высокого разрешения / *Кардиология*. 1997; 7: 41–46 [Ivanova O.V., Balahonova T.V., Soboleva G.N. et al. Endothelium-dependent vasodilation of the brachial artery in patients with essential hypertension, assessed with high resolution ultrasound / *Kardiologiya*. 1997; 7: 41–46] (In Russ).
2. Лямина С.В., Ребров А.П., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н. Диагностически значимые маркеры эндотелиальной дисфункции у больных молодого возраста с артериальной гипертензией / *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2007; 6(3): 59–65. https://elibrary.ru/download/elibrary_13023553_67958047.pdf. [Liamina S.V., Rebrov A.P., Liamina N.P., Senchihin V.N. Diagnostically significant markers of endothelial dysfunction in young patients with arterial hypertension / *Regional circulation and microcirculation*. 2007; 6(3): 59–65] (In Russ).
3. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flowmediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force / *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39(2): 257–265. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109701017466?via%3Dihub>.
4. Felmeden D.C., Spencer C.G., Blann A.D. et al. Low-density lipoprotein subfractions and cardiovascular risk in hypertension: relationship to endothelial dysfunction and effects of treatment / *Hypertension*. 2003; 41(3): 528–533. <http://hyper.ahajournals.org/content/41/3/528.long>.
5. Gray L., Lee I.M., Sesso H.D., Batty G.D. Blood pressure in early adulthood, hypertension in middle age, and future cardiovascular disease mortality: HAHS (Harvard Alumni Health Study) / *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58(23): 2396–2403. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711031433?via%3Dihub>.
6. Hlubocká Z., Umnerová V., Heller S. et al. Is mild essential hypertension without obvious organ complications and risk factors associated with increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction? Effect of ACE inhibitor therapy / *Vnitř. Lek.* 2002; 48(8): 718–723.
7. Kassan M., Galán M., Partyka M. et al. Endoplasmic reticulum stress is involved in cardiac damage and vascular endothelial dysfunction in hypertensive mice / *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2012; 32(7): 1652–1661. <http://atvb.ahajournals.org/content/32/7/1652.long>.
8. Liu G., Zhang S.L., Liu P.M. et al. Biomarkers of endothelial dysfunction and risk of early organ damage: a comparison between patients with primary aldosteronism and essential hypertension / *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2012; 40(8): 640–644.
9. Lobato N.S., Filgueira F.P., Akamine E.H. et al. Mechanisms of endothelial dysfunction in obesity-associated hypertension / *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2012; 45(5): 392–400. http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2012007500058&lng=en&nrm=iso&tng=en.
10. Neves M.F., Kasal D.A., Cunha A.R., Medeiros F. Vascular dysfunction as target organ damage in animal models of hypertension / *Int. J. Hypertens.* 2012; 2012: 187526. <https://www.hindawi.com/journals/ijhy/2012/187526/>.
11. Neunteufl T., Heher S., Katzenschlager R. et al. Late prognostic value of flow-mediated dilation in the brachial artery of patients with chest pain / *Am. J. Cardiol.* 2000; 86(2): 207–210. [http://www.ajconline.org/article/S0002-9149\(00\)00857-2/fulltext](http://www.ajconline.org/article/S0002-9149(00)00857-2/fulltext).
12. Nitenberg A. Hypertension, endothelial dysfunction and cardiovascular risk / *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2006; 99(10): 915–921.
13. Perticone F., Maio R., Sciacqua A. et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein are risk factors for diabetes in essential hypertension / *Diabetes*. 2008; 57(1): 167–171. <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/1/167.long>.
14. Shechter M., Issachar A., Marai I. et al. Long-term association of brachial artery flowmediated vasodilation and cardiovascular events in middle-aged subjects with no apparent heart disease / *Int. J. Cardiol.* 2009; 134(1): 52–58. [http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(08\)00311-2/fulltext](http://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(08)00311-2/fulltext).
15. Shimbo D., Muntner P., Mann D. et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis / *Hypertension*. 2010; 55(5): 1210–1216. <http://hyper.ahajournals.org/content/55/5/1210.long>.
16. Zhang Y., Thompson A.M., Tong W. et al. Biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction and risk of hypertension among Inner Mongolians in China / *J. Hypertens.* 2010; 28(1): 35–40. <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=19770776>.

Поступила 10.10.2017

Received October 10.2017

Сведения об авторах

Ватутин Николай Тихонович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького.

Адрес: 283015, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Б. Хмельницкого, 102.

E-mail: gospitalnaya-terapia@dnmu.ru.

Склянная Елена Валериевна*, канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького.

Адрес: 283015, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Б. Хмельницкого, 102.

E-mail: elena_skl1979@mail.ru.

Information about the authors

Vatutin Nikolay T., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Hospital Therapy Department, Donetsk National Medical University named after M. Gorky.

Address: 102, B. Khmelnytsky Prospect, Donetsk, 283015, Donetsk People's Republic.

E-mail: gospitalnaya-terapia@dnmu.ru.

Sklyannaya Elena V.*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Hospital Therapy Department, Donetsk National Medical University named after M. Gorky.

Address: 102, B. Khmelnytsky Prospect, Donetsk, 283015, Donetsk People's Republic.

E-mail: elena_skl1979@mail.ru.

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КОЖИ ПРИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ АРТЕРИАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕМЕЖАЮЩЕЙСЯ ХРОМОТОЙ

А. П. Васильев*, Н. Н. Стрельцова, Т. Ю. Горбунова, М. М. Каюмова

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Тюмень, Российская Федерация

Введение. Высокая распространенность и плохой прогноз атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей выдвигают перемежающуюся хромоту в ряд весьма актуальных. Известно, что около 40% больных перемежающейся хромотой могут рассчитывать лишь на медикаментозную терапию, которая осуществляется на уровне микроциркуляции. Исходя из изложенного, цель исследования: выявить функциональные особенности сдвигов микрогемодикуляции у больных перемежающейся хромотой с различной степенью артериальной недостаточности.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 72 больных мужского пола с ангиографически подтвержденным облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, с перемежающейся хромотой ИБ стадии, с лодыжечно-плечевым индексом (ЛПИ) $\leq 0,85$ и 15 практически здоровых мужчин (средний возраст $45,0 \pm 14,2$ года). Больные были распределены на 2 группы: 1-я группа — с ЛПИ $\geq 0,55$ ($n=49$), 2-я группа — с ЛПИ $< 0,55$ ($n=23$). Группы больных были равнозначны по возрасту ($65,1 \pm 6,6$ и $68,7 \pm 6,1$ года), числу лиц с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца. Все пациенты получали базовую терапию, включающую статины, аспирин, а при необходимости гипотензивные препараты. Состояние микроциркуляции кожи исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии.

Результаты. Анализ структуры ритмов колебаний гемоперфузии показал существенное увеличение их амплитуды у пациентов 2-й группы в нейрогенном диапазоне модуляции, составившем $0,72 \pm 0,48$ ед. против $0,48 \pm 0,36$ ед. у больных 1-й группы ($p=0,001$) и $0,43 \pm 0,26$ ед. у здоровых, что указывает на дилатацию артериол. В то же время показатель миогенного тонуса, отражающий состояние прекапиллярных сфинктеров, у пациентов 2-й группы был значительно выше: $84,9 \pm 57,7$ ед. против $59,0 \pm 31,5$ ед. в 1-й группе ($p=0,015$) и $32,5 \pm 31,0$ ед. в группе здоровых ($p=0,03$), что приводило к существенному снижению нутритивного кровотока (на 49 и 73% соответственно), увеличению кровотока через артериоло-венулярные шунты (на 107,5 и 319% соответственно в группах больных; $p=0,002$) и формированию венозного полнокровия, что способствует еще большему нарушению реологии крови. **Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о грубых нарушениях микроциркуляции у больных перемежающейся хромотой, в значительной мере определяющих тяжесть и прогноз заболевания.

Ключевые слова: облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, перемежающаяся хромота, микроциркуляция кожи

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Васильев А. П., Стрельцова Н. Н., Горбунова Т. Ю., Каюмова М. М. Состояние микроциркуляции кожи при различной степени артериальной недостаточности у больных перемежающейся хромотой. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 28–34. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-28-34

SKIN MICROCIRCULATION STATE IN DIFFERENT DEGREES OF ARTERIAL INSUFFICIENCY IN PATIENTS WITH INTERMITTENT CLAUDICATION

A. P. Vasiliev*, N. N. Streltsova, T. Yu. Gorbunova, M. M. Kayumova

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation

Background. High prevalence and a poor prognosis of lower-extremity atherosclerotic arterial disease determine intermittent claudication (IC) as a pressing problem. It is known that about 40% of patients with IC can rely only on drug therapy carried out at the microcirculation (MC) level. Thus, the aim of the study is to reveal functional features of MC shifts in patients with IC of different degrees of arterial insufficiency.

Material and Methods. The study included 72 male patients with angiographically confirmed obliterating atherosclerosis of the lower extremities, IC stage IIb, ankle-brachial index (ABI) ≤ 0.85 and 15 healthy men (mean age 45.0 ± 14.2 years). The patients were divided into 2 groups: group 1 with $ABI \geq 0.55$, ($n=49$) and group 2 with $ABI < 0.55$ ($n=23$). The groups were matched for age (65.1 ± 6.6 and 68.7 ± 6.1 years), for number of patients with arterial hypertension and concomitant ischemic heart disease. All patients received background therapy including statins, aspirin, and if necessary, antihypertensive drugs. Assessment of skin MC was performed by laser Doppler flowmetry.

Results. Analysis of the structure of hemoperfusion fluctuation rhythms showed a significant increase in the amplitude of the neurogenic modulation range in patients of the 2nd group compared to group 1 accounted to 0.72 ± 0.48 perfusion units (pfu) vs 0.48 ± 0.36 pfu, $p=0.001$, respectively and 0.43 ± 0.26 pfu in healthy subjects, that indicates the dilation of the arterioles. At the same time, the myogenic tonus index indicating the state of precapillary sphincters, was significantly higher in patients of group 2 versus 1 group accounted to 84.9 ± 57.7 units vs 59.0 ± 31.5 units ($p=0.015$), respectively and 32.5 ± 31.0 units in healthy group ($p=0.03$) that led to a significant decrease in nutritional blood flow (by 49% and 73%, respectively), increasing blood flow through arteriolo-venular shunts in 1 and 2 groups of patients (by 107.5% and 319%, respectively), increasing blood flow through arteriolo-venular shunts in 1 and 2 groups of patients (by 107.5% and 319%, respectively) and venous congestion causing more severe violation of blood rheology.

Conclusion. The data obtained show severe MC disturbances in patients with IC that largely determines the severity and prognosis of the disease.

Keywords: obliterating atherosclerosis of the lower extremities, intermittent claudication, skin microcirculation

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Vasiliev A. P., Streltsova N. N., Gorbunova T. Yu., Kayumova M. M. Skin Microcirculation State in Different Degrees of Arterial Insufficiency in Patients with Intermittent Claudication. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 28–34. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-28-34

Введение

Несмотря на известные достижения сердечно-сосудистой хирургии, атеросклеротическое поражение артерий нижних конечностей, основным клиническим синдромом которого является перемежающаяся хромота (ПХ), остается актуальной проблемой. Распространенность этой патологии составляет около 12% [1] и увеличивается с возрастом, достигая 20% у лиц старше 70 лет [2]. В патогенезе ПХ, помимо стенотического поражения магистральной артерии и степени развития коллатерального кровотока, большое значение имеет функциональное состояние микрогемодикуляции [3, 4]. Это обстоятельство объясняет тот факт, что нередко сосудистый хирург сталкивается с неудовлетворительными результатами технически правильно проведенной операции на магистральном сосуде [5]. Кроме того, по некоторым данным, у 40% больных ПХ, нуждающихся в реконструктивных сосудистых вмешательствах, операция не может быть выполнена вследствие дистального либо распространенного поражения артериального русла нижних конечностей [6], и пациенты могут рассчитывать лишь на консервативное лечение, основным объектом воздействия которого является терминальное сосудистое русло.

Таким образом, принимая во внимание чрезвычайно важную патогенетическую роль микроциркуляции (МЦ) у больных с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей (ОААНК), ее клинко-прогностическое значение, расширение наших представлений о характере изменения периферического кровотока при данной патологии приобретает особое значение.

Цель исследования: выявить функциональные особенности микрогемодикуляции у больных ПХ с различной степенью артериальной недостаточности по данным лодыжечно-плечевого индекса (ЛПИ).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 72 больных мужского пола с ангиографически подтвержденным ОААНК (стеноз магистральной артерии более 80% или ее окклюзия), с ПХ IIb стадии (по А. В. Покровскому) и $LPI \leq 0.85$, без заболеваний крови, бронхолегочной патологии, сахарного диабета, сложных нарушений ритма и сердечной недостаточностью не выше II функционального класса. В качестве критерия выраженности артериальной недостаточности использовали ЛПИ — объективный, хорошо воспроизводимый, простой, надежный и широко используемый в клинической практике показатель, имеющий также прогностическое значение [7, 8], что выгодно отличает его от традиционно используемого теста — дистанции без болевой ходьбы. Для деления больных на группы был выбран уровень ЛПИ (0,55) включенных в исследование пациентов, соответствующий среднему значению между крайними его показателями. В соответствии со значениями ЛПИ больные были распределены на 2 группы: 1-я группа — с $LPI \geq 0.55$ ($n=49$, среднее значение 0.72 ± 0.15), 2-я группа — с $LPI < 0.55$ ($n=23$, среднее значение 0.43 ± 0.1). Группы больных были равнозначны по основным клинко-демографическим показателям (табл. 1).

Таблица 1

Клинико-демографические данные исследуемых больных (M±SD)

Показатели	1-я группа (n=49)	2-я группа (n=23)	p
Возраст, годы	64,0±6,6	60,6±6,1	0,45
Курение, %	95,4	94,4	0,92
Стаж ПХ более 5 лет, %	34,1	38,7	0,74
Число лиц с сопутствующей АГ, %	90,9	88,9	0,83
АДср, мм рт. ст.	98,4±10,3	99,0±10,8	0,49
Число лиц с сопутствующей ИБС, %	68,2	66,7	0,93
Число лиц, перенесших ИМ, %	20,4	22,2	0,89
ХС общий, ммоль/л	5,1±1,2	4,9±0,9	0,58

Примечание: все больные до исследования принимали статины. АГ — артериальная гипертензия, АДср — среднее артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ХС — холестерин.

Все пациенты получали базовую терапию, включающую статины, аспирин, а при необходимости гипотензивные препараты. За 3 суток до исследования препараты с вазолитическим действием отменялись. Для установления нормальных значений исследуемых показателей была сформирована группа сравнения (ГС), состоящая из 15 практически здоровых лиц (средний возраст 45,0±14,2 года).

Состояние МЦ кожи исследовали методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) на аппарате ЛАКК-М (НПП «Лазма», Россия). Исследование проводили в соответствии с существующими рекомендациями [9–11] в утренние часы. Датчик фиксировали на тыльной поверхности стопы пораженной конечности на уровне 2-го пальца. Исследовали показатель микроциркуляции (ПМ; перф. ед.), отражающий средний уровень гемоперфузии в единице объема ткани за единицу времени. Расчет амплитудно-частотного спектра колебаний перфузии осуществлялся методом вейвлет-преобразования. Оценивали амплитудные показатели, отражающие активные, тонусформирующие механизмы контроля МЦ — выраженность эндотелиальной (Аэ), нейрогенной (Ан), миогенной (Ам) функции микрососудов и пассивные факторы регуляции, дающие представление о выраженности венозного оттока (Ад) и о пульсовом кровотоке (Ас). Нейрогенный тонус прекапиллярных резистивных микрососудов определяли по формуле: $НТ = СКО \times АДср / Ан \times ПМ$ (ед.), где СКО — среднее квадратичное отклонение показателя МЦ, АДср — среднее артериальное давление — $(АД \text{ систолическое} - АД \text{ диастолическое}) / 3 + АД \text{ диастолическое}$, Ан — наибольшее значение амплитуды колебаний перфузии в нейрогенном диапазоне, ПМ — показатель микроциркуляции. Миогенный тонус метартериол и прекапиллярных сфинктеров определяли как: $МТ = СКО \times АДср / Ам \times ПМ$ (ед.), где Ам — максимальное значение амплитуды колебаний кровотока в миогенном частотном диапазоне. Показатель артериоло-венулярного шунтирования крови вычисляли по формуле: $ПШ = МТ / НТ$ (ед.). Нутритивный кровоток (Мнутр) определялся как отношение ПМ/ПШ (ед.) [11].

Полученные результаты исследований обработаны с использованием IBM SPSS STATISTIC 21 for Windows. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и среднеквадратичного отклонения (SD). Для анализа распределения переменных применяли критерий Колмогорова–Смирнова. Поскольку распределение всех изучаемых показателей было отличным от нормального, для оценки различий между группами исследуемых использовали U-критерий Манна–Уитни. Исходя из проблемы множественных сравнений при анализе результатов сравнения 3 групп, применяли поправку Бонферрони; различия считали статистически значимыми при двустороннем уровне значимости $p < 0,017$.

Корреляционный анализ проводился методом ранговых корреляций по Спирмену. Коэффициент корреляции r считался статистически значимым при $p < 0,05$. Представленная работа одобрена этическим комитетом Тюменского кардиологического научного центра и выполнена в соответствии со стандартами Good Clinical Practice и принципами Хельсинкской декларации. У всех пациентов и здоровых лиц до исследования было получено письменное информированное согласие.

Результаты и обсуждение

Амплитудно-частотный анализ колебаний кровотока продемонстрировал четкую закономерность. По мере прогрессирования артериальной недостаточности у больных ПХ по данным ЛПИ отмечается снижение амплитуды колебаний кровотока в миогенном диапазоне (Ам) по сравнению с ГС на 24,4% у больных 1-й группы и на 36,6% у больных 2-й группы. Указанные сдвиги свидетельствуют о констрикции метартериол и прекапиллярных сфинктеров и находятся в соответствии с современными представлениями об изменениях микрососудистого (МС) русла при ишемии, когда падение давления дистальнее препятствия кровотоку в артерии создает условия для сужения микрососудов [12]. Вследствие этого количество функционирующих капилляров в ишемизированном участке ткани уменьшается. Подтверждением сказанному является снижение показателя

нутритивного кровотока (Мнутр) с $9,6 \pm 9,0$ ед. у здоровых лиц до $5,1 \pm 4,3$ ед. ($p=0,048$) у больных 1-й группы и $2,6 \pm 1,8$ ед. ($p=0,01$) у пациентов 2-й группы. Весьма по-

казательно также существенное увеличение миогенного тонуса микрососудов (МТ) у больных 1-й группы на $81,5\%$ и 2-й группы на $161,2\%$ по сравнению с ГС (табл. 2).

Таблица 2

Показатели ЛДФ у здоровых и больных ОААНК ($M \pm SD$)

Показатели	Здоровые (n=15)	Больные, 1-я группа (ЛПИ $\geq 0,55$), n=49	Больные, 2-я группа (ЛПИ $< 0,55$), n=23	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	1	2	3			
ПМ, перф. ед.	$6,7 \pm 3,6$	$7,7 \pm 3,9$	$7,3 \pm 2,7$	0,26	0,51	0,91
Аз, перф. ед.	$0,32 \pm 0,21$	$0,39 \pm 0,25$	$0,36 \pm 0,16$	0,19	0,36	0,78
Ан, перф. ед.	$0,43 \pm 0,26$	$0,48 \pm 0,35$	$0,79 \pm 0,48$	0,52	0,015	0,001
Ам, перф. ед.	$0,41 \pm 0,37$	$0,33 \pm 0,31$	$0,26 \pm 0,17$	0,32	0,02	0,85
Ад, перф. ед.	$0,1 \pm 0,09$	$0,17 \pm 0,11$	$0,25 \pm 0,18$	0,02	0,03	0,048
Ас, перф. ед.	$0,21 \pm 0,16$	$0,18 \pm 0,08$	$0,11 \pm 0,06$	0,45	0,001	0,009
ПШ, ед.	$1,05 \pm 0,96$	$2,12 \pm 1,32$	$4,40 \pm 3,50$	0,13	0,005	0,002
Мнутр, ед.	$9,6 \pm 9,0$	$5,1 \pm 4,3$	$2,6 \pm 1,8$	0,48	0,046	0,01
МТ, ед.	$32,5 \pm 31,0$	$59,0 \pm 31,5$	$84,9 \pm 57,1$	0,64	0,03	0,015
НТ, ед.	$45,2 \pm 27,2$	$30,8 \pm 15,7$	$22,3 \pm 9,5$	0,51	0,02	0,032

Примечание: p — уровень статистической значимости. Сокращения: Аз, Ан, Ам, Ад, Ас — амплитудные показатели колебаний микрокровотока, Мнутр — величинанутритивного кровотока, ЛДФ — лазерная доплеровская флоуметрия, МТ, НТ — миогенный и нейрогенный тонус, ПМ — показатель микроциркуляции, ПШ — показатель шунтирования.

В то же время наблюдается нарастание амплитуды осцилляций ЛДФ-сигнала в нейрогенном диапазоне частот (Ан), которая во 2-й группе пациентов составила $0,79 \pm 0,48$ перф. ед. против $0,48 \pm 0,35$ перф. ед. в 1-й группе ($+64,6\%$; $p=0,001$) и $0,43 \pm 0,26$ перф. ед. в ГС ($+83,7\%$; $p=0,015$) (см. табл. 2), что можно трактовать как увеличение притока крови в прекапиллярный сегмент МС-русла в результате дилатации артериол, поскольку тонус последних контролируется преимущественно симпатическими вазомоторными нервными волокнами [11, 13]. Полученные данные согласуются с фактом снижения нейрогенного тонуса микрососудов (НТ) на $31,8\%$ у пациентов 1-й группы и на 50% у пациентов 2-й группы по сравнению с группой здоровых. Дилатация МС может быть вызвана утратой вазоконстрикторной симпатической активности. Вполне допустимо, что последняя обусловлена частичной симпатической денервацией вследствие развития ишемической нейропатии [13]. Во время хронического расстройства кровообращения в периферических нервах могут возникнуть сегментарные периаксональные изменения миелиновой оболочки с поражением нервных волокон и их концевых аппаратов. В этом случае создаются условия для развития так называемой нейропаралитической гиперемии [14], более выраженной при раскрытии артериоло-венулярных анастомозов, тонус которых также регулируется симпатической нервной системой.

Как представлено в табл. 2, показатель шунтирования (ПШ) в 1-й группе больных составил $2,12 \pm 1,32$ ед.; у больных 2-й группы этот показатель достиг $4,40 \pm 3,5$ ед. против $1,05 \pm 0,96$ ед. в ГС ($p=0,005$).

Вышеизложенное дает основание говорить о непродуктивной микрогемодициркуляции при ПХ, несмотря на

равнозначные со здоровыми лицами показатели тканевой гемоперфузии (ПМ), так как часть ее представлена шунтовым кровотоком в обходнутритивного русла. Регистрируемое при этом статистически значимое возрастание амплитуды дыхательной волны (Ад) на 70% в 1-й группе и на 150% во 2-й группе больных свидетельствует о нарушении венозного оттока и формировании венозного полнокровия [15], что подтверждается корреляционной связью объема тканевой гемоперфузии (ПМ) с Ан ($r=+0,44$; $p<0,001$) и Ад ($r=+0,43$; $p<0,001$). Венозная гиперемия создает условия для реализации такого мощного фактора дестабилизации микрогемодициркуляции, как нарушение реологических свойств крови. Венозное полнокровие и замедление кровотока способствуют нарастанию вязкости плазмы, сопровождаются усилением агрегации форменных элементов крови, прежде всего эритроцитов, ухудшением их деформируемости [16], нарастанием вследствие этого депрессии капиллярно-тканевой диффузии и усугублением ишемии.

Характер изменения структуры амплитудно-частотного спектра микрогемодициркуляции наглядно демонстрирует анализ вклада отдельных его ритмических составляющих (рис. 1). У здоровых лиц вклад в спектр активных факторов представлен в основном ритмическими составляющими в нейрогенном ($36,3\%$) и миогенном ($33,0\%$) частотных диапазонах; среди пассивных механизмов контроля преобладали пульсовые колебания — $8,6\%$. У больных 1-й группы вклад в спектр активных факторов МЦ представлен в основном ритмическими составляющими в эндотелиальном ($30,0\%$) и нейрогенном ($36,4\%$) частотных диапазонах; участие миогенных механизмов обеспечения микрокровотока составило $21,5\%$. Наблюдается увеличение роли эндотелиальной функции

(возможно, компенсаторное) и ограничение капиллярного кровотока. Пассивные факторы гемодинамики характеризовались ростом доли респираторных механизмов (5,7%). У больных 2-й группы периферический кровоток пораженной конечности осуществлялся при значительном участии нейрогенных факторов, вклад которых в общий спектр модуляций составил 75,7%. Вклад миогенных механизмов, в значительной мере определяющих капиллярный кровоток, составил лишь 6,0%. Важно отметить существенное снижение эндотелиальных механизмов в тканевой гемоперфузии, доля которых составила лишь 11,6%. В диапазоне пассивных факторов регуляции микроциркуляции преобладали высокочастотные колебания дыхательных ритмов (5,6%).

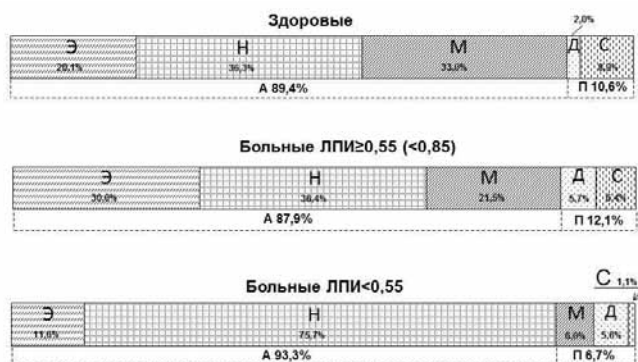


Рис 1. Вклад отдельных ритмических составляющих в общую мощность спектра флуксуций у здоровых и больных 1-й и 2-й групп

Примечание: Э — эндотелиальный, Н — нейрогенный, М — миогенный, Д — дыхательный, С — пульсовой факторы микроциркуляции, А — активные (тонусоформирующие) механизмы контроля микроциркуляции, П — пассивные механизмы регуляции микроциркуляции.

Таким образом, в структуре вклада различных ритмических составляющих в микрогемодинамику у больных с более низкими значениями ЛПИ наблюдается выраженный дисбаланс, характеризующийся снижением участия вазоконстрикторных нейрогенных факторов контроля МЦ, ведущих к развитию так называемой нейропаралитической гиперемии, и существенным ограничением миогенных факторов, в значительной мере определяющих нутритивный кровоток.

В ходе проведенного исследования удалось выявить наиболее характерные для ОААНК изменения МЦ-картины, заключающиеся в повышении тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров, с ограничением капиллярной перфузии, с одной стороны, и увеличением притока крови в прекапиллярный сегмент МС-русла вследствие дилатации артериол, с другой. Избыточное в данном случае поступление крови направляется по артериоло-венулярным шунтам, демонстрируя непродуктивность микрогемоперфузии, и, создавая венозное полнокровие, сопровождается еще большим нарушением реологии крови. Выявленные спастико-атонические сдвиги и перераспределение кровотока в терминальном сосудистом русле, находясь в тесном патофизиологи-

ческом единстве, усугубляют ишемию конечности и обуславливают прогрессирование МЦ-несостоятельности. О патогенетическом значении выявленных МЦ-преобразований свидетельствуют результаты корреляционного анализа. Из всех параметров ЛДФ ЛПИ как показатель тяжести артериальной недостаточности нижних конечностей [7, 8] статистически значимо коррелировал лишь с показателями, отражающими в той или иной мере состояние нейрогенного фактора микроциркуляции: степенью участия симпатической нервной системы в артериальной дилатации (АН; $r = -0,37$; $p = 0,003$), выраженностью нейрогенного тонуса (НТ; $r = +0,38$; $p = 0,005$) и величиной артериоло-венулярного сброса крови, обуславливающего венозное полнокровие (ПШ; $r = +0,37$; $p = 0,007$). Отрицательная связь ЛПИ с кровенаполнением МС-русла, вызванная депрессией вазоконстрикторного влияния симпатической нервной системы, свидетельствует о том, что потеря адекватного нейрогенного контроля сосудистого тонуса является важным патогенетическим звеном МЦ-недостаточности. Находясь в прямой зависимости от выраженности ишемии (ишемическая нейропатия), этот механизм, в свою очередь, усугубляет ишемию тканей, замыкая порочный круг, что дает основание рассматривать значения показателей НТ и ПШ как отражение тяжести течения ОААНК.

Принимая во внимание тот факт, что у значительной части больных ПХ невозможно провести реконструктивные операции на сосудах в силу мультифокального распространения у них атеросклероза, лечение может обеспечиваться лишь консервативно. Помимо гиполипидемических, дезагрегационных лекарственных средств, дозированных физических нагрузок и физиотерапевтических методов воздействия используются фармакологические препараты, действие которых реализуется преимущественно на уровне терминального сосудистого русла.

