

СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 31

2'2016

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

Научный редактор номера –
А.А. Бощенко, д.м.н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

Журнал основан в 1922 г.

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

Электронная версия и архив журнала доступны по адресу:
http://sttonline.com/smj_o.html

THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

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

VOL. 31

2'2016

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

Scientific Editor -
A.A. Boshchenko, M.D.

EDITORIAL STAFF

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

The journal is established in 1922.

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

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

Electronic version and archive of the Journal are available at:
http://sttonline.com/smj_o.html

СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

От редакции 8 Editorial

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Богомолова И.И., Реброва Н.В.,
Анисимова Е.А., Саркисова О.Л.**

Влияние терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом на показатели цереброваскулярной реактивности и суточного мониторирования артериального давления у пациентов с артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом

**Личикаки В.А., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е.,
Рипп Т.М., Фальковская А.Ю., Баев А.Е.,
Рябова Т.Р., Семке Г.В., Зюбанова И.В.**

Гипотензивная эффективность ренальной денервации и ее влияние на изменение степени выраженности гипертрофии левого желудочка

**Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф.,
Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е., Рипп Т.М.,
Личикаки В.А., Гусакова А.М., Баев А.Е.**

Динамика биохимических показателей сосудистого фиброза под влиянием ренальной денервации у больных резистентной артериальной гипертензией

Муслимова Э.Ф.

Ассоциация полиморфизмов генов *NOS3* и *ITGB3* с риском развития ишемической болезни сердца

**Гладких Н.Н., Павлюкова Е.Н.,
Баев А.Е., Карпов Р.С.**

Динамика параметров механики левого желудочка после стентирования коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца

**Мочула А.В., Завадовский К.В.,
Андреев С.Л., Лишманов Ю.Б.**

Сцинтиграфическая оценка резерва миокардиального кровотока у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий

Портнов Ю.М., Семенов С.Е., Коков А.Н.
Перфузионная компьютерная томография в оценке состояния церебральной гемодинамики у пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения

CLINICAL INVESTIGATIONS

**Bogomolova I.I., Rebrova N.V.,
Anisimova E.A., Sarkisova O.L.**

Effect of bisoprolol and its combination with indapamide on blood pressure and cerebrovascular reactivity in hypertensive patients with rheumatoid arthritis

**Lichikaki V.A., Mordovin V.F., Pekarsky S.E.,
Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Baev A.E.,
Ryabova T.R., Semke G.V., Zyubanova I.V.**

Hypotensive effect of renal denervation and its impact on left ventricular hypertrophy severity

**Zyubanova I.V., Mordovin V.F., Falkovskaya A.Y.,
Pekarsky S.E., Ripp T.M., Lichikaki V.A.,
Gusakova A.M., Baev A.E.**

The effects of renal denervation on dynamics of biochemical indicators of vascular fibrosis in patients with resistant hypertension

Muslimova E.F.

Association between *NOS3* and *ITGB3* polymorphisms and the risk of coronary artery disease

**Gladkikh N.N., Pavlyukova E.N.,
Baev A.E., Karpov R.S.**

Dynamics of left ventricular mechanics in patients with stable ischemic heart disease after coronary artery stenting

**Mochula A.V., Zavadovsky K.V.,
Andreev S.L., Lishmanov Yu.B.**

Radionuclide assessment of myocardial flow reserve in patients with multivessel coronary artery disease

Portnov Yu.M., Semenov S.E., Kokov A.N.
PCT in assessment of cerebral hemodynamics in coronary artery disease patients undergoing on-pump CABG

- Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Буховец И.Л.,
Плотников М.П., Усов В.Ю.**
Структура атеросклеротической бляшки
как определяющий фактор цереброваскулярной
реактивности при стенозирующем
атеросклерозе сонных артерий
- Максимова А.С., Бобрикова Е.Э., Буховец И.Л.,
Плотников М.П., Усов В.Ю.**
The structure of atherosclerotic plaque as a defining
factor of cerebrovascular reactivity in patients
with carotid atherosclerosis
- Керчева М.А., Рябова Т.Р., Рябов В.В.,
Карпов Р.С.**
Динамика показателей стандартной и 2D Speckle
Tracking эхокардиографии у пациентов с острым
первичным передним инфарктом миокарда с
подъемом сегмента ST
- Керчева М.А., Рябова Т.Р., Рябов В.В.,
Карпов Р.С.**
Dynamics in parameters of standard
and 2D Speckle Tracking echocardiography
in patients with acute primary anterior STEMI
- Аветисян В.Ю., Вышлов Е.В.**
Рутинное отсроченное чрескожное коронарное
вмешательство после тромболитической терапии у
больных старческого возраста с острым инфарктом
миокарда с подъемом сегмента ST
- Аветисян В.Ю., Вышлов Е.В.**
Routine delayed PCI after thrombolytic therapy
in elderly patients with acute ST elevation
myocardial infarction
- Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Марков В.А.**
Рекомбинантная неиммуногенная стафилокиназа
в лечении острого инфаркта
миокарда
- Алексеева Я.В., Вышлов Е.В., Марков В.А.**
Recombinant non-immunogenic staphylokinase
in the treatment of patients with acute myocardial
infarction
- Хомякова Т.А., Бернс С.А., Шмидт Е.А.**
Взаимосвязь уровня Параоксаназы-1 с развитием
неблагоприятных исходов у пациентов с острым
коронарным синдромом без подъема сегмента ST
- Хомякова Т.А., Бернс С.А., Шмидт Е.А.**
The role of PON 1 in determining the long-term
prognosis in patients with non-ST-elevation
acute coronary syndrome
- Бойко А.М., Шурупов В.С.,
Суслова Т.Е., Рябов В.В.**
Корреляционные связи сывороточного уровня
трансформирующего ростового фактора β
с клинико-инструментальными и лабораторными
маркерами хронической сердечной
недостаточности с сохраненной фракцией
выброса левого желудочка
- Бойко А.М., Шурупов В.С.,
Суслова Т.Е., Рябов В.В.**
Correlation of serum levels of transforming growth
factor β with clinical, instrumental and laboratory
markers of chronic heart failure with preserved
left ventricular ejection fraction
- Косивцова М.А.**
Особенности микроциркуляторных нарушений
у больных хронической сердечной
недостаточностью и сопутствующим
сахарным диабетом 2-го типа
- Косивцова М.А.**
Features of microcirculatory disorders in patients
with chronic heart failure and concomitant
type 2 diabetes mellitus
- Цепочкина А.В., Шабалдин А.В.,
Литвинова Н.А., Шмелевич С.А.**
Роль полиморфных вариантов HLA-DRB1*
в развитии врожденных пороков сердца
- Цепочкина А.В., Шабалдин А.В.,
Литвинова Н.А., Шмелевич С.А.**
The role of polymorphic variants HLA-DRB1*
in development of congenital heart diseases
- Тупикина А.А., Плотникова И.В., Ковалев И.А.,
Свинцова Л.И., Янулевич О.С.,
Кривошеков Е.В.**
Сердечная недостаточность у детей
с функционально единственным желудочком
сердца. Уровень биохимических маркеров после
операции Фонтана с экстракардиальным
кондуитом
- Тупикина А.А., Плотникова И.В., Ковалев И.А.,
Свинцова Л.И., Янулевич О.С.,
Кривошеков Е.В.**
Heart failure in children with single ventricle.
Level of biochemical markers after Fontan
procedure with extracardiac
conduit

Александрова Е.А., Пряхин А.С., Андреев С.Л., Михеев С.Л. Эргоспирометрия в клинической практике у пациентов при хирургическом лечении ишемической кардиомиопатии	Aleksandrova E.A., Pryakhin A.S., Andreev S.L., Mikheev S.L. Clinical ergospirometry in patients with surgical treatment of ischemic cardiomyopathy
Богданов Ю.И., Попов С.В., Вечерский Ю.Ю., Баталов Р.Е., Затолокин В.В. Результаты хирургического лечения больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий	Bogdanov Yu.I., Popov S.V., Vechersky Yu.Yu., Batalov R.E., Zatolokin V.V. The results of surgical treatment of patients with coronary artery disease and atrial fibrillation
Связов Е.А., Кривошеков Е.В., Подоксенов А.Ю. Сравнительный анализ осложнений после хирургической коррекции частичного аномального дренажа правых легочных вен в верхнюю полую вену	Svyazov E.A., Krivoshchekov E.V., Podoksenov A.Yu. Comparative analysis of complications after surgical correction of partial anomalous right pulmonary venous connection in the superior vena cava
Смышляев К.А., Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Павлюкова Е.Н. Отдаленные результаты сочетанной миэктомии с пластикой митрального клапана у больных гипертрофической обструктивной кардиомиопатией	Smyshlyaev K.A., Evtushenko A.V., Evtushenko V.V., Pavlyukova E.N. Analysis of the long-term results of combined myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	HELP TO PHYSICIAN
Кавардакова Е.С., Соколов А.А., Янулевич О.С., Кривошеков Е.В. Собственный опыт рутинного использования разгрузочной фенестрации при операциях тотального cavoпульмонального соединения, определение критериев и сроков ее закрытия	Kavardakova E.S., Sokolov A.A., Yanulevich O.S., Krivoshchekov E.V. Own experience of routine extracardiac conduit fenestration in surgeries with total cavopulmonary connection, determination of criteria and timing of fenestration closure
Арчаков Е.А., Криволапов С.Н., Усенков С.Ю., Баталов Р.Е., Попов С.В., Хлынин М.С. Применение мобильного телемониторинга для ранней диагностики изменений состояния пациента	Archakov E.A., Krivolapov S.N., Usenkov S.Yu., Batalov R.E., Popov S.V., Khlynin M.S. Mobile telemonitoring for early diagnosis of changes in patient conditions
Бабуев Н.С. Факторы риска венозной тромбоэмболии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами в амбулаторной кардиологической практике	Babuev N.S. Risk factors for venous thromboembolism in patients with cardiac pacemakers in the outpatient cardiology practice
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH
Гомбожапова А.Э., Роговская Ю.В., Ребенкова М.С., Шурупов В.С., Кзышкowska Ю.Г., Рябов В.В. Стабили-1-позитивные макрофаги в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда	Gombozhapova A.E., Rogovskaya Yu.V., Rebenkova M.S., Shurupov V.S., Kzhyshkowska Yu.G., Ryabov V.V. Myocardial stabilin-1-positive macrophages in patients with fatal myocardial infarction

Канев А.Ф., Кондратьева Д.С.
Ремоделирование саркоплазматического
ретикула кардиомиоцитов пациентов с
ишемической болезнью сердца, ассоциированной
с сахарным диабетом 2-го типа

Мухомедзянов А.В.
Способность агониста κ-опиоидных рецепторов
U-50,488 имитировать феномен ишемического
посткондиционирования сердца

Прокудина Е.С.
Исследование устойчивости митохондрий
миокарда к ишемическому-реперфузионному
повреждению сердца у крыс, адаптированных
к хронической гипоксии

Сергеева Е.А.
Диагностика миокарда *IN SITU*: возможности
оптической биопсии

Шишкова Д.К., Насонова М.В., Кудрявцева Ю.А.
Исследование биodeградируемых
матриц, изготовленных
для сердечно-сосудистой хирургии

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

**Астракова К.С., Рагино Ю.И., Шахтшнейдер Е.В.,
Стахнева Е.М., Астраков С.В., Воевода М.И.**
Концентрация пропротеиновой конвертазы
субтилизин-кexинового типа 9 в крови у мужчин
разных популяционных подгрупп и ее ассоциация
с неблагоприятным отдаленным прогнозом

Бороненко К.В., Филиппов Г.П., Плотникова И.В.
Оценка жесткости сосудистой стенки у здоровых
подростков, имеющих факторы риска развития
артериальной гипертензии

**Тонкошкурова А.В., Смирнова И.Н.,
Воробьев В.А., Семенова Ю.В.**
Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний
и уровень здоровья у работников предприятий
атомной промышленности

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Некрылов С.А., Кузьмин А.Н., Фоминых С.Ф.
Участие студентов медицинского факультета
Императорского Томского университета
в научно-исследовательской и практической работе

Kanev A.F., Kondratyeva D.S.
Sarcoplasmic reticulum remodeling in cardiomyocytes
from patients with ischemic heart disease associated
with type 2 diabetes
mellitus

Mukhomedyanov A.V.
The ability of agonist κ-opioid receptor U-50,488
to simulate the phenomenon of ischemic
postconditioning

Prokudina E.S.
Resistance of myocardial mitochondria
in ischemia-reperfusion injury of the heart
in rats adapted to chronic
hypoxia

Sergeeva E.A.
IN SITU diagnostics of myocardial diseases: prospects for
optical biopsy

Shishkova D.K., Nasonova M.V., Kudryavtseva Yu.A.
Investigation of biodegradable
scaffolds for cardiovascular
surgery

SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

**Astrakova K.S., Ragino Yu.I., Shakhtshneider E.V.,
Stakhneva E.M., Astrakov S.V., Voevoda M.I.**
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)
concentration in blood of men of different population
subgroups and its association with unfavorable long-term
prognosis

Boronenko K.V., Filippov G.P., Plotnikova I.V.
Noninvasive evaluation of vascular wall stiffness
in healthy adolescents with risk factors
for hypertension

**Tonkoshkurova A.V., Smirnova I.N., Vorobyev V.A.,
Semenova Yu.V.**
Risk factors for cardiovascular diseases
and health level in nuclear industry
workers

HISTORY OF MEDICINE

Nekrylov S.A., Kuzmin A.N., Fominykh S.F.
Participation of students of the faculty
of medicine of Imperial Tomsk University
in research and practical work

НАУЧНАЯ ХРОНИКА**Хлынин М.С., Саушкина Ю.В.**

Отчет о проведении XVI Ежегодного научно-практического семинара молодых ученых
“Актуальные вопросы экспериментальной
и клинической кардиологии”
с конкурсом молодых ученых

Баталов Р.Е.

Отчет о проведении X Региональной научно-практической конференции с международным участием “Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология”

ЮБИЛЕИ

Александр Трофимович Тепляков
(К 75-летию со дня рождения)

CHRONICLE OF SCIENCE**Khlynin M.S., Saushkina Yu.V.**

Report on holding the XVI Annual research and practice seminar of young scientists
“Highlights in experimental and clinical cardiology”
with young scientists competition

Batalov R.E.

Report on holding X Regional research and practice conference with international attendance “Clinical electrophysiology and interventional arrhythmology”

ANNIVERSARIES

A.T. Teplyakov:
the 75th anniversary

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ**145 INFORMATION FOR AUTHORS**



ОТ РЕДАКЦИИ

Глубокоуважаемые читатели!

Сегодня мы представляем вам второй номер журнала «Сибирский медицинский журнал» за 2016 г. Этот выпуск, с одной стороны, традиционен, с другой, – совершенно необычен. В нем сохранены все рубрики, рассмотрены самые актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии. В частности, представлены результаты исследований по разработке новых биотехнологий и материалов, систем телемониторинга, изучению новых генетических, клеточных, молекулярных, функциональных «мишеней» диагностики, способов и технологий лечения и профилактики наиболее социально значимых кардиологических заболеваний и при коморбидности. Необычен этот номер тем, что все первые авторы публикаций – это молодые исследователи, возраст которых не достиг 35 лет. По решению редакционной коллегии выпуск стал площадкой для презентации работ, отобранных для участия в Конкурсе молодых ученых, который прошел 1 апреля 2016 г. в рамках XVI Ежегодного научно-практического семинара «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» на базе НИИ кардиологии (Томск).

Первоначально мы планировали опубликовать работы молодых ученых в виде отдельного сборника статей семинара. Однако в процессе конкурса результаты этих исследований прошли серьезную многократную экспертизу: обезличенное двойное рецензирование на этапе подачи печатных работ, сохранившее 32 из 40 участников, экспертизу на этапе модерлируемой постерной сессии для всех 32 работ и дискуссию в устном туре для 8 наиболее достойных претендентов.

Перед рецензентами номера стояла непростая задача, так как уж слишком разными по направлениям, степени проработанности материала и глубине осмысления были представленные работы. Это не удивительно, ведь существенно различалась квалификация участников: от студентов 3–4-го курса медицинских университетов до молодых ученых, уже защитивших диссертации, хотя еще

и не имеющих подтвержденной степени кандидатов наук. Несмотря на закрытый характер экспертизы, в ряде работ, представленных уже вполне зрелыми научными сотрудниками, был продемонстрирован хороший уровень научного письма и глубина проработки материала. Части работ не хватало глубины осмысления, но это с лихвой окупилось смелостью обсуждений и нестандартностью идей. Разными были и научные школы, направившие работы своих учеников: география участников простиралась от Днепропетровска до Красноярска. Однако был фактор, объединяющий все статьи: работа по выполнению исследований, статистической обработке материала, подготовке статей, их редактированию, взаимодействию с рецензентами была выполнена самими молодыми учеными. Надеюсь, что для молодых исследователей, которые только начинают свой путь в науке, это явилось бесценным опытом научного и личностного взаимодействия. В результате те усилия, которые были затрачены участниками, научными руководителями, рецензентами и членами жюри постерного и устного туров конкурса по доработке и переосмыслению научного материала, привели к существенному улучшению общего уровня работ и позволили им быть опубликованными в нашем журнале.

Отдавая площадку номера молодым исследователям, мы учитывали и тот факт, что через 10–15 лет они будут определять «лицо» российской науки. А этот номер – повод посмотреть на то, какую смену мы готовим, порадоваться удачам и сделать выводы о том, к чему еще можно стремиться.

Надеюсь, вы получите удовольствие от знакомства с этим номером.

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

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.12-008.331.1: 616.72-002-03

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ БИСОПРОЛОЛОМ И ЕГО КОМБИНАЦИЕЙ С ИНДАПАМИДОМ НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ И СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

И.И. Богомолова¹, Н.В. Реброва^{1,2}, Е.А. Анисимова¹, О.Л. Саркисова²¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

E-mail: doc_bii@mail.ru

EFFECT OF BISOPROLOL AND ITS COMBINATION WITH INDAPAMIDE ON BLOOD PRESSURE AND CEREBROVASCULAR REACTIVITY IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

I.I. Bogomolova¹, N.V. Rebrova^{1,2}, E.A. Anisimova¹, O.L. Sarkisova²¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk²Siberian State Medical University, Tomsk

Цель исследования: изучить антигипертензивную эффективность и влияние на цереброваскулярную реактивность (ЦВР) терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом у больных артериальной гипертензией (АГ) в сочетании с ревматоидным артритом (РА). Материал и методы. В рамках открытого, контролируемого, 6-месячного исследования в параллельных группах 25 пациентов (возраст – 56 [53; 67] лет; артериальное давление (АД) – 145,5 [137; 157]/86 [82; 96] мм рт. ст.) получали терапию бисопрололом или его комбинацией с индапамидом. До лечения и через 6 мес. терапии всем пациентам проводили суточное мониторирование АД (СМАД), изучение ЦВР с помощью транскраниальной доплерографии средней мозговой артерии (СМА) в условиях гипероксической и гиперкапнической проб. Результаты. По результатам СМАД, через 6 мес. терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом выявлено достоверное снижение систолического и диастолического АД за все реферируемые периоды ($p < 0,05$ – $0,01$). Монотерапия бисопрололом не оказывала значимого влияния на линейные скорости кровотока (ЛСК) в СМА в гипероксической и гиперкапнической пробах. Комбинированная терапия бисопрололом и индапамидом по сравнению с периодом до лечения приводила к достоверному ($p < 0,05$) снижению ЛСК в СМА на 1 и 2-й мин гипероксической пробы на 18,1 и 8,3% соответственно. Терапия бисопрололом и его комбинацией с индапамидом оказывала значимый антигипертензивный эффект у пациентов с сочетанием АГ и РА. Только комбинированная терапия бисопрололом и индапамидом улучшала ЦВР в гипероксической пробе у данных пациентов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ревматоидный артрит, цереброваскулярная реактивность, бисопролол, индапамид.

The aim of the study was to investigate the effects of bisoprolol and its combination with indapamide on blood pressure and cerebrovascular reactivity (CVR) in patients with arterial hypertension (AH) and rheumatoid arthritis (RA). Twenty five patients with AH and RA (age of 56 [53; 67] years; blood pressure (BP) of 145.5 [137; 157]/86 [82; 96] mm Hg) received bisoprolol or its combination with indapamide in a 6-month open-controlled study in parallel groups. Ambulatory BP

monitoring and evaluation of CVR were performed twice: initially and at the end of the study. CVR was evaluated using transcranial Doppler ultrasound (TCD) of the middle cerebral arteries (MCA) in hyperoxia (HO) and hypercapnia (HC). Bisoprolol and its combination with indapamide decreased significant systolic and diastolic BP ($p < 0.05-0.01$). Bisoprolol therapy did not affect MCA blood flow velocity during HO and HC. Combination therapy (bisoprolol and indapamide) significantly decreased MCA blood flow velocity by 18.1 and 8.3% during hyperoxia at min 1 and 2, respectively ($p < 0.05$). Bisoprolol and its combination with indapamide had a significant antihypertensive effect in patients with AH and RA. Only combination therapy with bisoprolol and indapamide improved CVR in hyperoxia.

Key words: arterial hypertension, rheumatoid arthritis, cerebrovascular reactivity, bisoprolol, indapamide.

С точки зрения персонализированного подхода к лечению пациента коморбидная патология представляет собой наиболее сложную задачу в вопросах прогнозирования течения заболевания, выбора тактики лечения, а также его эффективности и безопасности [1]. РА как одно из наиболее распространенных иммуновоспалительных ревматических заболеваний характеризуется высоким риском кардиоваскулярных осложнений [2]. Инфаркт миокарда и инсульт, связанные с атеросклеротическим поражением сосудов и тромботическими осложнениями при ревматических заболеваниях, являются частыми причинами преждевременной смерти больных и развиваются, по данным разных авторов, у 64–76% больных РА [3–5]. ЦВР демонстрирует функциональное состояние системы мозгового кровообращения. Доказано, что снижение ЦВР значительно повышает риск развития мозгового инсульта [6, 7]. АГ – наиболее часто встречающееся коморбидное состояние при РА и один из основных модифицируемых факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Доказательная медицина располагает сегодня достаточным объемом данных, свидетельствующих об антигипертензивной эффективности бета-адреноблокаторов (БАБ) и диуретиков и их способности улучшать прогноз жизни больных АГ [9]. Селективные БАБ, к которым относится бисопролол, имеют высокую антигипертензивную эффективность и улучшают прогноз больных АГ по результатам многочисленных рандомизированных клинических исследований (BIMS, NEBIS, GENRES). Индапамид, имеющий самый лучший метаболический профиль среди диуретиков, доказал органопротективные свойства и благоприятное влияние на прогноз как в монотерапии, так и в комбинированной терапии больных АГ в исследованиях LIVE, HYVET, PROGRESS, ADVANCE.

Сложность лечения АГ при РА обусловлена возможным ослаблением эффективности антигипертензивной терапии вследствие наличия хронического воспаления, аутоиммунных и метаболических нарушений, гиподинамии, генетических факторов, приема противоревматических препаратов (нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП, глюкокортикоидов, лефлунамида, циклоспорина А и др.) [10, 11]. В связи с этим разработка эффективных схем антигипертензивной терапии при РА является актуальной задачей практической медицины.

Цель настоящего исследования: изучить антигипертензивную эффективность и влияние на ЦВР монотерапии бисопрололом и его комбинации с индапамидом у больных АГ в сочетании с РА.

Материал и методы

В рамках открытого, рандомизированного, контролируемого, сравнительного 6-месячного исследования в параллельных группах с периодом “вымывания” обследованы 25 больных эссенциальной АГ с достоверным диагнозом РА (рис. 1).

Диагноз АГ и стратификация риска больных установлены на основе рекомендаций российских экспертов ВНОК (2010), диагноз РА – в соответствии с диагностическими критериями Американской коллегии ревматологов и Европейской антиревматической лиги ACR/EULAR (2008, 2010). Возраст пациентов (Me [Q25, Q75]) составил 53,5 [53; 67] лет. Длительность АГ составила 7,0 [5; 13] лет, РА – 8,5 [4; 14] лет. Критериями исключения из исследования были наличие у пациента ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета, стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (стеноз $\geq 50\%$), отсутствие информированного согласия на проведение исследования.

Первый этап исследования включал проведение исходных контрольных обследований (K1) после 14-дневной отмены предыдущей антигипертензивной терапии (рис. 1). После этого всем пациентам была назначена монотерапия бисопрололом (Нипертен, KRKA, 2,5–5–7,5–10 мг/сутки) с индивидуальным подбором дозы в течение 4 недель. Через 1 мес. терапии бисопрололом по результатам офисного измерения и суточного мониторинга АД пациенты были разделены на 2 группы: пациенты с хорошим эффектом монотерапии бисопрололом (1-я группа) и пациенты с недостаточным антигипертензивным эффектом (2-я группа), которым в последующем была назначена комбинированная антигипертензивная терапия бисопрололом с индапамидом (Ин-

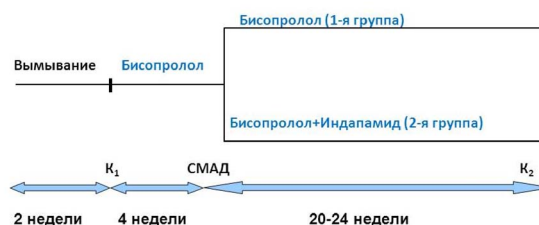


Рис. 1. Схема открытого, рандомизированного, контролируемого, сравнительного 6-месячного исследования в параллельных группах

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов (Me [Q25; Q75])

Показатели	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=10)
Возраст, годы	55,5 [53; 66]	53,0 [46; 67]
Продолжительность АГ, годы	8,0 [4; 11]	5,5 [5; 12]
АГ 1-й степени, n(%)	8 (80%)	6 (60%)
АГ 2-й степени, n(%)	2 (20%)	3 (30%)
АГ 3-й степени, n(%)	0	1 (10%)
Дислипидемия, n (%)	8 (80%)	8 (80%)
Общий холестерин, ммоль/л	5,26 [4,9; 5,68]	5,16 [4,84; 5,4]
Атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 40%, n (%)	6 (60%)	7 (70%)
Ожирение I–II степени, n(%)	5 (50%)	3 (30%)
Нарушение толерантности к глюкозе, n(%)	4 (40%)	2 (20%)
Продолжительность РА, годы	8,0 [4; 11]	10 [4; 14]
Серопозитивность по РФ, n(%)	10 (100%)	9 (90%)
Серопозитивность по АЦЦП, n(%)	10 (100%)	9 (90%)
Активность РА (DAS28), усл. ед.	3,4 [1,89; 4,18]	2,7 [1,9; 3,4]
Средняя активность РА, n(%)	5 (50%)	4 (40%)
Низкая активность РА, n(%)	2 (20%)	3 (30%)
Ремиссия РА, n(%)	3 (30%)	3 (30%)
Рентгенологическая стадия I–II, n(%)	2 (20%)	4 (40%)
Рентгенологическая стадия III–IV, n(%)	8 (80%)	6 (60%)
Метотрексат, доза (мг/неделю)	15,0 [12,5; 15,0]	12,5 [10,0; 15,0]
Количество больных, получавших преднизолон дозе 5 мг/сутки, n (%)	2 (20%)	0
Количество больных, получавших НПВП, n (%)	3 (30%)	5 (50%)

Примечание: РФ – ревматоидный фактор, АЦЦП – антитела к циклическому цитруллинированному пептиду, DAS28 – индекс активности РА.

дап, PRO.MED.CS Praha a.s., 2,5 мг). Через 6 мес. монотерапии или комбинированной антигипертензивной терапии было проведено второе контрольное обследование (K2).

Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ и РА, степени активности и рентгенологической стадии РА (табл. 1).

У большинства пациентов выявлена АГ 1–2-й степени. Установлена высокая частота встречаемости традиционных сердечно-сосудистых факторов риска: дислипидемия, атеросклероз сонных артерий со стенозом менее 40%, ожирение I–II степени. Большинство пациентов имели серопозитивность по РФ и АЦЦП, низкую, среднюю степень активности РА или ремиссию и III–IV рентгенологическую стадию РА. В качестве базисной терапии РА пациенты принимали метотрексат, в качестве симптоматической – селективные ингибиторы ЦОГ-2. Пять пациентов (1 пациент 1-й группы и 4 пациента 2-й группы) не завершили исследования из-за развития побочного действия терапии и летального инфаркта миокарда. Полностью завершили протокол исследования 10 пациентов 1-й группы и 10 пациентов 2-й группы. Средняя доза бисопролола в группе монотерапии составила 7,5 мг [5; 10], в группе комбинированной терапии – 5,0 мг [5; 7,5].

Всем пациентам проводили СМАД с помощью прибора АВРМ-04 (Meditech, Венгрия). Измерения проводили в течение 24 ч с интервалами 15 мин во время бодрствования, 30 мин – в период покоя. После оценки эффективности исследования (не менее 80% эффективных измерений) оценивали среднесуточные, среднедневные и средненочные величины систолического (САД) и диастолического АД (ДАД), индексы времени (ИБГ) и площадь

ди (ИПГ) гипертонии, вариабельность и суточный индекс АД.

Всем больным проводили дуплексное сканирование экстракраниальных брахиоцефальных артерий и транскраниальную доплерографию СМА. ЦВР оценивали с помощью гипероксической (ингаляция кислорода, фаза вазоконстрикции) и гиперкапнической (ингаляция 4%-й смеси углекислого газа с воздухом, фаза вазодилатации) нагрузочных проб. Линейные скорости кровотока (ЛСК) в СМА измеряли в покое, в течение 2 мин ингаляции кислорода и 3 мин восстановительного периода. Затем по этой же схеме проводили гиперкапническую пробу с вдыханием 4%-й смеси углекислого газа с воздухом. Использовали оригинальное ингаляционное устройство, обеспечивающее герметичность дыхательного контура, низкое сопротивление дыхательной системы, минимальный объем “мертвого” пространства, точное дозирование и стабильную концентрацию подаваемой газовой смеси [12]. Оценивали изменения пиковой систолической скорости (Vps), конечной диастолической скорости (Ved), усредненной по времени максимальной скорости кровотока в СМА (TAMX).

Обработку полученных данных проводили в соответствии с правилами вариационной статистики, используя программы STATISTICA 6.0. Результаты представлены как медиана и 25–75% квартили (Me [Q25; Q75]). С целью проверки однородности изучаемых показателей проводили анализ распределения полученных величин по отношению к нормальному ожидаемому распределению с использованием критерия Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий изучаемых показателей определяли с помощью непараметрических критериев Манна–

Уитни и Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходно у пациентов 2-й группы закономерно наблюдали более высокие среднесуточные и среднедневные значения систолического АД ($p < 0,01$) по сравнению с 1-й группой (табл. 2).

По остальным показателям СМАД и уровню офисного АД группы были сопоставимы. Обращает на себя внимание высокая частота недостаточного ночного снижения АД у пациентов с сочетанием АГ и РА (рис. 2), что согласуется с данными, полученными другими авторами [11].

По результатам СМАД в 1 и 2-й группах через 6 мес. терапии выявлено достоверное снижение САД и ДАД ($p < 0,01$) за все реферируемые периоды, а также ИВГ и

Таблица 2

Результаты офисного измерения и суточного мониторирования АД у больных АГ в сочетании с РА на фоне монотерапии бисопрололом и его комбинации с индапамидом (Ме [Q25; Q75])

Показатели		Бисопролол		Бисопролол+Индапамид	
1		2	3	4	5
		Исход	6 мес.	Исход	6 мес.
Офисное САД, мм рт. ст.		158,0 [154; 162]	123,0 [122; 140]*	160,5 [148; 170]	127,0 [114; 137]*
Офисное ДАД, мм рт. ст.		80,0 [78; 86]	70,0 [69; 76]*	86,0 [68; 92]	82,0 [74; 86]#
САД, мм рт. ст.	сутки	138,5 [134; 145]	127,5 [122; 131]*	150,0 [144; 159]#	133,0 [125; 137]*
	день	140,0 [152; 137]	128,5 [124; 132]*	152,0 [148; 162]#	134,0 [126; 140]*
	ночь	134,0 [128; 139]	121,0 [110; 130]*	137,0 [128; 153]	124,0 [121; 134]*
ДАД, мм рт. ст.	сутки	82,5 [83; 91]	71,0 [62; 81]*	87,5 [83; 98]	77,0 [75; 78]*
	день	87,5 [76; 93]	75,0 [64; 83]*	93,5 [90; 100]	80,5 [78; 84]*
	ночь	75,0 [69; 82]	64,0 [56; 76]*	76,0 [72; 90]	68,0 [65; 71]*
Среднее АД, мм рт. ст.	сутки	102,0 [98; 105]	89 [85; 98]*	109,5 [103; 119]	95,5 [92; 98]*
	день	104,5 [102; 112]	93,5 [87; 98]*	114,5 [112; 117]#	99,5 [94; 102]*
	ночь	95,5 [88; 100]	84,5 [74; 94]*	97,5 [89; 111]	87,0 [84; 92]*
Пульсовое АД, мм рт. ст.	сутки	55,5 [50; 60]	53,0 [49; 55]	60,5 [54; 63]	55,5 [50; 57]*
	день	56,0 [50; 59]	52,5 [48; 56]	61,0 [55; 69]	53,0 [49; 56]*
	ночь	55,5 [53; 60]	53,5 [49; 55]	59,5 [54; 63]	57,0 [53; 58]
Максимальное САД, мм рт. ст.		174,5 [163; 191]	164,0 [158; 184]	194,5 [172; 206]	172,5 [166; 179]
Максимальное ДАД, мм рт. ст.		119,5 [106; 125]	97,5 [93; 116]	116,5 [102; 125]	111,0 [104; 115]
Минимальное САД, мм рт. ст.		105,5 [102; 111]	97,5 [91; 99]*	108,0 [104; 116]	103,0 [94; 106]*
Минимальное ДАД, мм рт. ст.		56,0 [54; 58]	50,5 [44; 54]*	58,0 [55; 66]	53,0 [46; 57]*
ВАР САД, %	сутки	15,0 [12; 16,5]	16,0 [12; 17]	19,5 [14; 21,5]	13,5 [12; 15]*
	день	16,0 [13; 16]	14,0 [11; 16]	16,0 [13; 19,5]	13,0 [12; 14]
	ночь	13,0 [11,5; 17]	11,0 [9; 15]	15,5 [12,5; 18]	12,0 [11; 16]
ВАР ДАД, %	сутки	12,0 [11; 13]	11,0 [9; 13]	13,0 [11; 15]	11,0 [10; 12]
	день	11,5 [10; 13]	9,5 [8; 13]	11,0 [9; 12,5]	9,5 [9; 10]
	ночь	11,0 [8,5; 12]	7,5 [7; 11]	11,5 [11; 14]	9,5 [7; 12]
ИВГ, %	САД	59,0 [51; 68]	26,0 [14; 44]*	81,5 [68; 95]	49,5 [35; 57]*, #
	ДАД	36,5 [28; 55]	10,5 [2; 21]*	53,0 [45; 86]	30,5 [14; 46]*
ИПГ, мм рт. ст. *ч	САД	229,5 [202; 406]	79,0 [37; 181]*	438,5 [364; 646]	156,0 [83; 237]*
	ДАД	83,5 [57; 176]	13,0 [2; 48]*	166,0 [65; 287]	66,0 [21; 104]*
ЧСС, уд./мин	сутки	77,5 [68; 82]	65 [64; 69]*	76,0 [68; 82]	67,0 [60; 71]*
	день	81,0 [74; 87]	67,5 [65; 69]*	81,0 [69; 84]	69,0 [65; 73]*
	ночь	67,0 [58; 72]	62,0 [57; 66]*	66,0 [63; 73]	60,5 [58; 67]*
ДП, усл. ед.	сутки	10483,0 [9859; 11282]	8139,0 [7344; 8958]*	11283,0 [10044; 12792]	8788,0 [8080; 9344]*
	день	11433,0 [10812; 13257]	8611,0 [7813; 9261]*	12245,0 [10961; 13405]	9345,5 [8652; 10207]*
	ночь	8751,0 [8923; 9119]	7348,0 [6994; 7988]*	8954,0 [8544; 11104]	7847,5 [6826; 8394]*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверные различия по сравнению с исходными показателями, # – $p < 0,01$ достоверные различия между 1 и 2-й группами. ВАР – вариабельность АД, ЧСС – частота сердечных сокращений, ДП – двойное произведение. Через 6 мес. терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом установлено достоверное сопоставимое в обеих группах снижение уровня офисного АД. Целевой уровень АД через 6 мес. терапии был достигнут у 9 из 10 больных, завершивших лечение бисопрололом, и у 8 из 10 больных в группе комбинированного лечения.

ИПГ (табл. 2). Комбинированная терапия бисопрололом с индапамидом приводила к более значимому снижению среднесуточного САД по сравнению с монотерапией бисопрололом на 21,5 [12; 28] мм рт. ст. против 15 [6; 17] мм рт. ст. ($p < 0,05$) соответственно. Достоверного влияния на суточный индекс АД монотерапия бисопрололом и комбинация его с индапамидом не оказывали (рис. 2).

В настоящий момент в литературе отсутствуют данные об антигипертензивной эффективности БАБ и индапамида у пациентов с АГ, ассоциированной с РА. Нами впервые получены данные о хорошем антигипертензивном эффекте бисопролола у пациентов с АГ 1–2-й степени и комбинации бисопролола с индапамидом у пациентов с АГ 1–3-й степени, что согласуется с результатами лечения у пациентов с АГ без РА [9].

По результатам гипероксической пробы до и через 6 мес. терапии бисопрололом не установлено достоверных изменений линейных скоростей кровотока в СМА (рис. 3). Через 6 мес. терапии бисопрололом и индапамидом наблюдали положительную динамику в виде значимого ($p < 0,05$) снижения ТАМХ на 1 и 2-й мин ингаляции кислорода на 18,1 и 8,3% соответственно.

По результатам гиперкапнической пробы до и через 6 мес. терапии бисопрололом не выявлено достоверных изменений линейных скоростей кровотока в СМА (рис. 4). Через 6 мес. монотерапии бисопрололом регистрировали отчетливую тенденцию к улучшению ЦВР в виде более выраженного прироста линейных скоростей кровотока на 1-й мин ингаляции 4%-й смеси углекислого газа с воздухом: 29,4 против 19,3% ($p = 0,074$). По-видимому, различия показателей не достигли статистической значимости вследствие небольшого числа наблюдений. Комбинация бисопролола и индапамида не оказывала влияния на ЦВР в условиях гиперкапнии.

В ранее проведенных исследованиях мы установили высокую частоту нарушения ЦВР на метаболические агенты у пациентов с РА как с наличием АГ, так и без нее [13]. По данным литературы, возможно улучшение сосудистой реактивности головного мозга у пациентов с АГ на фоне терапии блокатором рецепторов к ангиотензину II [14]. Работ, посвященных влиянию антиги-

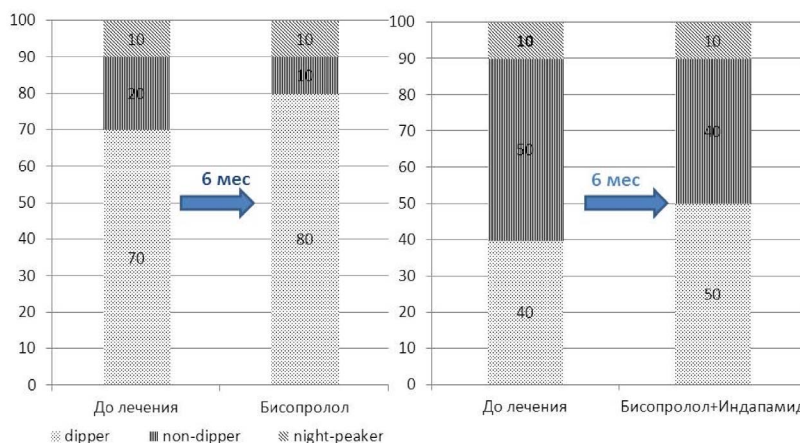


Рис. 2. Динамика суточного индекса АД до и через 6 мес. в терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом у больных АГ в сочетании с РА

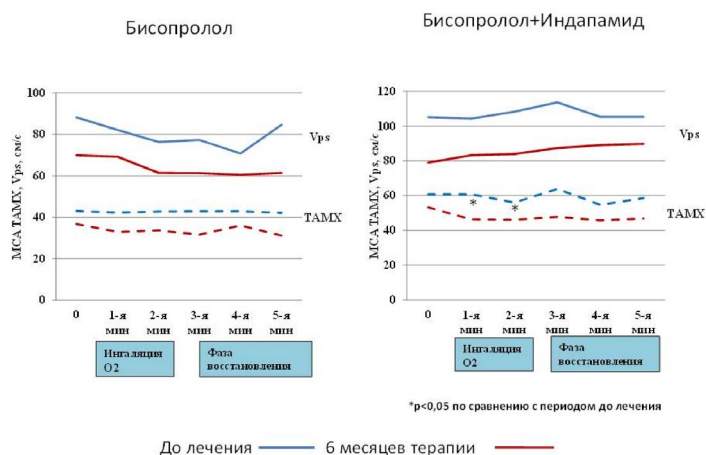


Рис. 3. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гипероксической пробы до и через 6 мес. терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом

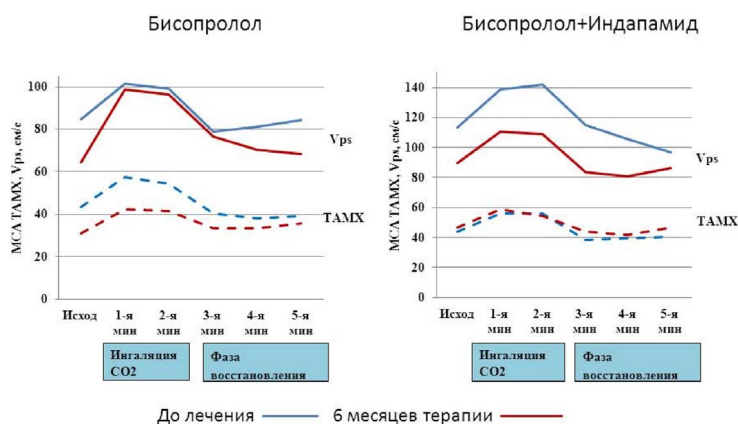


Рис. 4. Динамика линейных скоростей кровотока в СМА при проведении гиперкапнической пробы до и через 6 мес. терапии бисопрололом и его комбинацией с индапамидом

пертензивных препаратов на ЦВР у пациентов с сочетанием АГ и РА, нет. По нашим данным, у пациентов с данной патологией только комбинированная 6-месячная терапия бисопрололом с индапамидом приводила к улучшению ЦВР в гипероксической пробе. Монотерапия бисопрололом не оказывала достоверного влияния на ауторегуляцию мозгового кровотока в условиях гипероксии и гиперкапнии.

Развитие побочного действия терапии наблюдали у 9% (1/11) больных 1-й группы и 21% (3/14) больных 2-й группы. В 1-й группе зарегистрирован случай развития проаритмического действия бисопролола в виде появления частой наджелудочковой экстрасистолии, что потребовало отмены препарата. При лечении комбинацией бисопролола с индапамидом отмечено развитие атрио-вентрикулярной (АВ) блокады I степени, аллергического дерматита, выраженной головной боли с головокружением, что потребовало отмены терапии. У 1 пациента через 1 мес. комбинированной терапии развился летальный инфаркт миокарда.

Таким образом, 6-месячная терапия бисопрололом и его комбинацией с индапамидом оказывает значимый антигипертензивный эффект у пациентов с сочетанием АГ и РА. Только комбинированная терапия бисопрололом и индапамидом улучшает ЦВР в гипероксическом тесте у данных пациентов. Монотерапия бисопрололом не оказывает значимого влияния на ЦВР у больных АГ в сочетании с РА.

Литература

1. Campbell-Scherer D. Multimorbidity challenge of evidence-based medicine // Evid. Based Med. – 2010. – Vol. 15. – P. 165–166.
2. Meune C., Touze E., Trinquart L. et al. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies // Rheumatology. – 2010. – Vol. 48, No. 10 – P. 1309–1313.
3. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. High incidence of cardiovascular events in rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors // Arthr. Rheum. – 2001. – Vol. 44. – P. 2737–2745.
4. Попкова Т.В., Новикова Д.С., Насонов Е.Л. Атеросклероз при ревматических заболеваниях // Ревматология: клинические рекомендации. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 678–702.
5. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // Arthr. Rheum. – 2005. – Vol. 52. – P. 722–732.
6. Cullinane M., Markus H. Severely impaired cerebrovascular reactivity predicts stroke risk in carotid stenosis and occlusion: a prospective study // Cerebrovasc. Dis. – 2000. – Vol. 10, Suppl. 2. – P. 7.

7. Gur A.Y., Bova I., Bornstein N.M. Is impaired cerebral vasomotor reactivity a predictive factor of stroke in asymptomatic patients? // Stroke. – 1996. – Vol. 27, No. 12. – P. 2188–2190.
8. Аршин Е.В. Эпидемиология артериальной гипертензии у больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматол. – 2005. – № 5. – С. 23–26.
9. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. – 2009. – Vol. 338 – P. b1665.
10. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите // Науч.-практ. ревматол. – 2011. – № 50(3). – С. 52–68.
11. Panoulas V.F., Metsios G.S., Pace A.V. et al. Hypertension in rheumatoid arthritis // Rheumatology. – 2008. – Vol. 47. – P. 1286–1298.
12. Рипп Т.М., Рипп Е.Г., Мордовин В.Ф. Оценка цереброваскулярного резерва // Общая реаниматология. – 2010. – № 6. – С. 39–44.
13. Реброва Н.В., Анисимова Е.А., Саркисова О.Л. и др. Реактивность сосудов головного мозга у больных ревматоидным артритом в сочетании с гипертензией и без нее // Тер. архив. – 2015. – № 87(4). – С. 24–30.
14. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Карпов Р.С. Нарушение процессов цереброваскулярной регуляции и когнитивной функции у пациентов с артериальной гипертензией, возможности коррекции антагонистом рецепторов к ангиотензину II // Артериал. гипертен. – 2010. – № 16(5). – С. 504–510.

Поступила 19.02.2016

Сведения об авторах

Богомолова Ирина Ивановна, ординатор отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

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

E-mail: doc_bii@mail.ru.

Реброва Наталья Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, научный сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

Адреса: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а; 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

E-mail: rebrova2009@mail.ru.

Анисимова Елена Алексеевна, аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

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

Саркисова Ольга Леонидовна, аспирант кафедры факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

ГИПОТЕНЗИВНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ИЗМЕНЕНИЕ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская, А.Е. Баев, Т.Р. Рябова, Г.В. Семке, И.В. Зюбанова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: manankovalera@mail.ru

HYPOTENSIVE EFFECT OF RENAL DENERVATION AND ITS IMPACT ON LEFT VENTRICULAR HYPERTROPHY SEVERITY

V.A. Lichikaki, V.F. Mordovin, S.E. Pekarsky, T.M. Ripp, A.Yu. Falkovskaya, A.E. Baev, T.R. Ryabova, G.V. Semke, I.V. Zyubanova

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

Цель работы: оценить отдаленную гипотензивную и кардиопротективную эффективность ренальной денервации, проведенную больным артериальной гипертензией (АГ), резистентной к медикаментозной терапии. В исследование не включались пациенты с симптоматическим характером гипертензии, наличием множественных почечных артерий при условии, что диаметр одной или более артерий составлял менее 3 мм, а также пациенты с выраженными нарушениями функции почек 4–5-й стадии. Согласно этим критериям, были отобраны 73 человека, которым была проведена ренальная денервация. При сопоставлении исходных данных с показателями, полученными спустя 12 мес., обнаружен выраженный стойкий антигипертензивный эффект с динамикой снижения уровня офисных цифр артериального давления (АД) на $-29,1/-14,8$ мм рт. ст.; по данным суточного мониторирования – на $-12,9/-7,8$ мм рт. ст. Выявлено снижение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у лиц с исходно более выраженной его гипертрофией.

Ключевые слова: артериальное давление, резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, гипертрофия левого желудочка.

The aim of the study was to evaluate long-term antihypertensive and cardioprotective efficacy of renal denervation in patients with drug-resistant arterial hypertension. The study excluded patients with symptomatic hypertension, multiple renal arteries when the diameter of one or more arteries was less than 3 mm, and patients with severe kidney disease stage 4–5. According to these criteria, 73 people were selected for renal denervation procedure. Comparison of the initial data with the values obtained after 12 months demonstrated the presence of a significant continuous antihypertensive effect with blood pressure decrease by $-29.1/-14.8$ mm Hg in the office blood pressure levels and by $-12.9/-7.8$ mm Hg according to 24-h monitoring. The study showed a decrease in the myocardial mass of the left ventricle in individuals who initially had more pronounced left ventricular hypertrophy.

Key words: blood pressure, resistant hypertension, renal denervation, left ventricular hypertrophy.

Введение

В последнее время развитие высоких технологий в медицине, основанных на современных достижениях науки и техники, позволяет эффективно внедрять в практическое здравоохранение новые способы лечения различных патологий. Традиционные же методы воздействия, зачастую требующие сложных хирургических вмешательств и длительного восстановительного периода, используются все реже. Вместе с тем появляются альтернативные, неинвазивные и малотравматичные технологии, применение которых позволяет не только упростить технику и сократить время оперативного воздействия, но и эффективно влиять на тяжелые формы заболеваний, не поддающихся медикаментозным способам коррекции.

Наиболее актуальной в течение нескольких лет остается проблема резистентной АГ, встречающейся в 8,9–12,8% случаев и диагностируемой при невозможности

достижения целевых уровней АД на фоне постоянного приема 3 и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик [1]. Учитывая высокий риск развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ, устойчивой к медикаментозной терапии, особое значение придается разработке новых эффективных методов снижения уровня давления у таких пациентов [2]. По некоторым данным, увеличение уровня АД на каждые 20 мм рт. ст. от порогового значения способствует двукратному росту смертности вследствие возникших кардиоваскулярных катастроф [3]. АГ обеспечивает повышение гемодинамической нагрузки на сердце, вследствие чего формируется гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), являющаяся еще большим предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений, чем уровень АД [4–6]. Таким образом, для больных резистентной АГ в настоящее время наиболее актуальной является разработка метода ле-

чения данной формы заболевания. С этой целью в последнее время достаточно активно применяется транскатетерная малоинвазивная абляция почечных артерий, основанная на использовании радиочастотной энергии малой частоты с целью денервации почечных нервов. Первые клинические исследования, демонстрирующие выраженный антигипертензивный эффект ренальной денервации, проводились в 2009–2010 гг. в зарубежных странах (Symplicity HTN-1 и Symplicity HTN-2). В каждом случае на любом этапе обследования пациентов снижение уровня АД после применения абляции почечных артерий превышало 10 мм рт. ст. Однако оценка динамики изменения степени выраженности гипертрофированного миокарда у таких больных недостаточно изучена. Имеются сведения о снижении массы миокарда у части больных ($n=35$) через 24 недели после абляции, определяющими и зависимыми параметрами которой явилась толщина стенок ЛЖ (межжелудочковой перегородки $>15,6$ мм, задней стенки ЛЖ $>13,9$ мм) [7].

Цель исследования: изучить отдаленную кардиопротективную эффективность ренальной денервации у больных артериальной гипертензией, резистентной к медикаментозной терапии, через 12 мес. после абляции.

Материал и методы

В исследование включено 73 пациента, из них 34 (47%) женщины и 39 (53%) мужчин в возрасте от 35 до 75 лет, средний возраст – $54,6 \pm 25,3$ лет. У всех участников исследования диагностирована АГ, резистентная к медикаментозной терапии, в связи с сохранением высоких цифр АД и отсутствием достижения целевых уровней АД на фоне постоянного приема трех и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик. Средний стаж гипертонической болезни для всех участников исследования составил $17,1 \pm 10,3$ года. Среднее количество постоянно принимаемых антигипертензивных препаратов – $4,07 \pm 1,07$. В исследование не включались пациенты с симптоматическим характером АГ, наличием множественных почечных артерий при условии, что диаметр одной или более артерий был менее 3 мм, нарушениями функции почек 4–5-й стадии, выраженным атеросклерозом/кальцификацией почечной артерии на протяжении большей части общего ствола почечной артерии, анафилактическими реакциями на рентгенконтрастные препараты в анамнезе, а также пациенты с высоким риском возникновения осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний.

Всем пациентам проводилась транскатетерная двусторонняя ренальная денервация, среднее количество наносимых радиочастотных воздействий на каждую сторону – 6 ± 2 . Каких-либо нежелательных побочных эффектов, связанных непосредственно с проводимым вмешательством, ни у одного пациента, подвергнувшегося абляции, зафиксировано не было. Выявлен один случай развития аллергической реакции на вводимый рентгенконтрастный препарат, купируемый внутривенным введением преднизолона. Выявлено 3 случая образования ложной аневризмы бедренной артерии в месте ее пункции, вследствие чего выполнялось компрессионное лечение дефекта системой бедренного сжатия “FemoStop” (Radi Medical

Systems, Швеция). У одной пациентки произошла диссекция участка стенки почечной артерии, возникшая до нанесения радиочастотных воздействий.

Перед вмешательством всем участникам исследования было выполнено полное клинико-инструментальное обследование с целью исключения возможных противопоказаний к катетерной абляции почек. Измерение АД осуществлялось на основе стандартизированного офисного метода измерения давления (в покое после 5-минутного отдыха в положении сидя проводилось трехкратное измерение давления с интервалом в 2 мин, после чего оценивалось среднее значение полученных измерений) и при помощи суточного мониторирования АД (СМАД) системой полностью автоматического измерения давления ABPM-04 (Meditech, Венгрия). Оценивались показатели систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления. ЭхоКГ проводилась на аппарате ультразвуковой системы EnVisor C HD фирмы Philips (США). ММЛЖ рассчитывалась по формуле, предложенной Devereux и Reichek в 1977 г. [8]:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04 \cdot [(МЖП + ЗС + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6,$$

где ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; МЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; КДР – конечный диастолический размер.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10,0. Осуществлялось определение средней (M) и ошибки средней (m). Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для проверки соответствия выборок нормальности распределения использовались критерии Колмогорова–Смирнова, Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Для проверки равенства средних значений в двух выборках среди параметрических переменных применялся t -критерий Стьюдента. При получении ненормального распределения использовались непараметрические критерии, сравнение данных в этих выборках осуществлялось при помощи U -критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Измерение офисного АД, оценка параметров СМАД, эхокардиография проводились исходно и через 12 мес. после денервации. Уровень офисного САД, измеренного до применения ренальной денервации, в целом по группе составил $174,2 \pm 22,3$ мм рт. ст., ДАД – $100,1 \pm 16,1$ мм рт. ст. Средние цифры АД по данным его мониторирования также были повышены и составили $159/92$ мм рт. ст. Данные, полученные через 1 год после вмешательства, свидетельствуют о выраженном антигипертензивном эффекте проведенной абляции со снижением офисных показателей АД на $-29,1/-14,8$ мм рт. ст., показателей СМАД – на $-12,9/-7,8$ мм рт. ст. (рис. 1).

При оценке ММЛЖ, полученной эхокардиографически, достоверных различий в сравнении исходных данных с рассчитанными спустя 12 мес. после денервации не выявлено (исходно ММЛЖ $277,19 \pm 88,9$ г, через 12 мес.

– $260,05 \pm 67,1$ г; $p=0,19$). Однако полученная динамика уровней АД служит основанием для более детального анализа данного показателя.

Таким образом, все пациенты были разделены на две группы в зависимости от исходного уровня ММЛЖ. В 1-ю группу ($n=48$) вошли больные с исходно выраженной ГЛЖ (ММЛЖ >230 г), 2-ю составили 25 человек с незначительным утолщением стенок миокарда (ММЛЖ <230 г). При анализе результатов эхокардиографии в динамике, представленных в таблице, обнаружено достоверное снижение степени выраженности гипертрофии миокарда после ренальной денервации у лиц с исходно более высокой ММЛЖ. Во 2-й группе такого значимого уменьшения этого показателя не отмечалось. Снижение АД как по данным офисных измерений, так и СМАД зафиксировано в обеих группах.

Выводы

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что ренальная денервация, выполненная больным АГ, резистентной к медикаментозной терапии, способствует стойкому и выраженному антигипертензивному эффекту, сохраняющемуся в течение 12 мес. после вмешательства. Такое длительное снижение уровня АД приводит к регрессии гипертрофированного миокарда у пациентов с исходно выраженным утолщением стенок ЛЖ, чем обуславливает кардиопротективный эффект абляции почечных артерий, снижая риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности.

Литература

1. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. Guidelines 2013 ESH/ESC for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31, No. 7. – P. 1281–1357.
2. Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Семке Г.В. и др. Использование современных медицинских технологий для диагностики и лечения больных артериальной гипертензией // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 29–35.
3. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months / Symplicity HTN-1 Investigators // Hypertension. – 2011. – Vol. 57, No. 5. – P. 911–917.
4. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Самоходская Л.М. и др. Ассоциация клинических и генетических факторов с гипертрофией левого желудочка при артериальной гипертензии // РФК. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 294–304.
5. Levy D., Salomon M., D'Agostino R.B. et al. Prognostic

Таблица

Динамика основных показателей АД и ММЛЖ у больных разных групп

	Показатели	Исход	12 мес.	p
1-я группа (n=48)	Оф САД, мм рт. ст.	173,2±22,4	144,6±19,4	<0,001
	Оф ДАД, мм рт. ст.	98,8±16,9	83,9±12,1	<0,001
	24-САД, мм рт. ст.	159,3±16,3	148,9±15,9	0,002
	24-ДАД, мм рт. ст.	90,6±14,9	83,9±12,1	0,018
	ММЛЖ, г	316,8±84,6	282,8±67,9	0,032
2-я группа (n=25)	Оф САД, мм рт. ст.	176,1±22,6	145,4±17,5	<0,001
	Оф ДАД, мм рт. ст.	102,5±14,3	88,1±14,0	<0,001
	24-САД, мм рт. ст.	159,4±14,5	141,6±15,2	<0,001
	24-ДАД, мм рт. ст.	93,4±13,8	83,4±13,7	0,013
	ММЛЖ, г	201,0±22,8	216,3±38,1	0,090

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; 24-САД – среднесуточное систолическое артериальное давление; 24-ДАД – среднесуточное диастолическое артериальное давление; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка.

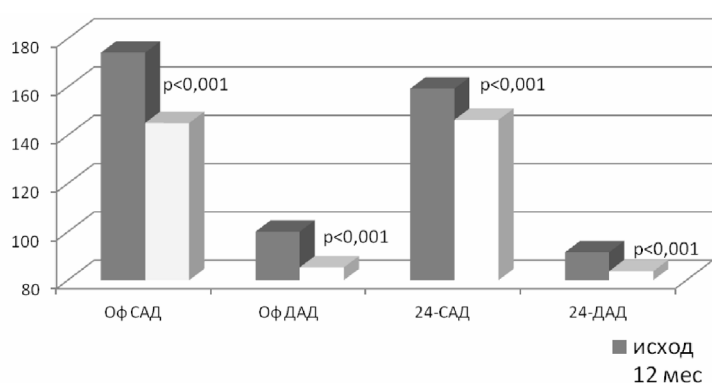


Рис. 1. Динамика показателей САД и ДАД по данным офисных измерений и СМАД у исследуемых больных при 12-месячном наблюдении

implications of baseline electrocardiographic features and their serial changes in subjects with left ventricular hypertrophy // Circulation. – 1994. – Vol. 90(4). – P. 1786–1793.

6. Конради А.О. Лечение артериальной гипертензии в особых группах больных. Гипертрофия левого желудочка // Артериал. гипертен. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 105–110.
7. Рипп Т.М., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е. Кардиопротективные возможности денервации почек при лечении резистентной гипертензии, поиск предикторов эффективности // Артериал. гипертен. – 2014. – Т. 20, № 6. – С. 559–567.
8. Копылов Ф.Ю., Иванов Г.Г. и др. Гипертрофия левого желудочка: патогенез, диагностика и прогноз // Вестн. РУДН, серия "Медицина". – 2002. – № 4. – С. 106–124.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

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

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

E-mail: manankovalera@mail.ru.

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

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

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

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

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

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

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

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

Баев Андрей Евгеньевич, врач-рентгенолог, заведующий

отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии.

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

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии.

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

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

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

Зюбанова Ирина Владимировна, аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

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

УДК 616.12-008.331.1-047.36:616.136.7:612.467.3

ДИНАМИКА БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СОСУДИСТОГО ФИБРОЗА ПОД ВЛИЯНИЕМ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

И.В. Зюбанова, В.Ф. Мордовин, А.Ю. Фальковская, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, В.А. Личикаки, А.М. Гусакова, А.Е. Баев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Zyubanovaiv@mail.ru

THE EFFECTS OF RENAL DENERVATION ON DYNAMICS OF BIOCHEMICAL INDICATORS OF VASCULAR FIBROSIS IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

I.V. Zyubanova, V.F. Mordovin, A.Y. Falkovskaya, S.E. Pekarsky, T.M. Ripp, V.A. Lichikaki, A.M. Gusakova, A.E. Baev

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

В последние годы все большее внимание уделяется процессам формирования сосудистого фиброза у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Особое значение придается изменению концентрации матриксных металлопротеиназ (ММП), которые являются ключевыми в механизмах формирования нарушений структуры соединительной ткани. На сегодняшний день результаты исследований, посвященных изучению уровней ММП-2 и 9 у больных гипертонической болезнью (ГБ) и их изменений под влиянием терапии, неоднозначны. Данные о влиянии симпатической ренальной денервации на концентрации ММП у пациентов с резистентной АГ отсутствуют. Цель исследования: определить содержание ММП-2 и 9 и тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (ТИМП) у пациентов с резистентной АГ до и через 6 мес. после транскатетерной симпатической денервации почечных артерий, сравнить эти показатели в случаях эффективности и неэффективности инвазивного лечения, изучить связи между концентрациями ферментов и динамикой артериального давления (АД), в том числе пульсового.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренальная денервация, матриксные металлопротеиназы, тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1.

In recent years, an increasing attention is paid to the development of vascular fibrosis in patients with arterial hypertension (AH). Particular importance is given to changes in the concentrations of matrix metalloproteinases (MMPs), which play a key role in the development of connective tissue disorders. As of today, research data on the levels of the MMP-2 and the MMP-9 in hypertensive patients and their changes due to treatments remain controversial. Data concerning the impact of renal sympathetic denervation on the changes in the MMPs concentrations in patients with resistant hypertension are unavailable. The objectives of the study were (1) to determine the contents of matrix metalloproteinases 2 and 9 and of

their tissue inhibitor TIMP-1 in patients with resistant hypertension before and 6 months after the transcatheter renal artery sympathetic denervation; (2) to compare these parameters in cases of effective and ineffective invasive treatment; and (3) to study the interaction between the enzymes concentrations and blood pressure levels, including pulse pressure levels.

Key words: hypertension, renal denervation, matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1.

Введение

В последнее время в отечественной и зарубежной литературе появляется все большее количество опубликованных исследований, посвященных изучению ММП. Активно исследуется роль этих ферментов в кардиологии, онкологии, акушерстве и гинекологии, пульмонологии, эндокринологии, гастроэнтерологии и др. [1–3, 18].

Опубликованы исследования, подтверждающие, что ММП-9 и ТИМП-1 являются независимыми предикторами сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смерти у пациентов с ишемической болезнью сердца [6, 13]. Существуют данные о том, что ММП-9 играет ведущую роль в ремоделировании левого желудочка после инфаркта миокарда [8, 10]. В большинстве исследований, проведенных на пациентах с гипертонической болезнью, документировано возрастание концентраций ММП-2 и 9 в сыворотке крови у этих больных [11, 20] и снижение их после лечения [17]. Однако имеются также единичные сообщения с противоположными результатами [24].

Семейство ММП включает более 20 энзимов. Они способны расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей [4]. Кроме того, эти ферменты влияют и на множество клеточных функций: принимают участие в миграции клеток, повреждении, пролиферации и апоптозе [5, 15, 21, 22].

ММП-9 – желатиназа В – воздействует на различные типы коллагенов, эластин, желатин, фибронектин, остеоонектин, плазминоген и др. [1, 4, 9], обнаруживается в интима и меди артерий [6].

Протеолитическая активность ММП контролируется с помощью ТИМП [15, 21]. ТИМП-1 подавляет активность про-ММП-9, предшественника металлопротеиназы-9 [21]. Показано, что концентрация ТИМП-1 у больных гипертонией выше, чем у людей с нормальным АД [11], а повышенный уровень ТИМП 1 коррелирует с ультразвуковыми показателями диастолической дисфункции левого желудочка (индекс Е/А, время изоволюмической релаксации) и рассматривается как маркер фиброза [14].

Резистивные свойства сосудистой стенки, играющие большую роль в патогенезе ГБ, определяются объемом их повреждений и жесткостью. Жесткость обуславливается местной концентрацией компонентов экстрацеллюлярного матрикса, таких как коллаген и эластин [12] и является основной причиной изолированной систолической АГ [25]. ММП-2 и 9 способны разрушать один из основных компонентов сосудистой стенки – эластин. В исследованиях была показана корреляция уровня ММП-9 со скоростью пульсовой волны как у пациентов с ГБ, так и в здоровой группе контроля. Таким образом, ММП-9 может быть вовлечена в процесс повышения сосудистой жесткости и развития изолированной систолической АГ [23]. Доказано повышение экспрессии ММП-9 после механического повреждения сосудистой стенки, которое,

вероятно, способствует ее компенсаторному ремоделированию [16]. Недавние исследования, проведенные на пациентах с ГБ, показали, что с высокой долей вероятности повышенный уровень циркулирующих ММП, в особенности ММП-9, повышает риск развития различных осложнений, связанных с АГ, включая повышение сосудистой жесткости [20]. Выдвинуты предположения о возможности использования ингибиторов этих ферментов в составе медикаментозной терапии АГ [11].

Длительное повышение АД ассоциировано со структурными и функциональными повреждениями артерий, которые, в свою очередь, способствуют поддержанию АГ и возникновению ее осложнений [11]. В последнее время все большее внимание уделяется повышению пульсового АД (ПАД) как фактора риска сердечно-сосудистых осложнений. ПАД отражает взаимодействие ударного объема сердца и эластических свойств артериального русла, возрастающая жесткость которого ведет к повышению ПАД вследствие уменьшения податливости стенок артерий [7]. Возрастание ПАД, как и изолированную систолическую АГ, можно рассматривать как показатель снижения эластичности сосудов [7, 19].

Цель исследования: определить содержание ММП-2 и 9 и ТИМП-1 у пациентов с резистентной АГ до и через 6 мес. после транскатетерной симпатической денервации почечных артерий, сравнить эти показатели в случаях эффективности и неэффективности инвазивного лечения, изучить связи между концентрациями ферментов и динамикой АД, в том числе ПАД.

Материал и методы

В исследование включено 40 пациентов: 12 мужчин и 28 женщин с ГБ II–III стадии, резистентной к медикаментозной терапии АГ. Средний возраст составил $55,3 \pm 8,5$ лет, индекс массы тела (ИМТ) – $34,4 \pm 5,32$. Сахарным диабетом (СД) 2-го типа страдали 45% ($n=18$) больных. Исходное среднесуточное систолическое АД (САД) составило $161,4 \pm 20,8$ мм рт. ст., среднесуточное диастолическое артериальное давление (ДАД) – $90,1 \pm 16,1$ мм рт. ст., среднесуточное ПАД – $75,8 \pm 12,8$ мм рт. ст. Среднее количество принимаемых гипотензивных препаратов до операции составило $4,2 \pm 1,0$, включая диуретики. Всем пациентам после подписания информированного согласия была проведена радиочастотная абляция (РЧА) почечных артерий эндокардиальным катетером либо системой Symplicity. Пациенты с симптоматической АГ, анафилактическими реакциями на рентгеноконтрастные препараты в анамнезе, тяжелой сопутствующей патологией в исследовании не включались.

В соответствии с динамикой АД через 6 мес. после вмешательства пациенты поделены на 2 группы: респондеры ($n=27$) и нереспондеры ($n=13$), сопоставимые по возрасту, полу, ИМТ, стажу ГБ и количеству принимаемых

Таблица

Показатели средних значений ММП-9, ММП-2 и ТИМП-1 и исходе и через 6 мес. в разных группах пациентов

Группы	Показатели, сроки	ММП-9, кразв, нг/мл	ММП-2, кразв, нг/мл	ТИМП-1, кразв, нг/мл
Все пациенты	Исход	305,40	295,55	653,28
	6 мес.	202,27	289,04	600,31
Респондеры	Исход	288,46	298,26	597,89
	6 мес.	248,57	248,57	593,30
Нереспондеры	Исход	340,59	289,93	768,31
	6 мес.	106,11	333,87	614,89

гипотензивных препаратов. Респондеры – это больные, у которых на сроке 6 мес. после ренальной денервации САД по данным суточного мониторинга снизилось на 10 и более мм рт. ст., у нереспондеров АД не изменилось либо повысилось через 6 мес. по сравнению с исходным.

Медиана и межквартильный размах исходных показателей САД, ДАД и ПАД у респондеров: 166 (153–167), 94 (94–83–99), 72 (64–82); у нереспондеров: 146 (140–156), 80 (77–89), 80 (77–86) мм рт. ст.

Статистическая обработка данных производилась программой STATISTICA 10,0 с помощью параметрических (для характеристики общей группы больных) и непараметрических методов вычисления. Для сравнения групп респондеров и нереспондеров использовался тест Манна–Уитни (Mann–Whitney U-Test), для оценки динамики показателей до и через 6 мес. после операции использовался тест знаков (Sign Test). Для корреляционного анализа использовался коэффициент корреляции Спирмена (Spearman rank R). Различия между показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Уровни ММП-9, ММП-2 и ТИМП-1 определяли наборами для их количественного определения методом иммуноферментного анализа производства фирмы Bender MedSystems (Австрия), согласно инструкциям.

Результаты

Исходно группы статистически значимо различались по уровню САД ($p=0,004$) и ДАД ($p=0,01$), что подтверждает обнаруженную уже ранее тенденцию корреляции исходного уровня АД со степенью его снижения после РЧА почечных артерий. Значимых различий по полу, возрасту, стажу ГБ не обнаружено. В группах респондеров и нереспондеров количество больных СД 2-го типа статистически значимо не отличалось.