Заключение

Таким образом, при ПХ наиболее отчетливо прослеживается закономерность МЦ-преобразований, заключающаяся в спастико-атонических сдвигах МС-русла и перераспределении кровотока: спазме метартериол и прекапиллярных сфинктеров с ограничением нутритивного кровотока, с одной стороны, и дилатации артериол, увеличении притока крови в прекапиллярный сегмент, раскрытии артериоло-венулярных шунтов, возникновении венозного полнокровия и, как следствие, нарастании нарушений гемореологии, с другой. Описанные изменения, имея взаимосвязанный и взаимообусловленный характер, способствуют нарастанию ишемии ткани и приводят к активизации патологического процесса. Исходя из полученных данных, представляется рациональным комплексное воздействие на основные звенья патофизиологической цепи развития МЦ-несостоятельности, так как именно этот объект определяет тяжесть течения заболевания и прогноз. Поскольку избыточный в условиях констрикции прекапилляров приток крови в пре-

капиллярную зону, вероятно, обусловлен ослаблением симпатического вазоконстрикторного влияния в результате ишемической нейропатии, уместно рассмотреть возможность применения препаратов альфа-липоевой кислоты (тиоктацид), положительно зарекомендовавших себя при лечении диабетической и алкогольной нейропатии. Усиление констрикторного действия симпатических нервов через альфа-адренорецепторы в ряде случаев, по-видимому, может оказать назначение бета-адреноблокаторов. Повышению венозного оттока будет способствовать применение венотоников (детралекс) и, наконец, традиционное использование препаратов, улучшающих реологию, текучесть крови (пентоксифиллин, низкомолекулярный декстран).

Применение сосудорасширяющих лекарственных средств у больных ПХ нецелесообразно, так как дополнительное воздействие на уже дилатированные артериолы у части больных может усилить так называемый патофизиологический каскад МЦ-преобразований. Принудительное расширение прекапиллярных сфинктеров, кроме того, может вызвать деструкцию капиллярного русла вследствие повышения перфузионного давления при низкой плотности капилляров. Подтверждением сказанному может служить тот факт, что исторически первыми средствами лечения ПХ были вазодилататоры, однако они не смогли доказать свою эффективность и сейчас практически не применяются [17].

Безусловно, данные рекомендации, основанные на результатах проведенного исследования и имеющие определенное теоретическое обоснование, нуждаются в оценке их клинической эффективности на практике. Данное направление можно считать одним из наиболее перспективных направлений в решении проблемы ПХ.

Необходимо помнить, что на фоне общих закономерностей МЦ-сдвигов у больных ОААНК имеются индивидуальные особенности патогенеза расстройств периферического кровотока, которые могут быть выявлены методом ЛДФ. Полученное при этом более полное представление о функциональном состоянии микрососудистого русла, безусловно, приблизит к возможности персонализированного выбора терапии.

Литература / References

- Hiatt W.R. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N. Engl. J. Med.* 2001;344:1608–1621. DOI: 10.1056/NEJM200105243442108.
- Национальные рекомендации по ведению пациентов с патологией артерий нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. Приложение. 2013;2(19):1–67 [National guidelines for the management of patients with diseases of the arteries of the lower limbs. *Angiology and vascular surgery*. Annex. 2013;2(19):1–67] (In Russ).
- Лисин С.В., Чадаев А.П., Крупаткин А.И., Рогов К.А., Марков А.В., Кожемякин С.А. Состояние микроциркуляции при IV стадии хронической артериальной недостаточности нижних конечностей атеросклеротического генеза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008;1:21–30 [State of microcirculation in patients with atherosclerotic-aetiology stage iv chronic arterial insufficiency of lower limbs. *Angiology and vascular surgery*. 2008;21:21–30] (In Russ).
- Rossi N., Carpi A. Skin microcirculation in peripheral arterial obliterative disease. *Biomed. Pharmacother.* 2004;58(8):427–431. DOI.org/10.1016/s0753-3322(04)00114-3.
- Гавриленко А.В., Шабалтас Е.Д. Состояние микроциркуляции при реперфузионном синдроме после реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей. *Хирургия. Журнал имени И.И. Пирогова*. 2003;2:62–64 [Gavrilenko A.V., Shabaltas E.D. The state of microcirculation in reperfusion syndrome after reconstructive operations on the vessels of the lower limbs. *Surgery. Journal named after N.I. Pirogov*. 2003;2:62–64] (In Russ).
- Шагинян А.Р. Отдаленные результаты хирургического лечения синдрома Лериша. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2007;1:53–59 [Shaginjan A.R. Long-term results of surgical treatment for Leriche's syndrome. *Russian journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2007;1:53–59] (In Russ).
- Клинические рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). М.; 2005:410 [Clinical recommendations for the management of patients with vascular arterial pathology (Russian consensus paper). М.; 2005:410] (In Russ).
- Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов. Под ред. А. Джона Кэма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса. Пер. с англ. Под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011:1480 [The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Ed. A. John Camm, Thomas F. Luscher, Patrick W. Serruys. Translated from Engl. Ed. E.V. Shlyaheto. М.: GEOTAR-Media; 2011:1480] (In Russ).
- Маколкин В.И. Микроциркуляция в кардиологии. М.: Визарт; 2004:135 [Makolkin V.I. Microcirculation in cardiology. М.: Vizart; 2004:135] (In Russ).
- Козлов В.И., Азизов Г.А., Гурова О.А., Литвин Ф.В. Лазерная доплеровская флоуметрия в оценке состояния и расстройств микроциркуляции крови. М.: Изд-во РУДН; 2012:31 [Kozlov V.I., Azizov G.A., Gurova O.A., Litvin F.V. Laser Doppler flowmetry in diagnostics and correction of microcirculation (guidance manual for physicians). М.: Izd-vo RUDN; 2012:31] (In Russ).
- Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем: Колебания, информация, нелинейность. Руководство для врачей. М.: Либроком; 2013:498 [Krupatkin A.I., Sidorov V.V. Functional diagnostics of microcirculatory-tissue systems: Fluctuations, information, nonlinearity. Guide for Physicians М.: Librokom; 2013:498] (In Russ).
- Мчедlishvili Г.И. Микроциркуляция. Общие закономерности и нарушения. Ленинград: Наука; 1989:295 [Mchedlishvili G.I. Microcirculation. General regularities and irregularities. Leningrad: Nauka; 1989:295] (In Russ).
- Schmid-Schonbein H., Ziege S., Grebe R., et al. Synergetic Interpretation of Patterned Vasomotor Activity in Microvascular Perfusion: Discrete Effects of Miogenic and Neurogenic Vasoconstriction as well as Arterial and Venous Pressure. *Int. J. Microcirc.* 1997;17:346–359. DOI: 10.1159/000179251.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология. Т.1. СПб.: ЭлБи; 2001:624 [Zajchik A.Sh., Churilov L.P. General pathophysiology. T. 1. Sankt-Peterburg: ElBi; 2001:624] (In Russ).
- Тюрина М.И., Красников Г.В., Пискунова Г.М., Чемериз Н.К. Формирование респираторно-зависимых колебаний скорости кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека в условиях контролируемого дыхания. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2011;3:31–37 [Tjurina M.I., Krasnikov G.V., Piskunova G.M., Chemeriz N.K. Formation of the respiratory-associated blood flow oscillations in the microvascular bed of the human skin under controlled breath conditions. *Regional Haemodynamics and Microcirculation*. 2011;3:31–37] (In Russ).
- Патофизиология гемореологии и микроциркуляции. Под ред. Г.В. Порядина. М.: РНИМУ; 2011 [Pathophysiology of

hemorheology and microcirculation. Ed. G.V. Porjadin. M.: RN-IMU, 2011] (In Russ).

17. Coffman J.D. Vasodilator drugs in peripheral vascular disease. *N. Engl. J. Med.* 1979;300:713–717. DOI: 10.1056/NEJM197903293001305.

Поступила 14.11.2017

Received November 14.2017

Сведения об авторах

Васильев Александр Петрович*, д-р мед. наук, главный научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Стрельцова Нина Николаевна, научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Горбунова Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, врач-кардиолог, заведующая кардиологическим отделением № 3 Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Каюмова Марина Михайловна, канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического отделения № 3 Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

Information about the authors

Vasiliev Alexander P.*, Dr. Sci. (Med.), Chief Research Worker of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Clinical Cardiology Department, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026, Russian Federation.

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

Streltsova Nina N., Research Officer, Department of Arterial Hypertension and Coronary Insufficiency of Clinical Cardiology Department, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026, Russian Federation.

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

Gorbunova Tatyana Yu., Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Head of Cardiology Department No. 3, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026, Russian Federation.

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

Kayumova Marina M., Cand. Sci. (Med.), Cardiologist, Cardiology Department No. 3, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026, Russian Federation.

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

ВЫСОКОПОЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ВИЗУАЛИЗАЦИИ ВАЗОНЕВРАЛЬНОГО КОНФЛИКТА ПРИ ТРИГЕМИНАЛЬНОЙ НЕВРАЛГИИ (НА ТОМОГРАФАХ 1,5 И 3 ТЕСЛА)

Д. А. Рзаев*, М. Е. Амелин, Г. И. Мойсак

Федеральный центр нейрохирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Высокоразрешающая магнитно-резонансная томография (МРТ) является неотъемлемой частью диагностического процесса для уточнения показаний к операции и планирования тактики оперативного лечения у пациентов с нейроваскулярным конфликтом. Благодаря большей напряженности магнитного поля томографы 3 Тл имеют лучшее соотношение сигнал-шум, улучшающее качество изображения. Цель данного исследования: сопоставление качества визуализации аппаратов 1,5 и 3 Тл при нейроваскулярном конфликте у пациентов с тригеминальной невралгией.

Материал и методы. 25 пациентов с нейроваскулярным конфликтом были обследованы на томографах с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тл с использованием 3D CISS изображений. При этом сравнивали четкость визуализации и отграничения анатомических структур, качество изображения, полученное на двух аппаратах. При оперативном лечении (микровазкулярная декомпрессия корешка тройничного нерва) проводили сравнение оперативных находок с выявленными на МРТ изменениями.

Результаты. Изображения на томографе с напряженностью магнитного поля 3 Тл были более четкими по сравнению с томографом 1,5 Тл по соотношению сигнал-шум, имели лучшее анатомическое разрешение, в большей степени соответствуя интраоперационным находкам, включая более четкую дифференцировку сосудистых структур и нервов, а также мелких сосудистых ветвей. У некоторых пациентов по данным исследования, полученным на томографе 3 Тл, была выявлена более высокая степень компрессии тройничного нерва по сравнению с данными томографа 1,5 Тл.

Выводы. Для выявления нейроваскулярного конфликта у пациентов с тригеминальной невралгией желательно проводить исследование на томографах с напряженностью магнитного поля 3 Тл, имеющих большую чувствительность и более высокую точность в определении степени компрессии корешка тройничного нерва и наличия мелких сосудов в зоне компрессии нерва. Наши данные показали, что томографы с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл также позволяют выявить основной «причинный» сосуд или их сочетание, которые компримируют корешок тройничного нерва.

Ключевые слова: высокопольная магнитно-резонансная томография, тройничная невралгия, микровазкулярная декомпрессия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Рзаев Д. А., Амелин М. Е., Мойсак Г. И. Высокопольная магнитно-резонансная томография в визуализации вазоневрального конфликта при тригеминальной невралгии (на томографах 1,5 и 3 Тесла). Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 35–40. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-35-40

HIGH-FIELD MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN TRIGEMINAL NEURALGIA CAUSED BY NEUROVASCULAR CONFLICT (ON TOMOGRAPHS 1.5 TL AND 3 TL UNITS)

D. A. Rzaev*, M. E. Amelin, G. I. Moissak

Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russian Federation

High-resolution magnetic resonance imaging (MRI) plays an important part in the diagnostic process of clarification of indications for operating and planning operative treatment tactics in patients with neurovascular conflict. Due to higher strength of field 3 Tl MR units have better signal to noise ratio and better image quality. The aim of the study is to compare imaging quality in 3 Tl and 1.5 Tl MR units in patients with neurovascular conflict.

Material and Methods. 25 patients with neurovascular conflict were examined in 3 Tl and 1.5 Tl MR units using 3D-CISS images. Delimitation and acuity of anatomical structures, quality of images of two devices were compared. During surgical treatment (microvascular decompression of trigeminal nerve) was made a comparison of MR-images with operation findings.

Results. Images in 3 Tl MR unit had better signal to noise ratio and anatomical resolution, in a greater degree corresponding with intraoperational findings, including better differentiation of small vascular and neural structures, and also small

vascular branches. According to the research data obtained in tomograph 3 Tl, higher degree of trigeminal nerve compression in comparison with the data of tomograph 1.5 Tl was revealed in some patients.

Conclusion. To estimate the neurovascular conflict in patients with trigeminal neuralgia it is better to perform CISS-visualization in 3 Tl MR units having higher sensitivity and delicacy to determine the degree of trigeminal nerve root compression and the presence of small vessels in nerve compression zone. The data have shown that 1.5 Tl MR units also allow us to identify the major causalgic vessel or their combination which compress trigeminal nerve root.

Keywords: high-field magnetic resonance imaging, trigeminal neuralgia, microvascular decompression

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Rzaev D. A., Amelin M. E., Moiseyev G. I. High-Field Magnetic Resonance Imaging in Trigeminal Neuralgia Caused by Neurovascular Conflict (on Tomographs 1.5 Tl and 3 Tl Units). Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 35–40. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-35-40

Введение

Тригеминальная невралгия (ТН) является наиболее частой из всех видов невралгий и характеризуется стойкими пароксизмальными лицевыми болями по ходу ветвей 5-го черепного нерва. Причинами ТН могут быть разные факторы, вызывающие компрессию тройничного нерва (опухоли, аневризмы). Однако в большинстве случаев причиной ТН является сдавление нерва сосудом, артерией или веной, проходящими через препонтичные отделы цистерны рядом с тройничным нервом и пересекающими базальные цистерны мозга близко к месту выхода нервных корешков [1–4]. Компрессия черепных нервов сосудами получила название «нейроваскулярный конфликт» (НВК). Однако близкое расположение сосудистых структур или прямой контакт с нервом часто наблюдается в асимптомных случаях и далеко не всегда сопровождается развитием симптомов ТН [2, 3]. Таким образом, НВК не может быть установлен на основании одного лишь нервно-сосудистого контакта на магнитно-резонансных (МР) изображениях, и это понятие может использоваться только в случае клинических проявлений у пациента, у которого МР-картина контакта нерва и сосуда совпадает со стороной болевого синдрома. Поэтому при наличии симптомов ТН следует четко оценить наличие и выраженность компрессии нервного корешка на МР-изображениях.

Оптимальными для визуализации соотношения нервов и сосудов являются жестко взвешенные по T2, так называемые 3D CISS (3-dimension constructive interference steady state) изображения или их эквиваленты с малой толщиной среза (0,5–1 мм) и высоким контрастом между ликвором и нервными и сосудистыми структурами. Улучшение качества МР-изображений связано с большой величиной напряженности магнитного поля томографа и улучшением вследствие этого соотношения сигнал–шум [5, 6]. Таким образом, томографы с напряженностью поля 3 Тл и более имеют потенциально более высокие возможности при визуализации таких деликатных структур, как черепные нервы и соотношения их с сосудами [7–9].

В мировой литературе встречаются публикации об использовании томографов с напряженностью поля 3 Тл при НВК, однако практически не освещен вопрос сравнения возможностей высокопольных томографов с разной напряженностью поля [3, 4, 10].

«Золотым стандартом» лечения ТН является микровазкулярная декомпрессия корешка тройничного нерва [1, 4, 11]. До операции необходимы детальное анатомическое планирование и оценка нейроваскулярных соотношений с помощью высокоразрешающих МР-изображений. Четкое выделение сосуда, вызывающего компрессию, может снизить частоту потенциальных осложнений оперативного лечения и позволяет провести полную декомпрессию корешка тройничного нерва [1].

Цель данного исследования: сопоставление изображений, полученных на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 и 3 Тл МР-томографии (МРТ) при визуализации НВК, с оперативными находками для оценки качества визуализации.

Материал и методы

В исследование включено 25 пациентов с унилатеральной ТН (11 мужчин, 14 женщин) в возрасте от 25 до 80 лет (средний возраст пациентов составил 56,3 года). У 4 пациентов в прошлом выполнено оперативное лечение по поводу ТН. Длительность заболевания у пациентов варьировалась от 6 мес. до 55 лет (в среднем — 9,8 года). Тип ТН был классифицирован по K. Burchiel (2003), табл. 1.

Таблица 1

Типы ТН

Тип ТН	Количество пациентов
I тип по Burchiel	17
II тип по Burchiel	8
Микровазкулярная декомпрессия в анамнезе	4

Каждому из пациентов проводили исследования на аппаратах Siemens Magnetom Avanto (Erlangen, Germany) с напряженностью магнитного поля индукции 1,5 Тл и General Electric Discovery 750 w с напряженностью магнитного поля индукции 3 Тл с использованием тяжело взвешенных 3D T2-изображений, так называемых 3D CISS. Параметры сканирования представлены в табл. 2.

При исследовании уточняли наличие компрессии нерва сосудом, «причинный» сосуд, наличие странгуляционной борозды на корешке тройничного нерва. Степень компрессии тройничного нерва уточняли в соответствии со шкалой, разработанной M. Adamczyk et al. [цит. по 12], табл. 3.

Таблица 2

Параметры сканирования 3D CISS

Параметры сканирования	1,5 Тл	3 Тл
TR	1200	8,2
TE	263	11
NEX	1	1
Толщина среза, мм	0,8	0,6
Количество срезов на протокол	72	80
Направление сбора данных	A/P	A/P
Bandwidth	63,75	62,5
Flip angle	150	55

Таблица 3

Диагностические критерии M. Adamczyk et al.

Степень НВК	Описание НВК
0	Нет НВК
1	Артерия и нерв контактируют и имеют параллельные оси
2	Артерия и нерв контактируют и пересекаются под прямым или острым углом
3	Артерия дислоцирует нерв
4	Видимая атрофия нерва в месте контакта с артерией

После проведения МР-исследования полученные данные сопоставлялись с изменениями нерва и вазоневральных соотношений на операции.

Таблица 4

Соответствие данных, полученных при визуализации на различных томографах, оперативным находкам

Находки на МРТ	Количество находок на МРТ / соответствие выявленным изменениям на операции	
	1,5 Тл	3 Тл
Верхняя мозжечковая артерия в сочетании с артериальным сосудом малого калибра	5 / 80%	4 / 100%
Верхняя мозжечковая артерия в сочетании с венозным сосудом	13 / 93%	14 / 100%
Венозный сосуд	5 / 100%	5 / 100%
Сосуд мелкого калибра, контактирующий с корешком тройничного нерва	6 / 96%	25 / 100%
Гранулема после микроваскулярной декомпрессии	2 / 100%	2 / 100%

Примечание: исследования проводились у одних и тех же пациентов.

Кроме описанных изменений, у нескольких пациентов степень компрессии по M. Adamczyk et al. была изменена на большую после исследования на аппарате с напряженностью поля 3 Тл по сравнению с той, что была исходно установлена на аппарате 1,5 Тл. В частности, у 2 (8%) пациентов со 2-й до 3-й степени и у 1 (4%) из пациентов — с 3-й до 4-й (табл. 5).

Результаты

У 23 (92%) из 25 пациентов по данным МРТ с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл был выявлен НВК с корешком тройничного нерва, соответствующий стороне болевого синдрома. При этом в 2 (8%) случаях было отмечено расхождение при определении «причинного» сосуда или комбинации сосудов в случае, если воздействие на нерв оказывал не один сосуд.

У 2 пациентов, ранее перенесших микроваскулярную декомпрессию, были выявлены тefлоновые гранулемы, которые компримировали корешок тройничного нерва и явились причиной рецидива ТН. У этих пациентов не было расхождений в предоперационной диагностике гранулем и выявлении их в ходе вмешательства. Однако у 1 из этих пациентов на томографе с напряженностью поля 3 Тл выявлено сочетание компрессии гранулемой и петлей верхней мозжечковой артерии (вновь образованный НВК), в то время как на 1,5 Тл четко оценить наличие компрессии петлей верхней мозжечковой артерии не удалось.

Также некоторые расхождения отмечались при оценке венозной компрессии в сочетании с артериальным сосудом. При этом при изолированной венозной компрессии не отмечалось расхождений между интерпретацией изображений, полученных на аппаратах с разной напряженностью магнитного поля. Наибольшие расхождения отмечались при наличии контакта корешка тройничного нерва с мелкими вторичными ветвями, которые при исследовании на 1,5 Тл аппарате были не видны в большинстве случаев (19 наблюдений), табл. 4.

Таблица 5

Соответствие степени компрессии тройничного нерва по M. Adamczyk et al. оперативному подтверждению

Степень конфликта	1,5 Тл	3 Тл	Оперативная оценка
1-я степень	6	6	6
2-я степень	10	8	8
3-я степень	7	8	8
4-я степень	2	3	3

Обсуждение

Полученные хотя и на небольшой, но тщательно отобранной группе пациентов результаты показывают, что аппараты с напряженностью поля 1,5 Тл могут применяться для хирургического планирования и незначительно уступают аппаратам с напряженностью поля 3 Тл для выявления НВК. Однако аппараты с большей напряженностью магнитного поля (3 Тл) улучшают качество визуализации, позволяя увидеть больше деталей. В целом для определения показаний к оперативному лечению у пациентов с ТН могут применяться томографы с напряженностью магнитного поля как 1,5 Тл, так и 3 Тл. Преимущества аппарата 3 Тл проявляются в наиболее подробной детализации анатомических особенностей, совпадающих с визуальной картиной, которая открывается хирургу на операции, более точном определении степени компрессии тройничного нерва, уточнении вида «причинного» сосуда или комбинации сосудов.

В данном исследовании продемонстрирована несколько бо́льшая диагностическая ценность томографа с напряженностью поля 3 Тл по сравнению с томографом 1,5 Тл у пациентов с НВК. Хотя НВК чаще вызывается относительно крупными сосудистыми стволами, нередко его причиной могут быть более мелкие ветви, имеющие малый диаметр и не всегда хорошо различимые на изображениях, полученных на аппарате с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл [5, 13–16], а также другие причины компрессии нерва (гранулемы, микроаневризмы и пр.).

В нашем исследовании у небольшой части пациентов контакт между нервом и сосудом (чаще всего в случае ветвей мелкого калибра) выглядел не вполне убедительно на изображениях томографа с напряженностью поля 1,5 Тл, и не всегда удавалось четко оценить соотношения нерва и сосуда из-за размытия их границ на изображениях. У этих пациентов наличие НВК и степень компрессии корешка тройничного нерва вызвали сомнения. Как правило, это были пациенты, у которых компрессия была вызвана вторичной ветвью ствола верхней мозжечковой артерии либо веной. Изображения области мосто-мозжечковых углов, выполненные у этих пациентов на томографе 3 Тл, имели лучшую дифференцировку структур и меньшее количество артефактов, что позволяло с высокой степенью достоверности говорить о наличии НВК. В литературных источниках также отмечено, что соотношение сигнал–шум было выше на высокопольных томографах, что помогает лучше дифференцировать мелкие сосудистые структуры [6].

Субмиллиметровая толщина среза, отсутствие промежутков между срезами дают уверенное улучшение качества визуализации черепно-мозговых нервов по сравнению с рутинным МР-исследованием, имеющим срез более 3 мм, в то время как нервы и сосуды могут иметь поперечный диаметр менее 2 мм [11]. Эти преимущества имеются у обоих типов аппаратов, как с напряженностью поля 1,5 Тл, так и 3 Тл. Основными же преимуществами аппарата с напряженностью поля 3 Тл являются лучшее соотношение сигнал–шум и меньшее количество артефактов по сравнению с аппаратом 1,5 Тл (рис. 1) [6, 17–22].

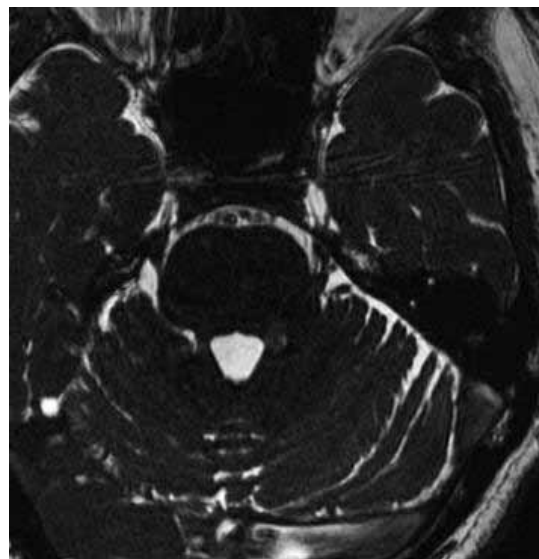
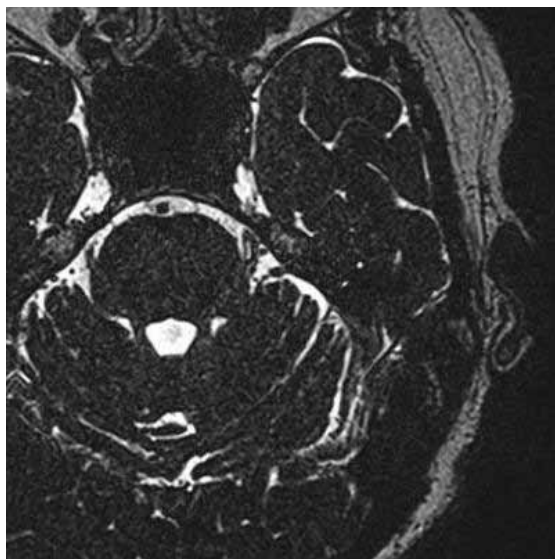


Рис. 1. Изображения, полученные на томографах 1,5 Тл (слева) и 3 Тл (справа). Отсутствие артефактов и более четкое соотношение сигнал–шум на 3 Тл

Это свойство томографов с большей напряженностью магнитного поля в отдельных случаях улучшает детализацию патологических изменений на МР-изображениях

[6, 21–23]. Во всех изучаемых случаях изменения, выявленные с помощью томографа 3 Тл, были подтверждены на операции.

Выводы

Высокопольные МР-томографы являются необходимым инструментом для диагностики НВК и планирования микроваскулярной декомпрессии у больных с ТН. Для уточнения «причинного» сосуда, вызывающего НВК, у пациентов с ТН предпочтительно проводить исследование на томографах с напряженностью магнитного поля 3 Тл, имеющих большую чувствительность и более высокую точность в определении степени компрессии корешка тройничного нерва.

Литература / References

1. Tarnaris A.I., Renowden S.H., Coakham H.B. A comparison of magnetic resonance angiography and constructive interference in steady state-three-dimensional Fourier transformation magnetic resonance imaging in patients with hemifacial spasm. *Br. J. Neurosurg.* 2007;21:375–781.
2. Naraghi R.T., Tanrikulu L.V., Troesch-Weber R.C. et al. Classification of neurovascular compression in typical hemifacial spasm: three-dimensional visualization of the facial and the vestibulocochlear nerves. *J. Neurosurg.* 2007;107:1154–1163.
3. Kakizawa Y., Seguchi T., Kodama K. et al. Anatomical study of the trigeminal and facial cranial nerves with the aid of 3.0-Tesla magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* 2008;108:483–490.
4. Miller J.F., Acar F.N., Hamilton B.I. Preoperative visualization of neurovascular anatomy in trigeminal neuralgia. *J. Neurosurg.* 2008;108:477–482.
5. Ross J.S. The high-field-strength curmudgeon. *Am. J. Neuroradiol.* 2004;25:168–169.
6. Frayne R.M., Goodyear B.G., Dickhoff P.A. et al. Magnetic resonance imaging at 3.0 Tesla: challenges and advantages in clinical neurological imaging. *Invest. Radiol.* 2003;38:385–401.
7. Anderson V.C., Berryhill P.C., Sandquist M.A. et al. High-resolution three-dimensional magnetic resonance angiography and three-dimensional spoiled gradient-recalled imaging in the evaluation of neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia: a double-blind pilot study. *Neurosurgery.* 2006;58:666–673.
8. Hastreiter P.M., Naraghi R.T., Tomandl B.E. et al. Analysis and 3-dimensional visualization of neurovascular compression syndromes. *Acad. Radiol.* 2003;10:1369–1379.
9. Naraghi R.T., Hastreiter P.M., Tomandl B.E. et al. Three-dimensional visualization of neurovascular relationships in the posterior fossa: technique and clinical application. *J. Neurosurg.* 2004;100:1025–1035.
10. Leal P.R., Hermier M., Souza M.A. et al. Visualization of vascular compression of the trigeminal nerve with high-resolution 3T MRI: a prospective study comparing preoperative imaging analysis to surgical findings in 40 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Neurosurgery.* 2011;69:15–26.
11. Yamakami I., Kobayashi E., Hirai S. et al. Preoperative assessment of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm using constructive interference in steady state-three-dimensional Fourier transformation magnetic resonance imaging. *Neurol. Med. Chir.* 2000;40:554–555.
12. Benes L.O., Shiratori K.J., Gurschi M.A. et al. Is preoperative high-resolution magnetic resonance imaging accurate in predicting neurovascular compression in patients with trigeminal neuralgia? A single-blind study. *Neurosurg. Rev.* 2005;28:131–136.
13. Stobo D.B., Lindsay R.S., Connell J. et al. Initial experience of 3 Tesla versus conventional field strength magnetic resonance imaging of small functioning pituitary tumors. *Clin. Endocrinol.* 2011;75:673–677.
14. Leal P.R., Hermier M., Froment J.C. et al. Preoperative demonstration of the neurovascular compression characteristics with special emphasis on the degree of compression, using high-resolution magnetic resonance imaging: a prospective study, with comparison to surgical findings, in 100 consecutive patients who underwent microvascular decompression for trigeminal neuralgia. *Acta Neurochir. (Wien).* 2010;152:817–825.
15. Tanrikulu L.L., Hastreiter P.G., Richer G.L. et al. Virtual neuroendoscopy: MRI-based three-dimensional visualization of the cranial nerves in the posterior cranial fossa. *Br. J. Neurosurg.* 2008;22:207–212.
16. Hastreiter P.M., Naraghi R.T., Tomandl B.E. et al. 3D-visualization and registration for neurovascular compression syndrome analysis. MICCAI '02 Proceedings of the 5th International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention. Part I. — London, UK: Springer-Verlag. 2002;5:396–403.
17. Willinek W.A., Schild H.H. Clinical advantages of 3.0 T MRI over 1.5 T. *Eur. J. Radiol.* 2008;65:2–14.
18. Schmitz B.L., Aschoff A.J., Hoffmann M.H. et al. Advantages and pitfalls in 3TMR brain imaging: a pictorial review. *Am. J. Neuroradiol.* 2005;26:2229–2237.
19. Tanenbaum L.N. Clinical 3T MR imaging: mastering the challenges. *Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am.* 2006;14:1–15.
20. Stankiewicz J.M., Glanz B.I., Healy B.C. et al. Brain MRI lesion load at 1.5T and 3T versus clinical status in multiple sclerosis. *J. Neuroimaging.* 2011;21:50–56.
21. Willinek W.A., Gieseke J.K., Von Falkenhausen M. et al. Sensitivity encoding (SENSE) for high spatial resolution time-of-flight MR angiography of the intracranial arteries at 3.0 T. *Rofo.* 2004;176:21–26.
22. Pattany P.M. 3T MR imaging: the pros and cons. *Am. J. Neuroradiol.* 2004;25:1455–1456.
23. Schwandt W.L., Kugel H.R., Bachmann R.P. et al. Magnetic resonance imaging protocols for examination of the neurocranium at 3 T. *Eur. Radiol.* 2003;13:2170–2179.