Через 6 мес. после оперативного лечения средние уровни САД, ДАД и ПАД составили у респондеров: 139 (129–150), 81 (72–84), 61 (64–82); у нереспондеров: 158 (148–169), 82 (77–100), 74 (57–79) мм рт. ст. В 1-й группе больных динамика САД, ДАД и ПАД составила в среднем 22 (16–32), 13 (7–18) и 10 (7–16) мм рт. ст. соответственно. В группе нереспондеров дельта САД составила – 5 (–16–2), ДАД – 3 (–6–1), а ПАД – 11 (2–20) мм рт. ст. При сравнении 2 групп выявлены достоверные различия по уровню САД через 6 мес. ($p=0,003$).

Динамика АД статистически достоверна в 1-й группе по САД, ДАД и ПАД ($p < 0,001$). Во 2-й группе показатели

АД не изменились ($p > 0,05$), однако интересной оказалась тенденция к снижению ПАД у нереспондеров. Среднее количество принимаемых гипотензивных препаратов не изменилось. У больных, страдающих СД 2-го типа, ПАД через 6 мес. достоверно выше, чем у пациентов без нарушений углеводного обмена ($p=0,001$).

Уровни ММП-2 и 9, а также ТИМП-1 в группах респондеров и нереспондеров в исходе и на сроке 6 мес. после РЧА почечных артерий представлены в таблице.

Выявлено статистически значимое снижение уровня ММП-9 как в общей группе пациентов ($p < 0,001$), так и в каждой из групп в частности ($p=0,007$ – у респондеров, $p=0,02$ – у нереспондеров). У нереспондеров исходный уровень ТИМП-1 статистически значимо выше, чем у респондеров ($p=0,007$), и чем выше исходный уровень ТИМП-1, тем меньше снижалось ДАД через 6 мес. (умеренная отрицательная корреляционная связь с дельта ДАД, $r=-0,39$; $p < 0,05$). У пациентов с исходно более высоким уровнем ММП-9 ПАД на сроке 6 мес. было ниже – выявлена умеренная отрицательная корреляционная связь между этими показателями ($r=-0,39$; $p < 0,05$).

Других статистически значимых взаимосвязей между концентрацией ферментов и уровнями АД, а также стажем ГБ, наличием СД 2-го типа и уровнем гликемии как в исходе, так и на сроке 6 мес. не обнаружено.

Обсуждение

Обсуждается предположение, согласно которому развитие фиброза, проявляющееся повышением жесткости артерий, может быть одной из причин формирования резистентности АГ к проводимому лечению. По величине ПАД можно косвенно судить о степени жесткости артериального русла, возрастание которой может способствовать поддержанию и приводить к прогрессированию систолической АГ. При этом сопоставление динамики показателей сосудистой жесткости со степенью изменения уровней АД под влиянием эндоваскулярных методов лечения в данном исследовании пока не выявило каких-либо клинически значимых закономерностей. По результатам выполненной работы можно сделать следующие выводы:

- 1) Показатели сосудистой жесткости, оцененные по уровню ПАД, в группах респондеров и нереспондеров как до, так и после катетерного лечения статистически значимо не различались.
- 2) Степень снижения ММП-9 под влиянием ренальной

денервации одинаково выражена в обеих группах.

- 3) Содержание ТИМП-1 до вмешательства достоверно выше в группе нереспондеров. Выявлена отрицательная корреляционная связь между исходным уровнем ТИМП-1 и степенью снижения ДАД через 6 мес.

В связи с этим важно отметить, что обнаруженная при выполнении данной работы зависимость гипотензивного эффекта ренальной денервации от исходного содержания в крови ТИМП-1 и изменение концентрации ММП-9 под влиянием катетерных вмешательств на почечных артериях позволяют глубже понять механизм терапевтического эффекта эндоваскулярного лечения и имеют существенное значение для дифференцированного проведения этой процедуры в зависимости от характера метаболизма ферментов, непосредственно определяющих процессы фиброза. Более высокий уровень ТИМП-1 у нереспондеров описан впервые, эти результаты не имеют аналогов в отечественной и зарубежной литературе, и в настоящее время интерпретация их затруднена.

Литература

1. Аксененко М.Б. Матриксная металлопротеиназа-9 как потенциальная молекулярная мишень для терапии меланомы кожи // Сибирск. онкологический журн. – 2011. – Приложение № 1. – С. 8–9.
2. Мазовка К.Е., Ткачев А.В. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-9 и тканевого ингибитора матриксной металлопротеиназы-1 в слизистой оболочке кишечника у больных с воспалительными заболеваниями кишечника в зависимости от активности заболевания // Практ. медицина. – 2014. – Т. 1(77). – С. 53–56.
3. Павлюченко К.П., Олейник Т.В., Коробова А.В. Изменение уровня металлопротеиназы-9, ее тканевого ингибитора и цитокинов у больных сахарным диабетом 2-го типа: 1 год наблюдения // Таврический медико-биологический вестн. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 3(59). – С. 117–120.
4. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах (обзор) // Вестн. новых мед. технологий. – 2011. – Т. 18, № 2. – С. 86–89.
5. Соболева Г.М., Сухих Г.Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: общая характеристика и физиологическая роль // Акуш. и гин. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
6. Труфанов К.В., Ракита Д.Р., Вулех В.М. и др. Прогностическое значение матриксной металлопротеиназы-9 для развития ремоделирования левого желудочка в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 87–91.
7. Dart A.M. Pulse pressure – a review of mechanisms and clinical relevance // J. Am. Coll. Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – P. 975–984.
8. DeLeon-Pennell K.Y., Tian Y., Zhang B. et al. CD36 Is a Matrix Metalloproteinase-9 Substrate that Stimulates Neutrophil Apoptosis and Removal during Cardiac Remodeling // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2015. – P. 14–25.
9. Evrosimovska B., Velickovski B., Dimova C. et al. Matrix metalloproteinases (with accent to collagenases) // J. Cell Anim. Biol. – 2011. – Vol. 5(7). – P. 113–120.
10. Fana X.Z., Zhu H.J., Wu X. et al. Effects of doxycycline on cx43 distribution and cardiac arrhythmia susceptibility of rats after myocardial infarction // Iran J. Pharm. Res. – 2014. – Vol. 13(2). – P. 613–621.
11. Fontana V., Silva P.S., Gerlach R.F., Tanus-Santos J.E. Circulating matrix metalloproteinases and their inhibitors in hypertension // Clin. Chim. Acta. – 2012. – Vol. 413(7–8). – P. 656–662.
12. Intengan H.D., Schiffrin E.L. Structure and Mechanical Properties of Resistance Arteries in Hypertension. Role of Adhesion Molecules and Extracellular Matrix Determinants // Hypertension. – 2000. – Vol. 36(3). – P. 312–318.
13. Jefferis B.J., Whincup P., Welsh P. et al. Prospective study of matrix metalloproteinase-9 and risk of myocardial infarction and stroke in older men and women // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 208(2). – P. 557–563.
14. Lindsay M.M., Maxwell P., Dunn F.G. TIMP-1 A Marker of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Fibrosis in Hypertension // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P. 136–141.
15. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Front Biosci. – 2006. – Vol. 1(11). – P. 1696–1701.
16. Mason D.P., Kenagy R.D., Hasenstab D. et al. Matrix metalloproteinase-9 overexpression enhances vascular smooth muscle cell migration and alters remodeling in the injured rat carotid artery // Circulation Research. – 1999. – Vol. 85(12). – P. 1179–1185.
17. Onal I.K., Altun B., Onal E.D. et al. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 in primary hypertension and effect of antihypertensive treatment // Eur. J. Intern. Med. – 2009. – Vol. 20(4). – P. 369–372.
18. Pender S.L., Tickle S.P., Docherty A.J. et al. A major role for matrix metalloproteinases in T cell injury in the gut // Immunol. – 1997. – Vol. 158. – P. 1582–1590.
19. Safar M.E., Bernard M.D., Levy I. et al. Current Perspectives on Arterial Stiffness and Pulse Pressure in Hypertension and Cardiovascular Diseases // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2864–2869.
20. Tayebjee M.H., Nadar S., Blann A.D. et al. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in hypertension and their relationship to cardiovascular risk and treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) // Am. J. Hypertens. – 2004. – Vol. 17(9). – P. 764–769.
21. Thiennu H.V., Zena W. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology // Genes & Development. – 2000. – Vol. 14. – P. 2123–2133.
22. Vu T.H., Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology // Genes & Development. – 2000. – Vol. 14(17). – P. 2123–2133.
23. Yasmin, McEniery C.M., Wallace S., Dakham Z. et al. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), MMP-2, and serum elastase activity are associated with systolic hypertension and arterial stiffness // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25(2). – P. 372.
24. Zervoudaki A., Economou E., Stefanadis C. et al. Plasma levels of active extracellular matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with essential hypertension before and after antihypertensive treatment // J. Human Hypertension. – 2003. – Vol. 17. – P. 119–124.
25. Zieman S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, Pathophysiology, and Therapy of Arterial Stiffness // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology. – 2005. – Vol. 25. – P. 932–943.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

Зюбанова Ирина Владимировна, аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

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

E-mail: Zyubanovaiv@mail.ru.

Мордовин Виктор Федорович, докт. мед. наук, профес-

сор, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

E-mail: manankovalera@mail.ru.

Гусакова Анна Михайловна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

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

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

Баев Андрей Евгеньевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии.

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

УДК 616.127:575.162

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *NOS3* И *ITGB3* С РИСКом РАЗВИТИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Э.Ф. Муслимова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: muslimovef@yandex.ru

ASSOCIATION BETWEEN *NOS3* AND *ITGB3* POLYMORPHISMS AND THE RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE

E.F. Muslimova

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

Цель исследования: оценка ассоциации полиморфизма T-786C гена *NOS3* и полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с риском развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС) в популяции Западно-Сибирского региона. Материал и методы. В исследование включено 242 больных ИБС, постоянно проживающих на территории Западно-Сибирского региона. В группу контроля вошли 162 жителя г. Томска без сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний. Генетическое тестирование выполнено методом аллель-специфичной ПЦР с использованием набора SNP-express (НПФ ЛИТЕХ, Россия). Для сравнения дискретных величин применяли критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Генотип -786CC и аллель -786C гена *NOS3* чаще встречались среди больных ИБС, чем в группе здоровых добровольцев ($p=0,017$ и $p=0,007$). Показатель отношения шансов для аллеля -786C составил 1,51 [95% CI: 1,12–2,04]. Среди носителей генотипа -786CC чаще регистрировалась стенокардия III ФК ($p=0,044$), а у пациентов с генотипом -786TC отмечена наименьшая фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), $p=0,033$. Аллель 1565C гена *ITGB3* был более распространен среди больных ИБС ($p=0,025$), и отношение шансов, отражающее риск развития ИБС, для аллеля 1565C равно 1,58 [95% CI: 1,06–2,35]. Выводы. Носительство аллеля -786C полиморфизма T-786C гена *NOS3* и аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена *ITGB3* сопряжено с риском развития ИБС среди жителей Западно-Сибирского региона. Пациенты с генотипом -786CC гена *NOS3* составляют группу риска прогрессирования стенокардии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ген *NOS3*, ген *ITGB3*, стенокардия.

The aim of the study was to evaluate the association of the polymorphism of T-786C of *NOS3* gene and the polymorphism of T1565C of *ITGB3* gene with the risk of development and progression of coronary artery disease in the population of the West Siberian region. The study included 242 patients with coronary artery disease (CAD), residing in the territory of the West Siberian region. The control group consisted of 162 residents of Tomsk without cardiovascular and chronic diseases.

Genetic testing was performed by allele-specific PCR using SNP-express commercial kit (Lytech Company, Russia). Genotype distribution was assessed by a Pearson's chi-square test (χ^2) or Fisher's exact test. A p-value <0.05 was considered to denote statistical significance. The genotype -786CC and the allele -786C of *NOS3* gene were more common among patients with CAD than in the group of healthy volunteers ($p=0.017$ and $p=0.007$). The odds ratio for -786C allele was 1.51 [95% CI: 1.12–2.04]. Functional class (FC) III angina was most prevalent among carriers of the genotype -786CC compared with subgroups of -786TT and -786TC genotypes ($p=0.044$). Patients with genotype -786TC ($p=0.033$) had the lowest left ventricular ejection fraction. The allele 1565C of *ITGB3* gene was more common among patients with CAD ($p=0.025$), and the odds ratio developing CAD for 1565C allele is equal to 1.58 [95% CI: 1.06–2.35]. The allele -786C of polymorphism T-786C (*NOS3*) and the allele 1565C of polymorphism T1565C (*ITGB3*) were associated with the risk of CAD among the inhabitants of the West Siberian region. Patients with the genotype -786CC of *NOS3* gene constitute the group of the risk for angina progression.

Key words: CAD, gene *NOS3*, gene *ITGB3*, angina pectoris.

Введение

ИБС является мультифакторным заболеванием, и риск ее развития определяется взаимодействием метаболических, поведенческих и генетических факторов [1].

Известно, что дисфункция эндотелия в совокупности с имеющимися факторами риска способствует возникновению и прогрессированию ИБС и выступает в качестве предиктора неблагоприятного исхода. В реализации функций эндотелия важную роль играет оксид азота (NO), который синтезируется эндотелиальной NO-синтазой (eNOS). Полиморфизм T-786C (rs2070744) гена *NOS3* обуславливает недостаток наработки фермента, что является причиной снижения синтеза и высвобождения NO, может привести к дисфункции эндотелия и служить основой для развития ИБС [5, 8].

В прогрессировании поражения коронарных артерий важнейшую роль играют тромбоциты. Процесс агрегации тромбоцитов заканчивается конформационным изменением комплекса GPIIb/IIIa, преобразующегося в рецептор для фибриногена [4]. Субъединица GPIIa кодируется геном *ITGB3*. У носителей аллеля 1565C полиморфизма T1565C (rs5918) данного гена регистрируется более высокая степень агрегации тромбоцитов, что лежит в основе предрасположенности к атеротромбозу [10].

Полиморфные варианты генов могут определять как риск возникновения патологии, так и тяжесть процесса у каждого конкретного пациента, но их эффекты зависят от популяционных особенностей исследуемых когорт.

Цель исследования: оценка ассоциации полиморфизма T-786C гена *NOS3* и полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с риском развития и прогрессирования ИБС в популяции Западно-Сибирского региона.

Материал и методы

В исследование включено 242 больных хронической ИБС в возрасте $58,1 \pm 8,5$ лет, прошедших обследование и наблюдавшихся в отделении реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями НИИ кардиологии (Томск). Всем пациентам выполнено стентирование коронарных артерий. Стенокардию напряжения имели 222 (91,7%) пациента, из них стенокардия I функционального класса (ФК) выявлена у 50 (22,5%) человек, II ФК – у 99 (44,6%), III ФК – у 73 (32,9%). Диагноз хронической сердечной недостаточности (ХСН) I ФК по Нью-Йоркской классификации поставлен 63 (27,0%) пациентам, ХСН II ФК – 118 (50,7%) и ХСН III ФК – 52 (22,3%) больным ИБС.

Фракция выброса ЛЖ в общей выборке составила 62 (55; 65)%.

В группу контроля вошли 162 добровольца в возрасте $52,7 \pm 8,2$ лет, проживающих на территории г. Томска, не имеющих в анамнезе сердечно-сосудистой патологии и тяжелых хронических заболеваний.

ДНК выделяли из образцов цельной крови с помощью набора реагентов "Wizard Genomic DNA Purification Kit" (Promega, USA). Амплификацию полиморфных участков генов выполняли методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции с использованием готового набора SNP-express (НПФ ЛИТЕХ, Россия) и дальнейшей электрофоретической детекцией.

Для анализа количественных данных использовали тест Манна–Уитни для двух независимых групп или тест Крускала–Уоллиса для нескольких независимых групп. Для сравнения дискретных величин использовали критерий χ^2 Пирсона или двусторонний точный тест Фишера. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Мы оценили распределение частот генотипов и аллелей полиморфизмов T-786C гена *NOS3* и T1565C гена *ITGB3* в выборках больных ИБС и здоровых добровольцев (группа контроля). Результаты представлены в таблице 1.

Оказалось, что генотип -786CC и аллель -786C гена *NOS3* статистически значимо чаще встречались среди пациентов, чем в группе контроля. Показатель отношения шансов для аллеля -786C составил 1,51 [95% CI: 1,12 – 2,04], что позволяет рассматривать носительство данного аллеля в качестве фактора риска ИБС в рассматриваемой популяции. Среди больных ИБС преобладали и носители аллеля 1565C гена *ITGB3*, а отношение шансов, отражающее риск развития ИБС, для аллеля 1565C превышало единицу – 1,58 [95% CI: 1,06 – 2,35].

Далее была проведена оценка тяжести ФК стенокардии и ХСН в группах пациентов, являющихся носителями разных полиморфных вариантов гена *NOS3* и гена *ITGB3*. Наблюдалось уменьшение частоты наиболее легкого ФК I стенокардии от 28,9% у носителей генотипа -786TT до 12,1% у носителей генотипа -786CC и наибольшая частота ФК III у гомозигот -786CC (табл. 2). Однако частота ФК I, II, III ХСН была сопоставимой. В то же время больные с генотипом -786TC отличались наименьшей фракцией выброса ЛЖ.

Результаты, полученные при исследовании полиморфизма T-786C гена *NOS3*, не противоречат данным, полученным другими исследователями. Так, в ряде работ отмечается, что для носителей аллеля -786C характерно увеличение тонуса венечных артерий и склонность к коронарному спазму [7, 8]. В украинской популяции установлена ассоциация между генотипом -786CC гена *NOS3* и острым коронарным синдромом [3]. Опубликованы данные и о том, что полиморфизм T-786C может выступать и в качестве предиктора рестеноза стентированных коронарных артерий [9].

Мы обнаружили ассоциацию носительства аллеля

1565C гена *ITGB3* с риском развития ИБС. В литературе описано, что для носителей аллеля 1565C гена *ITGB3* характерна повышенная агрегационная активность тромбоцитов [4, 6], что может приводить к прогрессированию поражения коронарных артерий и, в конечном счете, к развитию ИБС. В частности показано, что носительство аллеля 1565C сопряжено с высоким риском развития инфаркта миокарда, агрессивным протеканием атеротромботической болезни и более высокой смертностью [2, 10]. Однако в нашей выборке отсутствовали значимые различия по частоте ФК I, II, III стенокардии и ХСН, а также фракции выброса ЛЖ в группах пациентов с геноти-

пом 1565TT и носителей аллеля 1565C гена *ITGB3* (табл. 3), что может быть обусловлено особенностями рассматриваемой выборки.

Таким образом, носительство аллеля -786C полиморфизма T-786C гена *NOS3* и аллеля 1565C полиморфизма T1565C гена *ITGB3* сопряжено с риском развития ИБС среди жителей Западно-Сибирского региона. Пациенты с генотипом -786CC гена *NOS3* составляют группу риска прогрессирования стенокардии.

Таблица 1

Распределение частот генотипов (n, %) и аллелей (%) в исследуемых группах

Генотипы		Группы		p
		Пациенты (n=242)	Контроль (n=162)	
Ген <i>NOS3</i>	Генотипы -786TT / -786TC / -786CC	87 (35,9) 120 (49,6) 35 (14,5)	76 (46,9) 75 (46,3) 11 (6,8)	0,017
	Аллели -786T / -786C	60,7 / 39,3	70,1 / 29,9	0,007
	Генотипы 1565TT / 1565TC / 1565CC	157 (64,9) 80 (33,0) 5 (2,1)	122 (75,3) 39 (24,1) 1 (0,6)	0,062
Аллели 1565T / 1565C		81,4 / 18,6	87,3 / 12,7	0,025

Примечание: p – уровень значимости при сравнении частот генотипов и аллелей между пациентами и контролем.

Таблица 2

Ассоциация полиморфизма T-786C гена *NOS3* с тяжестью течения ИБС

Показатели	Генотипы больных ИБС			p
	TT	TC	CC	
Возраст, годы	59 (54; 65) (n=87)	57 (51; 63) (n=120)	56 (53; 61) (n=35)	0,270
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	22 (28,9)	24 (21,2)	4 (12,1)	0,044
	25 (32,9)	59 (52,2)	15 (45,5)	
	29 (38,2)	30 (26,6)	14 (42,4)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	21 (25,6)	30 (25,6)	12 (35,3)	0,412
	40 (48,8)	65 (55,6)	13 (38,2)	
	21 (25,6)	22 (18,8)	9 (26,5)	
Фракция выброса ЛЖ, %	64 (57; 67) (n=68)	61 (54; 65) (n=98)	63 (60; 65) (n=28)	0,033

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов TT, TC, CC.

Таблица 3

Ассоциация полиморфизма T1565C гена *ITGB3* с тяжестью течения ИБС

Показатели	Генотипы больных ИБС				p; p1
	TT	TC	CC	TC+CC	
Возраст, годы	57 (52; 64) (n=157)	58 (53; 63) (n=80)	57 (54; 58) (n=5)	58 (53; 63) (n=85)	0,823; 0,555
Стенокардия напряжения, I / II / III ФК, n (%)	35 (23,8)	14 (19,7)	1 (25,0)	15 (20,0)	0,881; 0,801
	65 (44,2)	33 (46,5)	1 (25,0)	34 (45,3)	
	47 (32,0)	24 (33,8)	2 (50,0)	26 (34,7)	
	39 (25,7)	22 (29,0)	2 (40,0)	24 (29,6)	
ХСН, I / II / III ФК, n (%)	83 (54,6)	34 (44,7)	1 (20,0)	35 (43,2)	0,289; 0,227
	30 (19,7)	20 (26,3)	2 (40,0)	22 (27,2)	
	62 (56; 65) (n=123)	62 (55; 65) (n=67)	65 (58; 68) (n=4)	63 (55; 65) (n=71)	
Фракция выброса ЛЖ, %	62 (56; 65) (n=123)	62 (55; 65) (n=67)	65 (58; 68) (n=4)	63 (55; 65) (n=71)	0,731; 0,961

Примечание: p – уровень значимости различий между группами носителей генотипов TT, TC, CC; p1 – уровень значимости различий между группами TT и TC+CC.

Литература

1. Всемирный атлас профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и борьбы с ними / под ред. S. Mendis, P. Puska, B. Norrving. – Женева : ВОЗ, 2013. – 156 с.
2. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М. и др. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста, проживающих в северо-западном регионе России // Кардиология. – 2007. – № 7. – С. 29–34.
3. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами // Медицина неотложных состояний. – 2014. – Т. 58, № 3. – С. 45–54.
4. Воронина Е.Н., Филипенко М.Л., Сергеевичев Д.С., Пикалов И.В. Мембранные рецепторы тромбоцитов: функции и полиморфизм // Вестн. ВОГиС. – 2006. – Т. 10, № 3. – С. 553–564.
5. Deanfield J.E., Halcox J.P., Rabelink T.J. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1285–1295.
6. Undas A., Brummel K., Musial J. et al. PLA2 polymorphism of $\beta 3$ integrins is associated with enhanced thrombin generation and impaired antithrombotic action of aspirin at the site of microvascular injury // Circulation. – 2001. – Vol. 104. – P. 2666–2672.
7. Erbs S., Baither Y., Linke A. et al. Promoter but not exon 7 polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2003. – Vol. 23. – P. 1814–1819.
8. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 2864–2870.
9. Gomma A.H., Elrayess M.A., Knight C.J. et al. The endothelial nitric oxide synthase (Glu298Asp and -786T>C) gene polymorphisms are associated with coronary in-stent restenosis // Eur. Heart J. – 2002. – Vol. 23, No. 24. – P. 1955–1962.
10. Galasso G., Santulli G., Piscione F. et al. The GPIIA PLA2 polymorphism is associated with an increased risk of cardiovascular adverse events // BMC Cardiovasc. Disorders. – 2010. – Vol. 10. – P. 41.

Поступила 14.02.2016

Сведения об авторе

Муслимова Эльвира Фаритовна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: muslimovef@yandex.ru.

УДК 616.124.2:616.12-008.3-073.96

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ МЕХАНИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Н.Н. Гладких, Е.Н. Павлюкова, А.Е. Баев, Р.С. Карпов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: gladkihn@cardio-tomsk.ru

DYNAMICS OF LEFT VENTRICULAR MECHANICS IN PATIENTS WITH STABLE ISCHEMIC HEART DISEASE AFTER CORONARY ARTERY STENTING

N.N. Gladkikh, E.N. Pavlyukova, A.E. Baev, R.S. Karpov

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

Цель: оценить механику левого желудочка (ЛЖ) у больных стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) после стентирования коронарных артерий (КА). Материал и методы. В исследование включено 52 пациента со стабильной ИБС в возрасте $58,16 \pm 8,94$ лет с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ 55% и более. По показаниям всем пациентам проведено стентирование КА. Syntax Score не превышал 22 усл. ед. До и в течение 1–7 дней (медиана – Ме=4 дня) после стентирования КА всем пациентам выполнены двухмерная эхокардиография (ЭхоКГ), технология "след пятна" для оценки глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (GLSLV), глобальной ротации, скорости глобальной ротации в систолу и в раннюю диастолу на уровне митрального клапана (МК), папиллярных мышц (ПМ) и верхушки ЛЖ, скручивания, раскручивания и поворота по оси ЛЖ. Всем пациентам производилась количественная оценка уровней тропонина I и МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК МВ) до вмешательства, через 6 и 24 ч после стентирования. Результаты. До стентирования КА у 22 больных отмечалась GLSLV в пределах нормы (более –18,0%), у 30 больных наблюдалось снижение GLSLV (менее –18%). У пациентов с исходно сниженной GLSLV отмечалось более позднее наступление пика ротации ЛЖ на уровне ПМ и верхушки ЛЖ. После стентирования КА выявлены пациенты с улучшением и ухудшением GLSLV. По величине ротации, скручивания, раскручивания, поворота по оси ЛЖ пациенты с ухудшением и улучшением GLSLV не различались. В группе исходно сниженной GLSLV у пациентов с ухудшением ее после чрескожного вмешательства (ЧКВ) наблюдалось укорочение вре-

мени до пика ротации в раннюю диастолу на уровне МК ($509,500 \pm 68,288$ мс, $Me=505,500$ vs $479,889 \pm 49,549$ мс, $Me=488,000$ мс; $p=0,04$), более позднее наступление пика скорости глобальной апикальной ротации ЛЖ в систолу ($246,13 \pm 164,19$ мс; $Me=189,50$ мс vs $126,14 \pm 52,31$ мс; $Me=126,00$; $U=9,500$, $Zadj=2,094$; $p=0,03$) и сниженная скорость глобальной апикальной ротации в раннюю диастолу ($-17,70 \pm 22,25$; $Me=-23,52$ vs $-52,65 \pm 24,11$; $Me=-45,94$; $U=5,000$, $Zadj=2,604$; $p=0,009$) в сравнении с пациентами с улучшением GLSLV. В группе ухудшения GLSLV обнаружено повышение уровней тропонина I через 24 ч и КФК МВ – через 6 и 24 ч после стентирования КА. Выводы: 1. После стентирования КА у 24 (46,15%) больных выявлено ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении. 2. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении ассоциировано с повышением уровня кардиоспецифических ферментов у пациентов со стабильной ИБС после стентирования КА, что, по нашему мнению, обусловлено эмболией микрососудистого русла во время проведения стентирования КА. 3. Удлинение времени до пиковой апикальной ротации и ротации на уровне ПМ в систолу является показателем ухудшения механики ЛЖ. 4. У пациентов, имевших нарушение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и при ее ухудшении после стентирования КА, наблюдается снижение скорости апикальной ротации и увеличение времени до пика верхушечной ротации в систолу и раннюю диастолу.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ротация левого желудочка, скручивание левого желудочка, поворот по оси левого желудочка, стентирование коронарных артерий.

The aim of this study was to assess dynamics of left ventricular (LV) mechanics after coronary artery stenting in patients with stable ischemic heart disease. The analysis was performed in 52 stable ischemic heart disease patients (age of 58.16 ± 8.94 years) with left ventricular (LV) ejection fraction (EF) of 55% and more. Percutaneous coronary intervention (PCI) was performed in all patients according to indications. Syntax score did not exceed 22. Two-dimensional echocardiography and Speckle Tracking Imaging were performed to assess the LV global longitudinal strain (GLSLV), global rotation, global rotation rate at systole and early diastole at the basal, apical, and papillary muscle levels, twist, untwist and torsion before and during the first week after PCI. Cardiac-specific enzymes including troponin I and creatine phosphokinase-MB (CPK-MB) were evaluated before, 6 and 24 hours after PCI in all patients. Cut-off value of CPK-MB and Troponin I for acute coronary syndrome were 25 U/L and more and 0.5 ng/mL and more, respectively. Normal GLSLV was found in 22 patients. GLSLV was decreased (less than -18%) in 30 patients. The patients with decreased GLSLV before PCI had delayed peak LV global rotation the levels of papillary muscles and the apex. The worsening of GLSLV after PCI was found in 24 (46.15%) patients and the improvement of GLSLV was detected in 28 (53.85%) patients. The values of the global rotation, global rotation rate at systole and early diastole, twist, untwist and torsion of LV did not differ in patients with positive and negative GLSLV dynamics. In patients with abnormal GLSLV before PCI and with its worsening after PCI, there was a decrease in time to peak of LV global rotation rate in early diastole at the basal level (509.50 ± 68.28 ms, $Me=505.50$ ms vs. 479.88 ± 49.54 ms, $Me=488.00$ ms; $p=0.04$), an increase in the time to peak of LV global apical rotation rate in systole (246.13 ± 164.19 ms; $Me=89.50$ ms vs 126.14 ± 52.31 ms; $Me=126.00$; $U=9.50$, $Zadj=2.09$; $p=0.03$), and a decrease in global apical rotation rate in early diastole (-17.70 ± 22.25 ; $Me=-23.52$ vs -52.65 ± 24.11 ; $Me=-45.94$; $U=5.00$, $Zadj=2.60$; $p=0.009$). We found a significant increase in Troponin I 24 h and CPK-MB 6 and 24 h after PCI in patients who had GLSLV worsening after PCI, but it did not exceed cut-off value for acute coronary syndrome. Conclusions. (1) There is GLSLV worsening in 46.15% patients after PCI. (2) GLSLV worsening after PCI in stable CAD patients is associated with an increase in cardiac-specific enzymes after PCI and GLSLV worsening caused by the coronary microembolization during PCI. (3) An increase in the time to peak of LV global rotation rate in systole at the levels of papillary muscles and the apex is an early marker of worsening of cardiac mechanics. (4) In patients with abnormal GLSLV before PCI and with its worsening after PCI, the time to peak of LV global apical rotation rate in systole was increased and global apical rotation rate in early diastole was decreased.

Key words: ischemic heart disease, LV rotation, LV twist, LV torsion, coronary artery stenting.

Введение

Согласно Европейским рекомендациям [1], технология “след пятна” (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) и оценка глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении показаны в рутинной клинической практике. Имеющиеся на сегодняшний день публикации касаются динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении у больных острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST после стентирования КА, тромболитической терапии и в оценке прогноза ремоделирования ЛЖ после эндоваскулярного вмешательства [2]. Практически не освещен вопрос о деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА у пациентов со стабильной формой ИБС.

Следует отметить, что с помощью технологии “след пятна” (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) можно оценить не только глобальную деформацию ЛЖ в продольном направлении, но и такие показатели контрактильности ЛЖ, как ротация ЛЖ на уровне базальных и верху-

шечных сегментов, ПМ, скручивание и поворот по оси ЛЖ. Кроме того, для оценки диастолической функции ЛЖ возможно определение раскручивания ЛЖ и времени до пика раскручивания ЛЖ [3].

Резюмируя вышеизложенное, необходимо отметить, что данные, касающиеся динамики глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении, ротации, скручивания, раскручивания и поворота по оси ЛЖ у больных стабильной ИБС, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации, отсутствуют.

Цель исследования: оценить механику ЛЖ у больных стабильной ИБС после стентирования КА.

Материал и методы

Исследование выполнено у 52 пациентов со стабильной ИБС (из них 41 мужчина) в возрасте $58,16 \pm 8,94$ лет ($Me=58$ лет). Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Таблица

Клиническая характеристика пациентов со стабильной ИБС до стентирования КА

Показатели	M±SD	Me	Нижняя -Верхняя квартиль
Возраст, годы	58,16±8,94	58,00	56,00–65,00
Половое соотношение: м./ж.	41/11		
АГ, n (%)	45 (86,54%)		
Постинфарктный кардиосклероз, n (%)	25 (48,07%)		
Сахарный диабет, 2-й тип, n (%)	17 (32,69%)		
Нарушение толерантности к углеводам, n (%)	12 (23,07%)		
Syntax score, усл. ед.	11,17±5,77	11,00	6,00–15,00
САД, мм рт. ст.	129,00±10,45	130,00	120,00–140,00
ДАД, мм рт. ст.	78,86±6,82	80,00	70,00–80,00
Общий холестерин, ммоль/л	5,04±1,40	5,10	3,92–5,86
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	3,31±1,33	3,22	2,47–3,99
Триглицериды, ммоль/л	1,75±0,88	1,41	1,20–1,95
ЭхоКГ показатели:			
КДО (Simpson), мл	110,09±29,62	110,50	95,50–126,50
КСО (Simpson), мл	35,46±20,09	31,50	23,00–43,00
ФВ ЛЖ, %	68,84±9,98	71,00	65,000–75,00
Индекс нарушения локальной сократимости, усл. ед.	1,12±0,20	1,00	1,00–1,19
Emitr, см/с	57,62±13,64	56,00	48,00–66,00
Amitr, см/с	67,72±13,36	67,00	60,00–74,00
E/Amitr, усл. ед.	0,86±0,22	0,82	0,71–1,01
Em см/с	8,26±2,37	9,00	7,00–10,00
Emitr/Em, усл. ед.	7,35±2,43	7,10	5,30–8,70
ЛП (Simpson), мл	26,06±7,60	26,81	20,11–29,39

Примечание: М – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение, АГ – артериальная гипертония, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, ЛП – левое предсердие, Emitr – пик скорости трансмитрального кровотока в раннюю диастолу, см/с; Amitr – пик скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий, см/с; Em – пик скорости движения фиброзного кольца МК на стороне боковой стенки ЛЖ в раннюю диастолу, см/с.

У всех пациентов, включенных в данное исследование, регистрировался синусовый ритм, ФВ ЛЖ была 55% и более. По результатам инвазивной коронарной ангиографии (КАГ), изолированное поражение передней нисходящей артерии (ПНА) было выявлено у 17 больных, правой коронарной артерии (ПКА) – у 16 лиц, огибающей артерии – у 7 пациентов. У 12 (23,07%) из 52 больных выявлен стенозирующий атеросклероз двух КА. Показанием для реваскуляризации миокарда послужило наличие гемодинамически значимого стеноза КА (75% и более) в сочетании с доказанной ишемией миокарда в зоне кровоснабжения стенозированной КА. У всех пациентов был рассчитан Syntax Score, который не превышал 22 усл. ед. (11,17±5,78 усл. ед.) [4]. Стенты с лекарственным покрытием были установлены 49 больным, голометаллические стенты – 4 пациентам. Все пациенты получали оптимальную медикаментозную терапию, которая включала статины, двойную дезагрегантную терапию, β-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

ЭхоКГ выполнена на ультразвуковой системе Vivid E9 (GE, Healthcare) с использованием матричного датчика M5S (1,5–4,6 МГц). По двумерным изображениям из апикальной позиции оценивали КСО, КДО ЛЖ по Simpson с последующей оценкой ФВ ЛЖ и нарушений локальной сократимости. Трансмитральный поток записывали в импульсно-волновом режиме с последующим расчетом скорости потока в период ранней диастолы (Emitr) и си-

столы предсердий (Amitr). Скорость движения фиброзного кольца МК на стороне боковой стенки ЛЖ в период ранней диастолы (Em) оценивали с помощью импульсной тканевой доплерографии.