Поступила 08.08.2017

Received August 08.2017

Сведения об авторах

Рзаев Джамиль Афетович*, канд. мед. наук, врач-нейрохирург, главный врач Федерального центра нейрохирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры нейронаук Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета.
Адрес: 630087, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1.
E-mail: d_rzaev@neuronsk.ru.

Амелин Михаил Евгеньевич, канд. мед. наук, рентгенолог, заведующий отделением лучевой диагностики Федерального центра нейрохирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, ассистент кафедры фундаментальной медицины Новосибирского государственного университета.
Адрес: 630087, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1.
E-mail: m_amelin@neuronsk.ru.

Мойсак Галина Ивановна, канд. мед. наук, врач-невролог, Федеральный центр нейрохирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший преподаватель кафедры фундаментальной медицины Новосибирского государственного университета.
Адрес: 630087, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 132/1.
E-mail: g_moysak@neuronsk.ru.

Information about the authors

Rzaev Jamil A.*, Cand. Sci. (Med.), Neurosurgeon, the Head of Federal Neurosurgical Center, Associate Professor of Neurosciences Department, Institute of the Medicine and Psychology, Novosibirsk State University.

Address: 132/1, Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, 630087, Russian Federation.

E-mail: d_rzaev@neuronsk.ru.

Amelin Mikhail E., Cand. Sci. (Med.), Radiologist, the Head of X-ray Department, Federal Neurosurgical Center, Assistant of the Fundamental Medicine Department, Novosibirsk State University.

Address: 132/1, Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, 630087, Russian Federation.

E-mail: m_amelin@neuronsk.ru.

Moisak Galina I., Cand. Sci. (Med.), Neurologist of Federal Neurosurgical Center, the Lecturer of the Neuroscience Department, Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University.

Address: 132/1, Nemirovich-Danchenko st., Novosibirsk, 630087, Russian Federation.

E-mail: g_moisak@neuronsk.ru.

СУТОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ РИГИДНОСТЬ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ, ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ И СИНДРОМОМ ПЕРЕКРЕСТА «АСТМА–ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ»

Н. А. Кароли*, О. Т. Зарманбетова, А. П. Ребров

Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация

Цель исследования: изучение показателей суточного мониторинга артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и синдромом перекреста «астма–хроническая обструктивная болезнь легких».

Материал и методы. В открытое исследование было включено 93 пациента: 28 больных с бронхиальной астмой, 15 пациентов с синдромом перекреста, 50 больных с хронической обструктивной болезнью легких. Пациенты трех групп были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания. Всем больным проводили суточное мониторирование артериального давления и артериальной ригидности с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия).

Результаты. Установлено статистически значимое повышение артериальной жесткости у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, бронхиальной астмой и синдромом перекреста «астма–хроническая обструктивная болезнь легких» относительно артериальной жесткости у лиц группы контроля. Изучение параметров, приведенных к артериальному давлению 100 мм рт. ст., подтвердило повышение жесткости артерий независимо от его величины. У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значение индекса аугментации в ночные часы значимо выше значений индекса в дневные часы.

Заключение. У пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей существенно повышена жесткость артерий.

Ключевые слова: артериальная ригидность, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, синдром перекреста

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Кароли Н. А., Зарманбетова О. Т., Ребров А. П. Суточная артериальная ригидность у больных бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и синдромом перекреста «астма–хроническая обструктивная болезнь легких». Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 41–46. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-41-46

DAILY ARTERIAL STIFFNESS IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA, CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE AND «ASTHMA–CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE» OVERLAP SYNDROME

N. A. Karoli*, O. T. Zarmanbetova, A. P. Rebrov

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, Saratov, Russian Federation

Aim: to study changes in the parameters of the 24-hour arterial stiffness monitoring in patients with bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma–COPD overlap syndrome.

Material and Methods. 93 people were involved in the research: 50 patients with COPD, 28 patients with bronchial asthma, 15 patients with asthma–COPD overlap syndrome. The group of control included 24 practically healthy volunteers. Everyone underwent 24-hour blood pressure and arterial stiffness monitoring using BPLab MnSDP-2 monitor («Petr TELEGIN», Russia).

Results. In patients with chronic diseases of the respiratory tract, there was a violation of the elastic properties of the arteries. In patients with COPD and asthma–COPD overlap syndrome, significantly higher Aix values were found in comparison with bronchial asthma and controls, and a violation of the daily profile of arterial stiffness was also noted. Patients with asthma and asthma–COPD overlap syndrome have higher $(dp/dt)_{max}$ values compared with patients with COPD and control group. **Conclusion.** In patients with bronchial asthma, COPD and asthma–COPD overlap syndrome is significantly higher arterial stiffness than in the control group.

Keywords: arterial stiffness, chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, asthma–chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Karoli N. A., Zarmanbetova O. T., Rebrov A. P. Daily Arterial Stiffness in Patients with Bronchial Asthma, Chronic Obstructive Pulmonary Disease and «Asthma–Chronic Obstructive Pulmonary Disease» Overlap Syndrome. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 41–46. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-41-46

Введение

Аорта и крупные артерии благодаря своей высокой эластичности поглощают ударный объем и переводят значительную часть энергии сердечного сокращения на период диастолы [1]. Это приводит к уменьшению систолического и повышению диастолического артериального давления (АД) и, как следствие, к улучшению кровоснабжения сердца, почек, головного мозга [2]. Однако при повышении жесткости сосудистой стенки артерии теряют способность к демпфированию, что влечет за собой повреждающее действие пульсовой волны на органы-мишени, повышение нагрузки на миокард, нарушение его кровоснабжения и увеличение риска сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Оценка артериальной жесткости имеет большую ценность, что подтверждают многочисленные исследования, согласно которым жесткость сосудистой стенки является независимым предиктором сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [4]. С появлением неинвазивных методов исследование артериальной жесткости получило широкую распространенность и проводится у пациентов с различными заболеваниями.

У больных хроническими заболеваниями дыхательных путей в условиях гипоксемии, оксидативного стресса, системного воспаления, нейрогуморальной дисфункции создаются все условия для развития кардиоваскулярных нарушений и, в частности, для повышения жесткости сосудистой стенки [5]. Установлено, что у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) жест-

кость сосудистой стенки повышена, что объясняет высокую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у этих пациентов [5–8]. Исследования жесткости артерий у больных бронхиальной астмой (БА) малочисленны, и результаты их противоречивы. Новой и актуальной проблемой в пульмонологии является перекрестный синдром (ПС) ХОБЛ и БА. Вследствие наложения симптомов двух заболеваний и их взаимоотягощения у таких пациентов наблюдаются более выраженная одышка, меньший уровень физической выносливости, чаще развиваются обострения [9].

Цель исследования: изучение суточного профиля артериальной ригидности у пациентов с ХОБЛ, БА и ПС.

Материал и методы

В открытое исследование было включено 93 пациента: 28 больных с БА (1-я группа), 15 пациентов с синдромом перекреста «астма–ХОБЛ» (2-я группа), 50 больных с ХОБЛ (3-я группа). Пациенты трех групп были сопоставимы по полу, возрасту и тяжести заболевания.

Диагноз БА устанавливался в соответствии с рекомендациями GINA (2016), диагноз ХОБЛ — в соответствии с критериями GOLD (2016) после проведения спирометрии, диагноз ПС устанавливался соответственно критериям, разработанным экспертами GINA и GOLD [9]. Пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=15)	3-я группа (n=50)
Возраст, годы	54±11,4	58,2±10,8	56,2±4,2
Индекс массы тела, кг/м ²	27,3±3,2*	26,1±3,1	25,1±5,4
Пачка/лет, усл. ед.	26,3±21,6***	43,8±13,1	46,9±21,5
ХОБЛ средней степени тяжести	–	5 (33%)	20 (40%)
ХОБЛ тяжелой степени тяжести	–	10 (67%)	30 (60%)
БА средней степени тяжести	15 (53,6%)	7 (47%)	–
БА тяжелой степени тяжести	13 (46,4%)	8 (53%)	–
ОФВ ₁ , %	54,7±17,9**	43,2±12,9	47,1±7,4
ОФВ ₁ , л	2,0±0,7**	1,5±0,5	1,6±0,4
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %	78±12,8**	61,7±16,4	69,3±11,8
Систолическое АД, мм рт. ст.	129,1±12,5	134,5±11,2	131±10,2

Примечание: значимость различий показателей между 1-й и 2-й группами: * — $p<0,05$, ** — $p<0,01$. Значимость различий показателей с 3-й группой: # — $p<0,05$, ## — $p<0,01$. Сокращения: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная емкость легких.

Критериями исключения были возраст менее 40 и более 80 лет, наличие ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний, нарушений ритма, сахарного диабета, онкологических заболеваний, тяжелой почечной или печеночной недостаточности, острых и хронических воспалительных заболеваний в фазе обострения.

Группу контроля составили 24 здоровых мужчины, сопоставимых по возрасту с обследуемыми больными.

Исследование одобрено комитетом по этике Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

Всем пациентам проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и артериальной ригидности (АР) с использованием аппарата BPLab МнСДП-2 («Петр Телегин», Россия). Исследования проводили в течение 24 ч. Измерения начинали в 9–11 ч. Интервалы между измерениями составляли 15 мин в дневные часы и 30 мин в ночные часы. Определяли такие параметры, как $(dP/dt)_{\max}$, A_{ix} , ASI , PWV_{ao} , а также их значения, приведенные к частоте сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд./мин и АД 100 мм рт. ст. Значение показателя $(dP/dt)_{\max}$ отражает максимальную скорость нарастания АД в плечевой артерии и косвенно отражает нагрузку на стенку сосудов во время прохождения пульсовой волны.

Значение показателя ASI (индекс ригидности артерий) определяется по методике, согласно которой верхняя часть сглаженного колокола (по уровню 80% от максимума) заменяется равновеликой трапецией. Ширина этой трапеции на уровне 95% от максимума, выраженная в мм рт. ст. и умноженная на 10, принимается за величину ASI .

Значение индекса A_{ix} (индекс аугментации) определяется как соотношение амплитуд прямой и отраженной составляющих пульсовой волны. В норме отраженная компонента меньше прямой, и A_{ix} имеет отрицательное значение. Он коррелирует со степенью ремоделирования крупных артерий и рассматривается в качестве маркера сердечно-сосудистой и общей смертности.

Скорость распространения пульсовой волны в аорте (PWV_{ao}) — классический показатель оценки эластических свойств артерий, определяется по времени распространения отраженной волны.

Статистический анализ выполнен с применением пакета прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли критерий Шапиро–Уилка, нормальным считалось распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили — $Me[Q_{25}; Q_{75}]$. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t -критерий Стьюдента для независимых групп. Корреляцию двух нормально распределенных количественных признаков изучали с помощью метода

Пирсона. При отклонении распределения от нормального для сравнения значимости межгрупповых различий количественных значений применяли тест Манна–Уитни, при анализе ассоциации качественных признаков использовали метод Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При изучении и сравнении суточных параметров АР установлено статистически значимое повышение артериальной жесткости у пациентов с БА, ПС и ХОБЛ в сравнении с лицами группы контроля (табл. 2).

Выявлено повышение значений суточного, дневного и ночного $(dP/dt)_{\max}$ у пациентов с БА и ПС, повышение значений ночного $(dP/dt)_{\max}$ у больных ХОБЛ относительно аналогичного параметра у здоровых лиц. У больных БА и ПС значения суточного, дневного и ночного индекса аугментации (A_{ix}) и ASI значимо выше, чем у лиц группы контроля. Наибольшие значения $(dP/dt)_{\max}$ и ASI выявлены у пациентов с ПС, значимо превышая значения показателей у больных ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ установлено повышение значений суточного, дневного и ночного A_{ix} относительно значений показателя у лиц группы контроля и у больных БА.

Для решения проблемы зависимости АР от величины АД нами были использованы параметры, приведенные к систолическому АД (САД) 100 мм рт. ст. и ЧСС 60 и 75 уд./мин. Отмечено сохранение повышенного значения A_{ix}_{75} (суточное, дневное, ночное) у больных ХОБЛ по сравнению со значениями A_{ix}_{75} у больных БА и у лиц группы контроля, повышенного значения ASI_{100-60} (суточное, дневное) у больных БА и ПС по сравнению со значениями этого показателя у лиц группы контроля и у больных ХОБЛ. Изучение значений приведенных параметров подтверждает повышение жесткости артерий у больных БА, ПС и ХОБЛ независимо от величины АД.

Повышение PWV_{ao} в аорте более 10 м/с выявлено у 39 (78%) больных ХОБЛ, у 9 (32,1%) больных БА, у 10 (66,6%) с ПС и у 6 (25%) лиц группы контроля. Повышенное значение A_{ix} (более –10%) выявлено у 34 (68%) пациентов с ХОБЛ, у 6 (21,4%) больных БА, у 7 (46,6%) с ПС и у 4 (16,6%) лиц группы контроля.

Выявлены взаимосвязи между стадиями тяжести ХОБЛ по GOLD и среднесуточной PWV_{ao} в аорте ($r=0,4$; $p<0,05$), дневной PWV_{ao} ($r=0,82$; $p<0,05$), PWV_{ao}_{100-60} за сутки ($r=0,7$; $p<0,05$) и в дневные часы ($r=0,6$; $p<0,05$). С возрастом коррелируют такие среднесуточные параметры СМАД, как $(dP/dt)_{\max}$ ($r=0,82$; $p<0,05$), ASI ($r=0,76$; $p<0,05$), ASI_{100-60} ($r=0,73$; $p<0,05$). Установлены взаимосвязи между значением ОФВ1 и PWV_{ao}_{100-60} за сутки ($r=-0,4$; $p<0,05$), PWV_{ao}_{100-60} в дневные часы ($r=-0,58$; $p<0,05$), значением $(dP/dt)_{\max}$ в дневные ($r=-0,4$; $p<0,05$) и ночные часы ($r=-0,44$; $p<0,05$), значением ASI в дневные часы ($r=-0,43$; $p<0,05$). С увеличением САД отмечено повышение значений ASI и ASI_{100-60} за сутки ($r=0,42$ и $r=0,28$; $p<0,05$ соответственно), с увеличением ЧСС выявлено повышение среднесуточной PWV_{ao} в аорте ($r=0,4$; $p<0,05$).

Таблица 2

Показатели СМАР у пациентов с ХОБЛ, БА, ПС и лиц группы контроля

Параметры	Группа контроля (n=24)	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=15)	3-я группа (n=50)
Сутки				
$dP/dt_{\max}$, мм рт. ст./с	393[340;493]	497[421;562]**	494[455;664]**#	439[415;518]*
ASI, мм рт. ст.	125[114;127]	142[132;153]**	154[140;170]***	132[118;145]*
ASI ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	108[103;115]	135[109;173]**	145[109;165]*	117[101;137]
Aix, %	-17,6±20,5	-19±20,6 ^{##}	-4,8±12,9	-0,5±15**
Aix ₇₅ , %	-22,5[-34;-13]	-25[-37;-7] [#]	-8[-16;-7]	-6[-13;6]**
PWVao, м/с	9,8±1,2	9,7±1,6 [#]	10,3±1,5	10,9±1,8
PWVao ₁₀₀₋₆₀ , м/с	9,8[9;11]	9[8;10,5]	10[9;11]	10[9;11]
День				
$dP/dt_{\max}$, мм рт. ст./с	413[355;512]	516[432;620]*	520[483;675]**	459[407;541]
ASI, мм рт. ст.	119[115;128]	141[122;145]**	157[135;160]***	129[115;143]
ASI ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	106±16,6	137,3±32,4***	117,5±42,7	116,2±30,2
Aix, %	-19±18,8	-21±20,3***	-12±15,3 ^{##}	-3±14,6**
Aix ₇₅ , %	-26[-32;-9]	-30,5[-37;-7] ^{##}	-15[-29;-10]	-8[-19;-4]**
PWVao, м/с	9,9±1,3	9,8±1,5 [#]	10,6±1,5	11,1±1,8
PWVao ₁₀₀₋₆₀ , м/с	10[9;11]	9[7;10]	10[9,5;11]	10[9;11]
Ночь				
$dP/dt_{\max}$, мм рт. ст./с	354[292;437]	449[368;550]**	477[406;587]**#	389[333;471]
ASI, мм рт. ст.	122[116;137]	147[121;168]*	164[129;193]***	131[115;150]
ASI ₁₀₀₋₆₀ , мм рт. ст.	115[97;27]	133[94;179]	149[125;212]	118[97;148]
Aix, %	-13±26,2	-16±26 [#]	-5±27,9	5,6±20*
Aix ₇₅ , %	-22,3±37,4	-25,4±23,5 [#]	-10±26,9	-3,4±32*
PWVao, м/с	9,5[9,1;10,3]	9,1[8,7;10,8]	10,3[8,7;10,9]	10,1[9,2;11,4]
PWVao ₁₀₀₋₆₀ , м/с	9,6[9,2;10,4]	8,5[8;11]	8,6[8,1;10,8]	10[9;11]

Примечание: значимость различий показателей с группой контроля: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$. Значимость различий показателей между 1-й и 2-й группами: ^ — $p < 0,05$, ^^ — $p < 0,01$. Значимость различий показателей с 3-й группой: # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$.

У больных БА установлены взаимосвязи между возрастом и значениями Aix и Aix₇₅ за сутки ($r=0,64$ и $r=0,61$; $p < 0,05$), Aix₇₅ в дневные ($r=0,69$ и $r=0,64$; $p < 0,05$) и ночные часы ($r=0,56$ и $r=0,72$; $p < 0,05$). Выявлены взаимосвязи между избыточной массой тела и значением ASI₁₀₀₋₆₀ в дневные часы ($r=0,46$; $p < 0,05$), PWVao в аорте за сутки ($r=0,32$; $p < 0,05$). С наличием артериальной гипертензии (АГ) у больных БА взаимосвязаны значения Aix и Aix₇₅ за сутки ($r=0,71$ и $r=0,6$; $p < 0,05$), в дневные ($r=0,71$ и $r=0,69$; $p < 0,05$) и ночные часы ($r=0,51$ и $r=0,57$; $p < 0,05$). С увеличением тяжести БА отмечено повышение значений ASI и ASI₁₀₀₋₆₀ в ночные часы ($r=0,35$ и $r=0,55$; $p < 0,05$). Установлены взаимосвязи между выраженностью обструкции (ОФВ1) и значением $(dP/dt)_{\max}$ за сутки ($r=-0,45$; $p < 0,05$), в дневные ($r=-0,43$; $p < 0,05$) и ночные часы ($r=-0,6$; $p < 0,05$). С уровнем САД коррелировали значения $(dP/dt)_{\max}$ за сутки ($r=0,58$; $p < 0,05$), в дневные ($r=0,78$; $p < 0,05$) и ночные часы ($r=0,68$; $p < 0,05$), значения ASI в дневные часы ($r=0,61$; $p < 0,05$).

У больных ПС выявлены взаимосвязи между возрастом и значением $(dP/dt)_{\max}$ за сутки ($r=0,71$; $p < 0,05$),

в дневные ($r=0,74$; $p < 0,05$) и ночные часы ($r=0,56$; $p < 0,05$), значением ASI в дневные часы ($r=0,46$; $p < 0,05$), значением Aix за сутки ($r=0,65$; $p < 0,05$). С увеличением индекса массы тела (ИМТ) у больных ПС возрастало значение ASI за сутки ($r=0,56$; $p < 0,05$), в дневные ($r=0,48$; $p < 0,05$) и ночные часы ($r=0,58$; $p < 0,05$). С повышением САД повышаются значения $(dP/dt)_{\max}$ за сутки ($r=0,55$; $p < 0,05$), в дневные ($r=0,59$; $p < 0,05$) и ночные часы ($r=0,78$; $p < 0,05$). С индексом пачка-лет коррелировали значения Aix ($r_s=0,6$; $p < 0,05$) и PWVao₁₀₀₋₆₀ за сутки ($r=0,7$; $p < 0,05$).

Обсуждение

По современным представлениям АР является независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, прогностически даже более значимым, чем такие «классические» факторы риска, как среднесуточное АД или уровень холестерина крови. Наиболее полно изучены особенности формирования и клиническое значение АР у пациентов с атеросклерозом, АГ, ишемической болезнью сердца. Существенно меньше работ посвящено изучению артериальной жесткости при хронических ре-

спираторных заболеваниях, хотя при некоторых из них (например, при ХОБЛ), складываются «благоприятные условия» для формирования сосудистых нарушений.

В настоящее время, несмотря на наличие методов, признанных эталонными и рекомендованных к широкому использованию, продолжается поиск новых способов оценки АР, изучение объективной ценности предоставляемых ими данных. Необходимо отметить, что наиболее часто используемые на практике приборы для измерения АР не совсем удобны для динамического наблюдения. Результаты разового измерения показателей ригидности могут быть подвержены тревожной реакции пациента, аналогично результатам традиционного измерения АД. В этой связи особое внимание заслуживает метод суточного мониторирования артериальной ригидности (СМАР).

В нашем исследовании впервые проведено комплексное изучение показателей суточной АР у больных ХОБЛ, БА и синдромом перекреста «астма–ХОБЛ». Полученные нами результаты свидетельствуют о повышении суточной АР у пациентов с ХОБЛ. Предикторами повышенной жесткости артерий у больных ХОБЛ являются как классические факторы сердечно-сосудистого риска (АГ, ИМТ, возраст), так и тяжесть заболевания, степень обструкции. Полученные данные имеют и практическое значение, так как способствуют выявлению ранних маркеров сердечно-сосудистых заболеваний, при своевременной коррекции которых возможно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

У пациентов с ХОБЛ значения A_{ix} в ночные часы были статистически значимо выше значений в дневные часы ($p < 0,05$) и находились в положительном диапазоне, что свидетельствует о меньшем поглощении возвратной пульсовой волны за счет снижения эластических свойств сосудистой стенки, повышении функциональной активности эндотелия в ночное время.

Исследования АР у больных БА малочисленны, результаты их противоречивы. Так, в исследовании М. Г. Мамаевой и соавт. (2014) при разовом измерении PW_{Vao} у больных БА была статистически значимо выше, чем у здоровых лиц. В нашем исследовании у пациентов с БА выявлено повышение значений таких показателей, как $(dP/dt)_{max}$, отражающий нагрузку пульсовой волны на стенку сосудов, и индекс ригидности [10–12]. Нами было выявлено, что с нарастанием обструктивных изменений повышается и значение показателя $(dP/dt)_{max}$, что совпадает с результатами казуального исследования АР Н. Г. Рязановой и соавт. (2013) [13]. Полученные результаты отражают влияние бронхиальной обструкции на увеличение АР, прогрессирующее с тяжестью БА. У пациентов с БА при наличии АГ изменения жесткости артерий более выражены, чем у нормотензивных пациентов.

Изучение синдрома перекреста БА и ХОБЛ является актуальной и весьма противоречивой проблемой пульмонологии, хотя очевидно, что у таких пациентов чаще развиваются обострения, ниже качество жизни, более быстрое ухудшение функции внешнего дыхания и выше смертность, чем у пациентов только с БА или только

с ХОБЛ. В нашем исследовании у больных с перекрестом БА и ХОБЛ выявлены наибольшие значения показателя $(dP/dt)_{max}$ и индекса ригидности ASI. Значения A_{ix} в ночные часы были выше, чем в дневные часы, и имели патологическое значение. Значения A_{ix} возрастали с увеличением стажа курения. Сочетание БА и ХОБЛ приводит к повышению АР, а наличие такого фактора, как курение, приводит к нарастанию значений A_{ix} и его патологическому увеличению в ночное время.

Литература / References

1. Шупенина Е.Ю., Ющук Е.Н., Хадзегова А.Б. Оценка жесткости аорты у больных артериальной гипертензией и ожирением. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12:4-9. [Shupenina E.Y., Yushchuk E.N., Khadzegova A.B., Ivanova S.V., Sadulaeva I.A., Nadina E.V., Khuchinaeva A.M., Vasyuk Y.A. Aortic Stiffness Assessment in Patients with Arterial Hypertension and Obesity. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):85-88] (In Russ).
2. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. *Артериальная гипертензия*. 2010;16(2):134–143. [Milyagin V.A., Komissarov V.B. Modern methods of evaluation of vascular stiffness. *Arterial hypertension*. 2010;16(2):134–143] (In Russ).
3. Васюк Ю.А., Иванова С.В., Школьник Е.Л. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(2):4-19. [Vasyuk Y.A., Ivanova S.V., Shkolnik E.L., Kotovskaya Y.V., Milyagin V.A., Oleynikov V.E., Orlova Y.A., Sumin A.N., Baranov A.A., Boytsov S.A., Galyavich A.S., Kobalava Z.D., Kozhevnikova O.V., Konradi A.O., Lopatin Y.M., Mareev V.Y., Novikova D.S., Oganov R.G., Rogoz A.N., Rotar O.P., Sergatskaya N.V., Skibitsky V.V. Consensus of Russian experts on the evaluation of arterial stiffness in clinical practice. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(2):4-19] (In Russ).
4. Yeboah J., McClelland R.L., Polonsky T.S., Yeboah J. Comparison of novel risk markers for improvement in cardiovascular risk assessment in intermediate-risk individuals. *JAMA*. 2012;308(8):788–795.
5. Кароли Н.А., Бородин А.В., Ребров А.П. Суточный профиль артериальной ригидности у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и хронической сердечной недостаточностью. *Клиницист*. 2015;3(9):40–45. [Karoli N.A., Borodkin A.V., Rebrov A.P. 24-Hour Arterial Stiffness Profile in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *The Clinician*. 2015;9(3):40-45] (In Russ).
6. Vanfleteren L., Spruit M., Groenen M. Arterial stiffness in patients with COPD: the role of systemic inflammation and the effects of pulmonary rehabilitation. *European Respiratory Journal*. 2014;43(5):1306–1315.
7. Vivodtsev I., Tamisier R., Baquet J.P. Arterial stiffness in COPD. *Chest*. 2014;145(4):861–875.
8. Bhatt S., Cole A., Wells J. Determinants of arterial stiffness in COPD. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14(1).
9. Белевский А.С. Синдром перекреста бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (по материалам совместного документа рабочих групп экспертов GINA и GOLD). *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 12–19. [Belevskij A.S. Syndrome of the cross between bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease (based on the joint document of the working groups of experts GINA and GOLD). *Practical Pulmonology*. 2014;2:12–19] (In Russ).
10. Kotovskaya Y.V., Kobalava Z. D., Orlov A.V. Validation of the integration of technology that measures additional “vascular” indices into an ambulatory blood pressure monitoring system. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2014;7:91–97.

11. Kuznetsova T.Y., Korneva V.A., Bryantseva E.N. The 24-hour pulse wave velocity, aortic augmentation index, and central blood pressure in normotensive volunteers. *Vascular Health and Risk Management*. 2014;10:247–251.
12. Мамаева М.Г., Демко И.В., Собко Е.А. Оценка артериальной ригидности у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2014;51:38–43. [M.G. Mamaeva, I.V. Demko, E.A. Sobko, A.Yu. Kraposhina, I.A. Solov'eva. The Estimation of Arterial Stiffness in Patients with COPD and Bronchial Asthma. *Bulletin of the Physiology and Pathology of Breathing*. 2014;51:38–43] (In Russ).
13. Собко Е.А., Рязанова Н.Г., Демко И.В. Взаимосвязь клинико-функциональных параметров и артериальной ригидности у больных бронхиальной астмой. *Первая краевая*. 2010;4:32–35. [Sobko E.A., Ryazanova N.G., Demko I.V., Kraposhina A.Y., Ishchenko O.P., Flusova G.E., Tereshchenko L.A. Interrelation of clinical-functional parameters and arterial rigidity in patients with bronchial asthma. *First marginal*. 2010;4:32–35] (In Russ).

Поступила 14.11.2017
Received November 11.2017

Сведения об авторах

Кароли Нина Анатольевна*, д-р мед. наук, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Зарманбетова Ойебике Таймасхановна, аспирант кафедры госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

Ребров Андрей Петрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Саратовского государственного медицинского университета имени В. И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.

E-mail: andreymbrov@yandex.ru.

Information about the authors

Karoli Nina A.*, Dr. Sci. (Med.), Professor of Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

Address: 112, B. Kazach'ja st., Saratov, 420012, Russian Federation.

Zarmanbetova Otebeke T., Postgraduate, Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

Address: 112, B. Kazach'ja st., Saratov, 420012, Russian Federation.

Rebrov Andrey P., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Hospital Therapy Department, Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky.

Address: 112, B. Kazach'ja st., Saratov, 420012, Russian Federation.

E-mail: andreymbrov@yandex.ru.

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРОМЫШЛЕННЫХ АЭРОЗОЛЕЙ

С. М. Ерихова*, Л. А. Шпагина, Л. А. Паначева

Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Новосибирск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить клинико-функциональные особенности и показатели газового состава крови у работников, имеющих хроническую обструктивную болезнь легких, экспонированных к воздействию промышленных аэрозолей.

Материал и методы. Обследовано 132 пациента с диагнозом «хроническая обструктивная болезнь легких, I стадия, категория С»; из них 68 работали в условиях воздействия промышленных аэрозолей токсико-химического действия и 64 человека имели хроническую обструктивную болезнь легких (группа сравнения включала пациентов, которые никогда не работали в условиях промышленных аэрозолей). Пациенты обеих групп разделены на 2 подгруппы: 1-я — длительность экспозиции к промышленным аэрозолям не превышала 10 лет, 2-я — длительность экспозиции к промышленным аэрозолям была свыше 10 лет. Спирография проведена на аппарате Care Fusion UK 232 Ltd. Содержание монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе определялось с помощью газоанализатора Smoke check CareFusion. Определение сатурации крови проводилось методом пульсоксиметрии. Парциальное давление углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и кислорода ($p\text{O}_2$) в венозной крови исследовано методом Аструп.

Результаты. Большинство курящих выявлено в группе длительно экспонированных к промышленным аэрозолям. Наиболее низкие показатели объема форсированного выдоха за 1 с, жизненной емкости легких и индекса Тиффно наблюдались среди лиц, экспонированных к промышленным аэрозолям, что статистически значимо отличалось ($p < 0,05$) от параметров группы сравнения. Наиболее высокие значения CO и $p\text{CO}_2$, а также наименьшее $p\text{O}_2$ оказались в группах пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в сочетании с экспозицией к промышленным аэрозолям и у курильщиков.

Заключение. Выявлена высокая частота и длительность курения среди работников, экспонированных к промышленным аэрозолям. Выраженные нарушения бронхообструкции обнаружены у лиц, экспонированных к промышленным аэрозолям. По мере увеличения длительности производственного контакта с промышленными аэрозолями у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких формируются более серьезные нарушения газообмена.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, поллютанты, промышленное предприятие, функция внешнего дыхания, одышка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Ерихова С. М., Шпагина Л. А., Паначева Л. А. Клинико-функциональные особенности хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных аэрозолей. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 47–52. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-47-52

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN CONDITIONS OF EXPOSURE TO INDUSTRIAL AEROSOLS

S. M. Erikhova*, L. A. Shpagina, L. A. Panacheva

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

The aim is to study the clinical and functional characteristics and indicators of blood gas composition in workers with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exposed to the effects of industrial aerosols (IA).

Material and Methods. The study included 132 patients with a diagnosis of COPD, stage I, category C; 68 were working in conditions of exposure to IA toxico-chemical action, and 64 people had COPD (comparison group which never worked in conditions of exposure to IA). Patients in both groups were divided into 2 subgroups: subgroup 1 — the duration of exposure to IA did not exceed 10 years, 2 — more than 10 years. Spirography was carried out on the device Care Fusion UK 232 Ltd. carbon monoxide (CO) content in exhaled air was determined using gas analyzer CareFusion Smoke check. Determination of blood oxygen saturation was carried out using pulse oximetry method. The content of the partial pressure of carbon dioxide ($p\text{CO}_2$) and oxygen ($p\text{O}_2$) in the venous blood were studied by Astrup method.

Results. Most smokers were identified in the group exposed to long-term IA. The lowest values of forced expiratory volume in one second, vital capacity and Tiffeneau index were observed among persons exposed to IA differed significantly ($p < 0.05$) from the control group. The highest values of CO and $p\text{CO}_2$, and $p\text{O}_2$ were lowest in the group of patients with COPD in the combination of IA and in smokers.

Conclusion. The high frequency and long duration of smoking was found out among the workers exposed to IA. Fluid violations of wheeze were detected in individuals exposed to IA. As duration of the production contact with IA increasing, more serious violations of gas exchange are formed in patients with COPD.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, pollutants, industrial enterprise, function of external respiration, dyspnea

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Erikhova S. M., Shpagina L. A., Panacheva L. A. Clinical and Functional Characteristics of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Conditions of Exposure to Industrial Aerosols. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 47–52. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-47-52

Введение

Современные клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют о высокой частоте встречаемости хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) среди различных групп населения [1]. Согласно результатам популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах Российской Федерации (РФ), которое включало 7164 человека, распространенность ХОБЛ среди лиц, имеющих респираторные симптомы, составляет 21,8%, а в общей популяции — 15,3% [2–4]. Основными причинами высокой распространенности заболевания среди населения являются курение табака, загрязненность воздуха, воздействие промышленных аэрозолей (ПА). В механизмах развития ХОБЛ обсуждается роль гипоксемии, оксидативного стресса, системного воспаления, связанного с дисбалансом про- и противовоспалительных цитокинов, а также нейрогуморальных нарушений [5, 6].

По данным мониторинга условий и охраны труда в РФ [7], удельный вес работников, занятых на вредном и (или) опасном производстве, в 2015 г. в целом по РФ составил 39,1%. Наиболее высокий удельный вес занятых на этих видах производства зарегистрирован в промышленности (49,2%). На патологию респираторного тракта, вызванную загрязнением воздушной среды производственными и бытовыми поллютантами, аллергенами и токсическими веществами, приходится 17–63%. Связь между длительной экспозицией к ПА, независимо от фактора курения, и развитием бронхиальной обструкции считается доказанным фактом [8–10]. В то же время сочетанное влияние промышленных поллютантов и курения способствует более быстрому формированию необратимых изменений в респираторном тракте, приводящему к его ремоделированию и последующей инвалидизации

пациентов [11]. До настоящего времени недостаточно изучены клинико-функциональные особенности ХОБЛ и параметры газообмена среди работающих в условиях высокого профессионального риска.

Цель исследования: изучить клинико-функциональные особенности и показатели газового состава крови у работников, имеющих ХОБЛ, экспонированных к воздействию ПА.

Материал и методы

Обследовано 132 пациента с диагнозом «ХОБЛ, I стадия, категория С». Из них 68 человек работали на промышленном предприятии в условиях воздействия ПА токсико-химического действия (основная группа), 64 пациента с ХОБЛ не имели производственного контакта с ПА (группа сравнения). В зависимости от длительности производственного стажа лица обеих групп разделены на 2 подгруппы: 1-я — длительность работы до 10 лет, 2-я — свыше 10 лет. Возраст пациентов сравниваемых групп у малостажированных (до 10 лет) работников составил $35,6 \pm 3,4$ и $34,0 \pm 3,1$ года; у высокостажированных (более 10 лет) — $43,4 \pm 3,9$ и $44,2 \pm 4,1$ года. Стаж работы в основной группе был равен $6,2 \pm 1,2$ и $17,8 \pm 4,3$ года, в группе сравнения — $6,5 \pm 1,4$ и $18,2 \pm 4,6$ года соответственно.

Пациенты первых двух групп были экспонированы к различным токсико-химическим ПА согласно приложению 1 Приказа № 302н от 12.04.2011 [12].

Диагноз ХОБЛ установлен на основании критериев Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease — Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ (GOLD, 2016): соотношение показателей объема форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) $< 0,7$. Для типирова-

ния ХОБЛ использованы методы анкетирования mMRC (Шкала Медицинского исследовательского совета) и САТ (COPD Assessment Test) [13].

Исследование среднего давления в легочной артерии (СДЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [14] проведено методом доплерэхокардиографии на ультразвуковом сканере Mindray DC-7 (Китай).

Спирография проведена на микропроцессорном спирографе СМП-21/01-Р-Д. Для исследования обратимости обструкции использовалась проба с сальбутамолом (400 мг). Содержание монооксида углерода (СО) в выдыхаемом воздухе определялось с помощью смеклайзера, газоанализатора Smoke check CareFusion (производитель — Micro Medical, Великобритания). Определение уровня сатурации проводилось методом отраженной пульсоксиметрии. Содержание парциального давления углекислого газа ($p\text{CO}_2$) и парциального давления кислорода ($p\text{O}_2$) в венозной крови исследовано методом Аструпа на аппарате микроАструп. С целью оценки фактора курения проводилось анкетирование больных.

Статистический анализ полученных результатов выполнен с использованием статистического пакета STATISTICA 9.0. Нулевую гипотезу отклоняли при $p < 0,05$. Соответствие данных нормальному распределению определено методом Колмогорова–Смирнова. Во всех случаях распределение признаков соответствовало закону нормального распределения. Для сравнения количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента. Различия между исследуемыми группами по номинальным переменным определяли с помощью критерия χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50, ожидаемое число каждого варианта значений не менее 5. Средняя и стандартная ошибка средней ($M \pm m$) вычислены для количественных переменных, для качественных переменных определены их доли. Определены медиана (Me) и интерквартильный размах в формате Me [LQ; UQ].

Текст информированного согласия пациентов утвержден локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. У всех пациентов получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Согласно критериям mMRC у высокостажированных рабочих, имеющих ХОБЛ и экспозицию к ПА, выявлена более выраженная степень одышки по сравнению с показателями группы сравнения (2,11 [2,03; 2,19] против 1,72 [1,64; 1,8]; $\chi^2=5,324$). По критериям анкеты САТ среди работающих в условиях воздействия ПА свыше 10 лет обнаружены более значимые клинические проявления ХОБЛ, что соответствовало высокому уровню баллов в сопоставлении с группой сравнения (14,21 [14,12; 14,3] против 10,21 [10,13; 10,29]; $\chi^2=4,786$). В группах малостажированных работников различия практически отсутствовали. Почти у всех рабочих наблюдался сухой кашель, и лишь в 12,5% случаев (в группе с высоким стажем) он был с наличием слизистой мокроты. В то же время при ХОБЛ в группе сравнения типичным являлся влажный кашель с преобладанием слизисто-гнойной мокроты. Средние значения СДЛА и ЛСС оказались наиболее высокими среди пациентов с ХОБЛ, имевших длительный контакт с ПА ($31,31 \pm 2,05$ мм рт. ст. и $256,63 \pm 22,02$ дин/с/см⁻⁵), что статистически значимо отличалось от аналогичных параметров группы сравнения ($p < 0,05$).

Кроме того, у 86,1% малостажированных рабочих наблюдался синдром раздражения верхних дыхательных путей, у 87,5% высокостажированных пациентов — признаки субатрофического ринофарингита.

Важное значение для прогноза заболевания имеют сведения о частоте обострений ХОБЛ, которые способствуют ухудшению функции внешнего дыхания (ФВД) и газообмена, прогрессированию дыхательной недостаточности, а также существенному снижению качества жизни пациентов [15]. Исследования выявили, что у высокостажированных рабочих, экспонированных к ПА, частота однократных обострений заболевания в течение года не превышала 21,9%. В группе сравнения их частота при стаже работы до 10 лет была 11,8%, а свыше 10 лет — 33,3%; при более длительном стаже частота обострений увеличивалась до двух раз у 20,0% больных. У пациентов с ХОБЛ, работающих в условиях воздействия ПА, госпитализаций в стационар не наблюдалось, тогда как в группах сравнения их частота составляла 23,5 и 46,7% соответственно (при стаже работы до 10 и более 10 лет), табл. 1 и 2.

Таблица 1

Оценка результатов анкетирования по шкалам mMRC и САТ

Жалобы	ХОБЛ и ПА		ХОБЛ курильщиков (группа сравнения)		χ^2
	Стаж до 10 лет (n=36)	Стаж свыше 10 лет (n=32)	Стаж до 10 лет (n=34)	Стаж свыше 10 лет (n=30)	
	1	2	3	4	
Одышка (mMRC), количество баллов	0,85 [0,78; 0,92]	2,11 [2,03; 2,19]	0,72 [0,66; 0,78]	1,72 [1,64; 1,8]	5,324
САТ, количество баллов	5,02 [4,96; 5,08]	14,21 [14,12; 14,3]	6,72 [6,66; 6,78]	10,21 [10,13; 10,29]	4,786

Примечание: Me [LQ; UQ] — медиана и интерквартильный размах показателя в выборке.

Таблица 2

Характеристика клинических проявлений ХОБЛ у пациентов, экспонированных к ПА

Жалобы	ХОБЛ и ПА		ХОБЛ курильщиков (группа сравнения)	
	Стаж до 10 лет (n=36)	Стаж свыше 10 лет (n=32)	Стаж до 10 лет (n=34)	Стаж свыше 10 лет (n=30)
	1	2	3	4
Характер мокроты:				
– слизистая	–	4 (12,5%)	12 (35,3%)	13 (43,3%)
– слизисто-гнойная	–	–	22 (64,7%)	17 (56,7%)
СДЛА, мм рт. ст.	18,52±1,15	31,31±2,05*	23,11±1,03	27,32±1,06
ЛСС, дин/с/см ⁻⁵ (норма 100–300)	169,34±6,32	256,63±22,02*	140,52±4,41	149,22±4,51
Частота обострений в год:				
– 0–1 раз	2 (5,6%)	7 (21,9%)	4 (11,8%)	10 (33,3%)
– ≥1–2	–	–	–	6 (20,0%)
Частота госпитализаций в год	–	–	8 (23,5%)	14 (46,7%)

Примечание: * — $p < 0,05$ — значения величин, статистически значимо отличающиеся от показателей группы 4.

Численность курящих работников, экспонированных к ПА, составила 33,3 и 34,4%. Длительность курения среди малостажированных пациентов, экспонированных к ПА, составила 16,7±4,9 года, что статистически значимо отличалось от значений группы сравнения ($p < 0,05$), тогда как в группах высокостажированных пациентов этот показатель соответствовал 10,4±4,6 года

у работающих на предприятии и 14,0±2,9 года — в районе сравнения. Наиболее высокий индекс курильщика (количество ежедневно выкуриваемых сигарет, умноженное на 12 мес.) оказался в группе работников с ХОБЛ, подверженных ПА в течение 10 лет (185,14±16,01), что также превышало значение показателей в группе сравнения ($p < 0,05$), табл. 3.

Таблица 3

Частота и длительность курения среди пациентов с ХОБЛ, экспонированных к ПА

Показатели	ХОБЛ и ПА		ХОБЛ курильщиков (группа сравнения)	
	Стаж до 10 лет (n=36)	Стаж свыше 10 лет (n=32)	Стаж до 10 лет (n=34)	Стаж свыше 10 лет (n=30)
	1	2	3	4
Численность курящих	12 (33,3%)	11 (34,4%)	34 (100,0%)	30 (100,0%)
Длительность курения, годы	16,7±4,9*	10,4±4,6	8,3±2,9	14,0±2,9
Индекс курильщика	185,14±16,01*	166,29±19,21	178,41±16,21	156,00±8,76

Примечание: * — $p < 0,05$ — значения величин, статистически значимо отличающиеся от показателей группы 3.

В целом наиболее низкие показатели ФВД выявлены среди работников с ХОБЛ, длительно экспонированных к ПА, что статистически значимо отличалось от группы малостажированных рабочих ($p < 0,05$) и от параметров длительно курящих больных группы сравнения ($p < 0,01$). С увеличением производственного стажа значения ОФВ1

снижались в большей степени по сравнению с ЖЕЛ и индексом Тиффно, что указывает на прогрессирование бронхообструктивного синдрома. Длительная экспозиция к ПА, так же как и продолжительный стаж курения в группе сравнения, определяли и более низкие значения индекса Тиффно (табл. 4).

Таблица 4

Показатели спирографии среди пациентов с ХОБЛ, экспонированных к ПА

Показатели	ХОБЛ и ПА		ХОБЛ курильщиков (группа сравнения)	
	Стаж до 10 лет (n=36)	Стаж свыше 10 лет (n=32)	Стаж до 10 лет (n=34)	Стаж свыше 10 лет (n=30)
	1	2	3	4
ОФВ1 без бронхолитика, л	2,33±0,04	2,07±0,02*, **	2,28±0,04	2,23±0,03
ОФВ1 после бронхолитика, л	2,39±0,03	2,19±0,02*, **	2,49±0,04	2,39±0,03
ЖЕЛ без бронхолитика, л	2,98±0,01	2,85±0,03	2,98±0,04	2,90±0,06
ЖЕЛ после бронхолитика, л	3,11±0,04	3,01±0,02*	3,10±0,03	3,05±0,04
ОФВ1/ЖЕЛ без бронхолитика, %	73,80±4,18	70,24±3,10*, **	75,53±5,21	73,25±3,22
ОФВ1/ЖЕЛ после бронхолитика, %	78,20±5,33	72,24±3,34*, **	76,00±4,61	75,87±4,41

Примечание: * — $p < 0,05$ — значения величин, статистически значимо отличающиеся от показателей группы 1; ** — $p < 0,01$ — значения величин, статистически значимо отличающиеся от показателей группы 4.

Важное значение имеет исследование показателей сатурации и газового состава крови среди пациентов, имеющих ХОБЛ, особенно подверженных высокому профессиональному риску. Так, сатурация венозной крови у работников вредного производства была несколько ниже относительно значений группы сравнения и снижалась по мере увеличения длительности экспозиции к ПА ($97,47 \pm 3,11$ и $97,27 \pm 2,20\%$). Особых изменений в кислотности крови по данным рН не найдено, за исключением некоторой тенденции к ацидозу в группе лиц со стажем работы свыше 10 лет ($7,35 \pm 0,04$). Наиболее высокое содержание монооксида углерода в выдыхаемом воз-

духе обнаружено в группах работающих с ПА ($8,23 \pm 0,06$ и $9,86 \pm 0,04$ ppm), что статистически значимо отличалось от значений групп сравнения ($p < 0,05$). Содержание парциального давления углекислого газа венозной крови также было статистически значимо повышено среди работников вредного производства ($p < 0,05$) и возрастало по мере увеличения длительности экспозиции с $55,92 \pm 2,68$ до $58,35 \pm 1,51$ мм рт. ст. У этих же пациентов наблюдались наиболее низкие значения парциального давления кислорода, снижающиеся по мере увеличения длительности экспозиции к ПА с $34,07 \pm 0,44$ до $32,53 \pm 0,34$ мм рт. ст. (табл. 5).

Таблица 5

Показатели сатурации и газов венозной крови среди пациентов с ХОБЛ, экспонированных к ПА

Показатели	ХОБЛ и ПА		ХОБЛ курильщиков (группа сравнения)	
	Стаж до 10 лет (n=36)	Стаж свыше 10 лет (n=32)	Стаж до 10 лет (n=34)	Стаж свыше 10 лет (n=30)
	1	2	3	4
Сатурация, %	$97,47 \pm 3,11$	$97,27 \pm 2,20$	$97,90 \pm 2,24$	$97,80 \pm 2,44$
СО в выдыхаемом воздухе, ppm	$8,23 \pm 0,06^*$	$9,86 \pm 0,04^*$	$6,37 \pm 0,04$	$7,12 \pm 0,03$
рН венозной крови	$7,41 \pm 0,04$	$7,35 \pm 0,04$	$7,38 \pm 0,03$	$7,36 \pm 0,03$
рСО ₂ венозной крови, мм рт. ст.	$55,92 \pm 2,68^*$	$58,35 \pm 1,51^*$	$40,07 \pm 1,11$	$52,73 \pm 1,41$
рО ₂ венозной крови, мм рт. ст.	$34,07 \pm 0,44^*$	$32,53 \pm 0,34^*$	$37,67 \pm 0,91$	$35,81 \pm 0,31$

Примечание: * — $p < 0,05$ — значения величин, статистически значимо отличающиеся от показателей групп 3 и 4.

Выводы

1. У рабочих с ХОБЛ в условиях воздействия профессионального риска наблюдаются: высокая частота синдрома раздражения верхних дыхательных путей (86,1%) и субатрофических процессов респираторного тракта (87,5%), более высокая степень одышки (mMRC — 2,11 [2,03; 2,19], $\chi^2=5,324$; SAT — 14,21 [14,12; 14,3], $\chi^2=4,786$), низкие показатели ФВД, легочная гипертензия и повышение ЛСС.

2. В условиях высокого профессионального риска ХОБЛ характеризуется наличием более выраженных бронхообструктивных нарушений и низкой частотой обострений заболевания.

3. Нарушение газообмена у рабочих с ХОБЛ, имеющих контакт с производственными вредностями, характеризуется высоким содержанием монооксида углерода в выдыхаемом воздухе, высоким уровнем парциального давления углекислого газа и низким уровнем парциального давления кислорода венозной крови.

Литература / References

1. Akwe J., Fair N. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Overview of Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, Staging and Management. *International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences*. 2016;2 (2):13-25.
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Белевский А.С., Лещенко И.В., Мещерякова Н.Н., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014;3:15–54 [Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R., Belevskiy A.S., Lesh-

- chenko I.V., Meshcheryakova N.N., Ovcharenko S.I., Shmelev E.I. Russian Respiratory Society. Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Pulmonology*. 2014;3:15-54] (In Russ).
3. WHO World Health Organization Website. Chronic obstructive pulmonary disease. Available at: <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> 2017.
4. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации. Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. М.; 2016:69 [Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations. Ed. acad. RAMS A.G. Chuchalin. Moscow; 2016:69] (In Russ).
5. Díez J.M., Morgan J.C., García R.J. The association between COPD and heart failure risk: a review. *International Journal of COPD*. 2013;8:305-312.
6. Зельтер П.М., Устинов М.С., Капишников А.В. Структурно-функциональное фенотипирование хронической обструктивной болезни легких. *Терапевт*. 2014;7:50-54 [Zel'ter P.M., Ustinov M.S., Kapishnikov A.V. Structurally functional phenotyping of chronic obstructive pulmonary disease. *Therapist*. 2014;7:50-54] (In Russ).
7. Мониторинг условий и охраны труда в Российской Федерации в 2015 году. М.; 2016:34 [Monitoring of labor conditions and safety in the Russian Federation in 2015. Moscow; 2016:34] (In Russ).
8. Васильева О.С., Гусаков А.А., Гущина Е.Е., Кравченко Н.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких от воздействия производственных аэрозолей. *Пульмонология*. 2013;3:49-55 [Vasilyeva O.S., Gusakov A.A., Gushchina E.E., Kravchenko N.Yu. Chronic obstructive pulmonary disease from exposure to industrial aerosols. *Pulmonology*. 2013;3:49-55] (In Russ).
9. Caillaud D., Lemoigne F., Carré P., Escamilla R., Chanez P., Burgel P., Court-Fortune I., Jebrak G., Pinet C., Perez T., Brinchault G., Paillasseur J., Roche N. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. *BMC Public Health*. 2012;12:302-306.

10. Kraim-Leleu M., Lesage F.X., Drame M., Lebarry F., Deschamps F. Occupational Risk Factors for COPD: A Case-Control Study. *PLoS One*. 2016;11(8): 23-37.
11. Шилов В.В., Сюрин С.А. Влияние курения и производственных аэрополлютантов на респираторное здоровье работников никелевой промышленности. *Медицина труда и промышленная экология*. 2015;11:40-44 [Shilov V.V., Syurin S.A. Effect of smoking and industrial aerosols on the respiratory health of workers in the nickel industry. *Occupational Health and Industrial Ecology*. 2015;11:40-44] (In Russ).
12. Приказ Минздравсоцразвития России от 12 апреля 2011 г. № 302н «Об утверждении перечней вредных и (или) опасных производственных факторов и работ, при выполнении которых проводятся обязательные предварительные и периодические медицинские осмотры (обследования), и порядка проведения обязательных предварительных и периодических медицинских осмотров (обследований) работников, занятых на тяжелых работах и на работах с вредными и (или) опасными условиями труда» (в ред. Приказа Минздрава России от 15.05.2013 № 296н) — URL: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=law;n=149116> (21.10.2017) [Order of the Ministry of Healthcare and Social Development of Russia of 12 April 2011 No. 302n "On approval of lists of harmful and (or) dangerous production factors and work, in the performance of which mandatory preliminary and periodic medical examinations (examinations) are conducted, and the procedure for compulsory preliminary and periodic medical inspections (surveys) of workers engaged in heavy work and work with harmful and (or) dangerous working conditions" (Edition of the Order of the Ministry of Health of Russia of 15.05.2013 No 296n). Available from: <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=law;n=149116>] (In Russ).
13. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated; 2016:80.
14. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М., Турсунова Г.Ф. Клиническое значение методик эхокардиографического исследования правых отделов сердца. *Клиническая медицина*. 2006;10:16-23 [Bakshiev V.I., Kolomoets N.M., Tursunova G.F. Clinical significance of the methods of echocardiographic study of the right heart. *Clinical medicine*. 2006;10:16-23] (In Russ).
15. Авдеев С.Н. Значение обострений для пациентов с ХОБЛ. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;2:36-41 [Avdeev S.N. The significance of exacerbations for patients with COPD. *Effective pharmacotherapy*. 2014;2:36-41] (In Russ).

Поступила 09.11.2017
Received November 09.2017

Сведения об авторах

Ерихова Светлана Михайловна*, очный аспирант 3-го года обучения кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 630099, Российская Федерация, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: ksm9987@yandex.ru.

Шпагина Любовь Анатольевна, д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный врач ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2».

Адрес: 630051, Российская Федерация, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21.

E-mail: mkb-2@yandex.ru.

Паначева Людмила Алексеевна, д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации педиатрического факультета Новосибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 630099, Российская Федерация, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: lap232@yandex.ru.

Information about the authors

Erikhova Svetlana M.*, Intramural Postgraduate Student of the 3rd year of Education, the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University.

Address: 52, Krasnyj Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation.

E-mail: ksm9987@yandex.ru.

Shpagina Lyubov A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University, Chief Doctor of Municipal Clinical Hospital No. 2.

Address: 21, Polzunova st., Novosibirsk, 630051, Russian Federation.

E-mail: lashpagina@gmail.com.

Panacheva Lyudmila A., Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Pediatric Faculty, Novosibirsk State Medical University.

Address: 52, Krasnyj Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation.

E-mail: lap232@yandex.ru.

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-53-58
 УДК 618.3-06:616.36-002.2]-071:577.1.083]-”325”3”

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В И С В III ТРИМЕСТРЕ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С АКТИВНОСТЬЮ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

К. И. Чуйкова^{1*}, Т. А. Ковалева², С. В. Спивак³, В. Л. Якимов¹, Ю. В. Минакова¹, Е. И. Петрова¹

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

² Многопрофильный медицинский холдинг «СМ Клиника», Москва, Российская Федерация

³ Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями, Томск, Российская Федерация

Цель: изучение клинико-биохимических проявлений у беременных с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) В и С в III триместре и их взаимосвязи с активностью инфекционного процесса.

Материал и методы. Обследовано 50 беременных женщин с ХВГ В (I группа), 83 — с ХВГ С (II группа) и 36 практически здоровых женщин (III группа). Оценивали жалобы, клинические проявления, биохимические показатели, вирусную нагрузку (ВН) у беременных женщин с ХВГ.

Результаты. У беременных с ХВГ в III триместре по сравнению со здоровыми беременными регистрировалось большее количество жалоб и клинических симптомов. У здоровых беременных наблюдались только изжога, метеоризм и отеки на ногах (8,34%). У беременных с ХВГ В чаще, чем при ХВГ С, выявлялись: изжога ($p \leq 0,05$), боли в правом подреберье ($p \leq 0,05$), пальмарная эритема, сосудистые звездочки ($p \leq 0,05$), а при ХВГ С чаще определялись: тревога ($p \leq 0,05$), слабость ($p \leq 0,05$), налет на языке ($p \leq 0,05$) и отеки на ногах ($p \leq 0,05$). Головная боль, снижение аппетита и боли в суставах определялись только у беременных с ХВГ С. Биохимический анализ крови показал снижение общего белка у пациентов I группы ($p \leq 0,01$) и повышение аланинаминотрансферазы — II группы ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателями I группы. При ХВГ В в 92% наблюдался HBeAg-негативный ХВГ; при ХВГ С с одинаковой частотой выявлялись генотипы 1 и 3 вируса. У всех беременных с ХВГ доминировала низкая ВН — <106 копий/мл: 68% — у беременных с ХВГ В и 71% — у беременных с ХВГ С.