В двухмерном режиме проводилась запись кинопетель в течение одного сердечного цикла из парастернальной (по короткой оси ЛЖ на уровнях фиброзного кольца МК, ПМ и верхушки) и апикальной позиций (на уровне 4, 2 камер и по длинной оси ЛЖ). В режиме on-line была использована технология “след пятна” (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) для оценки глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении (Global Longitudinal Strain – GLSLV). За нарушение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении принимали значения менее –18%. Глобальная деформация была ненарушенной при значениях более –18%.

В режиме off-line по двумерным изображениям ЛЖ из парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ оценивали ротацию и скорость ротации ЛЖ в систолу и раннюю диастолу на уровне базальных сегментов (RotMV, RotRMV, RotREMV), ПМ (RotPM, RotRPM, RotREPM) и верхушечных сегментов (Rotapex, RotRapex, RotREapex). Скручивание ЛЖ (Twist) определяли автоматически или рассчитывали как разность значений ротации в конце систолы на уровне верхушечных ЛЖ и базальных сегментов (Rotapex- RotMV). Автоматически оценивали скорость скручивания в период систолы (TwistR) и раскручивание ЛЖ (Untwist). Поворот по оси ЛЖ (Torsion) определяли

как скручивание ЛЖ, отнесенное к расстоянию от основания до верхушки ЛЖ на уровне 4 камер ($^{\circ}/\text{см}$).

ЭхоКГ, деформация ЛЖ в продольном направлении и показатели механики ЛЖ были оценены до и в течение первых семи дней ($\text{Me}=4$ дня) после стентирования КА.

До, через 6 и 24 ч после стентирования КА количественно оценивали уровни тропонина I и КФК МВ иммунохемилюминесцентным методом (ACCESS). Пороговое значение тропонина I для острого коронарного синдрома (ОКС) составляло 0,5 нг/мл и выше, для КФК МВ – 25 ед./мл и выше.

Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии (Томск). До включения в исследование у всех пациентов было получено добровольное письменное информированное согласие на проведение КАГ со стентированием КА и ЭхоКГ. Лучевая нагрузка при проведении рентгенэндоваскулярного лечения не превышала допустимых значений и составила от 1,92 до 2,9 мЗв.

Проверка гипотезы о гауссовском распределении по критериям Колмогорова–Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk) отвергала эту гипотезу, поэтому использовались тесты Манна–Уитни (Mann–Whitney U) и Вилкоксона (Wilcoxon). Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась при помощи непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm SD$ (где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение), медианы и нижней и верхней квартилей.

Результаты

До проведения стентирования КА глобальная деформация ЛЖ в продольном направлении в пределах нормы ($-18,0\%$ и более) выявлена у 22 (42,31%) из 52 пациентов, а у 30 (57,69%) было обнаружено снижение глобальной деформации ЛЖ (менее -18%). По возрасту, липидному спектру, уровню глюкозы, КДО, КСО и ФВ ЛЖ, а также по значениям Syntax Score и степени поражения КА больные с нормальной и со сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении не различались. Не выявлено различий по частоте перенесенного ИМ, наличию сахарного диабета (СД) 2-го типа, нарушениям толерантности к углеводам (НТУ) между пациентами обеих групп.

Глобальная ротация ЛЖ на уровне базальных и верхушечных сегментов, ПМ, скручивание и поворот по оси ЛЖ значимо не различались между пациентами с нормальной и сниженной глобальной деформацией в продольном направлении до ЧКВ. Однако у пациентов со сниженной GLSLV обнаружено удлинение времени до пика ротации ЛЖ на уровне ПМ ($428,63 \pm 85,97$ мс; $\text{Me}=389,00$ мс vs $341,36 \pm 88,86$ мс; $\text{Me}=343,00$; $U=57,000$, $\text{Zadj}=2,277$; $p=0,02$) и верхушки ($426,75 \pm 79,13$ мс; $\text{Me}=417,00$ мс vs $370,75 \pm 51,55$ мс; $\text{Me}=361,00$ мс; $U=69,000$, $\text{Zadj}=2,215$; $p=0,027$). Кроме того, у этих больных время до пика скорости ротации в систолу на уровне ПМ было

большим по сравнению с пациентами с исходно нормальной деформацией ЛЖ ($207,81 \pm 80,13$ мс; $\text{Me}=208,00$ мс vs $137,00 \pm 51,73$ мс; $\text{Me}=126,00$ мс; $U=48,000$, $\text{Zadj}=2,646$; $p=0,008$).

В первые семь дней после ЧКВ у больных не наблюдалось появления стенокардии, отрицательной динамики на электрокардиограмме, появления или усугубления нарушений локальной сократимости, а также не проводилось изменений медикаментозной терапии.

Обнаружено ухудшение GLSLV ($c -19,28 \pm 0,89\%$; $\text{Me}=-19,70\%$ до $-15,15 \pm 1,89\%$; $\text{Me}=-15,35\%$; $p=0,017$) у 7 (31,81%) из 22 пациентов после ЧКВ. У остальных 15 (68,19%) пациентов этой подгруппы глобальная и региональная деформация ЛЖ в продольном направлении не изменилась. У больных с исходно сниженной GLSLV ухудшение деформации ($c -14,43 \pm 3,29\%$; $\text{Me}=-15,30\%$ до $-12,74 \pm 3,43\%$; $\text{Me}=-13,05\%$; $p<0,001$) выявлено у 17 (56,67%) пациентов, а у 13 (43,33%) GLSLV улучшилась ($c -14,69 \pm 2,38\%$; $\text{Me}=-14,60\%$ до $-17,54 \pm 3,15\%$; $\text{Me}=-18,70\%$; $p=0,02$).

Пациенты с положительной и отрицательной динамикой деформации ЛЖ как в подгруппе с исходно нормальной, так и в подгруппе с исходно сниженной GLSLV не различались по функциональному классу стенокардии, наличию артериальной гипертензии, НТУ, показателям липидного спектра крови, уровню глюкозы натощак, а также по величинам КДО, КСО и ФВ ЛЖ и значению Syntax Score. Не было выявлено взаимосвязей динамики глобальной деформации ЛЖ с количеством установленных стентов и их моделей. Однако следует отметить, что среди больных с исходно сниженной деформацией до ЧКВ пациенты с отрицательной динамикой были старше ($62,94 \pm 6,07$ лет; $\text{Me}=64,00$ лет) по сравнению с больными с улучшением деформации ЛЖ ($56,23 \pm 8,96$ лет; $\text{Me}=57,00$ лет; $\text{Zadj}=-2,17$; $p=0,02$).

У больных с положительной динамикой GLSLV, включая пациентов с исходно нормальной и исходно сниженной GLSLV, после стентирования КА не выявлено значимой динамики глобальных показателей ротации, скручивания, скоростей ротации и скручивания, раскручивания и поворота по оси в первую неделю после ЧКВ.

У больных с исходно нормальной GLSLV и ее ухудшением после ЧКВ обнаружены изменения механики на уровне ПМ: уменьшение ротации заднего сегмента ЛЖ и скорости ротации в систолу заднего и нижнего сегмента ЛЖ. У пациентов с исходно сниженной GLSLV и при ее ухудшении после вмешательства наблюдалось уменьшение времени до пика скорости ротации в раннюю диастолу на уровне МК ($509,500 \pm 68,288$ мс, $\text{Me}=505,500$ vs $479,889 \pm 49,549$ мс, $\text{Me}=488,000$ мс; $p=0,04$). Кроме того, у этих пациентов отмечалось более позднее наступление пика скорости глобальной апикальной ротации ЛЖ в систолу ($246,13 \pm 164,19$ мс; $\text{Me}=189,50$ мс vs $126,14 \pm 52,31$ мс; $\text{Me}=126,00$; $U=9,500$, $\text{Zadj}=2,094$; $p=0,03$) и сниженные значения скорости глобальной апикальной ротации в раннюю диастолу ($-17,70 \pm 22,25^{\circ}/\text{c}-1$; $\text{Me}=-23,52^{\circ}/\text{c}-1$ vs $-52,65 \pm 24,11^{\circ}/\text{c}-1$; $\text{Me}=-45,94^{\circ}/\text{c}-1$; $U=5,000$, $\text{Zadj}=2,604$; $p=0,009$) в сравнении с больными с улучшением GLSLV.

При оценке динамики уровня кардиоспецифических ферментов было обнаружено повышение уровней тро-

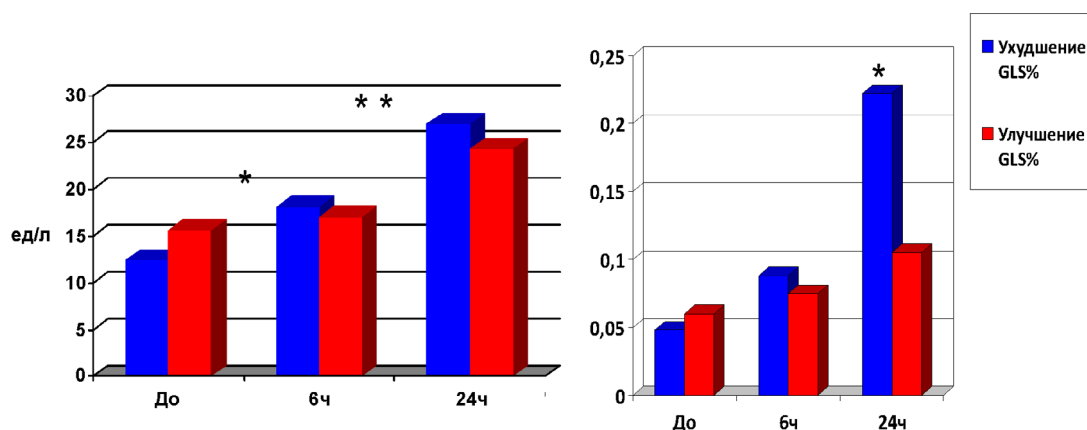


Рис. 1. Динамика уровней КФК МВ и тропонина I после стентирования коронарных артерий: * – $p < 0,05$ по сравнению с периодом до ЧКВ; ** – $p < 0,05$ по сравнению с периодом 6 ч после ЧКВ

понила I через 24 ч и КФК МВ через 6 и 24 ч (рис. 1), не превышающее пороговое значение для ОКС у пациентов с ухудшением глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении после стентирования КА.

Необходимо отметить, что повышение уровня кардиоспецифических ферментов через 6 и 24 ч наблюдалось в группе ухудшения GLSLV независимо от исходных значений глобальной деформации.

Обсуждение

Согласно данным литературы, деформация ЛЖ в продольном направлении отражает функцию субэндокардиальных волокон миокарда ЛЖ, и ее снижение является чувствительным маркером субклинической систолической дисфункции ЛЖ [5]. В нашем исследовании при оценке GLSLV у части пациентов со стабильной ИБС выявлялись нормальные значения данного параметра механики сердца, а у части больных – ее снижение. По другим клиническим признакам данные пациенты не различались. Таким образом, снижение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении у больных стабильной ИБС, вероятно, обусловлено хронической ишемией субэндокардиального слоя. Вместе с тем механика сердца включает в себя такие процессы, как ротация, скручивание, раскручивание и поворот по оси ЛЖ. Считается, что величина этих параметров определяется в основном субэпикардиальными волокнами миокарда и в большей степени отражает систолическую функцию ЛЖ [6]. Нами было выявлено, что показатели глобальной ротации, скорости ротации в систолу и раннюю диастолу, скручивания и раскручивания ЛЖ и поворота по оси ЛЖ не различались в подгруппах больных с исходно нормальной и сниженной глобальной деформацией ЛЖ в продольном направлении. Наши данные согласуются с результатами I. Raetsch et al. [7], которые показали, что в покое ротационная функция у больных ИБС не нарушена. Тем не менее, у лиц со сниженной продольной деформацией до ЧКВ мы обнаружили увеличение времени до пика глобальной ротации на уровне ПМ и верхушки, а также времени наступления максимальной скорости ротации в

систолю ЛЖ на уровне ПМ. По результатам исследования J. Wang et al. [3], у пациентов с диастолической дисфункцией и сохранной ФВ ЛЖ не наблюдалось снижения скручивания ЛЖ, которое в основном определяется апикальной ротацией. Однако в нашем исследовании было обнаружено удлинение времени до пика апикальной ротации и ротации ЛЖ на уровне ПМ у больных ИБС с ФВ ЛЖ 55% и более. Мы полагаем, что временная задержка апикальной ротации и ротации ЛЖ на уровне ПМ, а также снижение пиковой систолической скорости апикальной ротации являются наиболее ранними показателями нарушения контрактильности ЛЖ и механики ЛЖ.

Следует отметить, что в нашем исследовании у больных с ухудшением GLSLV после стентирования КА наблюдалось повышение уровня кардиоспецифических ферментов, тропонина I, КФК МВ, не превышающее пороговое значение для ОКС. Мы полагаем, что ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении обусловлено микрососудистой эмболией и, следовательно, повреждением миокарда. Подобная гипотеза была высказана S. Cimino et al., которые наблюдали снижение глобальной деформации ЛЖ после стентирования КА у больных острым ИМ [2]. Согласно данным этой публикации, глобальная деформация ЛЖ была значимо ниже ($-11,00 \pm 1,40\%$ vs $-18,00 \pm 2,00\%$; $p < 0,001$) у больных с микрососудистой обструкцией, обусловленной реваскуляризацией миокарда. С.А. Kroeker et al. показали, что при развитии субэндокардиальной ишемии миокарда ротация ЛЖ на верхушке увеличивается, и, напротив, при трансмуральной ишемии апикальная ротация уменьшается [8]. Исходя из полученных нами результатов, следует предположить, что повреждение миокарда в ходе ЧКВ приводит к нарушению функции не только субэндокардиальных волокон и снижению продольной деформации, но и субэпикардиальных волокон на уровне ПМ и верхушки, что обуславливает нарушение ротации ЛЖ на уровне верхушечных сегментов и ПМ. Это проявляется снижением скорости апикальной ротации и увеличением времени до пика ее наступления в систолу и раннюю диастолу.

Выводы

1. После стентирования КА у 24 (46,15%) больных выявлено ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении.
2. Ухудшение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении ассоциировано с повышением уровня кардиоспецифических ферментов у пациентов со стабильной ИБС после стентирования КА, что, по нашему мнению, обусловлено эмболией микрососудистого русла во время проведения стентирования КА.
3. Удлинение времени до пиковой апикальной ротации и ротации на уровне ПМ в систолу является показателем ухудшения механики ЛЖ.
4. У пациентов, имевших нарушение глобальной деформации ЛЖ в продольном направлении и при ее ухудшении после стентирования КА, наблюдается снижение скорости апикальной ротации и увеличение времени до пика верхушечной ротации в систолу и раннюю диастолу.

Литература

1. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28, No. 1. – P. 1–39.
2. Cimino S., Agati L., Lucisano L. et al. Value of two-dimensional longitudinal strains analysis to assess the impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention on left ventricular function: a speckle tracking imaging substudy of the EXPIRA Trial // Echocardiography. – 2014. – Vol. 3, No. 7. – P. 842–847.
3. Wang J., Khoury D.S., Yue Yo. et al. Left ventricular untwisting rate by speckle tracking echocardiography // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2580–2586.
4. Windecker S., Kolh Ph., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial Revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 2541–2619.
5. Hoit B.D. Strain and strain rate echocardiography and coronary artery disease // Circulation. – 2011. – Vol. 4. – P. 179–190.
6. Mor-Avi V., Lang R.M., Badano L.P. et al. Current and evolving echocardiographic techniques for the quantitative evaluation of cardiac mechanics: ASE/EAE consensus statement on methodology and indications endorsed by the Japanese Society of Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2011. – Vol. 24. – P. 277–313.
7. Paetsch I., Foll D., Kaluza A. et al. Magnetic resonance stress tagging in ischemic heart disease // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2005. – Vol. 288, Is. 6. – P. H2708–2714.
8. Kroecker C.A., Tyberg J.V., Beyar R. Effects of ischemia on left ventricular apex rotation. An experimental study in anesthetized dogs // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 3539–3548.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Гладких Наталья Николаевна, очный аспирант отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии.

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

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

Павлюкова Елена Николаевна, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии.

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

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

Баев Андрей Евгеньевич, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения НИИ кардиологии.

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

E-mail: stent111@mail.ru.

Карпов Ростислав Сергеевич, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии.

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

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

СЦИНТИГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕЗЕРВА МИОКАРДИАЛЬНОГО КРОВотоКА У ПАЦИЕНТОВ С МНОГОСОСУДИСТЫМ ПОРАЖЕНИЕМ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ

А.В. Мочула, К.В. Завадовский, С.Л. Андреев, Ю.Б. Лишманов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: mochula.andrew@gmail.com

RADIONUCLIDE ASSESSMENT OF MYOCARDIAL FLOW RESERVE IN PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY ARTERY DISEASE

A.V. Mochula, K.V. Zavadovsky, S.L. Andreev, Yu.B. Lishmanov

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

Цель: разработка методики сбора и обработки скintiграфических данных для определения резерва миокардиального кровотока на гамма-камере с кадмий-цинк-теллуриевыми детекторами. Материал и методы. В покое и на фоне фармакологической нагрузки 16 пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС) и 9 здоровым добровольцам была проведена динамическая однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) сердца с ^{99m}Tc -Технетрилом. В процессе обработки полученных результатов формировали зоны интереса с полости и стенок миокарда левого желудочка (ЛЖ), на основании которых строили кривые "активность-время". Индекс резерва миокардиального кровотока определялся как частное двух отношений среднего значения счета импульсов с области миокарда к площади под пиком кривой с полости ЛЖ для исследования на фоне нагрузки и в условиях покоя. Результаты. Среднее значение показателя миокардиального резерва в группе здоровых добровольцев составило 1,86 (1,59; 2,2), у лиц с атеросклерозом коронарных артерий – 1,39 (1,12; 1,69). Значение индекса резерва миокардиального кровотока, полученное при выполнении динамической ОФЭКТ сердца, менее 1,77 позволяет идентифицировать трехсосудистое поражение коронарных артерий с чувствительностью и специфичностью 81,8 и 66,7% соответственно. Рассмотренная методика является перспективным направлением, требующим дальнейшей клинической валидации.

Ключевые слова: миокардиальный резерв, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца, позитронная эмиссионная томография.

The aim of the study was to develop the methodology for collecting and processing the scintigraphic data to determine myocardial reserve on gamma camera with a solid state cadmium zinc tellurium detectors. Sixteen patients with coronary artery disease and 9 healthy volunteers underwent dynamic cardiac SPECT with ^{99m}Tc -MIBI at rest and at pharmacological stress-test. The processing of the results included construction of the "activity-time" curves based on the identification of regions of interest in the cavity and the walls of the left ventricular (LV) myocardium. Myocardial blood flow reserve index was determined as a quotient of two ratios of mean values of counts from the myocardial area to the area under the LV cavity curve obtained in stress test and at rest. According to our data, mean value of myocardial blood flow reserve was 1.86 (1.59; 2.2) in group of healthy volunteers and 1.39 (1.12; 1.69) in patients with coronary artery disease. Cardiac dynamic SPECT-based value of myocardial blood flow reserve index <1.77 allows for identification of three-vessel coronary artery disease with sensitivity and specificity of 81.8 and 66.7%, respectively. Thus, we believe that the development of a methodology for the assessment of myocardial blood flow reserve by SPECT is a promising direction requiring further study and verification.

Key words: myocardial flow reserve, single photon emission computer tomography, coronary artery disease, positron-emission tomography.

Введение

ИБС в настоящее время уверенно занимает одно из ведущих мест в структуре инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Эффективным методом лечения данной патологии на сегодняшний день считается процедура реваскуляризации. Под этим термином понимают восстановление коронарного кровотока, которое осуществляется путем проведения аортокоронарного шунтирования (АКШ) или установки стентов в артерии сердца [1]. Так, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, при сужении просвета со-

суда менее чем на 50% процедура реваскуляризации не показана [1]. Сужение сосуда на 50–90% требует проведения реваскуляризационных вмешательств только в тех случаях, когда приводит к коронарному перфузионному дефициту. Наиболее точно отражает гемодинамическую значимость стенозирования показатель фракционного коронарного резерва, при этом стеноз считается значимым при значении вышеуказанного показателя, равном 0,8 и менее [1]. Инвазивный характер данной процедуры, а также высокая стоимость необходимых расходных материалов не позволяют широко использовать данный подход в клинической практике. "Золотым" стандартом

неинвазивной оценки миокардиального резерва считается позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с меченной кислородом-15 водой ($[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$). Однако данный метод требует наличия циклотрона в месте выполнения исследования, а также дорогостоящего диагностического оборудования. Все это наряду с коротким периодом полураспада кислорода-15 (122,2 с) также существенно ограничивает широкое распространение данного метода в повседневной клинической практике.

В связи с вышесказанным поиск новых методов оценки показателя резерва миокардиального кровотока является актуальной задачей современной кардиологии. Одним из возможных решений данной проблемы является оценка миокардиального резерва при помощи скинтиграфических методов исследования. До настоящего времени большинство работ в данном направлении были выполнены на гамма-камерах с устаревшим типом детекторов на основе йодида натрия. Однако на таких аппаратах невозможно получать динамические томосцинтиграммы.

Появление гамма-камер с новым типом детекторов на основе кадмий-цинк-теллура, которые позволяют получать динамические изображения в томографическом режиме без вращения детекторов, открывает новые возможности ОФЭКТ в определении показателя резерва миокардиального кровотока [4–8].

Цель: разработка методики неинвазивной оценки резерва миокардиального кровотока с помощью ОФЭКТ на гамма-камере, оснащенной твердотельными полупроводниковыми кадмий-цинк-теллуровыми детекторами.

Материал и методы

Для определения коронарного резерва предлагается выполнение динамической ОФЭКТ миокарда с $^{99\text{mTc}}$ -Технетрилом в состоянии функционального покоя и на фоне нагрузочной фармакологической пробы.

Подготовка и проведение исследования. За 12 ч до проведения процедуры пациентам рекомендуют исключить употребление содержащих кофеин напитков и/или медикаментов. Последний прием пищи должен быть произведен не менее чем за 2 ч до исследования. Непосредственно перед началом исследования в локтевую вену обследуемого устанавливают внутривенный катетер.

Пациента располагают на диагностическом столе гамма-камеры в горизонтальном положении лежа на спине. Для правильного позиционирования пациента относительно детекторов гамма-камеры проводят низкодозовую (100 кЭв; 10 мА/с) компьютерную томографию в передней проекции. На полученном изображении измеряют расстояние от яремной вырезки и левой передней аксиллярной линии до центра сердечной тени и ставят метку на теле пациента. Детекторы гамма-камеры позиционируют в соответствии с полученными результатами на область центра ЛЖ.

Скитиграфическое исследование выполняют в два этапа. На первом этапе проводят запись прохождения болюса радиофармпрепарата (РФП) в состоянии функционального покоя. Для этого через внутривенный периферический катетер болюсно вводят $^{99\text{mTc}}$ -Технетрил в объеме 1 мл и дозе 185 МБк. Запись начинают за 5 с до

введения РФП. Регистрацию скитиграфических изображений проводят в динамическом томографическом режиме “list mode” (который позволяет реконструировать серии динамических и статических томосцинтиграмм из массива нативных данных) в течение 360 с. Данное время является достаточным для регистрации прохождения радиоактивного индикатора по камерам сердца и накопления его в миокарде ЛЖ. Непосредственно после окончания сбора данных начинается второй этап исследования, на котором выполняют запись прохождения болюса РФП в условиях нагрузочной пробы.

Все скитиграфические исследования выполняли на гамма-камере с твердотельными детекторами на основе кадмий-цинк-теллура (GE Discovery NM/CT 570 C) с настройкой окна дифференциального дискриминатора на фотопик $^{99\text{mTc}}$ – 140 кЭв.

Нагрузочную пробу проводят с аденозинтрифосфатом (АТФ), по стандартному протоколу [3]. В качестве фармакологического стресс-агента используют аденозинтрифосфат (АТФ). Необходимую дозу АТФ (140 мкг/кг/мин) рассчитывают индивидуально, в зависимости от веса пациента. Введение АТФ осуществляется при помощи механического инфузомата по 4-минутному протоколу (2-минутное введение АТФ до и после инъекции РФП). На пике фармакологической нагрузки, в конце 2-й мин инфузии АТФ, пациенту через в/в катетер вводят РФП $^{99\text{mTc}}$ -Технетрил в объеме 1 мл и дозе 740 МБк. Далее исследование продолжают по протоколу, аналогичному указанному выше. Четырехкратное увеличение дозы введения индикатора на втором этапе исследования необходимо для нивелирования радиоактивности кровяного пула после предыдущего исследования.

Обработка результатов исследования. При помощи специализированного программного обеспечения (GE Alcyone: Dynamic Analysis Tool) из массива первичных данных формируют две серии аксиальных изображений:

- 1) группа из 64 динамических томосцинтиграмм с длительностью каждого кадра 2,2 с, отражающих прохождение болюса РФП по полости и миокарду ЛЖ с 1 по 150 с исследования;
- 2) серия (с 150 по 360 с исследования) статических томосцинтиграмм, отображающих накопление РФП в стенках ЛЖ.

Следующий этап обработки данных включает построение кривых “активность–время”, по которым в дальнейшем вычисляют резерв миокардиального кровотока. Для этого на серии статических кадров формируют зоны интереса с полости и стенок ЛЖ, и на основе динамических изображений строят графики “активность–время” для каждой области интереса – передней, задней, боковой стенок, перегородки и верхушки ЛЖ. На основе полученных графиков определяют среднее значение счета импульсов с каждой зоны интереса миокарда ЛЖ, а также площадь под кривой, отражающую прохождение болюса РФП по его полости. Данные расчеты производят дважды – для исследований в условиях функционального покоя и на фоне фармакологической нагрузки. Индекс резерва миокардиального кровотока (иРМК) определяют отдельно для каждой стенки миокарда ЛЖ следующим образом:

$$\text{иРМК} = (\text{Cs}/\text{Ss})/(\text{Cr}/\text{Sr}),$$

где: Cs – среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ при проведении нагрузочной пробы; Ss – площадь под кривой, отражающей прохождение болюса РФП по полости ЛЖ, при проведении нагрузочной пробы; Cr – среднее значение счета импульсов с области миокарда ЛЖ в условиях покоя; Sr – площадь под кривой, отражающей прохождение болюса РФП по полости ЛЖ, в условиях покоя.

Статистический анализ. Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программ SPSS 18.0 и MedCalc 12.1.14.0. Значения возраста в исследуемых группах подчинялись нормальному закону распределения и были представлены в виде среднего и стандартного отклонения. Полученные значения иРМК не подчинялись нормальному закону распределения (по критерию Колмогорова–Смирнова), в связи с чем были представлены в виде медианы и квантилей Me (Q25;Q75). Достоверность межгрупповых различий иРМК оценивали в соответствии с непараметрическим U-критерием Mann–Whitney. Для нахождения дифференциальной границы (Cut-off Value) между исследуемыми величинами в независимых выборках проводили ROC-анализ с построением ROC-кривых. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$.

Результаты

По данной методике были обследованы 16 больных ИБС (возраст – 67 ± 5 лет; 13 мужчин, 3 женщины) с диагностированным по результатам инвазивной коронарографии многососудистым поражением коронарных артерий. Группу сравнения составили 9 здоровых добровольцев (возраст – 25 ± 4 года; 7 мужчин, 2 женщины). Процедура оценки миокардиального резерва была одобрена этическим комитетом НИИ кардиологии. Все пациенты были письменно проинформированы о цели и возможных рисках исследования и дали согласие на его проведение.

В результате проведенного анализа было установлено, что медианное значение иРМК ЛЖ у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий, по отношению к группе здоровых добровольцев, достоверно отличалось ($p < 0,05$). Медиана показателя резерва миокардиального кровотока в группе пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий составила 1,39 с интерквартильным размахом 1,12–1,69. Данные значения для группы здоровых добровольцев были равны 1,86 и 1,59–2,2 соответственно.

При анализе региональных значений иРМК, т.е. для каждого региона ЛЖ в отдельности, также было выявлено значимое различие ($p < 0,05$) данного показателя в исследуемых группах. Так, медиана и интерквартильный размах составили: для верхушки 1,3 (1,0–1,76) и 1,83 (1,65–2,04); боковой стенки 1,54 (1,12–1,73) и 2,13 (1,42–2,31); передней стенки 1,27 (1,0–1,7) и 1,65 (1,19–1,98) и перегородки 1,25 (0,93–1,77) и 2,1 (1,76–2,2) у больных ИБС с трехсосудистым поражением коронарных артерий и группы здоровых добровольцев соответственно.

Для определения чувствительности и специфичнос-

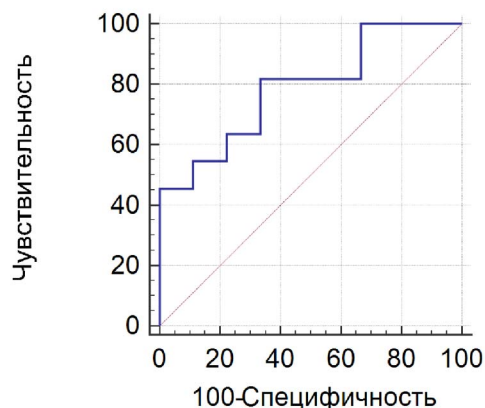


Рис. 1. ROC-кривая, отражающая диагностические возможности иРМК в определении многососудистого поражения коронарных артерий

ти полученного иРМК в диагностике многососудистого поражения коронарных артерий был проведен ROC-анализ. В результате проведенного анализа было показано, что значение иРМК, равное 1,77, позволяет идентифицировать трехсосудистое поражение коронарного русла с чувствительностью 81,8% и специфичностью 66,7%. При этом площадь под ROC-кривой (Area Under Curve) составила 0,79 ($p < 0,05$), что говорит о высокой достоверности данного метода (рис. 1).

Поиск более простого и менее дорогостоящего метода оценки миокардиального резерва на сегодняшний день считается одним из основных направлений современной кардиологии. В настоящем исследовании впервые были определены чувствительность и специфичность нагрузочной динамической ОФЭКТ сердца в оценке резерва миокардиального кровотока, которые составили 81,8 и 66,7% соответственно. Полученные нами результаты уступают значениям операционных характеристик ПЭТ с меченой кислородом-15 водой (чувствительность 95%; специфичность 100%) [4]. Связано это с линейной зависимостью фракции экстракции [^{15}O]H₂O от скорости миокардиального кровотока, а также большей разрешающей способностью ПЭТ сканеров. Полученные нами данные согласуются с результатами работ других исследовательских групп, в которых показана принципиальная возможность оценки миокардиального резерва методом динамической ОФЭКТ [4, 6, 7] или планарной сцинтиграфии [2], с высокими значениями диагностической точности.

Заключение

Значение иРМК, полученное при выполнении динамической ОФЭКТ сердца, менее 1,77 позволяет идентифицировать трехсосудистое поражение коронарных артерий с чувствительностью и специфичностью 81,8 и 66,7% соответственно. Рассмотренная методика является перспективным направлением, требующим дальнейшей клинической валидации.

Данная работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда (№14-15-00178).

Литература

1. Ben-Haim S., Murthy V.L., Breault C. et al. Quantification of Myocardial Perfusion Reserve Using Dynamic SPECT Imaging in Humans: A Feasibility Study // J. Nucl. Med. – 2013. – Vol. 54, No. 6. – P. 873–879.
2. Henzlova M.J., Cerqueira M.D., Mahmarian J.J. et al. Stress protocols and tracers // J. Nucl. Cardiol. – 2006. – Vol. 13, No. 6. – P. 80–90.
3. Hsu B., Chen F.C., Wu T.C. et al. Quantitation of myocardial blood flow and myocardial flow reserve with 99mTc-sestamibi dynamic SPECT/CT to enhance detection of coronary artery disease // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2014. – Vol. 41, No. 12. – P. 2294–2306.
4. Ito Y., Katoh C., Noriyasu K. et al. Estimation of myocardial blood flow reserve by 99mTc-sestamibi imaging: comparison with the results of [15O] H₂O PET // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2003. – Vol. 30, No. 2. – P. 281–287.
5. Liu C., Sinusas A.J. Is assessment of absolute myocardial perfusion with SPECT ready for prime time? // J. Nucl. Med. – 2014. – Vol. 55, No. 10. – P. 1573–1575.
6. Storto G., Sorrentino A.R., Pellegrino T. et al. Effects of type 2 diabetes mellitus on coronary microvascular function and myocardial perfusion in patients without obstructive coronary artery disease // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2007. – Vol. 34, No. 8. – P. 1156–1161.
7. Tsukamoto T., Ito Y., Noriyasu K. et al. Quantitative Assessment of Regional Myocardial Flow Reserve Using Tc-99m-Sestamibi Imaging Comparison With Results of O-15 Water PET // Circ. J. – 2005. – Vol. 69, No. 2. – P. 188–193.
8. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-

Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, No. 37. – P. 2541–2619.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

Мочула Андрей Викторович, аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: mochula.andrew@gmail.com.

Завадовский Константин Валерьевич, докт. мед. наук, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

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

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

E-mail: anselen@rambler.ru.

Лишманов Юрий Борисович, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, Заслуженный деятель науки РФ, руководитель научного направления НИИ кардиологии.

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

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

УДК 616.13-089

ПЕРФУЗИОННАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ СОСТОЯНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАРНОЕ ШУНТИРОВАНИЕ В УСЛОВИЯХ ИСКУССТВЕННОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Ю.М. Портнов, С.Е. Семенов, А.Н. Коков

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

E-mail: wing07@rambler.ru

PCT IN ASSESSMENT OF CEREBRAL HEMODYNAMICS IN CORONARY ARTERY DISEASE PATIENTS UNDERGOING ON-PUMP CABG

Yu.M. Portnov, S.E. Semenov, A.N. Kokov

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

Коронарное шунтирование (КШ) является наиболее эффективным и радикальным методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и наиболее часто выполняется в условиях искусственного кровообращения (ИК), что приводит к многочисленным неврологическим осложнениям в послеоперационном периоде. Цель: совершенствование диагностики изменений церебральной тканевой перфузии методом перфузионной компьютерной томографии (ПКТ) у больных ИБС с сопутствующей гипертонической болезнью (ГБ), перенесших КШ в условиях ИК. Материал и методы. Обследовано 164 пациента мужского пола, разделенных на 3 группы в зависимости от

наличия и продолжительности ГБ. До и после операции КШ в условиях ИК была выполнена ПКТ. Результаты. Выявлены различия в перфузионных показателях церебрального кровотока как до, так и после операции в зависимости от наличия и продолжительности ГБ. Наиболее сохранный церебральный кровоток определяется у пациентов без сопутствующей ГБ в анамнезе. Показатель CBF в зонах А ($43,8 \pm 4,6$ мл/100 г*мин) и М3 ($49,4 \pm 5,6$ мл/100 г*мин) у пациентов с ГБ находился ниже пороговых значений в 50 мл/100 г*мин. В послеоперационном периоде определяется увеличение показателей CBF в М2 слева и М2 справа, М3 справа, в L слева и справа, показателя CBV в М2 слева и справа только у пациентов с длительным анамнезом ГБ.