Выводы. У беременных женщин с ХВГ в III триместре наблюдается большее количество жалоб и клинических проявлений, чем у здоровых. Преобладают низкая ВН, HBeAg-негативные формы при ХВГ В и доминирование 1-го и 3-го генотипов при ХВГ С, снижение общего белка и умеренное повышение аланинаминотрансферазы у беременных с ХВГ С. При повышении ВН количество клинических проявлений больше, чем при низкой ВН.

Ключевые слова: хронические вирусные гепатиты В и С, беременность, клинико-биохимические проявления, вирусная нагрузка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Чуйкова К. И., Ковалева Т. А., Спивак С. В., Якимов В. Л., Минакова Ю. В., Петрова Е. И. Клинико-биохимические проявления у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С в III триместре и их взаимосвязь с активностью инфекционного процесса. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 53–58. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-53-58

CLINICAL AND BIOCHEMICAL MANIFESTATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS B AND C IN THE THIRD TRIMESTER AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE ACTIVITY OF INFECTIOUS PROCESS

K. I. Chuikova^{1*}, T. A. Kovaleva², S. V. Spivak³, V. L. Yakimov¹, Yu. V. Minakova¹, E. I. Petrova¹

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Versatile Medical Holding «СМ Клиника», Moscow, Russian Federation

³ Tomsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Other Communicable Diseases, Tomsk, Russian Federation

Objective: the study of clinical and biochemical manifestations in pregnant women with chronic viral hepatitis B and C in the third trimester and their relationships with the activity of infectious process.

Material and Methods. The study included 50 pregnant women with chronic viral hepatitis (group I), 83 women with chronic viral hepatitis C (group II), and 36 healthy women (group III). Complaints, clinical manifestations, biochemical parameters, and viral load (VL) were evaluated in pregnant women with chronic viral hepatitis.

Results. In pregnant women with chronic viral hepatitis in the third trimester compared with healthy pregnant women, higher numbers of complaints and clinical symptoms were recorded. In healthy pregnant women, only heartburn, bloating, and swelling in the legs (8.34%) were observed. Heartburn ($p \leq 0.05$), pain in the right hypochondrium ($p \leq 0.05$), palmar

erythema, and spider veins ($p \leq 0.05$) were detected more often in pregnant women with chronic viral hepatitis B compared with those who had chronic viral hepatitis C. Women with chronic viral hepatitis C more often had anxiety ($p \leq 0.05$), weakness ($p \leq 0.05$), tongue coating ($p \leq 0.05$), and swelling in the legs ($p \leq 0.05$). Loss of appetite, joint pain, and headache were found only in pregnant women with chronic viral hepatitis C. 92% of women with chronic viral hepatitis B had HBeAg-negative chronic viral hepatitis; women with chronic viral hepatitis C had genotypes 1 and 3 of the virus with the same frequency. In all pregnant women with chronic viral hepatitis, low VL < 106 copies/mL occurred predominantly: in 68% of those with chronic viral hepatitis B and 71% of those with chronic viral hepatitis C.

Conclusions. Pregnant women with chronic viral hepatitis in the third trimester had more often greater numbers of complaints and clinical manifestations compared with healthy controls. Low VL, HBeAg-negative forms in chronic viral hepatitis B, genotypes 1 and 3 in chronic viral hepatitis C, and reduced total protein and a moderate increase in alanine aminotransferase in pregnant women with chronic viral hepatitis C were predominant. The number of clinical manifestations increased along with an increase in VL.

Keywords: chronic viral hepatitis B and C, pregnancy, clinical and biochemical manifestations, viral load

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Chuikova K. I., Kovaleva T. A., Spivak S. V., Yakimov V. L., Minakova Yu. V., Petrova E. I. Clinical and Biochemical Manifestations in Pregnant Women with Chronic Viral Hepatitis B and C in the Third Trimester and Their Relationship with the Activity of Infectious Process. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 53–58. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-53-58

Введение

Хронические вирусные гепатиты (ХВГ) являются одной из наиболее сложных проблем современной инфектологии. В настоящее время ХВГ чаще наблюдаются среди лиц молодого возраста, поэтому в эпидемический процесс вовлекаются женщины фертильного возраста [1–3]. Распространенность ХВГ у беременных (по данным бюро медицинской статистики Томской области) за 2009 г. составила: ХВГ В — 2,4% и ХВГ С — 6,2%, а за 2015 г.: ХВГ В — 1,0% и ХВГ С — 3,2% [4]. Тем не менее клинические и лабораторные проявления у беременных женщин с ХВГ в регионе Западной Сибири остаются недостаточно изученными, так как не определялась взаимосвязь между симптоматикой и активностью инфекционного процесса. Между тем можно ожидать, что изменение уровня вирусной нагрузки (ВН) у беременных женщин с ХВГ приведет к увеличению интоксикации и, как следствие, может отразиться на симптоматике заболевания.

Материал и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом СибГМУ Минздрава России (протокол № 4814/1 от 20.06.2016) и проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». В исследование было включено 169 беременных женщин в возрасте от 18 до 45 лет в III триместре беременности. Все пациентки были разделены на 3 группы в соответствии с диагнозом: I группа — беременные с ХВГ В — 50 женщин (29,58%); II группа — беременные с ХВГ С — 83 женщины (49,12%) и III (контрольная) группа — 36 (21,30%) практически здоровых беременных женщин с отсутствием маркеров ХВГ. При клиническом методе исследования выявляли наличие жалоб на самочувствие и клинические проявления. Лабораторные методы включали в себя: биохимический анализ крови (печеночные пробы); исследование маркеров вирусных гепатитов В и С методом иммуно-

ферментного анализа крови [5]; наличие ДНК HBV и РНК HCV методом полимеразной цепной реакции (с ВН); генотипирование HCV [6]. В исследование были включены только беременные женщины в III триместре с ХВГ с определяемой ВН. При определении ВН считали: низкий уровень HBV и HCV в крови — менее 106 копий/мл, высокий уровень HBV и HCV в крови — более 106 копий/мл [7, 8].

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы SPSS® 13.0 (© SPSS Inc.). Методы статистического исследования включали расчет описательных статистик, проверку формы распределения (критерий Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса, учитывая количество наблюдений в группах более 30), оценку гомогенности дисперсий (критерий Левена). В случае согласия распределения изучаемых величин с нормальным законом и равенства дисперсий для анализа различий между группами использовался t-критерий Стьюдента. Учитывая независимость наблюдений и групп, долю ячеек для многопольных таблиц сопряженности с ожидаемым числом наблюдений менее 5, не превышающую 20%, для проверки гипотез о значимости различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки использовался χ^2 критерий Пирсона. В случае отсутствия нормального распределения для количественного определения силы и направления взаимосвязи между биохимическими показателями и ВН использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты и обсуждение

Исследование беременных проводилось в III триместре по следующим причинам: во-первых, в исследование попадали женщины (методом случайной выборки), которые направлялись акушерами-гинекологами из женских консультаций Томска, и преимущественно это осуществлялось в самом конце II триместра или в начале III триместра. Во-вторых, у большинства женщин, включенных в исследование, ХВГ был выявлен впер-

вые во время текущей беременности (ХВГ В — у 58,00%, а ХВГ С — у 73,49%). В-третьих, регистрировалось позднее обращение в консультации (II–III триместр) среди повторнородящих (их было большинство — 73,68%), а среди первородящих — поздняя постановка диагноза ХВГ и, как следствие, отсроченная первичная консультация врача-инфекциониста.

При оценке жалоб на самочувствие оказалось, что практически здоровые беременные женщины в III триместре предъявляли жалобы только на изжогу

(в 8,34% случаев), тогда как в группах беременных с ХВГ наблюдалось большее число жалоб, чем у здоровых (рис. 1). При сравнении в группах беременных с ХВГ В и ХВГ С было обнаружено, что при ХВГ В чаще, чем при ХВГ С, выявлялись такие жалобы, как изжога ($p \leq 0,05$), боль в правом подреберье ($p \leq 0,05$), а беременные с ХВГ С чаще предъявляли жалобы на общую тревогу ($p \leq 0,05$) и слабость ($p \leq 0,05$). Жалобы на головную боль, снижение аппетита и боли в суставах регистрировались только у беременных с ХВГ С.

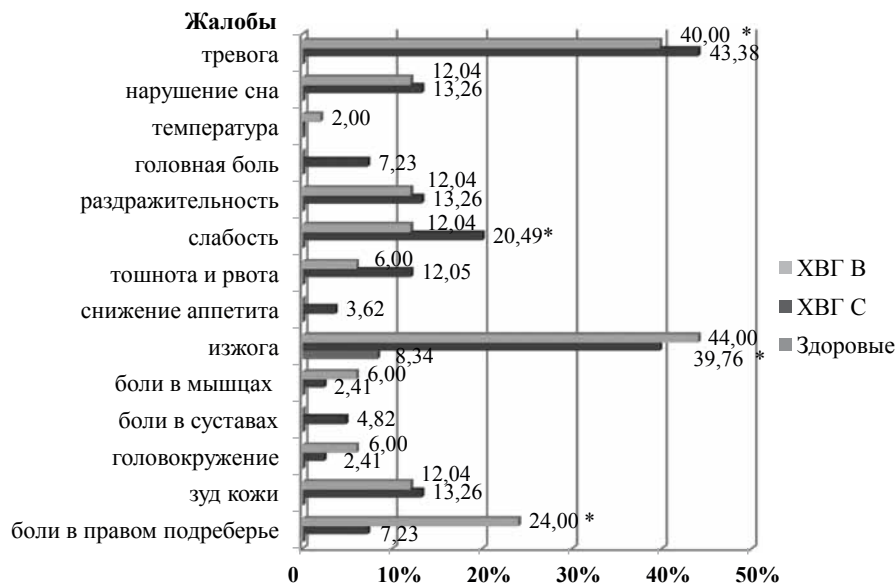


Рис. 1. Частота и структура жалоб у беременных женщин с ХВГ В и С и у практически здоровых беременных женщин в III триместре
Примечание: * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) при сравнении показателей между беременными с ХВГ В и ХВГ С, а также с практически здоровыми женщинами (χ^2 критерий Пирсона).

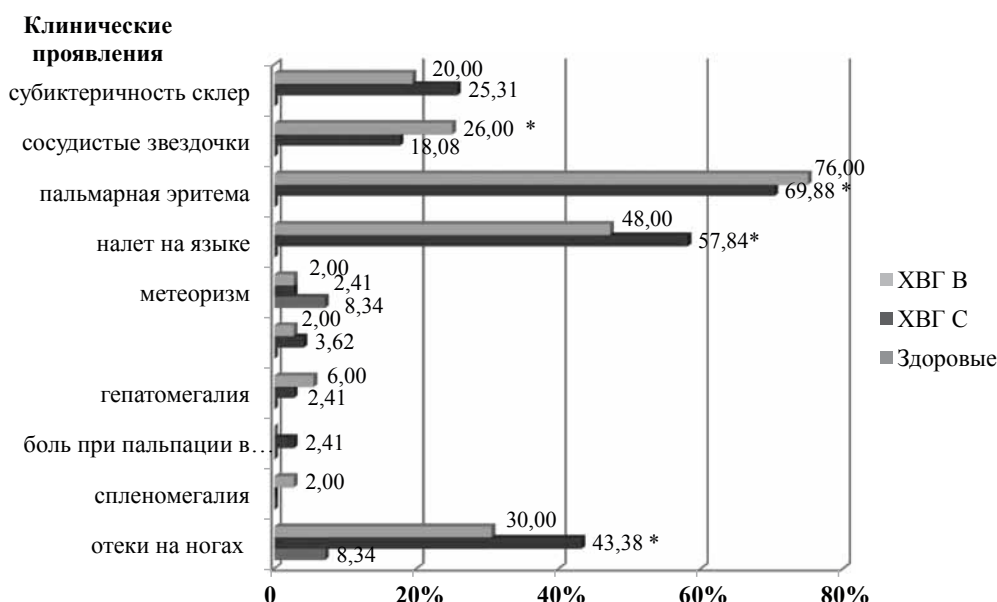


Рис. 2. Частота и структура клинических проявлений у беременных женщин с ХВГ В и С и у практически здоровых беременных женщин в III триместре
Примечание: * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) при сравнении показателей между беременными с ХВГ В и ХВГ С, а также с практически здоровыми женщинами (χ^2 критерий Пирсона).

Среди клинических симптомов у практически здоровых беременных женщин определялись только метеоризм и отеки на ногах (8,34%). В целом у беременных с ХВГ клинические проявления выявлялись с небольшой частотой (рис. 2), за исключением таких симптомов, как субиктеричность склер, сосудистые звездочки, пальмарная эритема, налет на языке и отеки на ногах. При этом при ХВГ В чаще, чем при ХВГ С, наблюдались пальмар-

ная эритема ($p \leq 0,05$) и сосудистые звездочки ($p \leq 0,05$), а при ХВГ С — налет на языке ($p \leq 0,05$) и отеки на ногах ($p \leq 0,05$).

Исследование биохимических показателей крови у беременных женщин с ХВГ по сравнению с практически здоровыми беременными в III триместре продемонстрировало отклонения от нормы в отдельных параметрах (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели у беременных женщин с ХВГ В и С и у практически здоровых женщин в III триместре

Показатели	I группа, М±m	p_1	II группа, М±m	p_2	III группа, М±m	p_3
Общий белок, г/л	64,38±1,72	$\leq 0,01^*$	64,85±0,71	$\leq 0,01^*$	77,65±3,35	0,76
Глюкоза, ммоль/л	4,51±0,15	0,56	4,64±0,12	0,38	4,25±0,05	0,51
Общий билирубин, мкмоль/л	9,20±0,84	0,90	9,88±0,51	0,64	8,90±1,10	0,46
АЛТ, МЕ/л	20,94±1,63	0,10	42,25±3,6	$\leq 0,05^*$	36,67±10,6	0,12
АСТ, МЕ/л	22,12±1,40	$\leq 0,05^*$	35,09±5,50	0,87	31,50±5,50	0,07
Тимоловая проба, ЕД	2,04±0,11	$\leq 0,01^*$	2,51±0,34	$\leq 0,01^*$	1,36±0,08	0,12
Щелочная фосфатаза, Е/л	107,84±3,43	$\leq 0,01^*$	115,1±19,9	$\leq 0,001^*$	75,5±2,05	0,55

Примечание: М — среднее, m — ошибка среднего; p_1 — показатель различий между I (беременные с ХВГ В) и III (практически здоровые беременные) группами; p_2 — показатель различий между II (беременные с ХВГ С) и III (практически здоровые беременные) группами; p_3 — показатель различий между I (беременные с ХВГ В) и II (беременные с ХВГ С) группами; * — статистически значимые различия между группами по t-критерию Стьюдента.

Таблица 2

Клинические симптомы у беременных женщин с ХВГ В и С в III триместре в зависимости от ВН

Клинические симптомы	I группа				χ^2	p	II группа				χ^2	p
	ВН>10 ⁶ копий/мл		ВН<10 ⁶ копий/мл				ВН>10 ⁶ копий/мл		ВН<10 ⁶ копий/мл			
	абс.	%	абс.	%			абс.	%	абс.	%		
Тревога	18	36,00	7	14,00	2,54	<0,05*	18	21,69	6	7,23	2,65	<0,01*
Нарушение сна	1	2,00	3	6,00	1,02	>0,05	2	2,41	5	6,03	1,16	>0,05
Раздражительность	1	2,00	3	6,00	1,02	>0,05	2	2,41	5	6,03	1,16	>0,05
Слабость	2	4,00	6	12,00	1,47	>0,05	13	15,67	5	6,03	2,00	<0,05*
Тошнота и рвота	2	4,00	6	12,00	1,47	>0,05	4	4,83	5	6,03	0,34	>0,05
Снижение аппетита	0	0	0	0	–	–	10	12,05	2	2,41	2,40	<0,05*
Изжога	18	36,00	7	14,00	2,54	<0,05*	10	12,05	3	3,62	2,02	<0,05*
Головокружение	4	8,00	3	6,00	0,39	>0,05	0	0	2	2,41	1,42	>0,05
Зуд кожи	2	4,00	4	8,00	0,84	>0,05	6	7,23	3	3,62	1,03	>0,05
Боли в правом подреберье	4	8,00	3	6,00	0,39	>0,05	13	15,67	5	6,03	2,00	<0,05*
Субиктеричность склер	15	30,00	3	6,00	3,12	<0,01*	5	6,03	4	4,83	0,34	>0,05
Сосудистые звездочки	5	10,00	6	12,00	0,32	>0,05	10	12,05	3	3,62	2,02	<0,05*
Пальмарная эритема	15	30,00	3	6,00	3,12	<0,01*	24	28,92	12	14,46	2,26	<0,05*
Налет на языке	5	10,00	6	8,00	0,32	>0,05	10	12,05	2	2,41	2,40	<0,05*
Метеоризм	4	8,00	3	6,00	0,39	>0,05	10	12,05	2	2,41	2,40	<0,05*
Гепатомегалия	1	2,00	0	0	1,01	>0,05	10	12,05	2	2,41	2,40	<0,05*
Боли в проекции желчного пузыря	0	0	0	0	–	–	10	12,05	2	2,41	2,40	<0,05*
Спленомегалия	4	8,00	3	6,00	0,39	>0,05	0	0	0	0	–	–
Отеки на ногах	6	12,00	2	4,00	1,47	>0,05	18	21,69	6	7,23	2,65	<0,01*

Примечание: * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) при сравнении между подгруппами (χ^2 критерий Пирсона).

Как видно из табл. 1, уровень общего белка у беременных женщин с ХВГ и у практически здоровых женщин был в пределах нормы, хотя и несколько ниже у беременных с ХВГ В и ХВГ С, чем у здоровых ($p \leq 0,01$). При этом различие было статистически значимо между показателями пациенток I и III групп ($p \leq 0,01$) и II и III групп ($p \leq 0,01$). Уровень глюкозы, билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) у всех беременных женщин не отличался от нормативных показателей, а показатели аланинаминотрансферазы (АЛТ) были умеренно повышены у беременных с ХВГ С в III триместре. Показатели щелочной фосфатазы у всех беременных женщин были в пределах нормы, но ее уровень оказался несколько выше у беременных с ХВГ В и ХВГ С ($p \leq 0,05$), чем у здоровых беременных.

Исследование маркерного спектра методом иммуноферментного анализа у беременных женщин с ХВГ В в III триместре показало, что у 92% из них выявлялся HBeAg-негативный гепатит.

Изучение ВН у беременных с ХВГ В и ХВГ С в III триместре показало: при ХВГ В низкая ВН составила 72%, а высокая — 28% и при ХВГ С низкая ВН составила 67,46%, а высокая — 32,34%. Наиболее часто у беременных с ХВГ С определяли 1-й или 3-й генотипы (41,00%), затем 2-й генотип (12,00%).

Оценка взаимосвязи клинических проявлений при ХВГ В и С у беременных в III триместре и активности инфекционного процесса (величина ВН) представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, при сравнении изучаемых клинических показателей с ВН у пациенток с ХВГ В оказалось, что отдельные клинические симптомы выявлялись чаще при высокой ВН — $>10^6$ копий/мл. Так, в группе пациенток с ХВГ В при высокой ВН с наибольшей частотой и статистической значимостью определялись тревога, субиктеричность склер, изжога, пальмарная эритема ($p < 0,05$). Зависимость симптоматики от ВН у беременных с ХВГ С продемонстрировала большее число клинических проявлений при высокой ВН по сравнению с низкой. При ХВГ С у пациенток с высокой ВН статистически значимо чаще определялись тревога, слабость, снижение аппетита, изжога, боли в правом подреберье, сосудистые звездочки, пальмарная эритема, налет на языке, метеоризм, гепатомегалия, боли в проекции желчного пузыря и отеки на ногах ($p \leq 0,05$).

Анализ взаимосвязи биохимических показателей с ВН у беременных с ХВГ В в III триместре (по Спирмену) не выявил каких-либо закономерностей.

Выводы

1. У беременных женщин с ХВГ В и ХВГ С в III триместре по сравнению с практически здоровыми имеется большее количество жалоб на самочувствие и количество клинических симптомов; причем несколько

большее количество клинических проявлений выявляется при ХВГ С, чем при ХВГ В.

2. При изучении лабораторных данных у беременных с ХВГ В и ХВГ С в III триместре в репликативной фазе инфекции преобладают низкая ВН, HBeAg-негативные формы при ХВГ В и доминирование 1-го и 3-го генотипов (в равной степени) при ХВГ С; в биохимическом анализе крови отмечаются снижение общего белка и умеренное повышение АЛТ у беременных с ХВГ С по сравнению со здоровыми.
3. У беременных с ХВГ В и С в III триместре выявлена взаимосвязь между частотой клинических проявлений и уровнем ВН: при высокой ВН у пациенток количество симптомов было больше, чем при низкой ВН.

Литература / References

1. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Шехтман М.М., Сухих Г.Т. Вирусные хронические заболевания печени и беременность / *Акушерство и гинекология*. 1993; 2: 20–24. [Ignatova T.M., Aprosina Z.G., Shekhtman M.M., Suhikh G.T. Viral chronic liver diseases and pregnancy / *Obstetrics and gynecology*. 1993. 2: 20–24] (In Russ).
2. Сологуб Т.В., Погромская М.Н., Крыга Л.Н. Вирусные гепатиты В и С и беременность / *Terra Medica*. 1998; 1: 34–42. [Sologub T.V., Pogromskaya M.N., Kryga L.N. Viral hepatitis B and C and pregnancy / *Terra Medica*. 1998. 1: 34–42] (In Russ).
3. Lam N.C., Gotsch P.B., Langan R.C. Caring for pregnant women and newborns with hepatitis B or C / *Am. Fam. Physician*. 2010. 82(10): 1225–1229.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Томской области в 2014 году: Государственный доклад. Томск: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Томской области. 2015; 168. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Tomsk region in 2014: State report. Tomsk: Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in Tomsk Oblast. 2015. 168] (In Russ).
5. Быстрые и простые методы определения вирусных инфекций в лабораторной службе России : методические рекомендации / под ред. В.В. Покровского. Москва, 2004: 240 [Rapid and simple methods for the detection of viral infections in the laboratory service of Russia : methodical recommendations / edited by V.V. Pokrovsky. Moscow, 2004: 240] (In Russ).
6. Вожаков С.В., Волкова Е.М., Шутова Н.А., Чуйкова К.И. Панель генотипов вирусного гепатита С на территории Томской области / Достижение науки и практики в обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия вооруженных сил РФ: сборник трудов III съезда военных врачей. СПб, 2010. 100–101. [Vozhakov S.V., Volkova E.M., Shutova N.A., Chuikova K.I. The panel of genotypes of viral hepatitis C in the Tomsk region / Achievement of Science and Practice in Ensuring the Sanitary and Epidemiological Well-being of the Armed Forces of the Russian Federation: A Collection of Proceedings of the Third Congress of Military Doctors. St. Petersburg, 2010. 100–101] (In Russ).
7. Kumar A. Hepatitis B virus infection and pregnancy: a practical approach / *Indian J. Gastroenterol*. 2012. 31(2): 43–54.
8. Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis / *Ann. Hepat.* 2006. 5(3): 190–197.

Поступила 07.03.2017

Received March 07.2017

Сведения об авторах

Чуйкова Кира Игоревна*, д-р. мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 6340500, Российская Федерация, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: inffpk@mail.ru.

Ковалева Татьяна Анатольевна, канд. мед. наук, врач-инфекционист Многопрофильного медицинского холдинга «СМ Клиника».

Адрес: 125130, Российская Федерация, г. Москва, ул. Приорова, 36.

E-mail: inffpk@mail.ru.

Спивак Светлана Владимировна, врач-инфекционист Томского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями.

Адрес: 634027, Российская Федерация, г. Томск, ул. Смирнова, 5а.

E-mail: inffpk@mail.ru.

Якимов Виктор Лаврентьевич, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

E-mail: inffpk@mail.ru.

Минакова Юлия Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

E-mail: inffpk@mail.ru.

Петрова Екатерина Игоревна, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

E-mail: inffpk@mail.ru.

Information about the authors

Chuikova Kira I.*, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University.

Address: 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: inffpk@mail.ru.

Kovalyova Tatyana A., Cand. Sci. (Med.), Infectious Disease Physician, Versatile Medical Holding "CM Clinic".

Address: 36, Priorov st., Moscow, 125130, Russian Federation.

E-mail: inffpk@mail.ru.

Spivak Svetlana V., Infectious Disease Physician, Tomsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Other Infectious Diseases.

Address: 5a, Smirnov st., Tomsk, 634027, Russian Federation.

E-mail: inffpk@mail.ru.

Yakimov Viktor L., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University.

Address: 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: inffpk@mail.ru.

Minakova Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University.

Address: 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: inffpk@mail.ru.

Petrova Ekaterina I., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, Siberian State Medical University.

Address: 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation.

E-mail: inffpk@mail.ru.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ / HELP TO PHYSICIAN

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-59-64
УДК 616-006

СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ КАРДИОГЕННОГО ШОКА ПОСЛЕ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ПАПАВЕРИНА ПРИ ИЗМЕРЕНИИ ФРАКЦИОННОГО РЕЗЕРВА КРОВОТОКА В ПЕРЕДНЕЙ НИСХОДЯЩЕЙ АРТЕРИИ

Е. Н. Семухина*, М. В. Семухин, Л. И. Гапон, И. П. Зырянов

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук, Тюмень, Российская Федерация

Инфаркт миокарда, осложнившийся кардиогенным шоком, — очень редкое, но тяжелое ятрогенное осложнение при интервенционных вмешательствах. Повреждения сосудов микроциркуляторного русла; нарушения микроциркуляции, отек перикапиллярных тканей; микроэмболизация микрокристаллами контрастного вещества и тромботическими массами; воспалительная реакция в ответ на выброс гистамина, функциональные нарушения автономной вегетативной нервной системы сердца вызвали феномены «No-reflow» и «Slow-reflow», что привело к развитию патологического состояния. При этом тактика вмешательства зависит от решения оператора и определяется индивидуально в каждом конкретном случае, однако очевидной является необходимость полной реваскуляризации миокарда.

Ключевые слова: кардиогенный шок, внутриартериальное введение папаверина, фракционный резерв кровотока, феномен «No-reflow», феномен «Slow-reflow»

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Семухина Е. Н., Семухин М. В., Гапон Л. И., Зырянов И. П. Случай развития кардиогенного шока после внутриартериального введения папаверина при измерении фракционного резерва кровотока в передней нисходящей артерии. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 59–64. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-59-64

A CASE OF DEVELOPMENT OF CARDIOGENIC SHOCK AFTER INTRA-ARTERIAL INJECTION OF PAPAVERINE DURING MEASURING OF FRACTIONAL FLOW RESERVE IN LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY

E. N. Semukhina*, M. V. Semukhin, L. I. Gapon, I. P. Zyryanov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation

Myocardial infarction complicated by cardiogenic shock is a rare but severe iatrogenic complication of invasive procedures. Damage of microcirculatory vessels; microcirculatory disorder, oedema of pericapillary tissues; embolization by microcrystals of contrast agent and platelet masses; inflammatory reaction in response to histamine release, dysfunctions of the heart's autonomic nervous system cause "No-reflow" and "Slow-reflow" phenomena which leads to the development of pathological condition. In this case, a choice of interventions tactics depends on physician and is determined individually in each separate case, nevertheless the need of complete myocardial revascularization seems obvious.

Keywords: cardiogenic shock, intra-arterial infusion of papaverine, fractional flow reserve, "No-reflow" phenomenon, "Slow-reflow" phenomenon

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Semukhina E. N., Semukhin M. V., Gapon L. I., Zyryanov I. P. A Case of Development of Cardiogenic Shock after Intra-Arterial Injection of Papaverine during Measuring of Fractional Flow Reserve in Left Anterior Descending Artery. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 59–64. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-59-64

Введение

Несмотря на то, что коронароангиография (КАГ) является мировым признанным стандартом при ишемической болезни сердца (ИБС) в выборе тактики ведения пациента (реваскуляризация миокарда путем проведения чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или аортокоронарного шунтирования или продолжение консервативного лечения), решение вопроса о проведении ангиопластики должно основываться на объективных показателях ишемии миокарда [1].

Фракционный резерв кровотока — ФРК (fractional flow reserve — FFR) используется при КАГ для измерения различия давления в стенозированной коронарной артерии с целью определения вероятности ишемии миокарда [2]. ФРК определяется отношением давления после (дистальнее) стеноза к давлению до (проксимальнее) стеноза и оценивается в виде абсолютного числа. ФРК=0,80 означает, что данный стеноз вызывает 20%-ное падение артериального давления (АД), т.е. ФРК — это максимальный поток за стенозом в сравнении с предположительным максимальным потоком в отсутствие стеноза. Особенно это важно для пациентов, у которых до проведения КАГ не проведены нагрузочные тесты с физической нагрузкой, стресс-эхокардиография ввиду противопоказаний или отсутствия возможностей, а также при контрастировании коронарных артерий выявлены стенозы 50–70%. Метод помогает уменьшить необходимость проведения как экстренной, так и плановой реваскуляризации в сравнении только с медикаментозной терапией [3], таким образом уменьшив количество ЧКВ-индуцированных осложнений, в том числе связанных с длительной двойной дезагрегационной терапией после хирургического вмешательства, и также проконтролировать оптимальную имплантацию стентов у пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарного русла. Обязательным условием является провокация максимального расширения сосудов — гиперемия в двух отделах циркуляторного русла (эпикардиальных или проводящих артериях и микроциркуляторном русле или артериях сопротивления), иначе градиент давления в месте стеноза может быть недооценен, что ведет к неправильной оценке состояния коронарного русла. Наиболее часто в мировой практике в условиях рентгеноперационной для достижения гиперемии при измерении ФРК используется интракоронарное введение папаверина, аденозинтрифосфата или аденозина [4–8]. На фоне этого наблюдаются следующие побочные эффекты, которые были ранее описаны в литературе [4, 5, 8]: удлинение интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ), которое может способствовать развитию полиморфной желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [9–12], переходящей атриовентрикулярной блокады, гипотонии, тахикардии, неприятным давящим болям в груди, похожим на стенокардию. В РФ чаще для достижения коронарной гиперемии используют внутрикороонарное введение папаверина, которое показало себя безопасным и эффективным. Зарегистрировано 1,2% осложнений [13–15].

В настоящее время определение ФРК является наиболее точным из инвазивных методов определения функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий, но технические сложности при создании искусственной гиперемии и связанный с этим относительно высокий риск осложнений ограничивают широкое внедрение данного метода в повседневную клиническую практику [13]. Основными причинами осложнений являются: состояние гипокалиемии, прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (противоаритмические препараты I и III классов). Кроме этого, интракоронарное введение папаверина строго противопоказано при использовании некоторых ионных контрастных веществ (например, гексабрикса), так как оно может вызывать кристаллизацию контрастного агента [16]. Недостатком применения препарата может служить продолжительный период полураспада, поэтому папаверин следует вводить не более 3 раз за процедуру для снижения риска возможных побочных действий и осложнений [17].

Нами представлен клинический случай развития кардиогенного шока после внутриаортального введения папаверина при измерении ФРК в передней нисходящей артерии (ПНА).

Клинический случай

Больной М., 54 года, поступил в Тюменский кардиологический научный центр с диагнозом «ИБС. Стенокардия напряжения ФК II. Артериальная гипертензия, III стадия, 2-я степень, риск 4. ХСН I. ФК II (NYHA)».

Из анамнеза известно, что в течение 10 лет пациент страдает артериальной гипертензией с повышением цифр АД максимально до 150/100 мм рт. ст., клинические проявления ИБС с 2017 г., отмечает жжение за грудиной, возникающее при ходьбе около 500 м, и одышку при подъеме выше двух лестничных пролетов, которые купируются сублингвальным приемом нитроглицерина. Регулярно принимает бисопролол, аторвастатин, ацетилсалициловую кислоту. Вредные привычки: курит много лет.

Сопутствующую патологию отрицает.

На ЭКГ: ритм синусовый с частотой сердечных сокращений 50 уд./мин.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): сократительная функция левого желудочка удовлетворительная. Дилатация полости левого предсердия, атеросклероз аорты. Фракция выброса (ФВ) левого желудочка — 66%.

На тредмил-тесте: тест положительный, толерантность к физической нагрузке средняя. На пике нагрузки зарегистрирована депрессия сегмента ST до 2,0 мм в II, III, AVF, V5, V6, сопровождающаяся сжимающей болью за грудиной.

На КАГ от 07.06.2017 выявлено: ствол левой коронарной артерии (ЛКА) — неровность контуров; ПНА в проксимальном сегменте — стеноз 50%; первая диагональная ветвь (ДВ) — стеноз 50% (рис. 1); правая коронарная артерия (ПКА) — окклюзия, коллатеральный кровоток 3-й степени (рис. 2). Заключение: двухсосудистое гемодинамически значимое стенотическое и окклюзионное

поражение коронарных артерий. Для определения функциональной значимости поражения необходимо проведение измерения ФРК в ПНА.

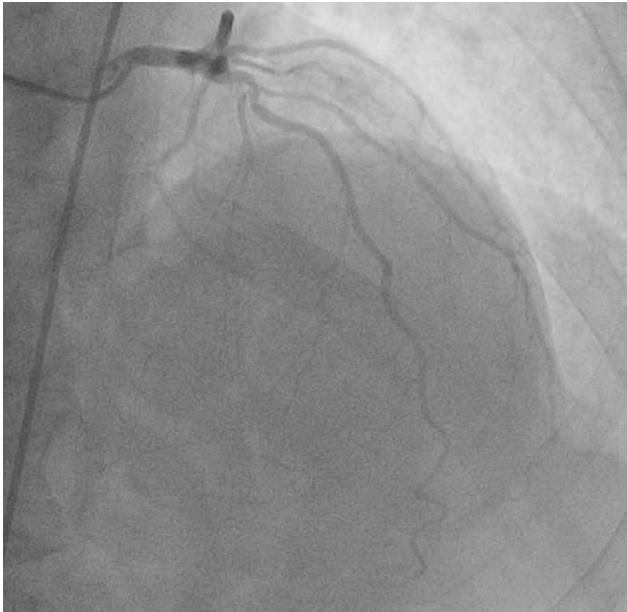


Рис. 1. КАГ левой коронарной артерии



Рис. 2. КАГ правой коронарной артерии

Операция транслуминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА), ФРК ПНА от 14.06.2017: в устье ЛКА установлен гид-катетер. За место пограничного поражения ПНА заведен датчик ФРК. Внутриа-терриально введено 20 мг папаверина, через 10 с после введения папаверина на фоне гиперемии у больного стойкая асистолия. Реанимационные мероприятия. При контрольной КАГ — данных за диссекцию, тромбоз ПНА нет, пассаж контраста в дистальных отделах замедлен. Коллегиально в связи с низким АД решено выполнить

ТБКА ПКА. В устье ПКА установлен гид-катетер. Болюсом внутриа-терриально введено 7500 ЕД гепарина. Корона-рный проводник проведен за место окклюзии до дисталь-ных отделов ПКА. В место окклюзии после 3-кратной преддилатации семикомплаентным баллонным катетером (2,0×15,0 мм, длительностью до 30 с) установлен стент с лекарственным покрытием (3,5×38,0 мм, давление до 12 атм, время дилатации до 30 с). Восстановлен антеград-ный кровоток ТИМІ ІІІ степени по ПКА (рис. 3); остаточ-ного стеноза, диссекций артерии нет. Время облучения — 12,53 мин, лучевая нагрузка — 1363 мЗв, контрастное ве-щество — Омнипак (йогексол) 350 — 100,0 мл.

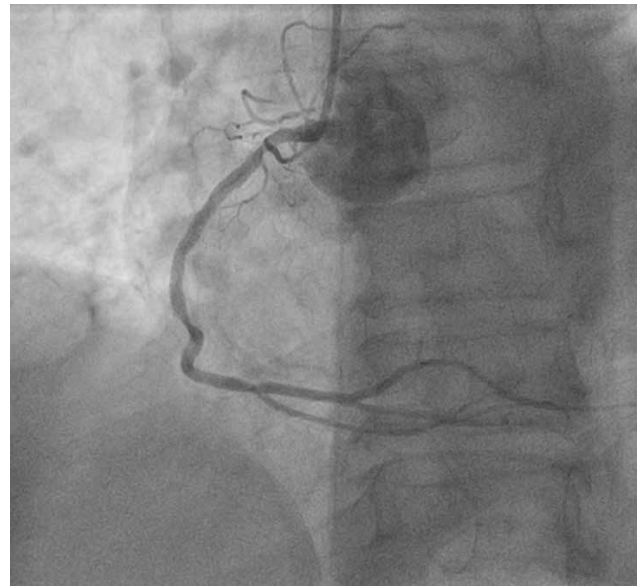


Рис. 3. Восстановление антеградного кровотока по ПКА

14.06.2017 доставлен из отделения рентгенохирурги-ческих методов диагностики и лечения № 1 (ОРХМДиЛ № 1) в группу реанимации и интенсивной терапии (Гри-ИТ) после проведения измерения ФРК в ПНА, ослож-нившегося асистолией; ТБКА со стентированием ПКА. У пациента сохранялись жалобы на дискомфорт за гру-диной, общую слабость, АД 90/40 мм рт. ст. По ЭхоКГ от 14.06.2017: гипокинез миокарда ниже-боковых сег-ментов левого желудочка, ФВ 54%, асинергия 25% (от-рицательная динамика). Принято решение о проведении ревизии состояния коронарного русла. По данным КАГ от 14.06.2017: замедление пассажа контраста в дисталь-ных отделах ПНА и ДВ (феномен «Slow-reflow»). Данных за тромбоз, диссекцию ПКА нет, кровоток антеградный. Тактика ведения консервативная. Лечение в ГриИТ: состо-яние тяжелое, динамика отрицательная, на фоне продол-жающейся внутривенной инфузии симпатомиметиков АД 40/20 мм рт. ст. Установлен диагноз «кардиогенный шок», проведена установка внутриа-терриального бал-лонного контрапульсатора (ВАБК) 1:2, в динамике АД 100–120/60 мм рт. ст., диурез адекватный, по ЭхоКГ на-блюдается снижение ФВ до 32%, увеличение асинергии до 45%, без динамики до 19.06.2017; 16.06.2017 — сепа-

рация листков перикарда до 13 мм с последующим увеличением 19.06.2017 до 23–26 мм; пароксизмы фибрилляции предсердий 16–17.06.2017; по ЭКГ от 15.06.2017 динамика ниже-бокового инфаркта миокарда без зубца Q; по рентгенограмме органов грудной полости картина застойных изменений в паренхиме легких. На фоне постоянной вазопрессорной и инотропной поддержки проводилась ВАБК 1:2, 1:3. При достижении стабильной гемодинамики 19.06.2017 ВАБК прекращена. Пациент получал антиагрегантную, антикоагулянтную терапию, статины, мочегонные препараты, нестероидные противовоспалительные препараты, вазопрессоры, инотропные препараты, антибактериальную терапию, гепатопротекторы. 21.06.2017 отмечается положительная динамика по данным ЭхоКГ: ФВ 41%, асинергия 40%, уменьшение количества жидкости в перикарде (сепарация по задне-боковой области 17–18 мм), прекращена вазопрессорная и инотропная поддержка. Для дальнейшего лечения переводится из ГРИИТ в клиническое отделение, в динамике по ЭхоКГ от 28.06.2017 ФВ 52%, асинергия 20%. На фоне проводимой терапии АД стабильно 120/70 мм рт. ст., ЭхоКГ без динамики; выписан из стационара на дальнейшее амбулаторное лечение по месту жительства с диагнозом: «ИБС. Инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка без зубца Q от 14.06.2017. Кардиогенный шок от 14.06.2017. ВАБК 14–19.06.2017. Перикардит. ТБКА со стентированием (стент с лекарственным покрытием) ПКА от 14.06.2017. Артериальная гипертония, III стадия, 2-я степень, риск 4. Фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма (пароксизмы от 16–17.06.2017). ХСН II А. ФК III (NYHA)». Рекомендован постоянный прием тройной антиагрегантной терапии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, мочегонные препараты, нитраты при ангинозных болях.

Обсуждение

Мы не получили доказательств механического повреждения коронарных артерий (диссекция, тромбоз) во время выполнения КАГ и измерения ФРК в ПНА, что могло бы вызвать развитие инфаркта миокарда по передней стенке левого желудочка.

Как было указано ранее, согласно данным литературы, применение папаверина в качестве агента, вызывающего гиперемию, показало себя эффективным и безопасным, однако количество осложнений, связанных с введением папаверина, составляет 1,2% [13–15]. Факторами риска возникновения осложнений являются: состояние гипокалиемии, прием препаратов, вызывающих удлинение интервала QT (противоаритмические препараты I и III классов), а также интракоронарное введение папаверина при использовании некоторых ионных контрастных веществ (таких как гексабрикс), так как оно может вызывать кристаллизацию контрастного агента [16]. Нами не было отмечено наличия ни одного фактора риска возникновения осложнений на введение папаверина у данного пациента. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что основной причиной ятрогенного осложне-

ния — развития инфаркта миокарда, осложнившегося кардиогенным шоком, перикардитом, следует считать феномены «No-reflow» и «Slow-reflow», вызванные внутривенным введением папаверина, что, вероятнее всего, связано с эмболизацией микроциркуляторного русла микрокристаллами контрастного вещества, в данном случае Омнипака (йогексола) 350, образовавшимися в результате смешивания последнего с раствором папаверина. Кроме этого, следует отметить такое грозное осложнение, возникающее при парентеральном введении папаверина, как тромбоз, что могло в сочетании с предыдущим механизмом усугубить ситуацию или самостоятельно вызвать феномены «No-reflow» и «Slow-reflow». Микроэмболизация микроциркуляторного русла — это механизм, который нередко развивается при остром коронарном синдроме самостоятельно (естественная микроэмболизация), но может быть также обусловлен или усугублен врачебным вмешательством с целью реваскуляризации (фармакологической или механической) [18]. Также нельзя исключить наличие у данного пациента идиосинкразии к папаверину, так называемый феномен выделения гистамина — «histamine-releasing» [19]. Многие сравнительно простые молекулы могут служить выделителями гистамина. У некоторых больных применение лекарств типа кодеина, морфина, атропина, папаверина, стрихнина, апрессиолина, амфетамина и некоторых солей желчных кислот может вызвать значительное выделение гистамина, сопровождающееся развитием соответствующей реакции со стороны микроциркуляторного русла [19]. Гистамин инициирует воспаление и способствует выведению продуктов повреждения клеток, что является пусковым механизмом для повреждения миокарда и развития шока.

Повреждение сосудов микроциркуляторного русла, как структурного, так и функционального характера; нарушения микроциркуляции, обусловленные каскадом патологических процессов, сопряженных с ишемией (эндотелиальной дисфункцией в артериолах и капиллярах); отеком перикапиллярных тканей; микроэмболизацией микрокристаллами контрастного вещества и тромботическими массами; воспалительной реакцией в ответ на выброс гистамина (свободнорадикальное повреждение, активация провоспалительных медиаторов, локальная гиперкоагуляция); функциональными нарушениями автономной вегетативной нервной системы сердца (сосудистый спазм, дилатация) вызвали феномены «No-reflow» и «Slow-reflow», что привело к прекращению ретроградного коллатерального кровотока в бассейне ПКА и развитию инфаркта миокарда, осложнившегося кардиогенным шоком.

Кардиогенный шок, развившийся при инфаркте миокарда на фоне выпадения из сократительного процесса до 40–50% массы миокарда левого желудочка, приводит даже в случае своевременного оказания помощи к летальности, которая приближается к 100% [20]. С целью восстановления сократительной функции сердца нами выполнена полная реваскуляризация миокарда (вос-

становление антеградного кровотока по ПКА), использовано вспомогательное кровообращение (ВАБК), что позволило справиться с развившейся ситуацией с минимальным количеством осложнений.

Заключение

Инфаркт миокарда, осложнившийся кардиогенным шоком, — очень редкое, но тяжелое ятрогенное осложнение при интервенционных вмешательствах. Острое глобальное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка в большинстве случаев приводит к фатальному исходу. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по ведению такой категории пациентов, однако очевидной является необходимость полной реваскуляризации миокарда. При этом тактика вмешательства зависит от решения оператора и определяется индивидуально в каждом конкретном случае.

Литература / References

- Erne P, Schoenenberger A.W., Burckhardt D., Zuber M., Kiowski W., Buser P.T., Dubach P., Resink T.J., Pfisterer M. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischaemia after myocardial infarction: the SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA*. 2007;297:1985-1991. DOI: 10.1001/jama.297.18.1985.
- Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России. Секция «Кардиология и визуализация в кардиохирургии» 2013-2017. www.heart-master.com [Association of cardiovascular surgeons of Russia. Sections "Cardiology and visualization in cardiac surgery" 2013-2017 www.heart-master.com] (In Russ).
- De Bruyne B., Pijls N.H.J., Bindu M.D., For the FAME 2 Trial Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2012;367:991-1001. DOI: 10.1056/NEJMoa1205361.
- Di Segni E., Higano S.T., Rihal Cs. Holmes Jr. D.R., Lennon R., Lerman A. Incremental doses of intracoronary adenosine for the assessment of coronary velocity reserve for clinical decision making. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2001;54:34-40. DOI: 10.1002/ccd.1234.
- Yamada H., Azuma A., Hirasaki S., Kobara M., Akagi A., Shima T., Miyazaki H., Sugihara H., Kohno Y., Asayama J., Nakagawa M. Intracoronary adenosine 5'-triphosphate as an alternative to papaverine for measuring coronary flow reserve. *Am. J. Cardiol.* 1994;74:940-951. DOI: 10.1016/0002-9149(94)90591-6.
- Sonoda S., Takeuchi M., Nakashima Y., Kuroiwa A. Safety and optimal dose of intracoronary adenosine 5'-triphosphate for the measurement of coronary flow reserve. *Am. Heart J.* 1998;135:621-627. DOI: 10.1016/S0002-8703(98)70277-7.
- Jeremias A., Filardo S.D., Whitbourn R.J., Kernoff R.S., Yeung A.C., Fitzgerald P.J., Yock P.G. Effects of intravenous and intracoronary 5'-triphosphate as compared with adenosine on coronary flow and pressure dynamics. *Circulation*. 2000;101:318-323. DOI: 10.1161/01.CIR.101.3.318.
- Wilson R.F., White C.W. Intracoronary papaverine: An ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation*. 1986;73:444-451. DOI: 10.1161/01.CIR.73.3.444.
- Inoue T., Asahi S., Takayanagi K., Morooka S., Takabatake Y. QT prolongation and possibility of ventricular arrhythmias after intracoronary papaverine. *Cardiology*. 1994;84:9-13. DOI: 10.1159/000176323.
- Vrolix M., Piessens J., De Geest H. Torsades de pointes after intracoronary papaverine. *Eur. Heart J.* 1991;12:273-276. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a059880.
- Kern M.J., Deligonul U., Serota H., Gudipati C., Buckingham T. Ventricular arrhythmia due to intracoronary papaverine: Analysis of QT intervals and coronary vasodilatory reserve. *Catheter Cardiovasc. Diagn.* 1990;19:229-236. DOI: 10.1002/ccd.1810190402.
- Wilson R.F., White C.W. Serious ventricular dysrhythmias after intracoronary papaverine. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:1301-1302. DOI:10.1016/0002-9149(88)90281-0.
- Даренский Д.И., Жарова Е.А., Матчин Ю.Г. Инвазивные методы определения функциональной значимости коронарных стенозов пограничной степени выраженности. *Кардиологический вестник*. 2016;2:80-89. [Darenskiy D.I., Zharova E.A., Matchin Yu.G. Assessment of functional significance of intermediate coronary stenoses by invasive methods. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2016;2:80-89] (In Russ).
- Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н. Оценка фракционного резерва коронарного кровотока. *Кардиология*. 2012;8:66-71 [Mironov V.M., Merkulov E.V., Samko A.N. Assessment of Fractional Coronary Blood Flow Reserve. *Kardiologiya*. 2012;8:66-71] (In Russ).
- Миронов В.М., Меркулов Е.В., Самко А.Н., Карпов Ю.А. Измерение фракционного резерва кровотока для выбора тактики лечения пациентов с многососудистым и многоуровневым поражением коронарного русла. *Российский электронный журнал лучевой диагностики*. 2014;4(4):32-38 [Mironov V.M., Merkulov E.V., Samko A.N., Karpov Yu.A. FFR measurement for decision making in multivessel and diffuse coronary artery disease. *Russian Electronic Journal of Radiology*. 2014;4(4):32-38] (In Russ).
- De Bruyne B., Pijls N.H., Barbato E., Bartunek J., Bech J.W., Wijns W., Heyndrickx G. R. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*. 2003;107:1877-1883. DOI: 10.1161/01.CIR.0000061950.24940.88.
- Van der Voort P.H., van Hagen E., Hendrix G., van Gelder B., Bech J.W., Pijls N. Comparison of intravenous adenosine to intracoronary papaverine for calculation of pressure-derived fractional flow reserve. *Catheter Cardiovasc. Diagn.* 1996;39:120-125. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0304(199610)39:2<120::AID-CCD3>3.0.CO;2-H.
- Коваль М. Обзор: Феномен «no-reflow» — ложка дегтя в бочке меда реваскуляризации. *Medicine Review*. 2008;5(05):32-36 [Koval' M. Review: «No-reflow» phenomenon — one spoonful of tar spoils a barrel of honey of revascularization. *Medicine Review*. 2008;5(05):32-36] (In Russ).
- Идиосинкразия и феномен выделения гистамина. Медицина и здоровье. *Новости медицины и здравоохранения*. 2015 [Idiosyncrasy and the phenomenon of histamine release. *Medicina i zdorov'e. Novosti mediciny i zdavoobranenija*. 2015] (In Russ).
- Литовский И.А., Гордиенко А.В. Стандарты лечения кардиогенного шока: спорные и нерешенные вопросы. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2016;3(55):204-211 [Litovskij I.A., Gordienko A.V. Standards of treatment of cardiogenic shock: contentious and unresolved issues. *Vestnik of Russian military medical Academy*. 2016;3(55):204-211] (In Russ).

Поступила 29.09.2017
Received September 29.2017

Сведения об авторах

Семухина Елена Николаевна*, канд. мед. наук, научный сотрудник, врач-кардиолог Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 625026, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.
E-mail: SemukhinaEN@cardio.tmn.ru.

Семухин Михаил Витальевич, канд. мед. наук, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1 Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 625026, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.
E-mail: semuxin@gmail.com.

Гапон Людмила Ивановна, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного отдела клинической кардиологии Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 625026, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.
E-mail: gapon@cardio.tmn.ru.

Зырянов Игорь Павлович, канд. мед. наук, заслуженный врач РФ, заместитель директора по научной и лечебной работе Тюменского кардиологического научного центра, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения № 1 Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; главный внештатный специалист по рентгеноэндоваскулярным диагностике и лечению в Уральском федеральном округе.
Адрес: 625026, Российская Федерация, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.
E-mail: zip@cardio.tmn.ru.

Information about the authors

Semukhina Elena N.*, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Cardiologist, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
Address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026, Russian Federation.
E-mail: SemukhinaEN@cardio.tmn.ru.

Semukhin Mikhail V., Cand. Sci. (Med.), Invasive Cardiologist, Department of X-ray and Surgery Methods of Diagnostics and Treatment No. 1, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
Address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026, Russian Federation.
E-mail: semuxin@gmail.com.

Gapon Ludmila I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of Clinical Cardiology Science Department, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
Address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026, Russian Federation.
E-mail: gapon@cardio.tmn.ru.

Zyryanov Igor P., Cand. Sci. (Med.), Honored Doctor of the Russian Federation, Deputy Director for Scientific and Medical Work, Head of Department of X-ray and Surgery Methods of Diagnostics and Treatment No. 1, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Chief Non-Staff Specialist in Invasive Cardiology in the Ural Federal District.
Address: 111, Melnikaite st., Tyumen, 625026, Russian Federation.
E-mail: zip@cardio.tmn.ru.

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ У БОЛЬНОГО С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Е. В. Кручинкина^{1*}, Т. Р. Рябова¹, Ю. В. Роговская^{1,2}, В. В. Рябов¹⁻³

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

² Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

³ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Представлен клинический случай воспалительной вирусной кардиомиопатии, протекающей по типу острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Проводилась дифференциальная диагностика с ишемической кардиомиопатией. Диагноз установлен с помощью эндомикардиальной биопсии и иммуногистохимическим исследованием ткани сердца.

Ключевые слова: острая декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ишемическая болезнь сердца, воспалительная кардиомиопатия, 2D-speckle tracking эхокардиография, биопсия миокарда, иммуногистохимический анализ

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Кручинкина Е. В., Рябова Т. Р., Роговская Ю. В., Рябов В. В. Воспалительная кардиомиопатия у больного с острой декомпенсацией сердечной недостаточности. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 65–69. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-65-69

INFLAMMATORY CARDIOMYOPATHY IN PATIENT WITH ACUTE DECOMPOSITION OF HEART FAILURE

E. V. Kruchinkina^{1*}, T. R. Ryabova¹, Yu. V. Rogovskaya^{1,2}, V. V. Ryabov¹⁻³

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

² National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

³ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

The article presents a clinical case of inflammatory viral cardiomyopathy flowing by type of acute decompensation of chronic heart failure. Differential diagnosis was carried out with ischemic cardiomyopathy. The diagnosis was verified using standard methods, as well as advanced imaging technology, including 2D-speckle tracking echocardiography, endomyocardial biopsy with immunohistochemical analysis.

Keywords: acute decompensation of chronic heart failure, ischemic heart disease, inflammatory cardiomyopathy, 2D-speckle tracking echocardiography, endomyocardial biopsy, immunohistochemical analysis

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Kruchinkina E. V., Ryabova T. R., Rogovskaya Yu. V., Ryabov V. V. Inflammatory Cardiomyopathy in Patient with Acute Decomposition of Heart Failure. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 65–69. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-65-69

В настоящее время распространенность случаев хронической сердечной недостаточности (ХСН) в РФ составляет 7,9 млн [1], в США — 5,7 млн [2]. Большая часть случаев (60%) повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН приходится на ХСН со сниженной фракцией выброса [3]. В 59% случаев ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1] и в 10–15% ишемическая кардиомиопатия вследствие ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после перенесенного инфаркта миокарда выступают этиологическими факторами декомпенсации ХСН [4]. Несмотря на то, что в последнее время разработана оптимальная медикаментозная и инвазивная тактика лечения ИБС и ХСН, которая позволила снизить общую смертность [5], частота повторных госпитализаций по поводу острой декомпенсации ХСН составляет 35% в течение первых 60 дней [6], что свидетельствует о недостаточности современной вторичной профилактики острой декомпенсации ХСН.

Существует необходимость в продолжении научного поиска для понимания патогенеза ХСН, получения новых данных, которые, возможно, лежат в основе сложившейся ситуации, а именно недостаточной эффективности рекомендованной терапии [1]. Одними из вероятных причин высокой частоты острой декомпенсации и повторных госпитализаций являются продолжающееся не диагностированное с помощью неинвазивных методов субклиническое воспаление в ткани миокарда, отсутствие доказательной базы, имеющихся способов диагностики и назначения эффективной противовоспалительной терапии. «Золотым стандартом» диагностики воспаления в миокарде и определения его типа является эндомикардиальная биопсия (ЭМБ) с иммуногистохимическим анализом.

Клинический случай демонстрирует возможности современных методов диагностики и лечения больного с острой декомпенсацией ХСН, устойчивой к медикаментозному лечению.

Пациент 34 лет, поступил в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии г. Томска в октябре 2016 г. с жалобами на одышку, возникающую в покое, сухой ка-

шель, колющие боли в области сердца, не связанные с физической нагрузкой, отеки на ногах.

В октябре 2015 г. пациент перенес передний STEMI, выполнена экстренная инвазивная коронарная ангиография (КАГ) со стентированием единственной атеросклеротически измененной передней нисходящей коронарной артерии. После перенесенного инфаркта миокарда у пациента развилась ХСН с систолической дисфункцией — фракция выброса (ФВ) ЛЖ 40%. Пациент был бессимптомен в течение двух месяцев, после чего возникла декомпенсация ХСН. На фоне приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов минералокортикоидных рецепторов, диуретиков, подтверждая комплаентность к медикаментозному лечению и отрицая употребление алкоголя, пациент трижды госпитализировался по поводу острой декомпенсации ХСН. Во время последней госпитализации, в сентябре 2016 г., была выявлена рефрактерность к проводимому лечению, сохранялся двусторонний гидроторакс, асцит.

В описываемую госпитализацию у пациента наблюдались цианоз губ, набухание шейных вен, отеки голеней, учащенное сердцебиение (частота сердечных сокращений (ЧСС) 82 уд./мин), тахипноэ (частота дыхания 22 д./мин), артериальная гипотония (артериальное давление 87/60 мм рт. ст.), выслушивались влажные хрипы в нижних отделах легких. Лабораторные данные представлены в таблице, признаков воспалительной реакции (лейкоцитоза, увеличения концентрации С-реактивного белка, скорости оседания эритроцитов (СОЭ), диагностически значимого повышения маркеров некроза миокарда) не наблюдалось.

На момент поступления по электрокардиографии (ЭКГ) — ритм синусовый, правильный, ЧСС 84 уд./мин, положение электрической оси сердца резко вправо, P-mitrale в II, III, aVF и двухфазность зубца Р в V1–V2, QS в V4–V6, депрессия сегмента ST в III, aVF, V1 и V2. Значимых изменений по данным ЭКГ за время госпитализации не наблюдалось, нарушений ритма сердца не зарегистрировано (рис. 1).