Ключевые слова: АКШ, тканевая перфузия, мультиспиральная компьютерная томография, ишемическая болезнь сердца, церебральный кровоток, искусственное кровообращение.

Coronary bypass surgery is the most effective and radical method for treatment of coronary heart disease, and most often performed under cardiopulmonary bypass that leads to numerous neurological complications postoperatively. Objective: to improve the diagnosis of changes in cerebral tissue perfusion by perfusion computed tomography (PCT) in patients with coronary heart disease and hypertension undergoing on-pump CABG. Materials and Methods. The study included 164 male patients, divided into 3 groups depending on the presence and duration of hypertension. PCT was performed before and after on-pump CABG. Results. Differences in perfusion rates of cerebral blood flow, both before and after the operation, depended on the presence and duration of hypertension. The most well preserved cerebral blood flow was determined in patients without history of concomitant hypertension. CBF indicators in zones A (43.8 ± 4.6 mL/100 g * min) and M3 (49.4 ± 5.6 mL/min * 100g) in patients with essential hypertension were below the threshold value of 50 mL/100 g * min. Postoperatively, CBF values increased in left M2, right M2, right M3, left L, and right L; CBV values increased in left M2 and right M2 only in patients with a long history of hypertension.

Key words: coronary artery bypass grafting, tissue perfusion, MDCT, coronary heart disease, cerebral circulation, assisted circulation.

Введение

Сегодня в мире выполняется более миллиона операций КШ, продлевающих жизнь пациентам, но расплатой является риск неврологических послеоперационных осложнений [10]. По мнению большинства авторов, причинами этих осложнений является ИК, приводящее к эмболии и гипоперфузии мозга во время операции [3]. Наибольшее влияние на количество микроэмболов оказывают: открытый тип операции на сердце, длительность ИК, размеры левого желудочка, выраженное ухудшение насосной функции сердца [1]. Отдельным фактором, негативно влияющим на перфузию головного мозга, является ГБ, что увеличивает риск поражения головного мозга [2]. Но прямое влияние данных факторов на показатели церебральной перфузии остается до конца не исследованным. Степень изменения перфузии мозга после КШ в условиях ИК представляет интерес как для изучения влияния самой операции, так и для изучения влияния ГБ и ее длительности на состояние реактивности мозгового кровотока. На сегодняшний день в исследовании церебрального кровотока у пациентов с хронической цереброваскулярной недостаточностью делаются попытки использовать ПКТ, которая активно применяется в диагностике острого инсульта [5].

Цель исследования: изучение изменений церебральной тканевой перфузии методом ПКТ у больных ИБС с сопутствующей ГБ, перенесших КШ в условиях ИК.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние тканевой перфузии головного мозга в основных артериальных бассейнах методом ПКТ у больных ИБС с сопутствующей ГБ до и после операции КШ в условиях ИК.
2. Определить влияние ГБ на состояние церебральной гемодинамики у пациентов с ИБС до и после операции КШ в условиях ИК.
3. Оценить динамику показателей церебральной тканевой перфузии по данным ПКТ у больных ИБС, перенесших КШ в условиях ИК, в послеоперационный период.

Материал и методы

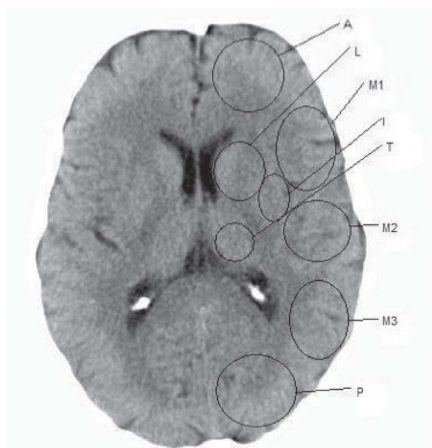
Работа выполнена в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово). Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом. Государственный регистрационный номер темы исследования – № 01200964453. Участники исследования отобраны из пациентов кардиологического отделения на этапе предоперационной подготовки к операции КШ. Все пациенты дали информированное согласие на свое участие в исследовании. В исследование включены 164 пациента мужского пола, правши:

1. Без сопутствующей ГБ (n=20) – I группа.
2. Со стажем ГБ до 10 лет (n=97) – II группа.
3. Со стажем ГБ 10 лет и более (n=47) – III группа.

Всем пациентам за 3 суток до операции проводилась ПКТ головного мозга на мультиспиральном (64 среза) компьютерном томографе Somatom Sensation (Siemens, Германия) с внутривенным болюсным введением (8 мл/с) рентгеноконтрастного препарата (неионный рентгеноконтрастный препарат с низкой осмолярностью и содержанием йода 350 мг/мл) в кубитальную вену. Повторная ПКТ проводилась на 8-е сутки после операции. Оценку показателей перфузии проводили с помощью приложения Neuro PCT, входящего в пакет программного обеспечения независимой рабочей станции Leonardo (Siemens, Германия). При проведении исследований каких-либо осложнений отмечено не было. Определяли следующие параметры церебральной перфузии: церебральный кровоток (CBF, мл/100 г*мин), церебральный объем крови (CBV, мл/100 г), время до достижения максимальной (пиковой) концентрации контрастного вещества (TTP, с).

Выбранные показатели измерялись в следующих симметричных корковых и субкортикальных зонах (рис. 1):

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась при помощи статистического пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). Вычислялись сред-



- А – бассейн ПМА
- Р – бассейн ЗМА
- М1 – задние отделы нижней лобной извилины
- М2 – задние отделы верхней височной извилины
- М3 – задний стык
- I – островок
- Т – таламус
- L – лентиккулярные ядра

Рис. 1. Основные корковые и субкортикальные зоны измерения показателей тканевого кровотока по данным мультиспиральной компьютерной томографии головного мозга у пациентов с ИБС в сочетании с ГБ

ние значения и стандартные отклонения. Количественные клинично-анамнестические данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартиля (Me [Q 25; Q 75]) и анализировались с помощью критериев Крускала–Уоллиса. Качественные показатели анализировались с помощью критерия χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Рассчитывалось значение U-критерия Манна–Уитни – непараметрического критерия для сравнения двух выборок, независимо от характера их распределения. Использовался непараметрический статистический тест Вилкоксона. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$.

Результаты

В дооперационном периоде достоверных различий показателей перфузии между симметричными зонами двух полушарий внутри каждой группы выявлено не было. При сравнении полученных показателей между пациентами I и III групп определяются достоверно более высокие показатели CBF в I группе в зонах измерения: А в двух полушариях ($p=0,001$ и $p=0,04$), в М2 справа ($p=0,02$), показателя CBV в М1 слева ($p=0,02$). При сравнении показателей перфузии у пациентов I и II групп определяется более высокий показатель CBF в зоне А слева ($p=0,04$). При сравнении пациентов II и III групп наблюдается достоверно более высокий показатель CBV у пациентов II группы в зоне М2 справа ($p=0,04$).

Таким образом, достоверно более высокие показатели CBF определялись в I группе пациентов по сравнению с III группой в зонах А с двух сторон, М2 справа, CBV в М1 слева, М2 справа; достоверно более высокие показатели CBF в I группе в зоне А слева по сравнению со II группой; достоверно более высокие показатели CBV у пациентов II группы в зоне М2 справа по сравнению с пациентами III группы. Учитывая полученные результаты, наиболее сохраненный церебральный кровоток определяется у пациентов I группы, которые не имели ГБ в анамнезе. Также обращают на себя внимание показатели скорости кровотока в зонах А и М3 у пациентов II, III групп, находящиеся ниже пороговых значений в 50 мл/100 г*мин. Данные зоны кровоснабжаются передней мозговой артерией – ПМА (А) ($43,8 \pm 4,6$ мл/100 г*мин) и дистальными ветвями

средней мозговой артерии (СМА) – М3 ($49,4 \pm 5,6$ мл/100 г*мин). Высокие показатели скорости кровотока (CBF) во всех группах определялись в зонах М1, М2, I – кровоснабжение происходит из системы СМА, а наиболее низкие показатели – в А (кровоснабжение ПМА) и М3 (кровоснабжение СМА, дистальные корковые ветви). Это распределение скорости кровотока может объясняться особенностями кровоснабжения каждой из зон. Можно сделать вывод, что на скорость тканевого кровотока (CBF) влияет наличие в зоне измерения артерий крупного калибра, тогда как в дистальных ветвях скорость кровотока ниже. Показатели CBV имели наиболее низкие значения в зонах А и М3, наиболее высокие значения – в М1, М2, I, Т. Высокие и низкие значения показателей CBF и CBV совпадали между собой в зонах А, М1, М2, М3. ТТР имел низкие значения в зонах М1, М2, I, то есть максимальные значения контрастирования достигались за меньшее время. Наиболее высокие значения ТТР определялись в зонах А, Р, М3, Т. Зоны мозга, кровоснабжаемые крупными «магистральными» ветвями, имели высокие показатели CBF, CBV и низкие показатели ТТР (М1, М2, I); зоны А и М3 имели более низкие показатели CBF и CBV, более высокие показатели ТТР. Это свидетельствует о снижении кровотока в лобных долях в бассейне ПМА и зоне кровоснабжения дистальными ветвями СМА – области стыка теменной, височной и затылочной долей у пациентов с ИБС, готовящихся к реваскуляризации миокарда. Также отмечено, что зоны измерения L и Т характеризуются невысокой скоростью кровотока (CBF), длительным временем до пика контрастирования (ТТР) и высокими показателями объема крови (CBV), что должно быть учтено при анализе результатов ПКТ.

На 8-е сутки после операции асимметрии кровотока в симметричных зонах измерения внутри каждой из групп выявлено не было. При сравнении показателей перфузии между пациентами I и II групп достоверных различий выявлено не было. При сравнении показателей пациентов I и III групп отмечается достоверно более высокий показатель CBF в III группе в задних отделах верхней височной извилины (М2) справа ($p=0,04$). Между пациентами II и III групп определяются более высокие показатели CBV в А справа ($p=0,03$) и в проекции лентику-

лярных ядер слева ($p=0,02$) у пациентов III группы. Внутригрупповые различия показателей перфузии до и после операции достоверно определяются в III группе пациентов, где отмечается увеличение показателей CBF в M2 слева ($p=0,04$) и M2 справа ($p=0,02$), M3 справа ($p=0,04$), в L слева ($p=0,03$) и справа ($p=0,03$), показателя CBV в M2 слева ($p=0,04$) и справа ($p=0,04$). Показатель TTP достоверно не изменился после операции. Дооперационные и послеоперационные показатели перфузии не различались у пациентов I и II групп. В III группе после операции произошло увеличение скоростных и объемных характеристик в зонах кровоснабжения СМА (M2, M3, L), причем как в проекции корковых, так и в проекции центральных ветвей.

Обсуждение

При анализе показателей перфузии у пациентов с сочетанием ИБС и ГБ имели место меньшие значения церебрального кровотока в предоперационном периоде в зависимости от ее длительности, чем у пациентов без сопутствующей ГБ, что отмечалось в других исследованиях о влиянии ГБ и длительности ее анамнеза на повреждение микроциркуляторного русла [6]. В послеоперационном периоде определяется отсутствие достоверной отрицательной динамики показателей мозгового кровотока у всех групп пациентов, что может говорить об отсутствии прямого повреждающего действия аортокоронарного шунтирования (АКШ) в условиях ИК на церебральный кровоток. В этом мы расходимся с имеющимися данными о том, что операции с применением ИК сопровождаются снижением мозгового кровотока у всех пациентов [4], но наше мнение согласуется с результатами другого исследования [9], где значимых изменений показателей перфузии, измеренных методом магнитно-резонансной томографии (МРТ), после АКШ выявлено не было. Успешность выполнения процедуры ИК связывают с адекватным поддержанием АД [7] и индивидуальным подходом к его регуляции во время проведения ИК, что обеспечивает сохранность перфузии головного мозга [8].

Выводы

1. У пациентов с сопутствующей ГБ наблюдается гипоперфузия в зонах кровоснабжения ПМА, дистальных корковых ветвей СМА, центральных мелких ветвей СМА, а также задней мозговой артерии (ЗМА) по данным ПКТ.
2. У пациентов с длительностью анамнеза ГБ до 10 лет и без таковой достоверных изменений перфузии мозга в послеоперационном периоде не выявлено, что свидетельствует о сохранности механизмов ауторегуляции.
3. У пациентов с анамнезом ГБ более 10 лет происходит достоверное увеличение показателей церебральной перфузии (уменьшение TTP, увеличение CBF и CBV) в зонах, кровоснабжаемых СМА и ЗМА, увеличение CBV в бассейнах СМА с двух сторон.

Литература

1. Бокерия Л.А. и др. Микроэмболизация церебрального кровотока при операциях с искусственным кровообращением: интраоперационные, гемореологические и эхокардиографические корреляты // *Анн. хир.* – 2009. – № 6. – С. 79–87.
2. Бокерия Л.А., Голухова Е.З., Полунина А.Г. и др. Церебральный кровоток при операциях с искусственным кровообращением // *Креативная кардиология.* – 2010. – № 1. – С. 97–108.
3. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Федулова С.В. и др. Роль агрегации эритроцитов в формировании микроэмболов в сосудах головного мозга при операциях на аорте // *Кардиология и сердеч.-сосуд. хир.* – 2009. – № 2. – С. 66–69.
4. Ефимова Н.Ю., Ефимова И.Ю., Чернов В.И. и др. Когнитивные функции и перфузия головного мозга у больных ишемической болезнью сердца после операции аортокоронарного шунтирования // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2002. – № 6. – С. 46–50.
5. Семенов С.Е., Молдавская И.В., Семенов А.С. и др. Критерии МР- и КТ-дифференциальной диагностики венозного и артериального инсульта // *Мед. визуализация.* – 2010. – № 6. – С. 41–49.
6. Kalra L. Cognitive function and hypertension // *J. Human Hypertension.* – 2009. – Vol. 23(2). – P. 86–96.
7. Ono M. et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality // *J. Thorac. Cardiovasc. Surgery.* – 2014. – Vol. 147, No. 1. – P. 483–489.
8. Reineke D. et al. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting // *Interactive Cardiovasc. Thoracic surgery.* – 2014. – Vol. 20, Issue 1. – P. 68–73.
9. Restrepo L. et al. Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33, No. 12. – P. 2909–2915.
10. Yousif A. et al. Is Coronary Artery Bypass Grafting (CABG) with Cardiopulmonary Bypass Support (On-pump) Superior to CABG Without Bypass Support (Off-pump) in the High-Risk? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials (RCTs) // *Circulation.* – 2014. – Vol. 130. – Suppl. 2. – P. A19554–A19554.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

Портнов Юрий Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ “НИИ КПССЗ”, врач-рентгенолог МБУЗ ККД.

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

E-mail: wing07@rambler.ru.

Семенов Станислав Евгеньевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ “НИИ КПССЗ”.

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

E-mail: dr_semenov_s@mail.ru.

Коков Александр Николаевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией рентгеновской и томографической диагностики ФГБНУ “НИИ КПССЗ”.

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

E-mail: dr.kokov@gmail.com.

СТРУКТУРА АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЙ БЛЯШКИ КАК ОПРЕДЕЛЯЮЩИЙ ФАКТОР ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ РЕАКТИВНОСТИ ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ СОННЫХ АРТЕРИЙ

А.С. Максимова, Е.Э. Бобрикова, И.Л. Буховец, М.П. Плотников, В.Ю. Усов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: asmaximova@yandex.ru

THE STRUCTURE OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE AS A DEFINING FACTOR OF CEREBROVASCULAR REACTIVITY IN PATIENTS WITH CAROTID ATHEROSCLEROSIS

A.S. Maximova, E.E. Bobrikova, I.L. Bukhovets, M.P. Plotnikov, W.Yu. Ussov

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

Цель исследования: сопоставление структуры каротидной бляшки, визуализированной с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ), и реактивности сосудов головного мозга, оцененной с помощью ультразвукового исследования, у пациентов с распространенным атеросклерозом и стенозирующим поражением сонных артерий. Всем пациентам выполнялась МРТ головного мозга и области сонных артерий. Цереброваскулярный резерв оценивали с помощью транскраниального ультразвукового исследования средних мозговых артерий с определением показателей кровотока в условиях функциональных тестов: проб с задержкой дыхания и гипервентиляцией. При проведении пробы с задержкой дыхания у большинства (56%) пациентов с гипоинтенсивной в T1-ВИ (взвешенных изображениях) и гиперинтенсивной в T2-ВИ МРТ-картиной бляшки наблюдалась однонаправленная с обеих сторон положительная реакция при функциональной гиперкапнической нагрузке с задержкой дыхания. Напротив, однонаправленная отрицательная либо отрицательная реакция на стороне стеноза выявлялись у пациентов, имеющих гиперинтенсивную бляшку в T1-ВИ и гипоинтенсивную в T2-ВИ, по данным МРТ. Проведение МРТ стенок артерий с оценкой структуры атеросклеротической бляшки может быть рекомендовано в качестве скринингового метода у всех пациентов групп риска атеросклероза.

Ключевые слова: атеросклероз, сонные артерии, магнитно-резонансная томография, цереброваскулярный риск.

The aim of our study was to compare the magnetic resonance imaging (MRI)-based structure of atherosclerotic plaques and cerebral vascular reactivity quantified by echocardiography. All patients underwent MRI of the carotid arteries. To assess the cerebrovascular reactivity, transcranial ultrasound of middle cerebral artery was carried out with quantification of blood flow parameters at rest and during stress tests: first with breath holding and then with hyperventilation, with calculation of reactivity index. Data showed a statistically significant association between MRI plaque structure and type of the reaction during breath holding in hypercapnic test, whereas no significant differences were found in hyperventilation test. In breath-holding test, 56% of patients with hypointense plaques on T1- and hyperintense plaques on T2-weighted MRI scans had unidirectional positive response to functional hypercapnic stress. On the contrary, pathologic unidirectional negative or negative response on a side of the stenosis was observed in patients with MRI evidence of hyperintense plaques on T1- and hypointense plaques on T2-weighted scans. Atherosclerotic lesions of the internal carotid artery with intra-plaque hemorrhage were accompanied with critical deterioration of cerebrovascular reactivity. Any hemorrhage to carotid plaque could probably be assumed as critical risk factor requiring removal of the plaque by carotid endarterectomy. High-resolution MRI of carotid arteries may be suggested as screening test for all patients in atherosclerosis risk groups.

Key words: atherosclerosis, carotid arteries, magnetic resonance imaging, stroke risk.

Введение

В настоящее время в большинстве стран атеросклероз и его осложнения остаются одной из основных причин смертности взрослого населения, в первую очередь, за счет инфаркта миокарда (ИМ) и ишемического инсульта [1, 2]. При этом нетрудоспособность не только ухудшает функциональное состояние и социальную роль выживших после инсульта, но также приводит и к весьма существенным бюджетным затратам. В последние годы представлены убедительные свидетельства давно сформулированной концепции [1, 3], что едва ли не основную роль в прогрессировании атеросклеротических бляшек и нарушении их стабильности играют *vasa vasorum* бляшки, развивающиеся при ее патологической васкуляриза-

ции. По мере развития атеросклеротической бляшки *vasa vasorum* обильно врастают в нее и создают обширную поверхность для миграции лейкоцитов, проникновения атерогенных липидов и формирования микрогеморрагий внутрь бляшки [4, 5]. Для оценки морфологии собственно атеросклеротических бляшек, изменений стенок артерий, наряду с ультразвуковыми технологиями, в последнее время широко применяется МРТ и магнитно-резонансная ангиография (МРА) [6, 7]. В свою очередь для оценки состояния цереброваскулярного сосудистого резерва при атеросклеротическом поражении сосудов шеи и головного мозга неизменно широко используются методы ультразвуковой диагностики. При этом проведение

нагрузочного тестирования, направленного на активацию механизмов ауторегуляции, позволяет зарегистрировать локальные и/или генерализованные нарушения цереброваскулярной реактивности. Однако парадоксальным образом взаимоотношения цереброваскулярной реактивности у пациентов с гемодинамически значимым стенозом брахиоцефальных артерий с конкретными характеристиками выявленных атеросклеротических бляшек остаются малоизученными.

Цель исследования: оценка взаимосвязи структуры бляшки пораженной артерии, визуализированной с помощью МРТ, и реактивности сосудов головного мозга, определяемой с помощью ультразвуковых методик, у пациентов с каротидным атеросклерозом.

Задачи:

1. Изучить МРТ-структуру атеросклеротической бляшки, сгруппировать возможные типы бляшек по данным МРТ.
2. Оценить реактивность сосудов головного мозга с помощью транскраниальной доплерографии, сгруппировать наблюдаемые типы реакций мозгового кровотока.
3. Сопоставить структуру бляшки по данным МРТ и тип реактивности церебрального кровотока по данным ультразвуковых методик.

Материал и методы

В исследование включен 21 пациент в возрасте от 50 до 78 лет с гемодинамически значимым стенозом брахиоцефальных артерий более 70%. Крупноочаговые инсульты головного мозга не были отмечены ни у кого из включенных в исследование и служили критерием исключения. Всем пациентам впоследствии была проведена каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) с проведением затем морфологического исследования удаленной атеросклеротической бляшки.

Исследование проводилось на томографе Toshiba Titan Vantage с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Всем пациентам выполнялась МРТ области сонных артерий перпендикулярно ходу общей сонной артерии с получением аксиальных томосрезов сонных артерий толщиной 1–2,5 мм. Были получены T1- и T2-взвешенные МРТ-изображения (T1-ВИ и T2-ВИ), а также изображения в 3D время-пролетном режиме области бифуркации сонных артерий. Параметры исследований составляли соответственно: T1-ВИ: TR=900–1000 мс, TE=10 мс, запись проводилась в матрицу 256x256 вокселей, при этом размер вокселя составлял соответственно 0,2x0,2x2 мм. Для T2-ВИ: TR=3000–4000 мс, TE=100–105 мс. По данным визуальной оценки T1-ВИ и T2-ВИ области каротидного стеноза были выделены четыре возможных типа наблюдаемых бляшек:

1. Смешанная бляшка с выраженным фиброзированием и липидным ядром – изображение бляшки усилено в T1-ВИ и в T2-ВИ.
2. Бляшка с преобладанием липидного компонента – изображение не усилено в T1-ВИ и усилено в T2-ВИ.
3. Бляшка с микрогеморрагиями – изображение усилено

но в T1-ВИ и не усилено в T2-ВИ.

4. Кальцинированная бляшка – изображение не усилено ни в T1-ВИ, ни в T2-ВИ.

Впоследствии тип бляшки, определенный при МРТ-исследовании сонных артерий, был подтвержден данными морфологического послеоперационного исследования во всех случаях.

Исследование проводилось на ультразвуковом диагностическом аппарате General Electric – Vivid 7 Dimension и Vivid 9 в В-режиме, режимах цветного и импульсно-волнового доплеровского картирования. Транскраниальное исследование средних мозговых артерий (СМА) проводилось по общепринятой методике с помощью секторного датчика М5S (1,5–4,5 МГц). Ультразвуковое исследование синхронизировалось с работой сердца под контролем артериального давления и частоты сердечных сокращений. Для оценки цереброваскулярного резерва фоновые параметры кровотока по СМА определяли в исходном состоянии и в условиях функциональных тестов: в условиях модифицированной гиперкапнической пробы с произвольной задержкой дыхания на максимально возможное для пациента время и модифицированной гипокapнической – гипероксической пробы с форсированной гипервентиляцией в течение 60 с [8]. Рассчитывалась усредненная по времени максимальная скорость кровотока (TAMX) в СМА с обеих сторон. На основании полученных данных определяли индекс реактивности, отражающий изменения параметра TAMX. При проведении теста с задержкой дыхания вазодилаторной направленности индекс реактивности рассчитывался как отношение показателя TAMX после пробы к аналогичному значению до пробы ($IP = \frac{TAMX_{\text{после}}}{TAMX_{\text{до}}}$). При оценке индекса реактивности после вазоконстрикторной нагрузки (проба с форсированным дыханием) рассчитывалось соотношение показателя TAMX до пробы и после пробы ($IP = \frac{TAMX_{\text{до}}}{TAMX_{\text{после}}}$) [9]. В контрольную группу исследования вошли 7 здоровых добровольцев, не имеющих данной патологии.

Для оценки типа реакции кровотока на проводимую стимуляцию и последующего анализа активности ауторегуляторных механизмов использовалась следующая общепринятая классификация [9]:

- положительная реакция (соответствует норме – сохранности цереброваскулярного резерва), индекс реактивности 1,1–1,4;
- отрицательная реакция (соответствует истощенности цереброваскулярного резерва при функциональной пробе), индекс реактивности 0,9–1,1;
- парадоксальная реакция (соответствует фактической декомпенсации цереброваскулярного резерва в покое), индекс реактивности менее 0,9.

Статистическая обработка результатов была проведена в программе SPSS 11.05.0, с применением t-критерия Стьюдента для анализа количественных данных, подчиняющихся нормальному закону распределения, а также точного критерия Фишера для анализа малых выборок качественных данных.

Таблица 1

Соотношение положительных, отрицательных и парадоксальных реакций в СМА при проведении нагрузочных тестов с задержкой дыхания и гипервентиляцией

Показатели		Положительная реакция	Отрицательная реакция	Парадоксальная реакция
Проба с гиперкапнией (n=21)	Сторона стеноза	7	6	8
	Контралатеральная сторона	11	6	4
Проба с гипокapпнией (n=15)	Сторона стеноза	11	3	1
	Контралатеральная сторона	9	1	5

Таблица 2

Соотношение типов реакций в одноименных СМА при проведении нагрузочных тестов с задержкой дыхания и гипервентиляцией

Показатели	Однонаправленная положительная реакция	Однонаправленная отрицательная реакция	Разнонаправленная реакция
Проба с гиперкапнией (n=21)	5	8	8
Проба с гипокapпнией (n=15)	7	2	2

Таблица 3

Показатели индекса реактивности СМА (среднее±стандартное отклонение) при проведении функциональных проб в группе исследования и контрольной группе

Показатели	Группа исследования		Контрольная группа	
	Сторона стеноза	Контралатеральная сторона	Правая сторона	Левая сторона
Проба с гиперкапнией (n=21)	0,98±0,20 p<0,001	1,16±0,35 p>0,05	1,28±0,14	1,14±0,20
Проба с гипокapпнией (n=15)	1,28±0,29 p>0,05	1,18±0,36 p>0,05	1,10±0,22	1,33±0,15

Примечание: * – уровень статистической значимости различий p – по сравнению с контрольной группой.

Результаты

По направленности реакции мозгового кровотока при функциональном тестировании с оценкой методом транскраниального ультразвукового исследования (УЗИ) все пациенты были разделены на три группы:

1. С однонаправленной положительной реакцией (при положительной реакции в парных СМА).
2. С однонаправленной отрицательной реакцией (при двусторонних отрицательных либо парадоксальных реакциях или их сочетании в СМА).
3. С разнонаправленной реакцией (при односторонней положительной реакции в сочетании с отрицательным либо парадоксальным ответом контралатерально) [9].

Данные о распределении пациентов на группы представлены в таблице 1.

При оценке изменений параметров кровотока по СМА в ответ на определенное воздействие оценивали реакцию не только в бассейне пораженной артерии, но и на про-

тивоположной стороне (табл. 2). При проведении пробы с задержкой дыхания у большинства пациентов наблюдалась однонаправленная отрицательная либо парадоксальная реакция, при проведении гипероксической пробы – однонаправленная положительная реакция.

У пациентов с гемодинамически значимым стенозом наблюдались статистически значимые различия индекса реактивности на стороне стеноза при проведении пробы с задержкой дыхания в сравнении с контрольной группой, тогда как при проведении гипервентиляционного теста значимых различий обнаружено не было (табл. 3).

При анализе МРТ области сонных артерий у наших пациентов мы в данной работе сознательно ограничились результатами исследований без дополнительного парамагнитного контрастирования. Это вызвано тем, что в рутинной практике время-пролетная МРА сосудов головного мозга выполняется намного чаще и в выполнении легче, чем методики контрастированной МРА. В связи с этим выглядит весьма важным и заманчивым получение возможности выявлять наиболее прогностически опасные бляшки каротидных артерий уже по данным исходного неконтрастированного МРТ-исследования в соответствии с представленными выше типами бляшек [10].

По выделенным нами группам гиперинтенсивное изображение бляшки в T1-ВИ и T2-ВИ (смешанная бляшка с выраженным фиброзированием и липидным ядром) было обнаружено у одного пациента; гипointенсивное в T1-ВИ и гиперинтенсивное в T2-ВИ (бляшка с преобладанием липидного компонента) – у 9 пациентов; гиперинтенсивное изображение в T1-ВИ, гипointенсивное в T2-ВИ (бляшка с микрогеморрагиями) – у 5 пациентов; полностью кальцинированных бляшек, дающих одновременно гипointенсивный сигнал и в T1-ВИ, и в T2-ВИ, обнаружено не было.

Поскольку целью данного исследования было сопоставление структуры атеросклеротической бляшки и реактивности СМА, мы оценили взаимосвязь непосредственно МРТ-картины атеросклеротической бляшки (типы бляшек) и сочетанную реакцию реактивности (однонаправленная положительная, однонаправленная отрицательная и разнонаправленная реакция) при проведении функциональных проб на обеих сторонах исследования. Полученные результаты при проведении пробы с задер-

Таблица 4

Взаимосвязь структуры бляшки, определенной по данным МРТ, и направленности реакции мозгового кровотока при функциональной пробе с задержкой дыхания – гиперкапнией, по данным ультразвукового исследования (n=15)

Показатели	Структура бляшки (тип по данным МРТ)			
	T1-ВИ усилен, T2-ВИ усилен	T1-ВИ не усилен, T2-ВИ усилен	T1-ВИ усилен, T2-ВИ снижен	T1-ВИ не усилен, T2-ВИ не усилен
Однонаправленная положительная реакция	–	5	–	–
Однонаправленная отрицательная реакция	1	3	2	–
Разнонаправленная реакция (отрицательная на стороне стеноза)	–	1	3	–

Таблица 5

Взаимосвязь структуры бляшки, по данным МРТ-исследования, и направленности реакции мозгового кровотока при функциональной пробе с гипервентиляцией, по данным ультразвукового исследования (n=11)

Показатели	Структура бляшки (тип по данным МРТ)			
	T1-ВИ усилен, T2-ВИ усилен	T1-ВИ не усилен, T2-ВИ усилен	T1-ВИ усилен, T2-ВИ не усилен	T1-ВИ не усилен, T2-ВИ не усилен
Однонаправленная положительная реакция	1	3	–	–
Однонаправленная отрицательная реакция	–	1	1	–
Разнонаправленная реакция (отрицательная на стороне стеноза)	–	2	3	–

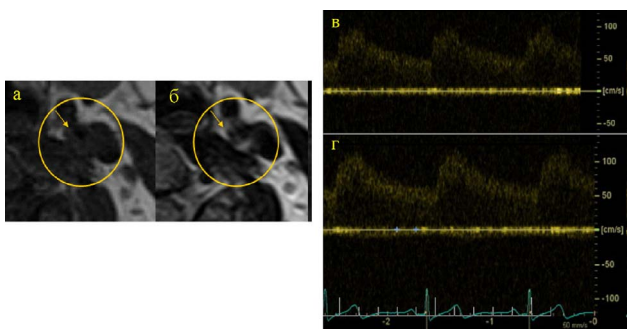


Рис. 1. МРТ-исследование в аксиальных срезах и ультразвуковое исследование – доплеровский спектр кровотока СМА у пациента с однонаправленной положительной реакцией на нагрузку. а – T1-взв. SE МРТ; б – T2-взв. SE МРТ; в – доплеровский спектр СМА на стороне гемодинамически значимого стеноза у пациента в покое; г – доплеровский спектр СМА на стороне гемодинамически значимого стеноза у пациента при проведении пробы с задержкой дыхания. На МРТ визуализируется гипоинтенсивная в T1-ВИ и гиперинтенсивная в T2-ВИ атеросклеротическая бляшка (стрелки) – с преобладанием липидного ядра. Индекс реактивности СМА при проведении гиперкапнической пробы = 1,12 – положительная реакция

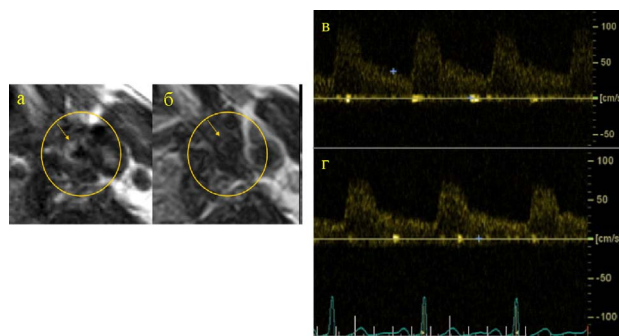


Рис. 2. МРТ-исследование в аксиальных срезах и ультразвуковое исследование – доплеровский спектр кровотока СМА у пациента с разнонаправленной реакцией на нагрузку при проведении гиперкапнической пробы. а – T1-взв. SE МРТ; б – T2-взв. SE МРТ; в – доплеровский спектр СМА на стороне гемодинамически значимого стеноза у пациента в покое; г – доплеровский спектр СМА на стороне гемодинамически значимого стеноза (75%) у пациента при проведении пробы с задержкой дыхания. На МРТ видна гиперинтенсивная в T1-ВИ и гипоинтенсивная в T2-ВИ атеросклеротическая бляшка (стрелки) – вследствие микрогеморрагии в бляшку. Индекс реактивности СМА на этой стороне при проведении гиперкапнической пробы = 0,78 – парадоксальная реакция

жкой дыхания представлены в таблице 4, при проведении пробы с гипервентиляцией – в таблице 5.

Проведенный статистический анализ показал, что при использовании нагрузочного теста с задержкой дыхания найдена взаимосвязь между определенной при МРТ структурой бляшки и направленностью реакции кровотока ($p=0,081$), при этом можно предположить, что при увеличении выборки вероятность ошибки станет меньше, так как полученное значение p достаточно близко к пороговому. При проведении пробы с гипервентиляцией значимых различий обнаружено не было. При проведении

пробы с задержкой дыхания у большинства (56%) пациентов с гипоинтенсивной в T1-ВИ и гиперинтенсивной в T2-ВИ МРТ-картиной бляшки наблюдалась однонаправленная положительная реакция на нагрузку (типичный пример представлен на рисунке 1). Однонаправленная отрицательная либо отрицательная реакция на стороне стеноза (разнонаправленная в целом) выявлялись у пациентов, имеющих гиперинтенсивную бляшку в T1-ВИ и гипоинтенсивную в T2-ВИ по данным МРТ (типичный пример на рисунке 2).

Обсуждение

В доступной литературе нам не удалось найти прямых сопоставлений показателей типологии атеросклеротических бляшек сонных артерий, по данным МРТ (или иного лучевого исследования) и показателей реактивности кровотока в артериях головного мозга при дуплексном сканировании, хотя взаимосвязь между наличием критического стеноза и патологическими очаговыми изменениями головного мозга по данным МРТ хорошо подтверждена [6, 7]. Поэтому наше исследование имело своей целью, в первую очередь, выявить типы атеросклеротических бляшек, видимых при МРТ-исследовании уже и до проведения контрастирования парамагнетиком, которые сопровождаются патологическими типами реакций кровотока в СМА в условиях функциональных тестов с гипер- и гипокapнией, то есть представляют непосредственную опасность развития ишемического инсульта.