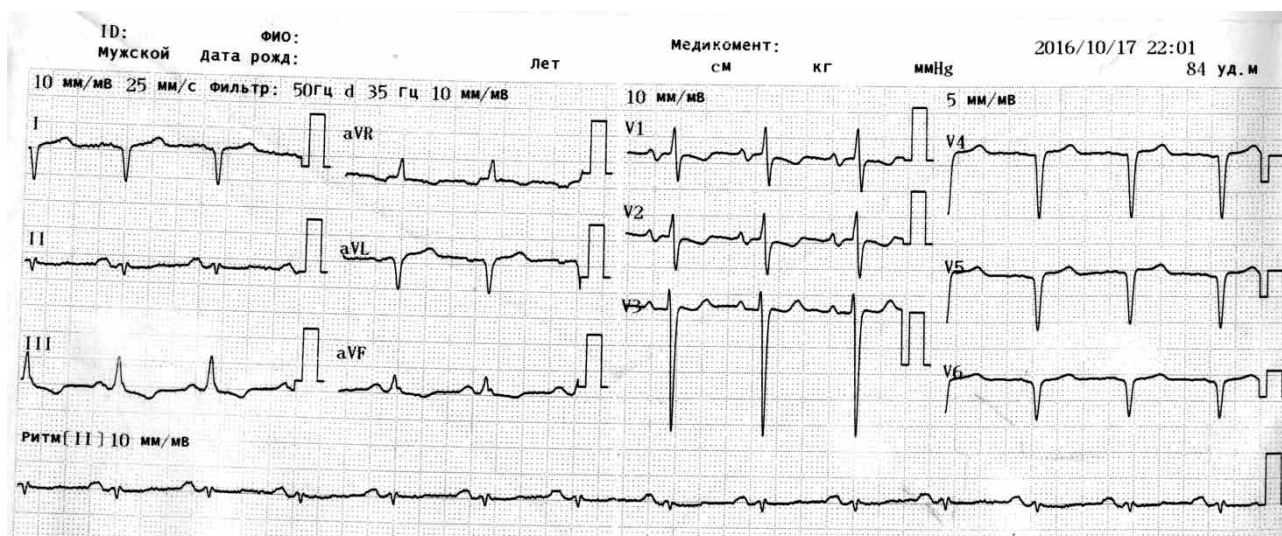


Рис. 1. ЭКГ при поступлении

Лабораторные показатели в динамике

Общий анализ крови			
	17.10.2016	18.10.2016	1.11.2016
Лейкоциты, 10 ⁹ /л		6,3	5,6
Эритроциты, 10 ¹² /л		4,77	4,69
Гемоглобин, г/л		132	131
Гематокрит, %		41,9	41,6
Лимфоциты, %		32,6	34
Нейтрофилы, %		54	53
Моноциты, %		11,5	10,7
Базофилы, %		0,4	0,2
СОЭ, мм/ч		8	6
Биохимический анализ крови			
Глюкоза, ммоль/л		4,2	
АЛТ, Ед/л		20	
АСТ, Ед/л		23	
КФК, Ед/л	73	67	57
КФК-МВ, Ед/л	18	15	16
Тропонин I, нг/мл	0,032	0,044	
Холестерин, ммоль/л		2,2	
Альбумин, г/л		40,8	40,5
Общий белок, г/л		72	74
Натрий, ммоль/л		139	136
Калий, ммоль/л		4,6	4,6
СРБ, мг/л		9,0	4,0
Фибриноген, г/л		2,49	1,64

По эхокардиографии выявлена дилатация всех камер сердца (конечный диастолический объем ЛЖ 180 мл, конечный систолический объем ЛЖ 115 мл), эксцентричная гипертрофия ЛЖ (индекс массы миокарда 160 г/м²), ФВ ЛЖ 32%, акинез передних и перегородочных сегментов, аневризма верхушки 30 мл с пристеночным тромбозом, односторонний гидроторакс (справа до 700 мл). По результатам ультразвукового исследования органов брюшной полости обнаружены признаки застоя в печени, гепатомегалия, асцит до 500 мл.

Результаты 2D Speckle Tracking эхокардиографии показали выраженное диффузное нарушение продольной деформации ЛЖ (Global Longitudinal Strain (GLS) –1,1%). Наиболее выраженная деформация в верхушечных и передне-перегородочных сегментах ЛЖ. Установлено нарушение скручивания ЛЖ за счет снижения скручивания основания (–6,19°) и отсутствия скручивания верхушки (0,34°), torsion 2,41 (рис. 2).

Отсутствие рестеноза стента и de novo атеросклеротического поражения коронарных артерий по результатам инвазивной КАГ явилось основанием для исключения ишемической этиологии неблагоприятного ремоделирования сердца и декомпенсации ХСН. Назначенное оптимальное медикаментозное лечение не давало позитивного ответа, что позволило рассмотреть данную ситуацию как резистентную ХСН.

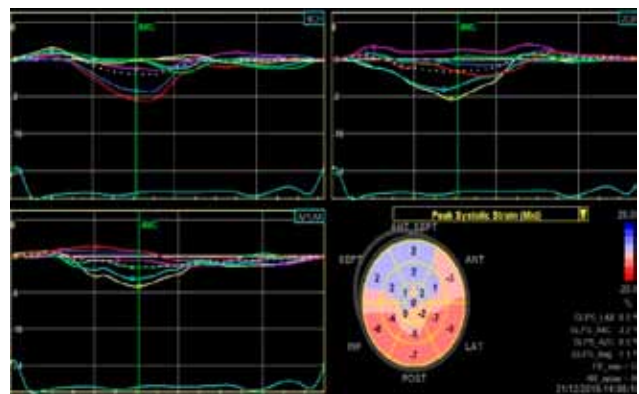


Рис. 2. Показатели продольной деформации ЛЖ

Для уточнения этиологии вторичной дилатационной кардиомиопатии была выполнена ЭМБ, позволившая определить подострый вирусный миокардит с выраженной активностью (CD45⁺, CD68⁺>50 в 1 мм²), со слабо выраженным интерстициальным фиброзом, субэндокардиальным фиброзом, фиброзом эндокарда; со слабо выраженной экспрессией антигенов вируса герпеса 6-го типа, выраженной экспрессией энтеровирусного антигена VP-1 (рис. 3). Диагноз был сформулирован на основании Далласских критериев миокардита и классификации С. Basso и F. Calabrese.

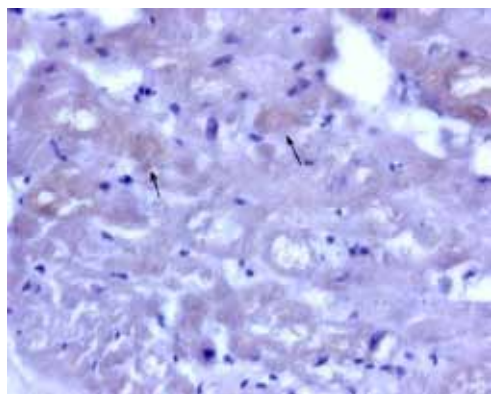


Рис. 3. ЭМБ, иммуногистохимическое исследование (окраска гематоксилин-эозином; $\times 400$). Выраженная экспрессия энтеровирусного антигена VP-1 в цитоплазме кардиомиоцитов

Следует отметить, что на данный момент нет единого мнения среди экспертов по ведению больных с миокардитом, однако некоторые завершённые клинические исследования показали, что использование внутривенного введения иммуноглобулинов, интерферона альфа-2b, валацикловира и иммуносупрессоров оказывает положительное влияние на сократительную функцию ЛЖ с последующим уменьшением симптоматических проявлений сердечной недостаточности [7].

Пациенту было назначено:

- 1) внутривенное введение иммуноглобулина G — 50 мл в сутки в течение 3 дней;
- 2) метипред 40 мг в сутки с постепенным снижением дозы до 4 мг в сутки;
- 3) суппозитории интерферона альфа-2b по 1 млн МЕ 2 раза в день в течение 10 дней, затем через 1 день до 6 мес.;
- 4) валациклоvir 500 мг по 1 таб. 2 раза в день до 6 мес.

Через трое суток отмечалась положительная динамика в виде уменьшения одышки, отсутствия гидроторакса, асцита, прошла сердечная астма.

При выписке рекомендовано: повторная ЭМБ через 6 мес.; контроль эхокардиографии; при сохраняющейся систолической дисфункции и отсутствии признаков воспаления в ткани миокарда — имплантация кардиовертера-дефибриллятора с целью первичной профилактики внезапной сердечной смерти [8].

В настоящий момент уже ведутся исследования по изучению воспалительной кардиомиопатии (ВКМП) [7, 9], но при этом не существует единой концепции развития, диагностики ВКМП [10] и, как следствие, разработанных рекомендаций по лечению этого тяжелого заболевания.

Литература / References

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / *Сердечная недостаточность*. 2013; 14(7): 379–472 [Mareev V.Y., Ageev F.T., Arutyunov G.P. et al. PRAs, RKO and RNMOT national guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (fourth revision) / *Heart Failure Journal*. 2013; 14(7): 379–472] (in Russ).
2. Miró Ò., Peacock F.W., McMurray J.J., Bueno H., Christ M., Maisel A.S., Cullen L., Cowie M.R., Di Somma S., Martín Sánchez F.J., Platz

E., Masip J., Zeymer U., Vrints C., Price S., Mebazaa A., Mueller C. European Society of Cardiology — Acute Cardiovascular Care Association position paper on safe discharge of acute heart failure patients from the emergency department / *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*. 2016; 6(4): 311–320. DOI: 10.1177/2048872616633853.

3. Farmakis D., Parissis J., Lekakis J., Philippatos G. Acute Heart Failure: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention / *Rev. Esp. Cardiol.* 2015; 68(3): 245–248. DOI: 10.1016/j.rec.2014.11.004.
4. Энглевский Н.А., Гутор С.С., Шилов Б.В., Казаков В.А., Андреев С.Л., Суходоло И.В. Создание программного комплекса для автоматизации морфометрии миокарда при выборе метода оперативного лечения больных ишемической кардиомиопатией / *Медицинские информационные системы*. 2014; 2: 33–39 [Englevskiy N., Gutor S., Shilov B., Kazakov V., Andreev S., Suhodolo I. Software developing used in the automatization of myocardial morphometry to choose the surgical treatment methods for patients with ischemic cardiomyopathy / *Medical Information Systems*. 2014; 2: 33–39] (in Russ).
5. Оганов Р.Г. Новые возможности улучшения качества и продолжительности жизни больных стабильной ишемической болезнью сердца / *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015; 1: 11–13 [Oganov R.G. New opportunities to improve the quality and life expectancy of patients with stable coronary heart disease / *Atmosphere. News Cardiology*. 2015; 1: 11–13] (in Russ).
6. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., Ferranti S., Després J., Fullerton H.J., Howard V.J., Huffman M.D., Isasi C.R., Jiménez M.C., Judd S.E., Kissela B.M., Lichtman J.H., Lisabeth L.D., Liu S., Mackey R.H., Magid D.J., McGuire D.K., Mohler E.R., Moy C.S., Muntner P., Mussolino M.E., Nasir K., Neumar R.W., Nichol G., Palaniappan L., Pandey D.K., Reeves M.J., Rodriguez C.J., Rosamond W., Sorlie P.D., Stein J., Towfighi A., Turan T.N., Virani S.S., Woo D., Yeh R.W., Turner M.B. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update. A Report from the American Heart Association / *Circulation*. 2016; 135(20): e38–e360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350.
7. Dominguez F., Kühl U., Pieske B., Garcia-Pavia P., Tschöpe C. Update on Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Reemergence of Endomyocardial Biopsy / *Rev Esp Cardiol.* 2016; 69(2): 178–187. DOI: 10.1016/j.rec.2015.10.015.
8. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A., Blom N., Borggrefe M., Camm J., Elliott P.M., Fitzsimons D., Hatala R., Hindricks G., Kirchhof P., Kjeldsen S., Kuck K., Hernandez-Madrid A., Nikolaou N., Norekvål T.M., Spaulding C., Veldhuisen D.J. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC) / *European Heart Journal*. 2015; (36)41: 2793–2867. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv316>.
9. Ryabov V.V., Kruchinkina E.V., Rogovskaya Yu.V., Ryabova T.R., Batalov R.E., Rebenkova M.S., Popov S.V., Karpov R.S. Clinical and morphological characteristics of chronic inflammation in the myocardium in patients with decompensated chronic heart failure accompanied by ischemic systolic dysfunction: study protocol for an open-label nonrandomized trial / *Clinical Trials in Degenerative Diseases*. 2016; 4: 160–165. DOI: 10.4103/2468-5658.196980.
10. Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Рябова Т.Р., Кручинкина Е.В., Гундерина К.И., Баталов Р.Е., Рябов В.В. Случай псевдокоронарного варианта клинического течения воспалительной вирусной кардиомиопатии / *Сибирский медицинский журнал*. 2015; (30)4: 60–65 [Gombozhapova A.E., Rogovskaya Y.V., Ryabova T.R., Kruchinkina E.V., Gunderina K.I., Batalov R.E., Ryabov V.V. A Clinical Case of Pseudo-Coronary Scenario of Inflammatory Viral Cardiomyopathy / *Siberian Medical Journal*. 2015; (30)4: 60–65] (in Russ).

Поступила 06.12.2017
Received December 06.2017

Сведения об авторах

Кручинкина Екатерина Владимировна*, аспирант отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: katy990@mail.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения функциональной и ультразвуковой диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: rtrtom@mail.ru.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета. Адреса: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 36.
E-mail: mynga@sibmail.com.

Рябов Вячеслав Валерьевич, д-р мед. наук, руководитель отделения неотложной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ведущий научный сотрудник лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины Национального исследовательского Томского государственного университета; профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адреса: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 36.
E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Kruchinkina Ekaterina V.*, Postgraduate, Cardiac Emergency Department; Cardiologist of the Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation. E-mail: katy990@mail.ru.

Ryabova Tamara R., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Ultrasound and Functional Diagnostics Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation. E-mail: rtrtom@mail.ru.

Rogovskaya Yuliya V., Cand. Sci. (Med.), Chief of Pathoanatomical Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Officer of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University. Addresses: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation; 36, Lenin Avenue, Tomsk, 634050, Russian Federation. E-mail: mynga@sibmail.com.

Ryabov Vyacheslav V., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Officer, Chief of the Cardiac Emergency Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Leading Research Officer of the Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, National Research Tomsk State University; Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University. Addresses: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation; 36, Lenin Avenue, Tomsk, 634050, Russian Federation. E-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЭХОКОНТРАСТНОГО ПРЕПАРАТА В ДИАГНОСТИКЕ АНЕВРИЗМЫ С ТРОМБОЗОМ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

И. Л. Буховец, А. С. Максимова*, С. Л. Михеев, Б. Н. Козлов, В. Ю. Усов

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

Цель исследования: изучить возможности применения эхокардиографии (ЭхоКГ) с контрастным препаратом SonoVue™ в оценке структурных особенностей левого желудочка (ЛЖ). Представлен клинический случай применения ультразвукового контрастного препарата второго поколения — SonoVue™ для оценки структурных особенностей ЛЖ у пациента с ишемической болезнью сердца и постинфарктной аневризмой ЛЖ. При проведении рутинного ультразвукового исследования сердца было затруднено четкое определение границ эндокарда в области верхушки, объемов ЛЖ и аневризмы, наличия и размеров тромба. На фоне введения контраста четко визуализировались границы эндокарда, что позволило более точно измерить объемы и фракцию выброса ЛЖ, а также объем аневризмы и размеры истинного тромба. Таким образом, ЭхоКГ с контрастным препаратом второго поколения SonoVue™, существенно улучшая качество ультразвуковых изображений, способствует повышению возможностей неинвазивной диагностики.

Ключевые слова: контрастная эхокардиография, тромбоз левого желудочка, аневризма левого желудочка

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Буховец И. Л., Максимова А. С., Михеев С. Л., Козлов Б. Н., Усов В. Ю. Опыт применения эхоконтрастного препарата в диагностике аневризмы с тромбозом левого желудочка. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 70–73. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-70-73

ULTRASOUND CONTRAST IMAGING IN DIAGNOSIS OF LEFT VENTRICLE ANEURYSM WITH THROMBOSIS

I. L. Bukhovets, A. S. Maksimova*, S. L. Mikheev, B. N. Kozlov, V. Yu. Usov

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

Aim: to study the possibility of use of contrast-enhanced echocardiography with SonoVue™ in evaluation of the left ventricle structural features. Here we present clinical case demonstrating the use of second generation ultrasound contrast agent for assessment of the structural features of the left ventricle in patients with coronary artery disease and post-infarction left ventricular aneurysm. In the course of routine ultrasound heart study, there was no clear definition of apical endocardial borders, of left ventricular volume, aneurysm, and the presence and size of the thrombus. Ultrasound contrast agent provided clear visualization of the endocardial borders, allowing for more accurate measurements of volumes, ejection fraction, and size and volume of thrombus. Echocardiography with contrast agents significantly improves the quality of ultrasound images and enhances the diagnostic role of noninvasive diagnostics.

Keywords: contrast-enhanced ultrasound, left ventricular thrombosis, left ventricular aneurysm

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Bukhovets I. L., Maksimova A. S., Mikheev S. L., Kozlov B. N., Usov V. Yu. Ultrasound Contrast Imaging in Diagnosis of Left Ventricle Aneurysm with Thrombosis. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 70–73. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-70-73

На протяжении многих лет трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) представляет собой безопасный, неинвазивный и доступный инструмент в оценке состояния сердца, став незаменимой как в кардиологических и кардиохирургических отделениях, так и на амбулаторном этапе обследования [1–3]. Достижения в области технологии получения и анализа изображений способствовали увеличению возможностей ультразвукового исследования (УЗИ). Создание новых методов расширило показания и способы применения ЭхоКГ. Одним из наиболее важных достижений стали внутривенные контрастные вещества для оценки левого желудочка (ЛЖ) и перфузии миокарда с использованием низкого механического индекса [4, 5]. На сегодняшний день в мировой клинической практике использование контрастного усиления при УЗИ является обязательным условием исследования больных практически любого клинического профиля [6]. Наибольший интерес вызывают микропузырьковые контрастные вещества для внутривенного введения. Препарат SonoVue (Bracco Imaging, Италия) представляет собой микропузырьки, наполненные инертным газом с низким уровнем растворимости в воде (перфторуглерод или гексафторид серы), окруженные мембраной фосфолипидов, и является уникальным контрастным препаратом, который выводится легкими с выдыхаемым воздухом [7]. Это очень важно, так как большинство препаратов, применяемых для контрастирования в радиологии, выводятся почками. Препараты могут быть нефротоксичными и противопоказанными, в особенности у лиц, страдающих заболеваниями почек. SonoVue является безопасным препаратом с низкой частотой побочных эффектов.

Аневризма ЛЖ нередко становится осложнением предшествующего инфаркта миокарда, наиболее часто поражаются верхушечные сегменты ЛЖ. Постинфарктная аневризма ЛЖ (ПИАЛЖ) характеризуется тонкими стенками и расширением, она может включать как акинетичные, так и дискинетичные элементы. Эти изменения,

как правило, легко визуализируются с помощью традиционного ЭхоКГ-исследования. Между тем, если верхушка укорочена и не полностью визуализируется, апикальная аневризма может остаться незамеченной. УЗИ с контрастом может помочь в визуализации апикальных сегментов и уточнить наличие их поражения, а также выявить наличие таких образований, как верхушечный тромб ЛЖ.

Цель: оценить возможности применения ЭхоКГ с контрастным препаратом SonoVue в диагностике аневризмы с пристеночным тромбозом ЛЖ.

Материал и методы

Представлен и описан клинический случай использования ультразвукового контрастного препарата второго поколения — SonoVue для точного определения границ эндокарда ЛЖ с целью уточнения объемов и наличия тромбоза у пациента с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ПИАЛЖ. Исследование проводилось на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) в программе LV Contrast U, использовали матричный датчик M5S с частотой 1,5–4,6 МГц, механический индекс 0,4. Эхоконтрастный препарат SonoVue (2 мл) вводился болюсно в вену локтевой ямки. Согласно инструкции после инъекции контрастного вещества вводилось 5 мл физиологического раствора. Во время исследования непрерывно регистрировали электрокардиограмму и уровень артериального давления.

Результаты

Больной П., 56 лет, поступил в кардиохирургическое отделение с диагнозом: ИБС, постинфарктный кардиосклероз, аневризма ЛЖ, тромбоз? Проведенное обычное УЗИ сердца не позволило достаточно четко определить границы эндокарда в области верхушки, что влияло на измерение объемов ЛЖ и аневризмы, размеров тромба. С целью уточнения этих параметров была проведена контрастно-усиленная ЭхоКГ (рис. 1).

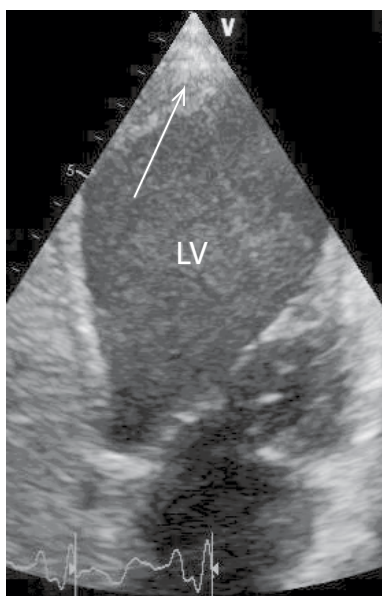


Рис. 1а

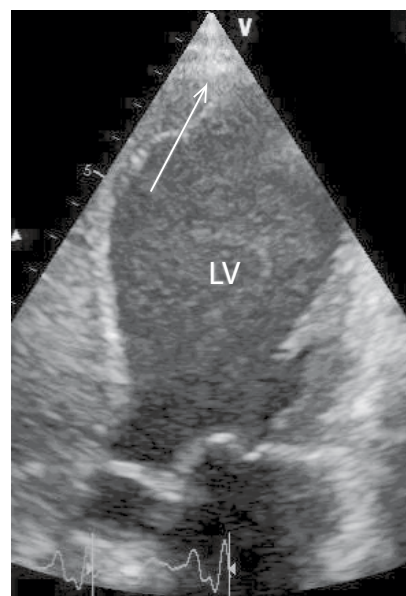


Рис. 1б

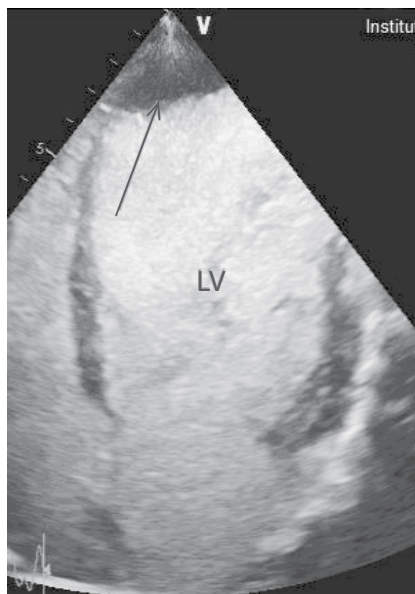


Рис. 1в

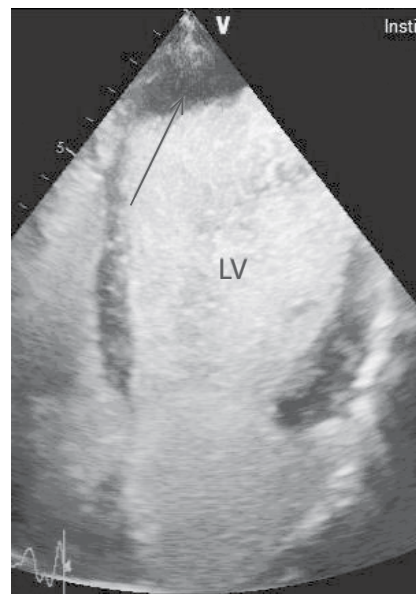


Рис. 1г

Рис. 1. Контрастирование ЛЖ. Апикальная четырехкамерная позиция: а — диастола до введения контрастного препарата; б — систола до введения контрастного препарата; в — диастола после внутривенного болюсного введения 2 мл SonoVue; г — систола после внутривенного болюсного введения 2 мл SonoVue. Механический индекс равен 0,4. Стрелки указывают на тромбоз ЛЖ

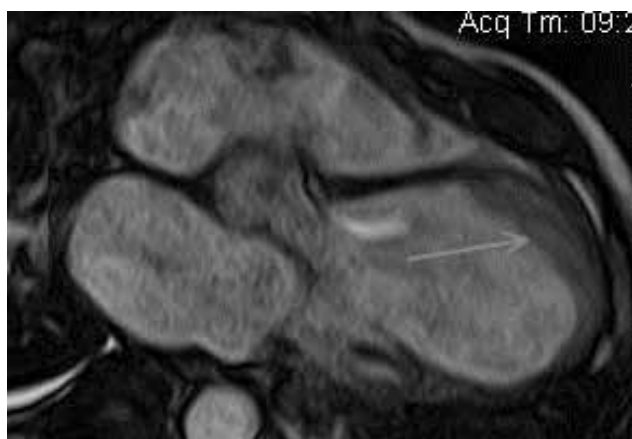


Рис. 2а



Рис. 2б

Рис. 2. МРТ сердца: а — четырехкамерная проекция; б — двухкамерная проекция по короткой оси ЛЖ. Стрелки указывают на аневризму ЛЖ с пристеночным тромбозом

После введения контрастного препарата четко визуализировались границы эндокарда и тромба. Это дало возможность более точно измерить объемы и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, а также объем аневризмы и размеры истинного тромба — конечно-диастолический объем (КДО) 244 мл, конечно-систолический объем (КСО) 196 мл, ФВ в В-режиме (ФВВ) 20%. Полученные данные магнитно-резонансной томографии (МРТ) подтвердили результаты контрастно-усиленной ЭхоКГ (рис. 2).

Результаты ЭхоКГ с контрастным препаратом дали возможность кардиохирургам выбрать оптимальный

объем оперативного вмешательства. После проведенной реконструктивной операции объемы ЛЖ составили: КДО 115 мл, КСО 65 мл, ФВВ увеличилась до 43%.

Выводы

Следовательно, ЭхоКГ с контрастным препаратом второго поколения SonoVue существенно улучшает качество ультразвуковых изображений, что способствует повышению возможностей неинвазивной диагностики. Контрастно-усиленная ЭхоКГ может быть рекомендована на всех этапах подготовки к высокотехнологичным реконструктивным операциям на сердце.

Литература / References

1. Weskott H.-P. Контрастная сонография. Бремен: УНИ-МЕД, 2014: 284. [Weskott H.-P. Contrast-enhanced ultrasound. Bremen: UNI-MED, 2014: 284] (In Russ).
2. Xu H.-X. Contrast-enhanced ultrasound: The evolving applications / *World Journal of Radiology*. 2009; 1(1): 15–24. DOI: 10.4329/wjrv.1.1.15.
3. Nolsoe Ch.P., Lorentzen T. International guidelines for contrast-enhanced ultrasonography: ultrasound imaging in the new millennium / *Ultrasonography*. 2016; 35(2): 89–103. DOI:10.14366/usg.15057.
4. Hoffmann R., von Bardeleben S., Kasprzak J.D., Borges A.C., ten Cate F., Firschke C., Lafitte S., Al-Saadi N., Kuntz-Hehner S., Horstick G., Greis C., Engelhardt M., Vanoverschelde J.L., Becher H. Analysis of regional left ventricular function by cine ventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, and unenhanced and contrast-enhanced echocardiography: a multicenter comparison of methods / *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47: 121–128. DOI:10.1016/j.jacc.2005.10.012.
5. Porter T.R., Abdelmoneim S., Belcik J.T., McCulloch M.L., Mulvagh S.L., Olson J.J., Porcelli C., Tsutsui J.M., Wei K. Guidelines for the Cardiac Sonographer in the Performance of Contrast Echocardiography: a focused update from the American Society of Echocardiography / *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2014; 27: 797–810. DOI:10.1016/j.echo.2014.05.011.
6. Фомина С.В., Завадовская В.Д., Юсубов М.С., Дрыгунова Л.А., Филимонов В.Д. Контрастные препараты для ультразвукового исследования / *Бюллетень сибирской медицины*. 2011; 6: 137–142. [Fomina S.V., Zavadovskaja V.D., Jusubov M.S., Drygunova L.A., Filimonov V.D. Contrast agents for ultrasound examination / *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011; 6: 137–142] (In Russ).
7. Соновью. Научная монография. Динамическое контрастное усиление в режиме реального времени. М.: Bracco, 2013: 45. [SonoVue. Scientific monograph. Real-time contrast-enhanced ultrasound. Moscow: Bracco, 2013: 45] (In Russ).

Поступила 13.06.2017

Received June 13.2017

Сведения об авторах

Буховец Ирина Львовна, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Максимова Александра Сергеевна*, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Михеев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: msl1912@mail.ru.

Козлов Борис Николаевич, д-р. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Усов Владимир Юрьевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
Адрес: 634012, Российская Федерация, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: ussov1962@yandex.ru.

Information about the authors

Bukhovets Irina L., Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation.
E-mail: bil@cardio-tomsk.ru.

Maksimova Aleksandra S.*, Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher, Laboratory of Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation.
E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Mikheev Sergey L., Cand. Sci. (Med.), Researcher, Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation.
E-mail: msl1912@mail.ru.

Kozlov Boris N., Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation.
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

Usov Vladimir Yu., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Tomography, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
Address: 111a, Kievskaya st., Tomsk, 634012, Russian Federation.
E-mail: ussov1962@yandex.ru.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ / HISTORY OF MEDICINE

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-74-77
УДК 929:378.4 (571.16)

РОЛЬ ПРОФЕССОРА К. Н. ВИНОГРАДОВА В ОРГАНИЗАЦИИ КАФЕДРЫ ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ АНАТОМИИ ИМПЕРАТОРСКОГО ТОМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

С. А. Некрылов

Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

Представлена биография известного отечественного патологоанатома Константина Николаевича Виноградова. Отражен его вклад в развитие отечественной патологической анатомии. Дан краткий обзор его научной, учебной и административной деятельности.