В контрольной группе в условиях нагрузочных тестов были получены положительные реакции, что свидетельствует о нормальной активности ауторегуляторных механизмов [1, 7]. Оказалось, что для практических целей у наших пациентов проба с гипероксией – гипокapнией (гипервентиляционная) не дает информации о взаимоотношениях реактивности сосудистого русла мозга и структуры атеросклеротической каротидной бляшки. Напротив, при использовании гиперкапнической пробы с задержкой дыхания (методически наиболее легко применимой у всех групп больных) такая связь выявляется. При этом патологические реакции мозгового кровотока у пациентов с бляшками с выраженным липидным ядром выявляются в 44% случаев. А при развитии внутрибляшечных геморрагий, но без нарушений эндотелиальной целостности бляшки – ни в одном из наших случаев бляшка не сопровождалась разрывом интимы и тромбозом – такие нарушения цереброваскулярной реактивности в условиях гиперкапнической нагрузки отмечались у всех пациентов. Наличие внутрибляшечных геморрагий с повреждениями интимы уже однозначно расценивается как показание к хирургическому вмешательству [2, 8]. Нарушение цереброваскулярного сосудистого резерва, определяемое при функциональной пробе с гиперкапнией, представляет собой доказательство гемодинамической значимости бляшки и вследствие этого, вероятно, также необходимости проведения КЭД [3, 8]. Ранее было также показано, что интенсивно контрастируемые парамагнетиком каротидные бляшки ассоциированы с высоким риском развития ишемических цереброваскулярных нарушений [7]. Полученные нами данные показывают, что при атеросклеротическом стенозе ВСА внутрибляшечные геморрагии даже и без повреждения эндотелия сосуда сопровождаются критическим нарушением цереброваскулярной реактивности, оцениваемой по кровотоку в СМА. Следовательно, обоснованно считать визуально определяемые при МРТ внутрибляшечные геморрагии критическим фактором риска, требующим удаления такой бляшки открытой КЭД или интервенционным методом (внутрисосудистым баллонированием и стентированием). Практически крайне важно, что выявление таких

осложненных бляшек возможно в ходе обычного МРТ-исследования головного мозга с охватом в поле зрения области каротидной бифуркации, с получением МР-томосрезов этой области в Т1- и Т2-взвешенных спин-эхо режимах тонкими срезами по 1–2,5 мм, что доступно сегодня абсолютно на всех современных рутинных МР-томографах.

Таким образом, проведение МРТ-исследования области общей и ВСА может быть рекомендовано в качестве скринингового у всех пациентов, входящих в группу риска по данной патологии. Однако для выявления реальной значимости такого скринингового применения представленных здесь методик оценки характера атеросклеротической бляшки будет необходимо статистически более обширное, вероятно, меж- или многоцентровое исследование.

Выводы

1. Гемодинамически значимые атеросклеротические бляшки с микрогеморрагиями и без нарушения поверхности эндотелия вызывают патологические изменения реактивности артерий головного мозга, которые наблюдаются у 100% таких пациентов. При наличии бляшек с преобладанием липидного ядра патологические варианты реактивности кровотока СМА отмечаются лишь в 44% случаев.
2. Функциональная проба с гиперкапнией наиболее информативна для выявления функциональных нарушений кровотока головного мозга при атеросклеротических поражениях сонных артерий.

Литература

1. Никитин Ю.П., Николаев К.Ю., Рагино Ю.И. и др. Эндотелиальная дисфункция, гипертония, атеросклероз. – Новосибирск: Изд-во СО РАН, 2014. – 132 с.
2. Parmar J.P., Rogers W.J., Mugler J.P. et al. Magnetic resonance imaging of carotid atherosclerotic plaque in clinically suspected acute transient ischemic attack and acute ischemic stroke // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122(20). – P. 2031–2038.
3. Грацианов Д.А. Влияние тренировки к холестерину на развитие экспериментального атеросклероза. – Томск: Изд-во ТГУ, 1982. – 97 с.
4. Carlier S., Kakadiaris I., Dib N. et al. Vasa vasorum imaging: A new window to the clinical detection of vulnerable atherosclerotic plaques // *Curr. Atheroscler. Rep.* – 2005. – Vol. 7(2). – P. 164–169.
5. Рагино Ю.И. Факторы и механизмы коронарного атеросклероза и его осложнений // *Атеросклероз*. – 2012. – Т. 8, № 1. – С. 61–64.
6. Абрамова Н.Н. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная ангиография в визуализации сосудистых структур // *Вестн. рентгенол. и радиол.* – 1997. – № 2. – С. 50–54.
7. Бобрикова Е.Э., Щербань Н.В., Хансеев В.Б. и др. Оценка состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий средствами высокоразрешающей контрастированной МРТ: взаимосвязь с ишемическим повреждением головного мозга // *Мед. визуал.* – 2013. – № 1. – С. 26–31.
8. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Российский согласительный документ. – М., 2013. – 72 с.

9. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 2003. – 324 с.
10. Cai J.M., Ferguson M.S., Polissar N. et al. Classification of human carotid atherosclerotic lesion using in Vivo multi-contrast MR imaging // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 1368–1373.
11. Стразденъ Е.Ю., Шария М.А., Тарарак Э.М. и др. Применение магнитно-резонансной томографии в определении стабильности атеросклеротической бляшки // Рос. электрон. журн. лучевой диагностики. – 2013. – Т. 3, № 1(9). – С. 57–62.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

Максимова Александра Сергеевна, аспирант 3-го года обучения отделения рентгеновских и томографических методов диагностики.

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

E-mail: asmaximova@yandex.ru.

Бобрикова Евгения Эдуардовна, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии.

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

E-mail: bobrikova.tomsk@gmail.ru.

Буховец Ирина Львовна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии.

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

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

Плотников Михаил Павлович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

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

Усов Владимир Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики НИИ кардиологии.

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

E-mail: ussov1962@yandex.ru.

УДК 616.127-005.8: 616.12-008.3-073

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТАНДАРТНОЙ И 2D SPECKLE TRACKING ЭХОКАРДИОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ПЕРВИЧНЫМ ПЕРЕДНИМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

М.А. Керчева¹, Т.Р. Рябова¹, В.В. Рябов^{1, 2, 3}, Р.С. Карпов^{1, 2, 3}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский государственный университет"

E-mail: tmkelka06@rambler.ru

DYNAMICS IN PARAMETERS OF STANDARD AND 2D SPECKLE TRACKING ECHOCARDIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE PRIMARY ANTERIOR STEMI

M.A. Kercheva¹, T.R. Ryabova¹, V.V. Ryabov^{1, 2, 3}, R.S. Karpov^{1, 2, 3}

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

³National Research Tomsk State University

Цель работы: оценить раннюю динамику параметров биомеханики сердца при помощи стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с первичным передним инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. В исследование включено 35 пациентов (средний возраст – 58,46±10,2 лет). Экстренная реперфузионная терапия была проведена у всех пациентов, в 72% случаев – в течение первых 6 ч. Эхокардиографию, включая 2D speckle tracking режим, проводили на 3-и (T1), 7-е (T2) и 14-е сутки (T3) болезни ("Vivid E9"). Значимой динамики показателей стандартной эхокардиографии в ранний постинфарктный период не выявлено. Однако отмечалось значимое улучшение глобального продольного 2D стрейна с 3-х к 14-м суткам, которое выявлялось на 7-е сутки острого первичного переднего ИМ [от -10,8±3,15 (T1) до -11,3±3,04% (T2)]. Базальная ротация и ее скорость были повышены и не изменялись в течение первых 14 дней острого первичного переднего ИМ. Апикулярная ротация, напротив, была снижена на протяжении исследуемого периода. Выявлено увеличение систолической скорости апикулярной ротации на 14-е сутки острого первичного переднего ИМ [от 53,09±26,2 (T1) до 71,3±29,2 °/с

(T3)]. Степень скручивания левого желудочка (ЛЖ) не изменялась, выявлено увеличение систолической скорости скручивания к 14-м суткам острого первичного переднего ИМ [от $83,75 \pm 28,02$ (T1) до $101,76 \pm 36,89$ °/с (T3)]. У больных с неблагоприятным ремоделированием сердца значимо позже достигалась реперфузия миокарда ($5,48 \pm 3,58$ против $3,89 \pm 2,16$ ч), наряду с увеличением КДО ЛЖ, наблюдались изменения глобального 2D стрейна $-10,85 \pm 3,46$ (T1), $-11,39 \pm 3,04$ (T2), $-11,87 \pm 3,16\%$ (T3) и индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ: $1,63 \pm 0,35$ (T1), $1,55 \pm 0,3$ (T2), $1,44 \pm 0,3$ (T3).

Ключевые слова: 2D speckle tracking эхокардиография, острый инфаркт миокарда.

The aim of this study was to assess the early dynamics in parameters of heart biomechanics by standard and by 2 dimensional speckle tracking echocardiography in patients with acute primary anterior STEMI. The study comprised 35 patients aged 58.46 ± 10.2 years. All of them underwent urgent reperfusion therapy delivered within the first 6 hours after onset of STEMI in 72% of the events. Echocardiography with 2D speckle tracking imaging was performed at day 1 (T1), 7 (T2), and 14 (T3) after STEMI onset (Vivid E9). The study did not show significant dynamics in the parameters of standard echocardiography. However, global longitudinal strain improved from T1 to T3 ($p < 0.05$). This improvement occurred as soon as at day 7 after STEMI: from -10.8 ± 3.15 (T1) to $-11.3 \pm 3.04\%$ (T2). Basal rotation and basal rotation rate were elevated and remained unchanged during the first 14 days after STEMI. Apical rotation was attenuated during the entire period of the study. Apical rotational rate at systole increased to day 14 after STEMI [from 53.09 ± 26.2 (T1) to 71.3 ± 29.2 °/с (T3)]. Twist did not change, but twist rate at systole increased to day 14 after STEMI [from 83.75 ± 28.02 (T1) to 101.76 ± 36.89 °/с (T3)]. Patients with adverse left ventricular remodeling underwent urgent reperfusion therapy later, than others (5.48 ± 3.58 vs. 3.89 ± 2.16 h). Increase in end diastolic volume was accompanied by the dynamics in global longitudinal strain: -10.85 ± 3.46 (T1), -11.39 ± 3.04 (T2), and $-11.87 \pm 3.16\%$ (T3) and by the changes in wall motion score index: 1.63 ± 0.35 (T1), 1.55 ± 0.3 (T2), and 1.44 ± 0.3 (T3) at day 1, 7, and 14, respectively.

Key words: 2D speckle tracking echocardiography, acute myocardial infarction.

Введение

Новая ультразвуковая технология – 2D speckle tracking эхокардиография – разработана для изучения биомеханики сердца. Метод “отслеживания пятна”, основанный на векторном анализе деформации миокарда (стрейн), позволяет оценить ее в трех направлениях: продольном, радиальном и циркулярном. Более того, становится возможной оценка ротации и ее скорости для верхушки и основания сердца, а также твиста (разницы между ротацией верхушки и основания). Преимуществом 2D speckle tracking эхокардиографии является возможность количественной оценки систолической и диастолической функции в полуавтоматическом режиме, снижая субъективность и оператор-зависимость, характерную для стандартной эхокардиографии [1].

Выявлено, что улучшение глобального продольного стрейна (global longitudinal strain – GLS) к 30-му дню, 3, 6-му мес. после ИМ с подъемом сегмента ST обладает большей прогностической ценностью в отношении восстановления функций ЛЖ, чем фракция выброса (ФВ) ЛЖ и индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС) [2–5]. В экспериментальных исследованиях показано, что снижение апикальной ротации и твиста после ИМ может быть маркером систолической дисфункции ЛЖ, выявлена взаимосвязь с ФВ ЛЖ после ИМ [6].

Использование 2D speckle tracking эхокардиографии в клинической практике ограничено рекомендациями по определению 2D стрейна для оценки деформации сердца [7]. Вместе с тем технология чаще используется как исследовательский инструмент изучения биомеханики сердца. Данных относительно границ нормы, динамики изменения параметров биомеханики сердца в ранние сроки после ИМ, рекомендуемых сроков их оценки, а также их прогностической ценности недостаточно.

Цель исследования: оценить раннюю динамику параметров биомеханики сердца при помощи стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии у пациентов с первичным передним ИМ с подъемом сегмента ST.

Материал и методы

В исследование включено 35 пациентов с острым первичным передним Q-ИМ с подъемом сегмента ST, поступивших в палату интенсивной терапии (ПИТ) с марта 2014 по май 2015 гг. Среди них было 8 женщин (23%) и 27 мужчин (77%) в возрасте 32–73 года (средний возраст – $58,46 \pm 10,2$ года). Все пациенты поступили в ПИТ в течение первых 24 ч от начала заболевания.

В исследование не включали больных старше 75 лет, пациентов с неудовлетворительной визуализацией сердца, острой недостаточностью ЛЖ III–IV функционального класса (ФК) по Т. Killip, синусовой брадикардией, постоянной формой фибрилляции предсердий, клапанными пороками сердца, декомпенсацией хронической сердечной недостаточности (ХСН, III–IV ФК по NYHA), тяжелой сопутствующей патологией. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Эхокардиографию, включая 2D speckle tracking режим, проводили на 3-й (T1), 7-й (T2) и 14-й сутки (T3) болезни (“Vivid E9”, GE Healthcare). Данные были получены при помощи матричного датчика с частотой 1,7–4,6 МГц (M5S) в парастернальном доступе по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушки, а также в апикальном доступе (5-, 4- и 2-камерной позиций). Анализ данных проводили в off-line режиме в разные временные промежутки на программном обеспечении EchoPac 113.

Эхокардиографические показатели определялись согласно рекомендациям Американской и Европейской ассоциаций эхокардиографии [8] по оценке камер сердца. Конечный диастолический объем (КДО), конечный систолический объем (КСО) и ФВ ЛЖ были определены по методу Симпсона [8]. Под ранним ремоделированием понимали увеличение КДО и/или КСО на 20% и более в течение 14 дней после ИМ. Пациентов разделили на 2 группы, с наличием неблагоприятного ремоделирования ЛЖ к 14-м суткам и без него [9, 10].

Оценку данных 2D speckle tracking эхокардиографии проводили при частоте кадров не менее 60 в секунду. Величину GLS и его скорости определяли после мануальной коррекции границ эндокарда в конце систолы в 5, 4, 2-камерных апикальных позициях. После чего программное обеспечение анализировало данные в полуавтоматическом режиме, разделяя зону интереса на 6 сегментов [7, 11]. После анализа всех позиций программное обеспечение создавало топографическую картину из 16 сегментов – “бычий глаз” [11].

Ротацию изучали из парастерального доступа по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана и верхушки. Базальная ротация (Basal Rot) имеет отрицательные значения и направлена по часовой стрелке, в то время как апикальная ротация (Apical Rot) направлена против часовой стрелки и имеет положительные значения. Твист (Twist) – абсолютная разница между Basal Rot и Apical Rot.

Анализ полученных данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10. Проверка гипотезы о гауссовском распределении проводилась по критериям Колмогорова–Смирнова. Все результаты представлены в виде среднего арифметического и среднеквадратичного отклонения – $M \pm SD$. Критический уровень значимости p принимался $< 0,05$. Для анализа данных в случае нормального распределения использовали t -критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони, при ненормальном распределении – тест Фридмана [12].

Результаты

Основные клиничко-анамнестические данные представлены в таблице 1. Экстренная реперфузионная тера-

пия была проведена у всех пациентов, в 72% случаев в течение первых 6 ч. Среди факторов риска развития ИБС чаще встречались артериальная гипертензия, дислипидемия, курение и ожирение.

Среди ранних постинфарктных осложнений выявлены нарушения ритма сердца (НРС) – 42% случаев, ОШН и постинфарктная стенокардия – у 20%, перикардит – у 9%,

Таблица 1

Клиничко-анамнестические данные

Показатели	$M \pm SD$, n, %
Возраст (лет)	58,46 $\pm$ 10,2
Мужской пол	27 (77%)
Курение	22 (64%)
Ожирение	15 (53%)
Артериальная гипертензия	25 (71%)
Дислипидемия	24 (70%)
Сахарный диабет, 2-й тип	10 (33%)
Предынфарктная стенокардия	19 (54%)
Инфаркт-связанная коронарная артерия (ПНА, I ДА)	34 (97%)/1 (3%)
1, 2, 3-сосудистое поражение коронарных артерий	23 (65%) / 9 (25%) / 3 (10%)
Тромболизис+КВ / первичное ЧКВ / отсроченное ЧКВ	17 (49%) / 12 (34%) / 6 (17%)
Время реперфузии, часы	4,84 $\pm$ 3,06
Время реперфузии – первые 3 ч	11 (32%)
Время реперфузии – первые 3–6 ч	14 (40%)
Время реперфузии >6 ч	10 (28%)
Полная реваскуляризация	18 (51%)
ОШН при поступлении (ФК по Т. Killip – I, II, III)	19 (83%) / 1 (4%) / 2 (9%)

Примечание: ПНА – передняя нисходящая артерия, I ДА – I диагональная артерия, ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство, ОШН – острая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Динамика объемов ЛЖ и ЛП, ФВ ЛЖ и ИНЛС

Показатели	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	Δ 3–7-е сутки, %	Δ 7–14-е сутки, %
КДО, мл	106,04 $\pm$ 25,08	111,35 $\pm$ 22,44	115,37 $\pm$ 27,34	3,4 $\pm$ 18,19	5,2 $\pm$ 9,83
КСО, мл	49,44 $\pm$ 14,05	53,21 $\pm$ 14,81	51,2 $\pm$ 14,68	4,85 $\pm$ 24,74	-2,1 $\pm$ 17,7
ФВ ЛЖ, %	53,0 $\pm$ 8,93	52,28 $\pm$ 10,05	55,51 $\pm$ 8,19	-0,05 $\pm$ 13,23	5,19 $\pm$ 14,89
V ЛП, (мл/м ²)	27,19 $\pm$ 8,52*	29,7 $\pm$ 7,95*	29,58 $\pm$ 7,95	11,94 $\pm$ 17,59	-2,49 $\pm$ 22,72
ИНЛС	1,53 $\pm$ 0,33	1,56 $\pm$ 0,29	1,43 $\pm$ 0,27	-1,62 $\pm$ 11,95	3,23 $\pm$ 11,11

Примечание: * – $p < 0,05$, V ЛП – объем левого предсердия, индексированный на площадь тела.

Таблица 3

Динамика показателей 2D speckle-tracking эхокардиографии

Показатели	3-и сутки	7-е сутки	14-е сутки	Δ 3–7-е сутки, %	Δ 7–14-е сутки, %
GLS (%)	-10,8 $\pm$ 3,15* γ	-11,3 $\pm$ 3,04*#	-11,89 $\pm$ 3,12# γ	7,3 $\pm$ 17,25	0,81 $\pm$ 14,41
Basal Rot (°)	-7,15 $\pm$ 3,29	-6,44 $\pm$ 3,99	-6,52 $\pm$ 4,72	8,52 $\pm$ 66,21	-194,26 $\pm$ 711,15
RotR S Sax MV (°/s)	-60,23 $\pm$ 18,42	-58,57 $\pm$ 25,31	-59,42 $\pm$ 28,7	-0,49 $\pm$ 39,16	10,86 $\pm$ 54,2
Apical Rot (°)	6,8 $\pm$ 4,1	7,4 $\pm$ 3,3	8,05 $\pm$ 3,2	45,47 $\pm$ 173,85	25,67 $\pm$ 94,44
RotR S Sax Apex (°/s)	53,09 $\pm$ 26,2 γ	59,7 $\pm$ 20,4	71,3 $\pm$ 29,2 γ	10,88 $\pm$ 56,43	37,28 $\pm$ 92,19
Twist (°)	15,6 $\pm$ 14,88	12,46 $\pm$ 5,52	13,4 $\pm$ 5,8	-2,48 $\pm$ 45,45	2,48 $\pm$ 45,44
RotR S Twist (°/s)	81,25 $\pm$ 29,6	83,75 $\pm$ 28,02#	101,76 $\pm$ 36,89#	6,85 $\pm$ 37,85	32,09 $\pm$ 75,83

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между 3 и 7-ми сутками; # – $p < 0,05$ – достоверность различий между 7 и 14-ми сутками; γ – $p < 0,05$ – достоверность различий между 3 и 14-ми сутками; MV – mitral valve (митральный клапан), s – second (с), RotR S Sax MV – систолическая скорость базальной ротации.

аневризма – у 6% больных. Из поздних осложнений наиболее часто встречались ХСН ФК I (91%) и НРС (40%).

Основные показатели стандартной эхокардиографии представлены в таблице 2.

Значимой динамики показателей стандартной эхокардиографии в ранний постинфарктный период выявлено не было. Однако отмечалось значимое улучшение GLS к 7-м суткам: $-10,8 \pm 3,15$ до $-11,3 \pm 3,04\%$ ($p=0,048$); с 3-х к 14-м суткам: $-10,8 \pm 3,15$ до $-11,89 \pm 3,12\%$ ($p=0,003$), таблица 3. Увеличилась систолическая скорость апикальной ротации (RotR S Sax Apex) с 3-х к 14-м суткам на 26% ($p=0,004$), а также систолическая скорость твиста (RotR S Twist) от $83,75 \pm 28,02$ (7-е сутки) до $101,76 \pm 36,89\%$ (14-е сутки), $p=0,035$.

В группе с неблагоприятным ремоделированием выявлено увеличение КДО к 14-м суткам: $94,3 \pm 27,3$ (T1), $108,5 \pm 25,24$ (T2), $119,9 \pm 31,6$ мл (T3; $p<0,05$); в то время как у пациентов без ремоделирования КДО снижалось с 3-х к 14-м суткам: $113,17 \pm 16,32$ (T1), $105,47 \pm 15,41$ мл (T3), $p<0,05$. Пациенты с наличием неблагоприятного ремоделирования имели значимое улучшение ИНЛС к 7-му дню, которое продолжалось до 14-го дня: $1,63 \pm 0,35$ (T1), $1,55 \pm 0,3$ (T2), $1,44 \pm 0,3$ (T3), $p<0,05$. Выявлено улучшение GLS к 14-м суткам: $-10,85 \pm 3,46$ (T1), $-11,39 \pm 3,04$ (T2), $-11,87 \pm 3,16$ (T3), $p<0,05$. В то же время в другой группе значимой динамики ИНЛС и GLS не наблюдали. По клинико-анамнестическим данным группы отличались только по времени реперфузии: $5,48 \pm 3,58$ ч против $3,89 \pm 2,16$ ч ($p<0,05$).

Обсуждение

Первая информация о технологии 2D speckle tracking эхокардиография появилась в 2004 г., но только в 2015 г. она включена в рекомендации по количественной оценке камер сердца [7, 11]. Кроме оценки деформации миокарда технология предлагает инструменты, позволяющие изучить сложную биомеханику сердца, а также определить восстановление нарушенных в результате ИМ функций сердца. Ранее нами и коллегами показана высокая внутри- и межоператорская воспроизводимость 2D GLS [13, 14]. Фокусом настоящей работы была динамика показателей биомеханики сердца у больных после первичного переднего ИМ. Установлено, что 2D GLS у обследованных больных улучшается к 7-м суткам болезни, при этом эта динамика сохраняется к моменту выписки больного из стационара. Это соответствует ранее описанным изменениям сократимости ЛЖ у больных ИМ, что объясняется восстановлением функции так называемого оглушенного миокарда [15, 16]. Важным представляется тот факт, что изменения 2D GLS выявлялись и свидетельствовали о восстановлении функции сердца, тогда как стандартные показатели динамику не показывали.

Увеличение времени до восстановления кровотока являлось ключевым фактором в развитии неблагоприятного ремоделирования ЛЖ. У больных этой группы наряду со значимым увеличением КДО с 3-х к 14-м суткам отмечалось улучшение 2D GLS и ИНЛС уже к 7-му дню. Следует отметить, что ранее уже выявлялась взаимосвязь между развитием неблагоприятного ремоделирования и изменением показателя GLS [1, 4, 17–19]. Значимое умень-

шение КДО ЛЖ к 14-м суткам наблюдалось при ранней реперфузии миокарда (3 ч), при этом динамики остальных показателей стандартной и 2D speckle tracking эхокардиографии выявлено не было. Кроме ранней реперфузии миокарда и ее инфаркт-ограничивающего эффекта, эти данные могут быть обусловлены применением современной нейрогуморальной терапии ИМ [11].

Изменения ротационных свойств соответствовали закономерностям изменений функции сердца, ранее выявленным нами и другими исследователями [6, 10, 20]. Апикальная ротация была снижена к 3-м суткам ИМ. При выписке больного показатели апикальной ротации приближались к норме, демонстрируя положительную динамику. Улучшение происходило за счет повышения систолической скорости апикальной ротации. Вместе с тем полного восстановления ротации верхушки не происходило. Наши данные подтверждают патофизиологические исследования, в которых показано, что при острой трансмуральной ишемии в первую очередь страдает апикальное вращение, сопровождающееся систолической дисфункцией [20]. Для поддержания насосной функции сердца происходит компенсаторное повышение базальной ротации, что было выявлено нами на 3-и сутки ИМ, далее к 14-м суткам болезни отмечалась тенденция к ее нормализации. Величина твиста, являясь расчетным показателем, также стремилась к норме на 14-е сутки. Однако эти изменения были значимыми только для систолической скорости твиста, эта динамика также подтверждала восстановление нарушенных характеристик ротации.

Выводы

Выявлено значимое улучшение глобального продольного 2D стрейна с 3-х к 14-м суткам, которое выявлялось на 7-е сутки острого первичного переднего ИМ.

Базальная ротация и ее скорость были повышены и не изменялись в течение первых 14 дней острого первичного переднего ИМ. Апикальная ротация, напротив, была снижена на протяжении исследуемого периода. Выявлено увеличение систолической скорости апикальной ротации на 14-е сутки острого первичного переднего ИМ.

Величина скручивания ЛЖ не изменялась, выявлено увеличение систолической скорости скручивания к 14-м суткам острого первичного переднего ИМ.

У больных с неблагоприятным ремоделированием сердца значимо позже достигалась реперфузия миокарда наряду с увеличением КДО ЛЖ, наблюдались изменения глобального 2D стрейна и индекса нарушения локальной сократимости ЛЖ.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-04-01268 и программы повышения конкурентоспособности Томского государственного университета. Работа ведется на базе Томского регионального центра коллективного пользования научным оборудованием при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России в рамках Соглашения 14.594.21.0001 (RFMEFI59414X0001).

Литература

1. Park Y.H., Kang S.J., Song J.K. et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior wall acute myocardial infarction // JASE. – 2008. – No. 21. – P. 262–267.
2. Cimino S., Canali E., Petronilli V. et al. Global and regional longitudinal strain assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography identifies early myocardial dysfunction and transmural extent of myocardial scar in patients with acute ST elevation myocardial infarction and relatively preserved LV function // Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging. – 2013. – No. 14. – P. 805–811.
3. Louisa Antoni M., Sjoerd A. Mollema, Jael Z. Atary et al. Time course of global left ventricular strain after acute myocardial infarction // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2006–2013.
4. Joyce E., Hoogslag G.E., Leong D.P. et al. Association Between Left Ventricular Global Longitudinal Strain and Adverse Left Ventricular Dilatation After ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction // Circ. Cardiovasc. Imaging. – 2014. – No. 7. – P. 74–81.
5. Masci P.G., Ganame J., Francone M. et al. Relationship between location and size of myocardial infarction and their reciprocal influences on post-infarction left ventricular remodeling // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 1640–1648.
6. Tomanidis S.T., Kaladaridou A., Bramos D. et al. Apical rotation as an early indicator of left ventricular systolic dysfunction in acute anterior myocardial infarction: experimental study // Hellenic J. Cardiol. – 2013. – No. 54(4). – P. 264–272.
7. Voigt J.-U., Pedrizzetti G., Lysyansky P. et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging // Eur. Heart J. – Cardiovasc. Imaging. – 2015. – No. 16. – P. 1–11.
8. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – January 2015.
9. Martin G.St.J.S., Norman S. Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2981–2987.
10. Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск : STT, 2014. – 244 с.
11. Leitman M., Lysyansky P., Sidenkos S. et al. Two-dimensional Strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2004. – No. 17. – P. 1021–1029.
12. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М. : Практика, 1998. – 459 с.
13. Kercheva M., Ryabova T., Ryabov V. et al. Intraobserver reproducibility of parameters of standard and 2D speckle tracking echocardiography, dynamics of global longitudinal strain I in patients with acute primary anterior STEMI // AIP Conf. Proc. – 2015. – Vol. 1688. – P. 030017–1–4.
14. Cheng S., Martin G. Larson. Reproducibility of Speckle-Tracking-Based Strain Measures of Left Ventricular Function in a Community-Based Study // Elizabeth J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 26. – P. 1258–1266.
15. Ismail M., Khalid S., Eldemerdash S. et al. The percent change of strain and strain rate under dobutamine stress echocardiography predicts viability following myocardial infarction // Minerva Cardioangiol. – 2014. – No. 63. – P. 483–493.
16. Gorcsan J., III, Tanaka H. Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – No. 58 – P. 1401–1413.
17. Parodi G., Memisha G., Carrabba N. et al. Prevalence, predictors, time course, and long-term clinical implications of left ventricular functional recovery after mechanical reperfusion for acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100. – P. 1718–1722.
18. D'Andrea A., Cocchia R., Caso P. et al. Global longitudinal speckle-tracking strain is predictive of left ventricular remodeling after coronary angioplasty in patients with recent non-ST elevation myocardial infarction // Int. J. Cardiol. – 2011. – Vol. 153. – P. 185–191.
19. Zaliaduonyte-Peksiene D., Vaskelye J.J., Mizariene V. et al. Does longitudinal strain predict left ventricular remodeling after myocardial infarction? // Echocardiography. – 2012. – No. 29. – P. 419–427.
20. Павлюкова Е.Н., Кужель Д.А., Матюшин Г.В. Ротация, скручивание и раскручивание левого желудочка: физиологическая роль и значение в клинической практике // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2015. – Т. 11(1). – С. 68–78.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Керчева Мария Анатольевна, очный аспирант отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

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

Е-mail: tmkelka06@rambler.ru.

Рябова Тамара Ростиславовна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии.

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

Е-mail: rtrtom@mail.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

Е-mail: rvvt@cardio-tomsk.ru.

Карпов Ростислав Сергеевич, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель НИИ кардиологии.

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

Е-mail: karpov@cardio-tomsk.ru.

РУТИННОЕ ОТСРОЧЕННОЕ ЧРЕСКОЖНОЕ КОРОНАРНОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО ПОСЛЕ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

В.Ю. Аветисян^{1,2}, Е.В. Вышлов¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск
E-mail: Filyushkina1986@mail.ru

ROUTINE DELAYED PCI AFTER THROMBOLYTIC THERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH ACUTE ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

V.Yu. Avetisyan^{1,2}, E.V. Vyshlov¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²Siberian State Medical University, Tomsk

Цель работы: изучение результатов рутинного отсроченного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) после успешно проведенной тромболитической терапии (ТЛТ) у больных старческого возраста с острым инфарктом миокарда (ИМ) с подъемом сегмента ST. В исследование включались больные ≥ 75 лет, поступившие в отделение неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск) в 2010–2014 гг. с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST, которым проводилась ТЛТ, и были получены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ. Критерием исключения было развитие летального исхода в первые сутки заболевания. Было отобрано 96 историй болезней. Обнаружено, что среди анализируемых пациентов только 31% направляются для проведения рутинного отсроченного ЧКВ в течение первых суток после тромболитической терапии. Пациенты с консервативной терапией были старше: 81 год против 77 лет ($p < 0,01$), среди них было больше женщин, в анамнезе у них чаще отмечался инсульт, реже диагностировался кардиогенный шок. У пациентов ≥ 75 лет с косвенными признаками реперфузии миокарда после ТЛТ, по данным коронарной ангиографии (КАГ), в 56,7% случаев отсутствовал коронарный кровоток в инфаркт-связанной коронарной артерии (кровоток TIMI 0–1). У анализируемых больных выполнение КАГ (только в 70% случаев завершается проведением ангиопластики и стентирования коронарной артерии). Частота умеренных геморрагических осложнений (по TIMI) между группами не различалась. Тяжелых геморрагических осложнений не наблюдалось. По конечным клиническим точкам группы между собой не различались: частота рецидивов ИМ за госпитальный период составила 9,1 и 6,7%, а летальность – 13,6 и 10,0% в группах с продолжением консервативной терапии и с направлением на рутинное ЧКВ соответственно без статистически значимых различий. Выполнение отсроченного ЧКВ согласно рекомендациям у больных ≥ 75 лет с ОИМ, которым проводилась ТЛТ и у которых были определены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ, является относительно безопасной процедурой, но польза ее требует дополнительных доказательств.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, реперфузия миокарда, тромболитизм, чрескожное коронарное вмешательство, фармакоинвазивная реперфузия, старческий возраст.

The aim of this study was to investigate the efficacy and safety of percutaneous coronary intervention after thrombolytic reperfusion with indirect reperfusion signs in elderly patients with an acute ST elevation myocardial infarction. Materials and Methods. Patients aged ≥ 75 years with acute myocardial infarction and successful thrombolysis were included in this study. The criterion of exclusion was death in the first day of admission to hospital. A total of 96 patient charts were used for the analysis. In these patients, 31% of patients were selected for delayed PCI. In comparison, patients not selected for PCI, were older, more often were women, more often had stroke in anamnesis, and less often presented with cardiogenic shock. Coronary angiography in patients with electrocardiographic signs of reperfusion demonstrated the presence of occlusion of infarct-related artery in 56.7% of cases. The stent implantation was performed in 70% of cases. The rates of recurrent myocardial infarction (ReMI) and lethality in patients aged ≥ 75 years with acute myocardial infarction (MI) as well as electrocardiographic signs of reperfusion after thrombolysis did not differ between groups of conservative therapy and delayed PCI: ReMI was 9.1% vs 6.7%; lethality rates were 13.6% and 10.0%, accordingly. The routine delayed PCI in elderly patient with acute myocardial infarction after successful thrombolysis is safe but its benefits still remains unclear.

Key words: myocardial infarction, reperfusion, thrombolysis, PCI, pharmacoinvasive strategy, elderly.

Введение

Согласно современным клиническим рекомендациям, всем больным ОИМ с подъемом сегмента ST после успешной ТЛТ необходимо проводить КАГ, а по показаниям – ЧКВ [1]. Эти рекомендации основаны на резуль-

татах многочисленных клинических рандомизированных исследований и мета-анализов. Однако в такие исследования больные старшей возрастной группы включаются, как правило, в значительно меньшей пропорции

по сравнению с их долей в общей популяции больных [2–4]. Как следствие, летальность больных в наблюдательных исследованиях (регистрах) значительно выше, чем в рандомизированных исследованиях, поэтому рекомендации к проведению рутинного ЧКВ после успешного тромболитического лечения у больных старческого возраста менее убедительны, чем для более молодых пациентов.