Ключевые слова: история отечественной патологической анатомии, история Сибирского государственного медицинского университета, профессор К. Н. Виноградов

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Некрылов С. А. Роль профессора К. Н. Виноградова в организации кафедры патологической анатомии Императорского Томского университета. Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(4): 74–77. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-74-77

THE CONTRIBUTION TO PROFESSOR K. N. VINOGRADOV IN THE ORGANIZATION OF THE CHAIR OF PATHOLOGICAL ANATOMY OF THE IMPERIAL TOMSK UNIVERSITY

S. A. Nekrylov

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

The article represents the biography of the famous Russian professor Kostantin N. Vinogradov and his contribution to the development of Russian of pathological anatomy. The author gives a brief review of his scientific, educational, and administrative activities.

Keywords: history of Russian pathological anatomy, history of Siberian State Medical University, Professor K. N. Vinogradov

Conflict of interest: the author does not declare a conflict of interest

Financial disclosure: the author has no financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Nekrylov S. A. The Contribution to Professor K. N. Vinogradov in the Organization of the Chair of Pathological Anatomy of the Imperial Tomsk University. Siberian Medical Journal. 2017; 32(4): 74–77. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-4-74-77



Рис. 1. Портрет К. Н. Виноградова

Биография Константина Николаевича Виноградова (1847–1906) давно стала предметом изучения как для специалистов в области медицины, так и для историков (рис. 1). К. Н. Виноградов принадлежит к славной плеяде первых профессоров медицинского факультета Императорского Томского университета, внесших неоценимый вклад в развитие сибирской и российской медицинской науки [1–4]. За короткий срок работы в Томске ему удалось не только организовать кафедру патологической анатомии, поставить дело преподавания этой дисциплины в Томском университете, но и зарекомендовать себя как ученый мирового уровня. Его исследования сибирской двуустки получили широкую известность не только в России, но и за рубежом.



Рис. 2. Студенты на занятиях по патологической анатомии

Кафедра патологической анатомии, у истоков которой стоял К. Н. Виноградов, была образована на медицинском факультете Императорского Томского университета одной из первых в 1890 г. Она явилась также первой кафедрой патологической анатомии в Сибири. В связи с началом преподавания патологической анатомии в Императорском Томском университете решением ученого совета для обучения студентов были выделены учебные комнаты, помещение под лабораторию, кабинет руководителя кафедры (рис. 2). Для руководства кафедрой по предложению академика В. В. Пашутина, высказанному в письме В. М. Флоринскому, было решено пригласить воспитанника Петербургской медико-хирургической академии, доктора медицины Константина Николаевича Виноградова.

Являясь выпускником Медико-хирургической академии (1870), он еще студентом начал заниматься научными гистологическими исследованиями под руководством будущего профессора К. Ф. Славянского, тогда ассистента профессора А. Я. Красовского. В 1873 г. К. Н. Виноградов защитил докторскую диссертацию на тему «Материалы для патологической анатомии сапа и сибирской язвы у человека».

До приезда в Томск К. Н. Виноградов успел получить звание приват-доцента Военно-медицинской академии (ВМА), принять участие в Русско-турецкой войне 1877–1878 гг. врачом Систовского военно-временного госпиталя и перенести тяжелейший сыпной тиф. С начала 1880-х гг. К. Н. Виноградов состоял прозектором по патологической анатомии при Михайловской клинической больнице баронета Виллие и в той же должности в ВМА и Обуховской городской больнице.

Из писем В. В. Пашутина В. М. Флоринскому известно, что К. Н. Виноградов высказывал сомнения о поездке в Томск. Одной из причин этого была большая семья — жена и четверо малолетних детей (что требовало боль-

ших финансовых затрат для их содержания), а также то, что в то время сама по себе поездка в Томск была сопряжена с большими трудностями. Так, дорога от Казани до Томска требовала чуть более полумесяца, а на путь от Петербурга до Томска профессора затратили по месяцу. Причем приходилось добираться самыми разными видами транспорта (железной дорогой, на лошадях, пароходом). Некоторые из первых профессоров от Тюмени до Томска плыли на одном пароходе вместе со своими будущими студентами.

Однако желание узнать Сибирь, попробовать себя в качестве руководителя новой кафедры манила исследовате-

ля, чтобы на практике проверить любые научные идеи и провести различные научные эксперименты.

Как специалиста, имеющего большой опыт работы, его сразу же назначили ординарным профессором Томского университета по кафедре патологической анатомии.

На долю К. Н. Виноградова выпало трудное дело — организация и оборудование кафедры и института патологической анатомии. В течение всего учебного года он один читал лекции по патологической анатомии, руководил практическими занятиями со студентами и вскрывал все трупы, поступающие в патологоанатомическое отделение. Его лекции отличались ясностью, простотой и содержательностью. Во время чтения он демонстрировал препараты, рисунки. До того времени в Томском университете не существовало ни музея, ни коллекции по патологической анатомии. К. Н. Виноградов много сделал для устройства кабинета и музея.

Институт патологической анатомии размещался в том же двухэтажном здании, что и анатомический институт, занимая четыре небольшие комнаты и зал для вскрытия трупов, общий с кафедрами судебной медицины и оперативной хирургии, с четырьмя секционными столами. В первые же годы работы патологического института стала ощущаться теснота помещений.

Начиная с 1890 г. из штатной суммы Томского университета на содержание патологического института выдавалось ежегодно по 800 руб. В 1891 г. было выделено дополнительно 350 руб. на приобретение микроскопов [5, с. 390].

Профессор К. Н. Виноградов, отправляясь на работу в Томск, привез с собой из Петербурга патологоанатомический материал (более 1500 микроскопических препаратов, относящихся к различным патологическим процессам, и более 200 макроскопических препаратов, предназначенных для музея и микроскопических исследований на практических занятиях). По его заказам в 1891 г. для патологоанатомического кабинета были приобретены 36 микроскопов, в том числе Зейберта — 1, Цейса — 3, Лейтца и Рейхерта — по 7 и Гартнака — 18 [6, с. 36].

В это же время остро встал вопрос об учебно-вспомогательном персонале. До 1891 г. у профессора К. Н. Виноградова не было прозектора при кабинете патологической анатомии. Поэтому он, с согласия попечителя В. М. Флоринского, пригласил студентов 3-го курса И. П. Коровина (будущего профессора Пермского и Томского университетов) и И. Н. Голубева для выполнения прозекторских обязанностей и помощи ему в приготовлении препаратов для лекций и практических занятий, а также для участия во вскрытии трупов и в микроскопических исследованиях. 26 января 1891 г. Виноградов обратился к совету Томского университета с заявлением, в котором просил назначить этим студентам вознаграждение за их труд в размере 20 руб. в месяц каждому в течение текущего учебного полугодия, всего 200 рублей. Совет университета согласился с этим. В 1891 г. на должность прозектора был назначен выпускник медицинского фа-

культета Харьковского университета, доктор медицины Ф. И. Романов (будущий профессор Императорского Томского университета) [7, л. 1–2]. Таким образом, К. Н. Виноградов хотя и не успел создать научной школы в стенах Томского университета, но заложил кадровый фундамент для будущего решения этого вопроса.

Успешной была и научная деятельность профессора К. Н. Виноградова. Работая в Томске, К. Н. Виноградов обратил особое внимание на случаи присутствия в печени трупов особой двуустки, которая была названа сибирской двуусткой (*Distomum sibiricum*), и подробно описал морфологию этого гельминта. Современное название гельминта — *Opisthorchis felinus*. Он вызывает такую краевую патологию в Сибири, как описторхоз [8, с. 85]. Благодаря этому исследованию К. Н. Виноградов получил широкую известность не только в России, но и за рубежом. Всего за томский период им было опубликовано 5 работ.

Однако уже в августе 1892 г. К. Н. Виноградова перевели в Петербург на должность ординарного профессора ВМА, где он проработал до 1901 г., когда вышел в отставку со званием заслуженного профессора и академика в чине тайного советника. «В лице К. Н. Виноградова, — писал «Сибирский вестник», — теряет юный наш медицинский факультет одного из лучших своих представителей, силу едва ли заменимую. В короткий промежуток своей деятельности в г. Томске оставляющий нас профессор снижал всеобщее к себе уважение как ученый и, прежде всего, как человек, всегда и везде держащий с достоинством звание своего высокого и ответственного призвания» [9].

Труды К. Н. Виноградова томского периода деятельности

1. О контагиозном моллюске в полости рта (С таблицей рисунков). Известия Императорского Томского университета. 1892. Кн. 4 [отдел] Труды Томского общества естествоиспытателей и врачей. Год третий [пагин. 2-я]: 100–115.
2. О новом виде двуустки (*Distomum sibiricum*) в печени человека. Там же: 116–130.
3. Второй случай сибирской двуустки (*Distotum sibiricum*) в печени человека. Там же: 131–135.
4. О глистах, паразитирующих в человеческом теле, по данным патологоанатомических вскрытий в Томском университете. Там же; 1893. Кн. 5, отд. 2.: 348–360.

Литература / References

1. Агеев А.К. Константин Николаевич Виноградов: К 125-летию со дня рождения. Архив патологии. 1972;34(10) [Ageev A.K. Konstantin Nikolaevich Vinogradov: K 125-letiju so dnja rozhdenija. Arhiv patologii. 1972;34(10)].
2. Профессора Томского университета: биографический словарь. Вып. 1. 1888–1917 / Отв. ред. С.Ф. Фоминых. Томск, 1996 [Professora Tomskogo universiteta: biograficheskij slovar'. Vyp. 1. 1888–1917 / Otв. red. S.F. Fominyh. Tomsk, 1996].
3. Профессора Военно-медицинской (Медико-хирургической) академии (1798–1998). СПб., 1998 [Professora Voenno-meditsinskoj (Mediko-hirurgicheskoj) akademii (1798–1998). SPb., 1998].
4. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета — Томского медицинского института — Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): Биографический

словарь / С.Ф. Фоминых, С.А. Некрылов, М.В. Грибовский, Г.И. Мендрина, А.И. Венгеровский, В.В. Новицкий. 2-е изд., испр. и доп. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2014;2 [Professora medicinskogo fakul'teta Imperatorskogo (gosudarstvennogo) Tomskogo universiteta — Tomskogo medicinskogo instituta — Sibirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta (1878–2013): Biograficheskij slovar' / S.F. Fominyh, S.A. Nekrylov, M.V. Gribovskij, G.I. Mendrina, A.I. Vengerovskij, V.V. Novickij. 2-e izd., ispr. i dop. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta, 2014;2].

5. Краткий исторический очерк Императорского Томского университета. Томск, 1917. 390 [Kratkij istoricheskij ocherk Imperatorskogo Tomskogo universiteta. Tomsk, 1917. 390].
6. Отчет о состоянии Императорского Томского университета за 1891 год. Известия Императорского Томского университета. 1893. Кн. 5 отд. 1. С. 36 [Otchet o sostojanii Imperatorskogo Tomskogo universiteta za 1891 god. Izvestija Imperatorskogo Tomskogo universiteta. 1893. Kn. 5 otd. 1. S. 36].
7. Государственный архив Томской области. Ф. 102. Оп. 1. Д. 1082. Л. 1–2 [Gosudarstvennyj arhiv Tomskoj oblasti. F. 102. Op. 1. D. 1082. L. 1–2].
8. Константин Николаевич Виноградов: К 125-летию со дня рождения. Архив патологии. 1972; 34(10):85 [Konstantin Nikolaevich Vinogradov: K 125-letiju so dnja rozhdenija. Arhiv patologii. 1972; 34(10):85].
9. Сибирский вестник. 1892. 5 июня [Sibirskij vestnik. 1892. 5 ijunja].

*Поступила 16.12.2017
Received December 16, 2017*

Сведения об авторе

Некрылов Сергей Александрович, д-р истор. наук, профессор, заведующий кафедрой современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета. Адрес: 634050, Российская Федерация, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E mail: san_hist@sibmail.com.

Information about the author

Nekrylov Sergey A., Dr. of Historical Sci., Professor, Head of the Chair of Contemporary Russian History of the Faculty of Historical Faculty, National Research Tomsk State University.

Address: 36, Lenin Prospect, Tomsk, 634050, Russian Federation.

E mail: san_hist@sibmail.com.

ЮБИЛЕИ / ANNIVERSARY

УДК 616-12 (092) (511.16) — А. Т. Тепляков

УДК 616.1/4:92 — Р. С. Карпов

ВОЕВОДА МИХАИЛ ИВАНОВИЧ (к 60-летию со дня рождения) **VOEVODA MIKHAIL I.: the 60th Anniversary**



14 ноября 2017 г. отметил свой 60-летний юбилей руководитель Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), академик Российской академии наук Михаил Иванович Воевода.

М. И. Воевода окончил Новосибирский государственный медицинский институт в 1982 г. После его окончания обучался в клинической ординатуре по специальности «Внутренние болезни». По окончании ординатуры был зачислен в штат НИИ терапии СО РАМН и прошел в нем все служебные ступени: от старшего лаборанта до директора. С 1990 по 2003 г. работал заместителем директора по научной работе НИИ терапии СО РАМН (с 2003 г. по совместительству заведующим сектором молекулярной эпидемиологии и эволюции человека Института цитологии и генетики СО РАН, а с 2012 г. — заведующим лабораторией молекулярной генетики человека этого института). С 2003 г. по настоящее время — руководитель

НИИТПМ — филиала ИЦиГ СО РАН, профессор кафедры фундаментальной медицины Института медицины и психологии Новосибирского государственного университета. В 2010 г. был избран на должность главного ученого секретаря СО РАМН. В 2016 г. избран академиком Российской академии наук.

М. И. Воевода является экспертом Российской академии наук, Российского научного фонда, Российского фонда фундаментальных исследований, членом Экспертного комитета Министерства образования и науки Новосибирской области; членом Совета международного общества терапевтов, членом Совета международного общества по приполярной медицине, полномочным представителем Российского научного медицинского общества терапевтов по Сибири и Дальнему Востоку.

Научные труды М. И. Воеводы связаны с изучением широкого круга фундаментальных проблем в областях генетики человека, этиопатогенеза и популяционных исследований основных терапевтических заболеваний у населения Сибири и Крайнего Севера, а также разработкой новых методов их диагностики, профилактики

и лечения. В настоящее время основными направлениями научной деятельности М. И. Воеводы являются: молекулярно-генетические основы мультифакториальных и наследственных заболеваний, молекулярно-эпидемиологическая характеристика разнообразия генофонда населения Северной и Центральной Азии, эволюция генофондов древних и современных этнических групп Северной Азии, разработка методов молекулярно-генетического анализа вариабельности генома человека. Научно-исследовательская работа М. И. Воеводы в значительной степени способствовала привлечению внимания большого числа исследователей Сибири к генетическим проблемам патологии человека.

Под руководством академика РАН М. И. Воеводы успешно реализованы многочисленные гранты российских федеральных целевых программ, Российского фонда фундаментальных исследований, Российского гуманитарного научного фонда, Российского научного фонда, крупных международных многоцентровых проектов. Он вносит большой вклад в подготовку высококвалифицированных научных кадров Сибири и Крайнего Севера. Под его научным руководством выполнено более 30 кандидатских, а также 10 докторских диссертаций. М. И. Воевода является автором более 30 патентов на изобретения. Общее количество его публикаций — более 700, общее количество цитирований по данным РИНЦ — более 4000.

Многолетняя высокопродуктивная научная работа М. И. Воеводы отмечена следующими наградами: меда-

лью Hildes Award, Fairbanks, AK, USA (2012), медалью им. В. А. Шервинского за многолетнюю безупречную работу и активное участие в деятельности Российского научного медицинского общества терапевтов (2012), Премией им. акад. В. П. Алексеева за научный вклад в антропологию и археологию по проблемам междисциплинарных исследований (2006), Грамотой РАМН (2001), Почетной грамотой Губернатора Новосибирской области (2008), Почетной грамотой Министерства здравоохранения Новосибирской области (2011), Благодарственным письмом мэра г. Новосибирска за организацию и проведение акции «Сибирь за здоровое сердце» (2008), Почетной грамотой Губернатора Новосибирской области (2016), Государственной премией Новосибирской области (2016), Почетной грамотой ФАНО России (2016), медалью «За заслуги перед здравоохранением Республики Бурятия» I степени (2017), Почетной грамотой РАН (2017), Памятной медалью «В ознаменование 60-летия СО РАН» (2017).

М. И. Воевода неоднократно представлял российскую медицинскую науку за рубежом на многочисленных конгрессах, симпозиумах и совещаниях. Он является членом редакционных коллегий следующих научных журналов: «Сибирский научный медицинский журнал», «Атеросклероз», «Российский кардиологический журнал», «Успехи геронтологии», «Архив внутренней медицины».

Редакция журнала «Сибирский медицинский журнал» желает Михаилу Ивановичу Воеводе крепкого здоровья и дальнейших достижений в его работе на благо отечественной медицинской науки.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ / INFORMATION FOR AUTHORS

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал / Siberian Medical Journal» просим руководствоваться принятыми в нашем издании правилами. Они разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации с учетом требований Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, предложенных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE). Наименование и содержание научных работ, публикуемых в Сибирском медицинском журнале, должно соответствовать четырем группам специальностей научных работников: 14.01.00 — клиническая медицина; 14.02.00 — профилактическая медицина; 14.03.00 — медико-биологические науки; 14.04.00 — фармацевтические науки.

I. АВТОРСКИЕ ПРАВА

Авторы, направляя статью в редакцию, поручают ей обнародовать произведение посредством его опубликования в электронном и в печатном виде и соглашаются на следующие условия:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии *Creative Commons Attribution License*, которая позволяет распространять данную работу с обязательной ссылкой на авторов и публикацию в этом журнале;
- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению результатов и большему количеству ссылок на данную работу (См. *The Effect of Open Access*).

II. УСЛОВИЯ ПУБЛИКАЦИИ СТАТЬИ

2.1. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»; уникальность текста статьи должна составлять не менее 70%. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

2.2. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач

(проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы (заключение); соответствовать правилам оформления данного журнала.

2.3. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

2.4. Статья должна иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа. В редакцию материалы направляются online на официальном сайте журнала по адресу <http://cardiotomsk.elpub.ru>.

2.5. Рукопись должна быть вычитана и подписана всеми авторами, которые несут ответственность за научно-исследовательский уровень, грамматическую и стилистическую корректность публикуемого материала.

III. ТРЕБОВАНИЯ К СТРУКТУРЕ И ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЬИ

Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц, обзоров и лекций — до 20 страниц, описаний случаев из практики — 4–5 страниц формата А4, включая иллюстрации и список литературы. Рукопись представляется online в формате .doc/.docx с иллюстративным материалом в формате .jpeg/.bmp/.gif/.tiff.

Текст статьи должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, размер шрифта — 14 пт, поля по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц обязательна.

Текст не должен быть перегружен аббревиатурами, большим количеством таблиц (*не более 3–4*) и рисунков (*не более 4–5*). Таблицы и рисунки должны быть хорошо читаемы. Они размещаются непосредственно в тексте статьи, их размер не должен превышать 170×240 мм, разрешение рисунков 300 dpi или 2000×3000 пикселей. Все графические изображения (*рисунки, графики, схемы, фотографии*) именуются как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисовочную подпись. Рекомен-

мендуется также прилагать к статье рисунки отдельным файлом в одном из форматов .jpeg/.bmp/.gif/.tiff.

Первая страница включает индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, где выполнена работа. Фамилии авторов следует транслитерировать по системе *BGN (Board of Geographic Names)* с помощью автоматической системы транслитерации <http://www.translit.ru>. Необходимо указывать официально принятые наименования организации на русском и английском (при наличии) языках. Рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>.

В обязательном порядке указывается информация **о наличии/отсутствии конфликта интересов** при проведении исследования и написании статьи, а также **источнике финансирования** с особым акцентом на наличие/отсутствие спонсорской поддержки. Возможные варианты предоставления информации в отношении конфликта интересов: «*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*», либо авторы указывают наличие и суть имеющегося конфликта. В отношении источника финансирования: «*Грант...*», «*Научно-исследовательский институт...*» и др.

Резюме (аннотация) обязательно должно быть представлено на русском и английском языках. Аннотация выполняет функцию независимого от статьи источника информации. Для англоязычного/англоговорящего пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании работы. Написанная качественным английским языком аннотация увеличивает вероятность цитирования статьи. При переводе резюме следует использовать англоязычную специальную терминологию.

Аннотация должна быть информативной, структурированной, отражающей основное содержание и все разделы статьи (цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы). Объем аннотации не превышает 300 слов. В тексте аннотации следует избегать вводных фраз, общих формулировок, сокращений и условных обозначений. Для изложения следует использовать активный, а не пассивный залог («исследование показало...», а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций, особенно в англоязычном варианте. Аннотация заканчивается перечнем ключевых слов (не более 10 слов и словосочетаний), которые отражают основное содержание статьи.

План построения статей. Для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материал и методы, Результаты и обсуждение, Выводы и/или Заключение, Литература / References. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут не содержать вышеуказанных разделов.

Введение. Приводится обоснование актуальности, четко формулируется цель исследования.

Материал и методы. Приводится дизайн (схема проведения) исследования; описание исследованных групп

с обязательным указанием количества пациентов/животных в группе и их характеристик. Необходимо указать, какие компьютерные программы и статистические методы применялись для обоснования полученных выводов. Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае необходимо указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости p для соответствующего статистического критерия. Если применение статистических критериев имеет ограничения, необходимо указать способ и результаты проверки этих ограничений, в частности нормального закона распределения при использовании параметрических критериев.

Рукописи статей могут быть отклонены редакцией журнала, если дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, отсутствует статистический анализ при достаточном объеме экспериментальных данных, некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы.

Результаты. В логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков, выделяются наиболее значимые закономерности. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков.

Обсуждение. Содержит интерпретацию полученного материала и его сопоставление с подобными работами других авторов. Указывается соответствие полученных данных сформулированной гипотезе. Обсуждаются ограничения выполненного эксперимента, предложения по практическому применению результатов и развитию будущих исследований.

Заключение. Содержит краткие итоги разделов статьи без повторения формулировок, приведенных в них. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер.

Литература / References. Авторы несут ответственность за правильность представленных библиографических данных. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). От правильного представления источников информации зависит правильная оценка публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных.

В оригинальных статьях следует цитировать не менее 20 источников, в обзорах — до 60. Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей; ссылки даются на первоисточники. В список цитированной литературы рекомендуется включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Допускается самоцитирование авторов не более 10% от количества источников в списке литературы. Нежелательны ссылки на диссертации, авторефераты, материалы, опубликованные в сборниках конференций, съездов и т.д.

В списке литературы источники информации перечисляются в порядке их цитирования по тексту. В тексте статьи они обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице в квадратных скобках сразу после описания источника на языке оригинала. При этом фамилии авторов русскоязычных источников информации транслитерируются, названия статей и книг представляются в виде перевода на английский язык, выходные данные — на английском языке и/или транслитерируются. Завершается описание русскоязычного источника указанием языка оригинала в круглых скобках (In Russ). Для транслитерации рекомендуется использовать автоматическую систему (<http://www.translit.ru>).

Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MEDLINE (NLM Catalog), при этом точка ставится после каждого сокращенного слова в названии. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MEDLINE, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя; недопустимо сокращать название статьи.

Порядок библиографического описания источника информации: а) автор(ы) книги или статьи (*включаются все авторы с инициалами после фамилий*); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги после фамилий и инициалов авторов и названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после точки с запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки с заглавной буквы ставится «В кн.» (в английской версии «In:») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в качестве него редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы всех авторов, затем название статьи. Название журнала (*курсивом*). После названия журнала ставится точка. Затем указывается год выхода журнала; том (номер журнала); номера страниц «от» и «до». Если у цитируемого материала есть идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.com>.

Пример описания книги

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина; 2003:512 [Medik V.A. Morbidity of the Population: History, Current State and Methodology of the Study. Moscow: Medicina; 2003:512] (In Russ).

Пример описания статьи

Крылатов А.В., Серебров В.Ю., Ваизова О.Е., Дьякова Е.Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть I). *Сибирский медицинский журнал*. 2017;32(3):7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13 [Krylatov A.V., Serebrov V.Yu., Vaizova O.E., Dyakova E.Yu. Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part I). *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal*. 2017;32(3):7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13] (In Russ).

Сведения об авторах (на русском и английском языках) размещаются в конце статьи и включают следующую информацию:

Фамилия, имя, отчество;
Ученая степень;
Ученое звание;
Место учебы, работы (полностью);
Должность;
Полный почтовый служебный адрес и e-mail.

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

Информация о вкладе авторов

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указывается вклад в данную работу каждого автора. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

Благодарности

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

IV. ПОРЯДОК ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ И РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ

4.1. К рассмотрению принимаются статьи, оформленные в строгом соответствии с установленными правилами подачи материалов для публикации. В течение 7 дней авторам отправляется уведомление о получении статьи. В случае несоответствия правилам оформления статья может быть возвращена авторам на доработку.

4.2. Редакционная коллегия обеспечивает рецензирование всех рукописей в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданиям, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационных исследова-

ний на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук. Рецензирование является двойным «слепым» и проводится признанными специалистами, имеющими в течение последних 3 лет публикации по тематике экспертируемой статьи, а также специалистом в области медицинской статистики.

4.3. Рецензирование рукописей проводится бесплатно.

4.4. Авторам отправляется рецензия как с положительной, так и с отрицательной оценкой для ознакомления с мнением эксперта. В случае наличия у рецензентов замечаний статья возвращается авторам на доработку. Рецензии могут быть также направлены в Министерство образования и науки РФ при поступлении в редакцию журнала соответствующего запроса.

4.5. Доработанная авторами рукопись направляется на повторное рецензирование.

4.6. Рецензии хранятся в архиве редакции в течение 5 лет вместе с оригиналами статей.

4.7. Редакционная коллегия оставляет за собой право производить редакционные изменения, не искажающие основное содержание статьи.

4.8. Редакционная коллегия оставляет за собой право отклонить статью. Если статья не удовлетворяет требованиям журнала по тематике, научному уровню, новизне, глубине исследования, автору направляется мотивированный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.

4.9. Взгляды авторов и редакционной коллегии могут не совпадать, в этом случае может быть сделано подстрочное примечание к статье.

4.10. Статьи печатаются в порядке очередности их поступления в редакцию. Если статья направляется автору на доработку, то датой поступления статьи считается дата возвращения доработанной рукописи.

4.11. В одном номере журнала не может быть опубликовано более двух статей одного автора.

4.12. Согласно решению редакционной коллегии журнала от 15.01.2010 г. (протокол № 9) все редакционно-полиграфические услуги в журнале «Сибирский медицинский журнал» (Томск) осуществляются **на платной основе**. Их стоимость за одну страницу рукописи формата А4 составляет **200 руб.** После решения о направлении статьи в печать авторам высылается письмо с информацией о размере целевого взноса за публикацию, который перечисляется на расчетный счет НИИ кардиологии.

Платежные реквизиты для перечисления:

ИНН 7019011979

КПП 701745006

р/с 40501810500002000002 в ОТДЕЛЕНИИ ТОМСК г. ТОМСК

Лицевой счет: УФК по Томской области (НИИ кардиологии л/с 20656В74030)

БИК 046902001

ОКПО 00537680

ОКВЭД 73.10

ОГРН 1027000861568

ОКТМО 69701000001

КБК 000 000 00000 00 0000 180 (**целевой взнос за публикацию статьи в Сибирском медицинском журнале**)

После оплаты публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал» просим Вас уведомить об этом редакцию, переслав скан платежного документа на e-mail: smj@cardio-tomsk.ru.

Бесплатно публикуются только статьи аспирантов в моноавторстве при условии предоставления справки с места учебы.

Журнал "Сибирский медицинский журнал" включен в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий (29.12.2015), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Отрасль науки: 14.00.00 – Медицинские науки) по следующим специальностям:

- 14.01.00 – клиническая медицина;
- 14.02.00 – профилактическая медицина;
- 14.03.00 – медико-биологические науки;
- 14.04.00 – фармацевтические науки.

Помимо указанных специальностей традиционно публикуются статьи и по истории медицины, учитывая историческое прошлое журнала, который был основан в 1922 году и являлся одним из первых научно-практических медицинских изданий на территории Сибири и Дальнего Востока.

Подписной индекс в каталоге Роспечать 20232

Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны

Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования

На первой странице обложки помещен портрет известного
отечественного патологоанатома, профессора
Константина Николаевича Виноградова
(1847–1906)

При перепечатке материалов из Сибирского медицинского журнала ссылка на источник обязательна.

Редакция не имеет возможности возвращать рукописи, дискеты и CD.

Ответственность за достоверность сведений в рекламе и объявлениях несет рекламодатель.

Оригинал-макет выполнен ООО «БЕАН»

Россия, 603155, Нижний Новгород, ул. Большая Печёрская, 26, оф. 417В

Тел.: (831) 435 25 10, +7 929 038 04 33

Формат 64×90/8. Тираж 500 экз.

Отпечатано с электронного файла.

Бумага UPM мелованная глянцевая. Гарнитура GaramondNarrowC.

Отпечатано: типография ООО «БЕАН»

Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5. Заказ № 0452.

Система EnSite Velocity™ V4

Технология навигации и визуализации EnSite NavX™



Новый алгоритм –
НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
для быстрого и точного
картирования сердца

Открытая платформа
позволяет использовать любые
катетеры и совместима со всеми
ЭФИ-системами