Цель работы: анализ эффективности и безопасности проведения отсроченного ЧКВ у пациентов ≥ 75 лет с ОИМ после успешного тромболитического лечения.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезней пациентов отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск) за 2010–2014 гг. В исследование включались больные ≥ 75 лет с ОИМ с подъемом сегмента ST, которым проводилась ТЛТ, и были получены косвенные признаки коронарной реперфузии по ЭКГ (уменьшение подъема сегмента ST $\geq 50\%$ в информативных отведениях). Критерием исключения было развитие летального исхода в первые сутки заболевания. Согласно этим критериям были отобраны 96 историй болезней. Проведен анализ клинико-анамнестических характеристик пациентов на момент поступления, результатов КАГ, оценена эффективность ЧКВ, частота осложнений и исходы заболевания. Этот анализ проведен в сравнительном аспекте между пациентами, которым продолжалась консервативная терапия и которым проводилось рутинное отсроченное ЧКВ.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью программы STATISTICA 8.0 for Windows. Проверка нормальности распределения производилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Количественные показатели представлялись в виде Me (25–75%Q), где Me – медианное значение показателя, а (25–75%Q) – интерквартильный разброс. Межгрупповые различия оценивались при помощи U-критерия Манна–Уитни. Сравнительный анализ независимых категориальных переменных проводился с применением теста хи-квадрат либо точного теста Фишера для таблиц 2×2 при ожидаемом значении в ячейке таблицы < 5 . Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты

Среди 96 пациентов ≥ 75 лет с ОИМ после успешной ТЛТ только 30 больных (31%) были направлены на проведение отсроченного ЧКВ в течение первых суток от проведения ТЛТ в рамках фармакоинвазивной

стратегии реперфузии (2-я группа). Остальным больным продолжалась консервативная терапия (1-я группа). Пациенты, которых после успешной ТЛТ не направляли на ЧКВ, были более возрастными: 81 год против 77 лет ($p < 0,01$), среди них было больше женщин – 71,2 против 46,7% ($p < 0,05$), в анамнезе у них чаще отмечался инсульт – 18,2 против 3,3% ($p < 0,05$), реже диагностировался кардиогенный шок – 3 против 10% ($p < 0,05$), в качестве тромболитического препарата у них чаще использовали стрептокиназу – 78,8 против 53,3% ($p < 0,01$).

Результаты лечения представлены в таблице. Несмотря на то, что у всех больных были получены косвенные признаки реперфузии миокарда после проведения ТЛТ, у 5 пациентов 2-й группы (16,7%) на диагностической КАГ была обнаружена полная окклюзия КА (TIMI-0), а у 12 пациентов (40%) – кровоток соответствовал TIMI-1. Таким образом, в 56,7% случаев кровоток в инфаркт-связанной КА отсутствовал. У 8 пациентов (26,6%) и 5 пациентов (16,7%) кровоток соответствовал TIMI-2 и TIMI-3. После выполнения КАГ только в 70% случаев (21 больной) удалось выполнить ангиопластику и стентирование КА с достижением кровотока TIMI-3. В остальных случаях процедура была ограничена только диагностической КАГ. Причины невыполнения ЧКВ: у 6 пациентов (66,7%) – сложная анатомия русла коронарных артерий с их кальцинозом, у 3 (33,3%) – наличие остаточных стенозов $< 70\%$, которые не требовали ангиопластики.

Частота рецидивов ИМ за госпитальный период составила 9,1 и 6,7%, а летальность – 13,6 и 10,0% в группах с

Таблица

Проводимая терапия и результаты лечения

	Успешная ТЛТ без ЧКВ, 66 человек	Успешная ТЛТ с последующим ЧКВ, 30 человек	p
Кровоток в КА по шкале TIMI до ЧКВ			
0		5 (16,7%)	
1		12 (40%)	
2		8 (26,6%)	
3		5 (16,7%)	
ЧКВ/только КАГ		21 (70%)/9 (30%)	
Причина невыполнения ЧКВ:			
Сложная анатомия КА		6 (66,7%)	
Стенозы $< 70\%$		3 (33,3%)	
Ингибиторы АПФ	55 (83,3%)	27 (90%)	нд
Блокаторы β -адренорецепторов	62 (93,9%)	26 (86,7%)	нд
Диуретики	36 (54,5%)	21 (70%)	нд
Антиагреганты	66 (100%)	30 (100%)	нд
Антикоагулянты	66 (100%)	30 (100%)	нд
Кровотечения (умеренные по TIMI)	13 (19,7%)	10 (33,3%)	нд
Контраст-индуцированная нефропатия		2 (6,7%)	
Феномен No-reflow		2 (6,7%)	
Фракция выброса ЛЖ (%)	51 (45–58)	53 (45–60)	нд
Рецидив ИМ	6 (9,1%)	2 (6,7%)	нд
ОНМК	2 (3%)	0 (%)	нд
Летальный исход	9 (13,6%)	3 (10%)	нд

продолжением консервативной терапии и с направлением на рутинное ЧКВ соответственно без статистически значимых различий. В течение года наблюдения после выписки летальность и частота повторных ИМ также не различались: 12,1 против 10% и 12,1 против 13,3% соответственно. В 1-й группе у 2 пациентов заболевание осложнилось ишемическими инсультами. Геморрагических инсультов не наблюдалось. Среди кровотечений для статистической обработки анализировались только умеренные и большие кровотечения, согласно критериям группы TIMI. Больших кровотечений не отмечено ни в одной группе. Частота умеренных кровотечений статистически значимо не различалась: 13 (19,7%) против 10 (33,3%) в 1 и 2-й группах соответственно. Контраст-индуцированная нефропатия после КАГ/ЧКВ отмечена у 2 пациентов (6,7%).

Обсуждение

Данные настоящего исследования подтверждают известный факт, что чем выше возраст, тем реже проводится КАГ/ЧКВ [5, 6]. Несмотря на то, что у всех больных после тромболизиса наблюдались косвенные ЭКГ-признаки реперфузии КА, при проведении отсроченной КАГ у пациентов 2-й группы оказалось, что в 56,7% случаев коронарный кровоток в инфаркт-связанной КА отсутствует. Следовательно, используемые в настоящее время косвенные признаки коронарной реперфузии – уменьшение подъема сегмента ST на $\geq 50\%$ – часто не отражают факт восстановления кровотока в эпикардиальной артерии у пациентов старческого возраста. Можно предполагать, что уменьшение подъема сегмента ST в данном случае отражает только улучшение тканевой перфузии в миокарде, возможно, в результате улучшения коллатерального кровотока. Исходя из этого, логично сделать вывод, что всем этим больным, несмотря на положительную динамику ЭКГ, требуется проведение не отсроченного, а спасительного ЧКВ. Но такой подход не изучен, и вопрос о его эффективности и безопасности остается открытым.

У большинства больных, направленных на инвазивную процедуру (70%), удалось провести ЧКВ с имплантацией стента. Частота осложнений ЧКВ представляется достаточно низкой, поэтому выполнение отсроченного ЧКВ, согласно рекомендациям, у проанализированных пациентов является относительно безопасной процедурой, но польза его требует дополнительных доказательств.

При анализе результатов настоящего исследования необходимо учитывать, что в него не включались больные, умершие в течение первых суток заболевания. Среди этих пациентов многие поступают очень поздно, с большой задержкой времени от начала заболевания, с противопоказаниями к противотромботической терапии, часто с симптомами рефрактерного кардиогенного шока. Все лечебные мероприятия, в том числе и реперфузионные, у них являются малоэффективными. Согласно рекомендациям, таким пациентам необходимо проведение первичного ЧКВ, поэтому изучать у них эффективность ТЛТ нецелесообразно.

Выводы

1. Среди пациентов ≥ 75 лет с ОИМ после успешной ТЛТ

только 31% направляются для проведения отсроченного ЧКВ в рамках фармакоинвазивной реперфузии миокарда.

2. У пациентов ≥ 75 лет с косвенными признаками реперфузии миокарда после ТЛТ в 56,7% случаев кровотока в инфаркт-связанной коронарной артерии отсутствует (кровоток TIMI 0–1).
3. У пациентов ≥ 75 лет с ОИМ после проведения ТЛТ с косвенными признаками коронарной реперфузии и выполнения КАГ в рамках фармакоинвазивной реперфузии отсроченное ЧКВ (стентирование КА) выполняется в 70% случаев. В остальных случаях ЧКВ выполнить не удастся, наиболее часто вследствие тяжелого поражения коронарного русла.
4. Различий по частоте рецидивов ИМ и летальных исходов у пациентов ≥ 75 лет с косвенными признаками реперфузии миокарда после ТЛТ в группах при продолжении консервативной терапии и при направлении на рутинное отсроченное ЧКВ/КАГ не обнаружено. Поэтому целесообразность направления пациентов старческого возраста после тромболизиса с косвенными признаками коронарной реперфузии на рутинное ЧКВ/КАГ требует дополнительных доказательств.

Литература

1. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
2. Konrat C., Boutron I., Trinquart L. et al. Underrepresentation of Elderly People in Randomised Controlled Trials. The Example of Trials of 4 Widely Prescribed Drugs // PLoS ONE. – 2012. – Vol. 7(3). – P. e33559 [Electronic resource] – doi:10.1371/journal.pone.0033559.
3. Le Quintrec J., Bussy C., Golmard J.-L. et al. Randomized Controlled Drug Trials on Very Elderly Subjects: Descriptive and Methodological Analysis of Trials Published Between 1990 and 2002 and Comparison With Trials on Adults // J. Gerontology. – 2005. – Vol. 60(3). – P. 340–344.
4. Alexander K.P., Newby L.K., Armstrong P.W. et al. Acute coronary care in the elderly, part II: ST-segment-elevation myocardial infarction: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology // Circulation. – 2007. – Vol. 115(19). – P. 2570–2589.
5. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра "РЕКОРД-2") // Кардиология. – 2013. – № 1. – С. 14–22.
6. Вышков Е.В., Филюшкина В.Ю., Крылов А.Л., Марков В.А. Эффективность реперфузионных мероприятий при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST у больных 70 лет и старше // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – № 1(29). – С. 25–30.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Аветисян Виктория Юрьевна, врач отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

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

E-mail: filyushkina1986@mail.ru.

Вышков Евгений Викторович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардио-

логии НИИ кардиологии.

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

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

УДК 616.127-005.8

РЕКОМБИНАНТНАЯ НЕИММУНОГЕННАЯ СТАФИЛОКИНАЗА В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Я.В. Алексеева, Е.В. Вышков, В.А. Марков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru

RECOMBINANT NON-IMMUNOGENIC STAPHYLOKINASE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Ya.V. Alekseeva, E.V. Vyshlov, V.A. Markov

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

С целью определения сравнительной эффективности однократного болюсного введения 15 мг нового отечественного тромболитика Фортелизина с Тенектеплазой 78 пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпСТ) в первые 6 ч заболевания были рандомизированы на 2 группы. Анализировались клинико-анамнестические характеристики пациентов, временные показатели и эффективность проводимых реперфузионных мероприятий. Обнаружено, что применение Фортелизина 15 мг в виде одного болюса по эффективности и безопасности не уступает Тенектеплазе в стандартной дозе согласно массе тела.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST, тромболитизм, Фортелизин, Тенектеплаза.

The aim of the study was to determine the efficacy of a 15 mg single bolus of new domestic thrombolytic agent Fortelysin versus Tenecteplase in patients with acute myocardial infarction. A total of 78 patients within 6 hours of ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI) were randomized into two groups. We analyzed clinical and medical history of the patients, timelines, and the effectiveness of the reperfusion approaches. It has been found that the application of a 15 mg single bolus Fortelysin was comparable in efficacy and safety with Tenecteplase in a standard dose based on body weight.

Key words: myocardial infarction, acute coronary syndrome with ST segment elevation, thrombolysis, Fortelysin, Tenecteplase.

Введение

Установлено, что ранняя реперфузия при острой окклюзии коронарной артерии статистически значимо увеличивает выживаемость больных [2, 6]. На сегодняшний день, согласно рекомендациям, методом выбора у пациентов с ИМпСТ является первичное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которое должно быть проведено в первые 90–120 мин от момента первого медицинского контакта [2, 5, 6]. В случае невозможности выполнения ангиопластики в рекомендованные сроки используют тромболитическую терапию (ТЛТ) [2, 5–7].

До последнего времени на отечественном фармацевтическом рынке присутствовали следующие тромболитические препараты: стрептокиназа, проурокиназа (Пуролаза), альтеплаза (Актилизе) и Тенектеплаза (Метализе) [1–3]. В 2012 г. Минздрав РФ зарегистрировал новый отечественный тромболитик Фортелизин, который является рекомбинантной неиммуногенной стафилокиназой.

В молекуле Фортелизина генно-инженерной технологией были заменены 3 аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе, что привело к отсутствию нейтрализующих антистафилокиназных антител при однократном введении и их минимальному образованию при повторном введении на 45-е сутки наблюдения. Неиммуногенная стафилокиназа реагирует с плазминогеном, связанным с частично деградированным фибрином (γ -конформация). В результате образуется комплекс Фортелизин-плазминоген, который осуществляет превращение плазминогена в плазмин. Уникальная способность препарата связываться именно с γ -конформацией плазминогена обуславливает его фибринселективность. Согласно инструкции, Фортелизин вводится в общей дозе 15 мг в виде 2 болюсов 10 и 5 мг с интервалом между болюсами 30 мин [1, 8]. Однако для догоспитального этапа оказания помощи предпочтительным является введение препарата в виде однократного болюса.

Цель работы: оценка эффективности и безопасности

Фортелизина при однократном болюсном введении 15 мг по сравнению с Тенектеплазой (Метализе), используемой в дозе в зависимости от массы тела, согласно инструкции по применению, у пациентов с ИМпСТ.

Материал и методы

Проведено открытое рандомизированное исследование параллельных групп. В исследование включались больные с ИМпСТ, поступившие в НИИ кардиологии в первые 6 ч от начала заболевания с показаниями к ТЛТ. Пациенты с кардиогенным шоком были исключены из исследования. Всего в исследование было включено 78 больных, которые были разделены на 2 группы: больным 1-й группы (n=26) вводился Фортелизин однократно болюсом 15 мг, больным 2-й группы (n=52) вводилась Тенектеплаза в дозе 6 мл (6 тыс. ЕД, или 30 мг Тенектеплазы) при массе тела менее 60 кг; 7 мл (7 тыс. ЕД, или 35 мг) – при массе тела 60–70 кг; 8 мл (8 тыс. ЕД, или 40 мг) – при массе тела 70–80 кг; 9 мл (9 тыс. ЕД, или 45 мг) – при массе тела 80–90 кг; 1 мл (10 тыс. ЕД, или 50 мг) – при массе тела более 90 кг. Косвенные признаки реперфузии миокарда оценивались через 90 мин после тромболиза по ЭКГ (уменьшение подъема ST $\geq$ 50% в информативных отведениях). Пациентам обеих групп после ТЛТ выполнялась коронароангиография (КАГ) с ЧКВ. При отсутствии косвенных признаков реперфузии миокарда через 90 мин выполнялось экстренное (спасительное) ЧКВ, при наличии признаков реперфузии миокарда – отсроченное ЧКВ через 3–24 ч после ТЛТ. Все больные получали стандартную медикаментозную терапию, согласно рекомендациям по лечению ИМ: аспирин, клопидогрел, гепарин, β -блокаторы, ингибиторы АПФ, статины и т.д. Протокол исследования был одобрен комитетом по биомедицинской этике НИИ кардиологии. Перед рандомизацией больные подписывали информированное согласие. Рандомизация проведена методом конвертов в соотношении 1 : 2. Анализировались следующие показатели: время от начала болевого синдрома до введения тромболитика, частота реперфузии коронарной артерии по данным ЭКГ, степень восстановления коронарного кровотока по данным КАГ в соответствии с классифика-

цией TIMI-1, частота рецидива инфаркта миокарда (реинфаркт), частота геморрагических осложнений в соответствии с классификациями групп TIMI и GUSTO, летальность. Также оценивалась частота реокклюзии инфаркт-связанной коронарной артерии (ИСКА), то есть рецидив ангинозного приступа с реэлевацией сегмента ST, возникающий в течение 72 ч после развития инфаркта миокарда. После тромболитической терапии проводился контроль уровня общего фибриногена крови: в первые сутки через каждые 2 ч, затем через 24, 72 ч, на 7-е сутки заболевания и перед выпиской из стационара.

Статистический анализ полученных данных проводился с использованием пакета программ SPSS 10 for Windows. Полученные значения представлены в виде медианы (Me) и 25 и 75% процентилей (Q25–Q75). Статистическая значимость различий между двумя независимыми количественными переменными оценивались с помощью U-критерия Mann–Whitney. Статистическую значимость различий качественных признаков оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия между группами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Клинико-анамнестические характеристики больных между группами на момент поступления не различались (табл. 1).

Частота реперфузии ИСКА по данным ЭКГ на 90-й мин в обеих группах достоверно не различалась и составила 73% в группе Фортелизина и 61,5% – в группе Тенектеплазы. По результатам КАГ, частота реперфузии коронарной артерии (TIMI 2+3) между группами Фортелизина и Тенектеплазы была сопоставима и составила по 73%. При оценке частоты реокклюзии КА статистического различия между группами не обнаружено: 26,3% (5 больных) и 15,8% (6 больных), в группе Фортелизина и Тенектеплазы соответственно (табл. 2). В группе Тенектеплазы у одного пациента на 9-е сутки после проведения ТЛТ развился рецидив инфаркта миокарда.

Больших кровотечений, в том числе геморрагических инсультов, в группах не наблюдалось. У 6 пациентов (11,5%) из группы Тенектеплазы развились умеренные

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики групп больных на момент поступления

Показатели	Фортелизин (n=26)	Тенектеплаза (n=52)	p
Пол (м/ж)	24/2	40/12	нд
Возраст (лет)	59 (51,2–67,7)	60 (55–67)	0,82
Масса (кг)	78 (64,2–84,5)	81 (71,2–91,5)	0,25
Рост (см)	172,5 (167,7–176)	170 (160–176)	0,12
ИМТ (кг/м ²)	25,7 (23,9–27,5)	28,3 (24,3–30,1)	0,05
Локализация ИМ:			
Передний	10 (38,5%)	30 (57,7%)	нд
Нижний	16 (61,5%)	22 (42,3%)	нд
Наличие в анамнезе:			
Инфаркт миокарда	7 (26,9%)	8 (15,4%)	нд
Гипертоническая болезнь	21 (80,8%)	48 (92,3%)	нд
Сахарный диабет	1 (3,8%)	10 (19,2%)	нд
Время от начала болей до введения тромболитика (мин)	180 (149–270)	150 (95–202,5)	0,059

Таблица 2

Результаты лечения

Показатели	Фортелизин (n=26)	Тенектеплаза (n=52)	p
Частота реперфузии КА по ЭКГ, % (количество больных)	73% (19)	61,5% (32)	нд
Частота кровотока 2+3 по TIMI, % (количество больных)	73% (19)	73% (38)	нд
Частота реокклюзии ИСКА, % (количество больных)	26,3% (5)	15,8% (6)	нд
Частота умеренных кровотечений, % (количество больных)	3,8% (1)	11,5% (6)	нд
Частота минимальных кровотечений, % (количество больных)	30,7% (8)	32,6% (17)	нд

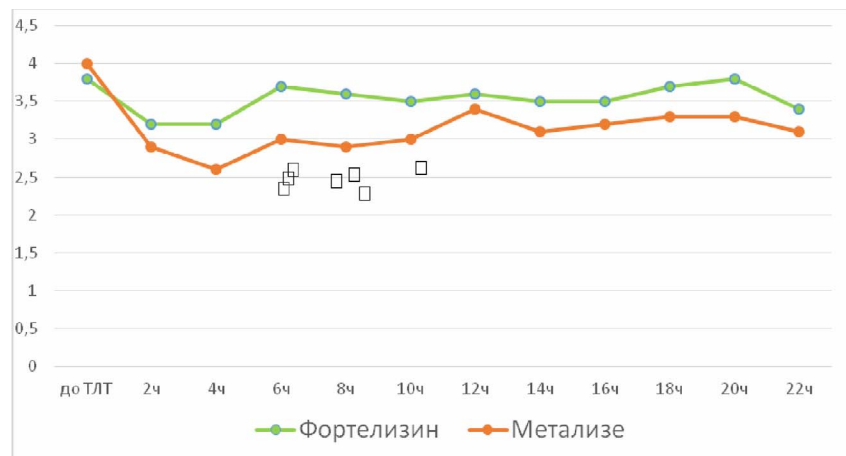


Рис. 1. Сравнение показателей общего фибриногена после ТЛТ. Примечание: □ – достоверное ($p < 0,05$) снижение общего фибриногена по сравнению с исходным уровнем в группе Тенектеплазы

кровотечения, представленные обширными гематомами или кровотечением с места пункции правой бедренной артерии. В группе Фортелизина у одного пациента наблюдалось желудочное кровотечение (3,8%), остановленное применением аминокaproновой кислоты. При сравнении частоты умеренных кровотечений статистически значимых различий между группами не получено. Минимальные кровотечения в обеих группах проявлялись микрогематурией в основном на 2-е сутки после ТЛТ, статистически также не различались и составили в группе Фортелизина и Тенектеплазы 30,7 против 32,6% соответственно (рис. 1).

В группе Тенектеплазы наблюдался один случай развития соматогенного психоза, который купировался назначением галоперидола. Летальных исходов в обеих группах не было.

Исходный уровень общего фибриногена в крови не различался: $3,9 \pm 1,3$ против $4,06 \pm 1,1$ ($p = 0,45$) в группах Фортелизина и Тенектеплазы. Его значения после проведения ТЛТ при сравнении с исходными цифрами в группе Фортелизина достоверно не снижались в отличие от группы Тенектеплазы, в которой уровень общего фибриногена был достоверно снижен в течение первых 10 ч от момента введения тромболитика. Возвращение его уровня к исходному наблюдалось к 12-му ч после проведения ТЛТ. В среднем общий фибриноген снижался на 24,6% в группе Тенектеплазы и на 18,4% – в группе Фортелизина.

Обсуждение

Согласно данным, полученным в ходе нашего исследова-

ния, однократный болюс 15 мг Фортелизина сравним с Тенектеплазой по частоте реперфузии коронарных артерий.

Учитывая, что в исследование не включались пациенты с кардиогенным шоком и заболеваниями, препятствующими проведению ТЛТ, летальных случаев в группах отмечено не было. Улучшению исхода заболевания способствовало и проведение всем пациентам реканализации ИСКА.

При сравнении безопасности Фортелизина и Тенектеплазы достоверных различий не получено. Геморрагические осложнения в основном были представлены минимальными кровотечениями, проявляющимися микрогематурией.

При сравнении значений общего фибриногена в группе Фортелизина достоверно значимого снижения показателей не происходило в сравнении с исходным значением. Напротив, в группе Тенектеплазы снижение фибриногена было более выражено. В обеих группах средняя концентрация общего фибриногена не снижалась ниже нижней границы нормы в 2 г/л. Аналогичные результаты были показаны в исследовании Фортелизин vs Актилизе, где при сравнении двух препаратов стафилокиназа меньше снижала уровень фибриногена [1]. Полученные данные подтверждают уникальное свойство Фортелизина – фибринселективность [1, 8]. Утверждение “Время – это миокард” доказывает несомненную роль догоспитального тромболитизиса. Современный тромболитик должен обладать следующими наиболее важными характеристиками: эффективность, безопасность, удобство в применении, а также экономичность. Учитывая

вышеперечисленное, Фортелизин может стать альтернативой в применении Тенектеплазы.

Выводы

Отечественный тромболитик Фортелизин 15 мг в виде одного болюса по эффективности и безопасности не уступает Тенектеплазе в стандартной дозе согласно массе тела и может быть использован на догоспитальном этапе у больных острым инфарктом миокарда.

Литература

1. Маркин С.С., Семенов А.М., Марков В.А. и др. Исследование нового отечественного тромболитического препарата Фортелизин® у больных острым инфарктом миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2012. – № 1. – С. 27–32.
2. Сулимов В.А. Тромболизис или первичное чрескожное коронарное вмешательство при инфаркте миокарда с подъемом ST-сегмента? Исследование STREAM // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2013. – № 9(6). – С. 640–649.
3. Gulin D.A., Mukhametova L.I., Markin S.S. et al. New thrombolytic agent Fortelysin: kinetics of plasminogen activation and fibrinolysis // VI Moscow International Congress "Biotechnology: State of the Art and Prospects of Development". – 2011. – P. 28.
4. Kunadian V., Gibson C.M. Thrombolytics and myocardial infarction // Cardiovasc. Therapeutics. – 2012. – No. 30(2). – P. e81–e88.
5. Liu F., Guo Q., Xie G. et al. Percutaneous Coronary Intervention after Fibrinolysis for ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis //

PLoS One. 2015. – No. 10(12). – P. e0146207.

6. Sinnaeve P.R., Armstrong P.W., Gershlick A.H. et al. ST-Segment elevation myocardial infarction patients randomized to a pharmaco-invasive strategy or primary percutaneous coronary intervention // Circulation. – 2014. – Vol. 130. – P. 1139–1145.
7. Tanswell P., ModiAffiliated withDepartment of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech IncALZA Corporation N., ModiAffiliated withDepartment of Pharmacokinetics and Metabolism, Genentech IncALZA Corporation N., Danays T. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tenecteplase in Fibrinolytic Therapy of Acute Myocardial Infarction // Clinical Pharmacokinetics. – 2002. – Vol. 41. – P. 1229–1245.
8. Vanderschueren S., Stockx L., Wilms G. et al. Thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusion with recombinant staphylokinase // Circulation. – 1995. – Vol. 92(8). – P. 2050–2057.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Алексеева Яна Валерьевна, ординатор отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: Marckova.Yanochka@yandex.ru.

Вьюлов Евгений Викторович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: evv@cardio-tomsk.ru.

Марков Валентин Алексеевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

УДК 616-005.8

ВЗАИМОСВЯЗЬ УРОВНЯ ПАРАОКСОНАЗЫ-1 С РАЗВИТИЕМ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST

Т.А. Хомякова, С.А. Бернс, Е.А. Шмидт

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

THE ROLE OF PON 1 IN DETERMINING THE LONG-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH NON-ST-ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME

T.A. Khomyakova, S.A. Berns, E.A. Shmidt

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

Цель: изучить взаимосвязь уровня параоксоназы 1 (PON1) с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в течение года наблюдения. В исследование было включено 75 пациентов с ОКСбпST. Средний возраст больных в выборке составил 61,1±9,5 года. Среди обследованных пациентов были 31 (41,3%) мужчина и 44 (58,6%) женщины. Всем пациентам на 10-й день госпитализации производилось определение PON1 в сыворотке крови. Пациенты были разделены на 2 группы: с благоприятным (n=55) и неблагоприятным (n=20) исходом – смерть от сердечно-сосудистой причины, нестабильная

стенокардия (НС), инфаркт миокарда (ИМ), декомпенсация хронической сердечной недостаточности (ХСН), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Снижение уровня PON1 в сыворотке крови менее чем 4,7 нг/мл увеличивает риск повторной госпитализации по поводу НС в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 8 раз (ОШ=8,3; 95%ДИ 1,7–42,1; $p=0,002$), а риск наступления общих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – в 4 раза (ОШ=4,2; 95%ДИ 1,3–13,4; $p=0,009$). В настоящем исследовании проведена попытка изучения неблагоприятной прогностической роли PON1 у пациентов с ОКСбпСТ. Определено, что снижение уровня PON1 в крови менее 4,7 нг/мл увеличивает риск наступления неблагоприятного исхода в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 4 раза.

Ключевые слова: острый коронарный синдром без подъема сегмента ST, параоксоназа-1, неблагоприятные исходы.

Objective. The objective of the study was to examine the relationships of the paraoxonase 1 (PON1) level with the development of adverse outcomes in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS) during the year of observation. **Materials and Methods.** The study included 75 patients with NSTEMI-ACS. The average age of patients in the sample was 61.1 ± 9.5 years. Study patients comprised 31 (41.3%) men and 44 (58.6%) women. At day 10 of hospitalization, all patients produced PON1 determination in serum. Patients were divided into 2 groups: those with a favorable ($n=55$) and unfavorable ($n=20$) outcome [death from cardiovascular causes, unstable angina (UA), myocardial infarction (MI), chronic heart failure (CHF) decompensation, and acute cerebrovascular accident (CVA)]. **Results.** Reduction in the PON1 levels in serum to less than 4.7 ng/mL increased the risk of hospital readmission for UA during the year of observation in patients with NSTEMI-ACS by eight times (OR=8.3; 95% CI 1.7–42.1; $p=0.002$) and the risk of common adverse cardiovascular events by four times (OR=4.2; 95% CI 1.3–13.4; $p=0.009$). In this study, we investigated potential adverse prognostic role of PON1 in patients with NSTEMI-ACS. Data demonstrated that reduction in the PON1 blood levels to less than 4.7 ng/mL increased the one-year risk of an adverse outcome in patients with NSTEMI-ACS by four times.

Key words: non-ST-elevation acute coronary syndrome, paraoxonase-1, adverse events.

Введение

Несмотря на современные достижения медицины, последнее десятилетие характеризуется неуклонным ростом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения вышли на первое место среди причин заболеваемости, потери трудоспособности, инвалидизации и смертности населения в экономически развитых странах. Особенно настораживает, что эта проблема затрагивает лиц молодого и среднего возраста [1, 2]. В связи с этим прогнозирование рисков ССЗ и, как следствие, их профилактика являются приоритетным направлением в развитии отечественной и зарубежной медицины [3]. ОКС – одна из форм ИБС, значительно увеличивающий риск развития неблагоприятных исходов [4]. До 70% всех ОКС приходится на НС и ИМ без подъема сегмента ST [5]. В последние годы актуальность приобретает изучение новых биомаркеров, способных предсказать риск развития неблагоприятных исходов у больных, перенесших ОКС, в частности таких, как PON1.

Цель: изучить взаимосвязь уровня PON1 с развитием неблагоприятных исходов у пациентов с ОКСбпСТ в течение года наблюдения.

Задача: провести сравнительный анализ уровня PON1, определенного в крови больных ОКСбпСТ, в зависимости от наличия неблагоприятных исходов.

Материал и методы

В 2009–2010 гг. на базе НИИ КПССЗ был создан регистр пациентов с ОКСбпСТ, в который вошло 415 больных. Решение о включении больного в исследование осуществлялось после подписания пациентом информированного согласия. Критериями включения являлись НС IIb, IIc классов по классификации E. Braunwald и Q-необразующий ИМ, развившиеся в течение 24 ч до госпитализации. Для изучения прогностической роли PON1 была создана выборка пациентов ($n=75$), не отличавшихся

от остальных больных регистра по основным клинико-анамнестическим показателям. Период наблюдения, в течение которого оценивался прогноз у пациентов, составил 12 ± 4 мес., начиная с момента выписки из стационара после индексного ОКС. Критерием деления на группы послужило наличие неблагоприятных исходов в течение срока наблюдения: случаи смерти от ССЗ, госпитализации по поводу НС и ИМ, ОНМК, декомпенсации ХСН. В группу с наличием неблагоприятных исходов (группа II) были включены 20 пациентов, из них госпитализировались по поводу НС 14 (18,6%) пациентов, по поводу декомпенсации ХСН – 7 (9,3%) пациентов, ОНМК было у двух (2,6%) пациентов. Летальных исходов и ИМ не зафиксировано. Остальные 55 пациентов составили группу I с благоприятным исходом. Кровь для исследования забирали из периферической вены на 10-е сутки индексного ОКС. Оценка уровня PON1 проводили иммуноферментным методом. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы STATISTICA 8.0, SPSS.

Результаты

Средний возраст больных в выборке составил $61,1 \pm 9,5$ года (таблица). Среди обследованных пациентов были 31 (41,3%) мужчина и 44 (58,6%) женщины. Курильщиками в группе с благоприятным исходом являлись 35 (47%) пациентов, 29 (39%) пациентов перенесли ранее ИМ, 9 пациентов (12%) – ОНМК. Сахарный диабет (СД) 2-го типа выявлен у 12 (16%), артериальная гипертензия (АГ) – у 63 (84%), стенокардия в анамнезе – у 52 (69%) исследуемых больных. У 62 (40%) пациентов в анамнезе выявлялась гиперхолестеринемия. На момент выписки 37 (51%) пациентов имели окончательный диагноз ИМ без элевации сегмента ST, а 38 (49%) пациентов выписаны с диагнозом НС. Статистически значимых различий по медикаментозной терапии между пациентами в изучаемых группах не было как на госпитальном этапе, так и в течение года наблюдения. По основным клиническим харак-

Таблица

Сравнение групп пациентов по клиническим факторам

Факторы	Группа I	Группа II	p
Возраст, лет, M±sd	61,5±10,5	59,9±5,3	0,04
Пол, n (%)	22 (40,0%)	9 (45,0%)	0,90
СД, n (%)	11 (20,0%)	1 (5,0%)	0,22
Холестерин, M±sd	5,6±1,3	5,6±1,1	0,91
ПИКС, n (%)	20 (36,3%)	9 (45,0%)	0,68
ФВ, % Me (25;75)	57,0 (48,0–63,0)	55,0 (47,0–61,5)	0,53
Стенозы КА, n (%)	42 (85,7%)	16 (88,9%)	0,94
ЧКВ в течение года, n (%)	2 (3,6%)	2 (10,0%)	0,61
КШ в течение года, n (%)	7 (12,7%)	4 (20,0%)	0,67

теристикам пациенты обеих групп были сопоставимы. Уровень PON1 в группах пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом статистически не различался. У пациентов с повторными эпизодами НС уровень PON1 имел тенденцию к снижению по сравнению с пациентами с благоприятным исходом – 3,8 (3,1–4,3) нг/мл против 4,8 (3,5–6,2) нг/мл, $p=0,052$.

Для определения прогностического уровня PON1 был проведен ROC-анализ. Выявлено, что значения PON1 ниже 4,7 нг/мл имеют неблагоприятное значение в отношении развития неблагоприятных исходов у пациентов с ОКСбпСТ в течение года. В результате проведения логистической регрессии установлено, что снижение уровня PON1 менее 4,7 нг/мл увеличивает риск повторной госпитализации по поводу НС в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 8 раз (ОШ=8,3; 95%ДИ 1,7–42,1; $p=0,002$), а риск наступления любых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – в 4 раза (ОШ=4,2; 95%ДИ 1,3–13,4; $p=0,009$).

Обсуждение

PON1 – сывороточный фермент из семейства гидролаз [6] – существует в двух формах: мембраносвязанной и циркулирующей в крови. В организме PON1 тесно связана с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) [7]. Известно, что PON1 препятствует развитию ИБС посредством разрушения провоспалительных молекул, включенных в инициацию и развитие атеросклеротических повреждений сосудов, нарушая окислительный процесс липопротеинов [8]. PON1 обладает антиоксидантными и антиатерогенными свойствами, препятствуя окислению липидов. Возможно, что антиатерогенные свойства ЛПВП зависят от антиоксидантной активности PON1, ассоциированной с апо белками ЛПВП (апо А-I и апо J) [9]. Полученные результаты позволили исследователям сделать вывод о возможном участии PON1 в процессах, ограничивающих атерогенез и в развитии ССЗ. Ранее были опубликованы данные, что у больных с семейной гиперхолестеринемией и у больных, перенесших ИМ и ОНМК, наблюдается пониженный уровень PON1 в плазме крови по сравнению со здоровыми лицами [10]. В нашем исследовании установлено, что более низкий уровень PON1 у пациентов, перенесших ОКСбпСТ, ассоциирован с увеличением риска повторных сердечно-сосудистых событий,

в том числе госпитализаций по поводу НС. Связи уровня PON1 сыворотки крови с декомпенсацией ХСН и развитием ОНМК не выявлено, вероятно, ввиду малой выборки.

Заключение

В настоящем исследовании проведена попытка изучения роли PON1 у пациентов с ОКСбпСТ. Определено, что снижение уровня PON1 в крови менее чем на 4,7 нг/мл увеличивает риск наступления неблагоприятного исхода в течение года наблюдения у больных ОКСбпСТ в 4 раза, а риск развития нестабильной стенокардии – в 8 раз.

Литература

1. Крюков Н.Н., Николаевский Е.Н., Поляков В.П. Ишемическая болезнь сердца (современные аспекты клиники, диагностики, лечения, профилактики, медицинской реабилитации, экспертизы). – Самара, 2010. – 17 с.
2. Сыров А.В., Зырянов С.К. Антикоагулянтная терапия при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST // Атеротромбоз. – 2009. – № 2(3). – С. 48–59.
3. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографическая ситуация и сердечно-сосудистые заболевания в России: пути решения проблем // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2007. – № 6. – С. 7–14.
4. Чумакова О.С. Клинические предикторы неблагоприятных исходов и полиморфизм генов системы метаболизма липидов в группе больных с ишемической болезнью сердца высокого риска по данным двухлетнего наблюдения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 24 с.
5. Верткин А.Л., Сапрыгин Д.Б., Мошина В.А. Мозговой натрий-уретический пептид при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST // Леч. врач. – 2006. – № 6. – С. 60–63.
6. Колесникова Л.И., Баирова Т.А., Первушина О.А. Гены ферментов антиоксидантной системы // Вестник РАМН. – 2013. – № 12. – С. 83–88.
7. Ефременко Е.Н., Варфоломеев С.Д. Ферменты деструкции фосфорорганических нейротоксинов // Успехи биол. химии. – 2004. – Т. 44. – С. 307–340.
8. Оспанова Г.Е. Роль полиморфизма генов параоксоназы и липопротеидлипазы у больных ишемической болезнью сердца уйгурской национальности: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Республика Казахстан, Алматы, 2008. – 110 с.
9. Aviram M., Billecke S., Sorenson R. et al. Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its free sulfhydryl group and is different from that required for its arylesterase/paraoxonase activities: selective active of human paraoxonase alloenzymes Q and R // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1998. – Vol. 10. – P. 1617–1624.
10. Ayub A., Mackness M.I., Arrol S. et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1999. – Vol. 19. – P. 330–335.

Поступила 18.02.2016

Сведения об авторах

Хомякова Татьяна Александровна, научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и функциональных методов исследования ФГНБУ «НИИ КПССЗ».

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

E-mail: sharapovata@rambler.ru.

Бернс Светлана Александровна, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГНБУ “НИИ КПССЗ”.
Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: svberns@yandex.ru.

Шмидт Евгения Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории патологии кровообращения ФГНБУ “НИИ КПССЗ”.
Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: e.a.shmidt@mail.ru.

УДК 616.12-008.1; 616-092

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ СВЯЗИ СЫВОРОТОЧНОГО УРОВНЯ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО РОСТОВОГО ФАКТОРА β С КЛИНИКО- ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫМИ И ЛАБОРАТОРНЫМИ МАРКЕРАМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

А.М. Бойко^{1,2}, В.С. Шурупов², Т.Е. Суслова², В.В. Рябов^{1,2,3}

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования “Сибирский государственный медицинский университет” Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии”, Томск

³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования “Национальный исследовательский Томский государственный университет”

E-mail: Boiko94baseityncaragesec@mail.ru

CORRELATION OF SERUM LEVELS OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR β WITH CLINICAL, INSTRUMENTAL AND LABORATORY MARKERS OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

А.М. Boiko^{1,2}, V.S. Shurupov², T.E. Suslova², V.V. Ryabov^{1,2,3}

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

³National Research Tomsk State University

Несмотря на наличие множества биомаркеров, до сих пор не найден “золотой стандарт”, который мог бы служить достоверным инструментом для мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСН СФВ ЛЖ). Цель: изучить корреляционные взаимосвязи сыровоточного уровня трансформирующего ростового фактора β (TGF- β 1) с клинико-инструментальными и лабораторными маркерами ХСН СФВ ЛЖ. Материал и методы. Выполнено клинико-патофизиологическое исследование 27 пациентов с ХСН СФВ ЛЖ. Результаты. Выявлены корреляционные взаимосвязи с массой миокарда ЛЖ, толщиной межжелудочковой перегородки, а также с сыровоточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и матричной металлопротеиназы 3 (MMP-3). Множественный регрессионный анализ показал наличие взаимосвязи TGF- β 1 и TIMP-1. Обнаружена взаимосвязь сыровоточного уровня TGF- β с клинико-инструментальными показателями гипертрофии миокарда, а также с сыровоточным уровнем TIMP-1 и MMP-3 у больных ХСН СФВ ЛЖ.

Ключевые слова: сохраненная фракция выброса левого желудочка, биомаркеры, трансформирующий ростовой фактор β .

Despite the presence of multiple biomarkers, no “gold standard” has been identified yet to serve as a reliable tool for pharmacotherapy effectiveness monitoring, early diagnosis, clinical outcome prognosis, and risk stratification of patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) of the left ventricle. Goal: The goal of the study was to investigate correlations of the levels of serum transforming growth factor β (TGF- β 1) with clinical, instrumental, and laboratory markers of HFpEF. Materials and Methods. This clinical and pathophysiological study comprised 27 patients with HFpEF. Results. Correlation relationships were found for left ventricular myocardial mass, intraventricular septum thickness, serum level of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1), and serum level of matrix metalloproteinase 3 (MMP-3). Multiple regression analysis demonstrated the presence of a relationship between TGF- β 1 and TIMP-1. The study revealed relationships of serum TGF- β level with clinical and instrumental indicators of myocardial hypertrophy and serum levels of TIMP-1 and MMP-3 in patients with HFpEF.

Key words: HFpEF, biomarkers, TGF- β 1.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире: ни по какой другой причине ежегодно не умирает столько людей, сколько от ССЗ [1]. Эпидемиологические исследования, выполненные в Российской Федерации в течение последних 10 лет, в частности ЭПОХА-ХСН и ЭПОХА-О-ХСН, свидетельствуют о том, что распространенность составляет 7% среди населения нашей страны [2]. Выявлено, что у пациентов с вновь диагностированной ХСН в 43–54% случаев имеется сохраненная систолическая функция ЛЖ [3]. ХСН СФВ ЛЖ – это сложный клинко-патологический синдром, многие аспекты которого на данный момент не изучены. Продолжается поиск новых биомаркеров ХСН, которые могут служить инструментом для мониторинга эффективности фармакотерапии, ранней диагностики заболевания, прогноза его клинических исходов и играть важную роль в стратификации риска пациентов.

Трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β 1) – это новый перспективный биологический маркер семейства цитокинов, отражающий миокардиальный стресс, участвующий в регуляции дифференцировки клеток и реконструкции миокарда. Его могут продуцировать многие клетки, в том числе кардиомиоциты, в ответ на метаболический стресс. TGF- β 1 является независимым предиктором гипертрофии миокарда ЛЖ. Ввиду того, что гипертрофия и интерстициальный фиброз миокарда ЛЖ, как правило, выявляются при гистологическом исследовании миокарда больных ХСН СФВ ЛЖ, повышение уровня TGF- β 1 в крови может отражать тяжесть заболевания у данной категории пациентов.

Цель: изучить корреляционные взаимосвязи сывороточного уровня TGF- β 1 с клинко-инструментальными и лабораторными маркерами ХСН СФВ ЛЖ.

Материал и методы

Обследование и лечение больных проводилось на базе отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии (Томск). Было выполнено клинко-патологическое исследование. Критерии включения:

1. Мужчины и женщины через 1 год после острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST.
2. Наличие ХСН СФВ ЛЖ $\geq 45\%$. В исследование включено 27 пациентов, основные характеристики данных пациентов представлены в таблице 1.

Определяли сывороточные значения лабораторных маркеров: мозговой натрийуретический пептид (BNP), N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), предшественник предсердного натрийуретического пептида (proANP), карбокситерминальный пропептид проколлагена I типа (CTP), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), основной фактор роста фибробластов (FGFb), матриксную металлопротеиназу 3 (MMP-3), карбокситерминальный телопептид коллагена I типа (CTT), тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1), матриксную металлопротеиназу 9 (MMP-9), тканевой ингибитор металлопротеиназ-2 (TIMP-2), матриксную металлопротеиназу 2 (MMP-2),

Таблица 1

Клинко-анамнестическая характеристика обследованных пациентов

Клинко-показатели	Количественная характеристика показателей, $M \pm SD$
Возраст, годы	65,8 $\pm$ 8,6
Мужчины/женщины, n (%)	14 (51,9%)/13 (48,1%)
Площадь поверхности тела, м ²	1,9 $\pm$ 0,2
АГ, n (%)	24 (88,9%)
Сахарный диабет, n (%)	7 (25,9%)
ИМ в анамнезе, n (%)	27 (100%)
ФК I/II/III n (%)	29,63%/37,04%/33,33%
КДО ЛЖ, мл	102,4 $\pm$ 44,1
КСО ЛЖ, мл	48,0 $\pm$ 24,6
ФВ ЛЖ, %	52,7 $\pm$ 5,8
TGF- β 1, pg/ml	10073,52 $\pm$ 12378,8
BNP, pg/ml	121,9074 $\pm$ 105,2

предшественник матриксной металлопротеиназы-1 (proMMP-1), сульфатированные глюкозаминогликаны (sGAG), фактор некроза опухоли (TNF α), ИЛ-1 β (IL-1 β), С-реактивный белок (CRP), Эластин (Elastin), трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β 1), ИЛ-10 (IL-10), галектин-3 (Galectin-3). Исследование проводилось конкурентным иммуноферментным методом (ELISA) стандартными наборами реактивов.

Проведено эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ), трансторакальное исследование на ультразвуковой системе “Vivid E9, GE Healthcare”. Все измерения осуществлялись не менее чем в трех сердечных циклах, полученные данные усреднялись. ЭхоКГ выполнялась в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации эхокардиографии [4], а также по стандартным методикам, изложенным в руководствах по эхокардиографии. Подробная клинко-инструментальная характеристика обследованных больных описана нами ранее [5, 6]. Анализ данных осуществлялся с использованием пакета прикладных программ STATISTICA for WINDOWS, version 10 фирмы “Stat Soft, Inc”. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Оценка взаимосвязей между парами количественных показателей проводилась с использованием коэффициента линейной корреляции Пирсона (r). Множественный регрессионный анализ проводился методом использования пошаговых процедур. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

У обследованных больных установлены множественные корреляционные взаимосвязи сывороточного уровня TGF- β 1 с клинко-лабораторными и инструментальными маркерами ХСН СФВ ЛЖ. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Далее для выявления независимого влияния на содержание TGF- β 1 сыворотке крови составлено уравнение множественного регрессионного анализа. В анализ включали показатели, показавшие наличие линейной связи с сывороточным уровнем TGF- β 1 (табл. 3).

Таблица 2

Коэффициенты корреляции сыровоточного уровня TGF- β 1 с клинико-лабораторными и инструментальными маркерами ХСН СФВ ЛЖ

Показатели	R	p
Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1)	0,5	0,008477
Толщина задней стенки ЛЖ	0,43	0,026532
Толщина межжелудочковой перегородки	0,39	0,045336
Матриксная металлопротеиназа 3 (MMP-3)	0,42	0,033148
Масса миокарда ЛЖ	0,4	0,044483

Таблица 3

Результаты множественного регрессионного анализа

Multiple R	df	F	p
0,69933862	5,20	3,828930	0,013507
Показатели	b	p	
Тканевой ингибитор металлопротеиназ-1 (TIMP-1)	0,404879	0,032250	
Толщина задней стенки ЛЖ	0,163384	0,498919	
Толщина межжелудочковой перегородки	0,150414	0,592216	
Матриксная металлопротеиназа 3 (MMP-3)	0,217020	0,225307	
Масса миокарда ЛЖ	0,158792	0,488975	

При проведении множественного регрессионного анализа методом использования пошаговых процедур было установлено, что значение тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) обладает взаимосвязью со значением сыровоточного уровня TGF- β 1.

Таким образом, не была установлена значимая корреляционная связь между TGF- β 1 и BNP, являющимся “золотым стандартом” определения ХСН [7], хотя по результатам исследования Y. Izumiya с соавт. выявлены положительные корреляционные связи TGF- β 1 и BNP у пациентов с ХСН СФВ ЛЖ [8]. Вместе с тем результаты недавно выполненных исследований [9–12] свидетельствуют о том, что содержание в крови BNP значительно выше у больных ХСН со сниженной ФВ ЛЖ, чем у пациентов с СН СФВ ЛЖ. Нами было выявлено, что у пациентов с ХСН СФВ ЛЖ сыровоточный уровень TGF- β 1 достоверно коррелирует со значениями толщины задней стенки ЛЖ, массы миокарда ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки, а также с сыровоточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3) у больных ХСН СФВ ЛЖ. В данной работе не были установлены корреляционные взаимосвязи TGF- β 1 с массой миокарда ЛЖ, индексом массы миокарда ЛЖ, соотношением Е и А (Е/А), объемом левого предсердия, что не согласуется с данными обсервационного исследования DIAS-CHF [13].

Выводы

Обнаружена взаимосвязь сыровоточного уровня трансформирующего ростового фактора β с клинико-инструментальными показателями гипертрофии миокарда, в частности с такими, как толщина задней стенки ЛЖ,

масса миокарда ЛЖ и толщина межжелудочковой перегородки, а также с сыровоточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ-1 (TIMP-1) и матриксной металлопротеиназы 3 (MMP-3) у больных ХСН СФВ ЛЖ.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-04-01268 и программы повышения конкурентоспособности Томского государственного университета. Работа ведется на базе Томского регионального центра коллективного пользования научным оборудованием при финансовой поддержке государства в лице Минобрнауки России в рамках Соглашения 14.594.21.0001 (RFMEFI59414X0001).

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень № 317 Январь 2015 г. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 29.12.2015).
2. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечн. недостат. – 2013 – Т. 14(7). – С. 379–472.
3. Марков В.А., Рябов В.В., Вышков Е.В. и др. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск: STT, 2014. – 244 с.
4. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28(1). – P. 1–39.
5. Ryabov V., Kravchenko E., Suslova T. Circulating Matrix Metalloproteinases, Tissue Inhibitors, Natriuretic peptides, and Rigidity of the Great Arteries in Patients with HFpEF in 12 Month after Myocardial Infarction // Advanced Materials Research. – 2015. – Vol. 1085. – P. 406–413.
6. Ryabov V., Shurupov V., Suslova T., Markov V. Arterial stiffness in patients with heart failure and preserved ejection fraction 12 months after myocardial infarction // Polski Przegląd Kardiologiczny. – 2012. – Vol. 14, No. 3. – P. 165–172.
7. Базаева Е.В., Мясников Р.П., Метельская В.А. и др. Диагностическая значимость биологических маркеров при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Сердечн. недостат. – 2015. – Т. 16(1). – С. 43–51.
8. Izumiya Y., Hanatani S., Kimura Y. et al. Growth Differentiation Factor-15 is a useful prognostic marker in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Can. J. Cardiol. – 2014 Mar. – Vol. 30(3). – P. 338–344.
9. Hsieh E.M., Grau-Sepulveda M.V., Hernandez A.F. et al. Relationship between sex, ejection fraction, and B-type natriuretic peptide levels in patients hospitalized with heart failure and associations with in hospital outcomes: findings from the get with the Guideline-Heart Failure Registry // Am. Heart J. – 2013, Dec. – Vol. 166(6). – P. 1063–1071.
10. De Denus S., Lavoie J., Ducharme A. et al. Differences in biomarkers in patients with heart failure with a reduced vs a preserved left ventricular ejection fraction // Can. J. Cardiol. – 2012 Jan-Feb. – Vol. 28(1). – P. 62–68.
11. Mason J.M., Hacock H.C., Close H. et al. Utility of biomarkers in the differential diagnosis of heart failure in older people: findings from the Heart Failure in Care Homes (HFinCH) diagnostic accuracy study // PloS One. – 2013. – Vol. 8(1). – P. e535560.

12. Andrea R., Falces C., Sanchis L. et al. Diagnosis of heart failure with preserved or reduced ejection fraction in a one-stop clinic // *Aten Primaria*. – 2013 Apr. – Vol. 45(4). – P. 184–192.
13. Stahrenberg R., Edelmann F., Mende M. et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010, Dec. – Vol. 12(12). – P. 1309–1316.

Поступила 19.02.2016

Сведения об авторах

Бойко Александр Михайлович, студент 4-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

E-mail: Boiko94baseityncaragesec@mail.ru.

Шурупов Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

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

E-mail: shurupov81@mail.ru.

Суслова Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии.

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

E-mail: tes@cardio/tomsk.ru.

Рябов Вячеслав Валерьевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

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

УДК 616.12-008.46:616.379-008.64

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ И СОПУТСТВУЮЩИМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

М.А. Косивцова

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Волгоградский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: marinalekcandrovna@yandex.ru

FEATURES OF MICROCIRCULATORY DISORDERS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

M.A. Kosivtsova

Volgograd State Medical University

У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа в патогенезе поражения органов-мишеней важнейшую роль играют микроциркуляторные нарушения. Цель исследования: изучить особенности микроциркуляции у больных ХСН и СД 2-го типа путем лазерной доплеровской флоуметрии. Установлена большая доля спастического типа микроциркуляции у больных с ХСН и СД 2-го типа по сравнению с группой пациентов с изолированной ХСН, где преобладал гиперемический тип. Более высокие показатели перфузии периферических тканей наблюдались у пациентов с изолированным течением ХСН. При оценке вклада различных компонентов в формирование определенного типа микроциркуляции отмечена большая роль нейrogenного компонента у пациентов, страдающих ХСН и СД 2-го типа. У больных ХСН без сопутствующего СД преобладала роль миогенного и в меньшей степени – эндотелиального компонента.

Ключевые слова: микроциркуляция, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа.

In patients with chronic heart failure (CHF) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), a crucial role in the pathogenesis of the damage of target organs is assigned to microcirculatory disturbances. The study set out to explore the features of microcirculation in patients with CHF and T2DM by means of laser Doppler flowmetry. The study demonstrated a greater proportion of the spastic type of microcirculation in patients with CHF and T2DM as compared with the group of patients with CHF alone, where the hyperemic type prevailed. Higher indicators of perfusion in peripheral tissues were observed in patients with chronic heart failure alone. When assessing the contribution of various components to the development of

a certain type of microcirculation, we found that the neurogenic component in patients suffering from CHF and diabetes mellitus type 2 was predominant. In patients with CHF without concomitant diabetes mellitus, the myogenic component and, to a lesser degree, endothelial component prevailed.

Key words: microcirculation, chronic heart failure, diabetes mellitus type 2.

Введение

ХСН и СД представляют собой актуальные медицинские проблемы современного общества [9]. Россия находится на четвертом месте в мире по абсолютному числу зарегистрированных больных диабетом: по данным IDF, СД в России страдает около 5–6% от численности всего населения [10]. Распространенность в популяции ХСН I–IV ФК в РФ в 2013 г. составила 7% случаев (7,9 млн человек) [5]. Значимую проблему представляет собой высокая частота встречаемости сочетания СД 2-го типа и ХСН. Так, около 12% больных СД имеют признаки ХСН [11]. ХСН в сочетании с СД 2-го типа ведут к усугублению степени поражения органов-мишеней, ускорению атеросклероза магистральных артерий. В патогенезе данных процессов, вызванных как гипоксическими изменениями, так и метаболическими нарушениями, важную роль играют микроциркуляторные расстройства, развитие эндотелиальной дисфункции и формирование патологических типов микроциркуляции как у пациентов с ХСН, так и с СД 2-го типа [7]. В проведенных ранее исследованиях отмечались тесные корреляционные взаимосвязи между тяжестью ХСН и увеличением частоты патологических типов микроциркуляции. При этом в сосудах микроциркуляторного русла чаще всего обнаруживались явления вазоспазма [3].

У пациентов с СД 2-го типа нарушения микроциркуляции появляются раньше признаков поражения органов-мишеней [4]. По данным И.В. Самойловой и др. [6], у больных СД 2-го типа отмечается уменьшение резервного капиллярного кровотока, образование венозного застоя. Также была замечена тесная взаимосвязь нарушений углеводного обмена с появлением изменений периферической гемодинамики. Однако до сих пор остаются недостаточно изученными особенности микроциркуляции у больных ХСН и СД 2-го типа.

Цель работы: провести диагностику микроциркуляторных нарушений и изучить их особенности у больных ХСН и сопутствующим СД 2-го типа.

Задачи: установить особенности микроциркуляторных нарушений больных ХСН и сопутствующим СД 2-го типа.

Материал и методы

Обследовано 150 больных в возрасте 45–70 лет с ХСН I–III ФК (по ОССН, 2002 г.) ишемического генеза с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), 120 из которых имели в анамнезе сопутствующий СД 2-го типа ($HbA1c < 8,0\%$, средний возраст – $58,4 \pm 3,9$ лет) – основная группа; 2-я группа – контрольная – пациенты с изолированной ХСН ($n=30$, средний возраст – $57,6 \pm 3,3$ лет). Все пациенты получали препараты базисной терапии ХСН, которая включала: эналаприл ($15,7 \pm 3,1$ мг/сутки), бисопролол ($7,2 \pm 2,35$ мг/сутки), ацетилсалициловую кислоту ($102,8 \pm 4,85$ мг/сутки), клопидогрел

(75 мг/сутки), аторвастатин (20 мг/сутки), при необходимости спиронолактон, диуретики, нитраты. Пациенты, страдающие СД 2-го типа, в дополнение к базисной терапии ХСН принимали пероральные сахароснижающие препараты: метформин ($802,5 \pm 63,5$ мг/сутки) и/или глибенкламид ($9,8 \pm 2,0$ мг/сутки), пациенты с ХСН III ФК вместо глибенкламида получали гликлазид МВ ($72 \pm 15,8$ мг/сутки). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и основным клинико-лабораторным показателям.

Состояние микроциркуляторного русла исследовали с помощью лазерного анализатора микроциркуляции крови ЛАКК-ОП (Россия): оценивали показатель микроциркуляции (ПМ) и его коэффициент вариации (Kv), определяли вклад эндотелиальных (Аэ), нейрогенных (Ан) и миогенных (Ам) компонентов тонуса микрососудов. Резервные возможности микроциркуляции с оценкой резервного капиллярного кровотока (РКК) изучали при проведении окклюзионной пробы (ОП). Для оценки артериоловеноулярного рефлекса проводили дыхательную пробу (индекс дыхательной пробы – ИДП). С учетом параметров микроциркуляции на исходной лазерной доплеровской флоурограмме и при проведении окклюзионной и дыхательной проб можно выявить нормальные и патологические гемодинамические типы микроциркуляции (ГТМ) [8]. Обработка полученных результатов исследования проведена с использованием стандартных математических методов с привлечением встроенных функций программы MS Excel для обработки медицинской и биологической информации. Для сравнения количественных показателей использовалась оценка достоверности по t-критерию Стьюдента. Количественные показатели описаны как средние значения исследуемых показателей и стандартные ошибки средних величин. Качественные величины сравнивали с помощью критерия Фишера. Статистически значимыми считали отклонения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При включении пациентов в исследование у всех больных были достигнуты целевые уровни артериального давления (АД). При изучении соотношения ГТМ исходно отмечено, что в группе больных ХСН и СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой достоверно чаще встречались патологические типы микроциркуляции. Так, в основной группе больных нормоциркуляторный тип выявлен в 26,6 vs 36,7% во 2-й группе ($p < 0,05$), а доля спастического типа микроциркуляции в 1-й группе больных составила 40,1 vs 23,3% в группе контроля ($p < 0,05$); гиперемического типа – 33,3 vs 40% во 2-й группе ($p < 0,05$). Таким образом, прогностически более неблагоприятный, по мнению В.Н. Горюцкого [1], спастический тип микроциркуляции преобладал в группе больных ХСН и СД 2-го типа, при этом в группе больных изолированной ХСН преобладал гиперемический тип микроциркуляции. Про-

изводилась оценка вклада различных компонентов в формирование типа микроциркуляции. Установлено, что при гиперемическом ГТМ выявляется более высокий уровень интегрального ПМ у больных 2-й группы и меньшие значения коэффициента вариаций, чем у пациентов в 1-й группе, что свидетельствует о более хорошем состоянии перфузии тканей при отсутствии СД 2-го типа.

В группе больных ХСН без сопутствующего СД 2-го типа при патологических типах микроциркуляции – при гиперемическом и спастическом – выявлены достоверно более высокие показатели РКК и ИДП. Так, при гиперемическом типе микроциркуляции РКК было выше во 2-й группе на 10,9%, а ИДП – на 14,8%. При спастическом типе микроциркуляции РКК и ИДП в контрольной группе превышал показатели в группе пациентов с СД 2-го типа на 8,2 и 25,6% соответственно. Достоверное снижение показателей РКК и ИДП при патологических типах микроциркуляции в группе с сопутствующим СД, вероятнее всего, было связано с уменьшением амплитуды миогенных колебаний (Ам) на 13,9% при гиперемическом и на 2,5% при спастическом ГТМ, что может свидетельствовать о преобладании констрикции прекапиллярных сфинктеров. Кроме того, выявлено уменьшение Аэ на 28,6% при гиперемическом и на 6,5% при спастическом ГТМ у этой категории пациентов, отражающее выраженные нарушения тканевой перфузии, с формированием венозного застоя [2].

Анализ компонентов, отражающих формирование ГТМ, показал более значимую роль нейрогенного компонента у больных ХСН и СД 2-го типа по сравнению с контрольной группой, который был на 25% выше при гиперемическом типе микроциркуляции, что, вероятно, связано с возрастанием роли симпатического влияния на сосудистое русло при наличии СД.

Выводы

При диагностике нарушений микроциркуляции и их особенностей у больных ХСН и СД 2-го типа установлена достоверно большая частота выявления спастического типа микроциркуляции по сравнению с группой пациентов с изолированной ХСН, где значимо преобладал гиперемический тип. Более высокие показатели перфузии (РКК, ИДП) периферических тканей наблюдались у пациентов с ХСН при отсутствии сочетания с СД 2-го типа вне зависимости от ГТМ. При оценке вклада различных компонентов в формирование определенного типа микроциркуляции отмечена большая роль нейрогенного компонента у пациентов с ХСН, страдающих СД 2-го типа, в то время как у больных изолированной ХСН преобладала роль миогенного и в меньшей степени эндотелиального компонентов.

Литература

1. Горюцкий В.Н. Возможности снижения высокого индивидуального риска клинко-метаболических, ишемических и микроциркуляторных нарушений у больных ишемической болезнью сердца, отягощенной сахарным диабетом 2 типа : автореф. дис.... канд. мед. наук. – Томск, 2009. – 25 с.
2. Крупаткин А.И. Пульсовые и дыхательные осцилляции кровотока в микроциркуляторном русле кожи человека // Физиол. чел. – 2008. – № 3. – С. 70–76.
3. Матвеев Д.В. Функциональное состояние эндотелия и микроциркуляция у больных хронической сердечной недостаточностью на фоне терапии : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 22 с.
4. Милутина-Якушева Д.А., Константинова Е.Э., Муравьев А.В. Исследование состояния микроциркуляции у женщин среднего возраста с компенсированным и некомпенсированным сахарным диабетом 2 типа // Ярославский пед. вестн. – 2011. – Т. 3, № 3. – С. 98–103.
5. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Сердечн. недостат. – 2013. – Т. 14, № 7(81). – С. 379–472.
6. Самойлова И.В. и др. Нарушение микроциркуляции у больных сахарным диабетом 2 типа с начальными проявлениями хронической сердечной недостаточности // Мед. наука и образование Урала. – 2011. – № 3. – С. 81–83.
7. Стаценко М.Е., Фабрицкая С.В., Туркина С.В. и др. Особенности поражения органов-мишеней, состояния углеводного и липидного обменов, качества жизни у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа // Сердечн. недостат. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 206–212.
8. Улятовский В.А. Нарушения микроциркуляции и возможности их фармакологической коррекции у больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда и операции коронарной реваскуляризации : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2011. – 19 с.
9. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПО-ХА–ХСН // Сердечн. недостат. – 2011. – Т. 12, № 5. – С. 254–262.
10. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. – 6th ed. – Brussels, Belgium : International Diabetes Federation, 2013.
11. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors // Diabetes Care. – 2001. – № 24. – P. 1614–1619.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторе

Косивцова Марина Александровна, очный аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов Волгоградского государственного медицинского университета.
Адрес: 400087, г. Волгоград, ул. Ткачева, 5–12.
E-mail: marinalekscandrovna@yandex.ru.

РОЛЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ *HLA-DRB1** В РАЗВИТИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

А.В. Цепочкина¹, А.В. Шабалдин¹, Н.А. Литвинова², С.А. Шмудевич³

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Кемеровский государственный университет"

³Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения "Кемеровский кардиологический диспансер"
E-mail: annasepokina@mail.ru

THE ROLE OF POLYMORPHIC VARIANTS *HLA-DRB1** IN DEVELOPMENT OF CONGENITAL HEART DISEASES

A.V. Tsepokina¹, A.V. Shabaldin¹, N.A. Litvinova², S.A. Shmulevich³

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo

²Kemerovo State University

³Kemerovo Cardiology Dispensary

Изучение факторов, влияющих на риск развития врожденных пороков сердца (ВПС), является актуальным для современной медицины. Поиску предикторов, которые вносят вклад в развитие ВПС, посвящено большое количество исследований, однако до сих пор эта проблема не решена до конца. В настоящей работе проанализирована взаимосвязь *HLA-DRB1** и ВПС. В исследование включено 97 женщин и 59 мужчин, имеющих детей с ВПС. Проведено генотипирование методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР). В ходе исследования установлено, что аллели гена *HLA-DRB1* *HLA-DRB1**03 ($p=0,0069$) и *HLA-DRB1**11 ($p=0,0036$) являются факторами риска. Таким образом, показано, что полиморфизм генов системы *HLA* оказывает значимое влияние на формирование ВПС.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, *HLA-DRB1**, генотип, аллель.

Risk factors of congenital heart disease (CHD) remain unclear. Here we investigated the association of the polymorphisms within the *HLA-DRB1** alleles and CHD. We recruited 97 females and 59 males who had children with CHD. Genotyping was performed by allele-specific polymerase chain reaction. *HLA-DRB1**03 and *HLA-DRB1**11 were associated with a high risk ($p=0.0007$ and 0.0036 , respectively). We concluded that the polymorphisms of the *HLA* genes may be associated with CHD.

Key words: congenital heart disease, *HLA-DRB1**, genotype, allele.

Введение

ВПС являются наиболее распространенными среди всех врожденных дефектов и аномалий развития плода и новорожденного, а также одной из главных причин инвалидизации и смертности в детском возрасте [1]. ВПС относят к многофакторным заболеваниям, на развитие которых оказывают влияние как экзогенные, так и эндогенные факторы. Изучение составляющих данного заболевания является актуальным направлением медицины и биологии.

Известно, что реализация внутриутробного развития плода проходит за счет адекватной иммуно-нейроэндокринной перестройки матери [2], поэтому важно отметить роль генов главного комплекса гистосовместимости человека (major histocompatibility complex – МНС), белковые продукты которых играют важную роль в иммунной системе как матери, так и ребенка.

Известно, что в локусе МНС II класса находятся гены иммунного ответа, которые определяют характер, силу и

качество иммунного реагирования на все антигены экзо- и эндогенного происхождения. Молекулы МНС представлены на клеточной мембране лейкоцитов, и у человека МНС обозначается как HLA – human leukocyte antigen [3]. Основной функцией данных структур является участие в иммунных реакциях: распознавание чужеродного антигена, представление его иммунокомпетентным клеткам, а также участие в формировании антиген-специфической иммуносупрессии. HLA появляется на клетках плода и плаценты в ранние сроки эмбриогенеза. Показано, что формирование и вынашивание беременности рестриковано распознаванием материнским иммунным микроокружением аллоантигенов МНС (наследуемых от отца) на оплодотворенном яйце и эмбрионе [4]. Помимо всего этого, HLA комплекс отвечает за поддержание генетического разнообразия человека как в перинатальном, так и в постнатальном периоде. Система HLA имеет несколько локусов, определяющих предрасположенность или устойчивость к той или иной патологии. Основные маркеры расположены в локусе *HLA-DR*, который имеет

463 аллельных варианта [5]. *HLA-DRB1* – ген, кодирующий молекулы HLA, располагается на коротком плече 6-й хромосомы в положении 21.3 и обладает высокой полиморфностью. На сегодняшний день описано 14 групп аллелей *HLA-DRB1*, ассоциированных с некоторыми аутоиммунными заболеваниями, а также с репродуктивными нарушениями как у женщин, так и у мужчин [6, 7]. Помимо этого данные гены также принимают участие в патогенезе заболеваний.

На сегодняшний день нет данных о вкладе гена *HLA-DRB1** в развитие ВПС, но есть небольшое количество исследований, посвященных изучению участия данного гена в патогенезе других заболеваний. Таким образом, можно сделать вывод о том, что изучение влияния *HLA-DRB1** на риск развития ВПС является актуальным, поскольку нет единого мнения о влиянии того или иного фактора на возникновение ВПС.

Цель исследования: определение роли полиморфных вариантов *HLA-DRB1** в развитии ВПС.

Материал и методы

Исследование проводили на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово), оно было одобрено локально-этическим комитетом НИИ. Все участники эксперимента подписали информированное согласие на участие. В исследуемую группу были включены 97 женщин и 59 мужчин, имеющих детей с ВПС. Контрольную группу составили 54 женщины и 98 мужчин, которые имели детей без ВПС и были сопоставимы с опытной группой по возрасту. Средний возраст женщин опытной и контрольной групп составил 26 (18–48) [Me (25–75% процентиля)] лет и 23 (17–35) года соответственно, мужчин – 27 (19–53) и 25 (18–40) лет соответственно. Пять миллилитров цельной периферической венозной крови собирали в пробирку с ЭДТА. Геномную ДНК выделяли из цельной крови методом фенол-хлороформной экстракции по протоколу.

Определяли частоту встречаемости 14 аллелей гена *HLA-DRB1* (*HLA-DRB1*01*; *HLA-DRB1*03*; *HLA-DRB1*04*; *HLA-DRB1*07*; *HLA-DRB1*08*; *HLA-DRB1*09*; *HLA-DRB1*10*; *HLA-DRB1*11*; *HLA-DRB1*12*; *HLA-DRB1*13*; *HLA-DRB1*14*; *HLA-DRB1*15*; *HLA-DRB1*16*; *HLA-DRB1*17*).

Генотипирование проводили методом полимеразно-цепной реакции с учетом результатов в режиме реального времени наборами компании «ДНК-технология», при помощи детектирующего амплификатора DT-96 (ДНК-технология, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Контроль качества генотипирования проводили посредством повторного генотипирования 10% образцов. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10.0. Анализ гендерно-возрастных характеристик проводили при помощи описательных статистик [медиана (25 и 75 процентиля)]. Равновесие Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки риска вычисляли относительный риск (RR) и 95%-й доверительный интервал (CI) для RR. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

лификатора DT-96 (ДНК-технология, Россия) в соответствии с протоколом производителя. Контроль качества генотипирования проводили посредством повторного генотипирования 10% образцов. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ STATISTICA 10.0. Анализ гендерно-возрастных характеристик проводили при помощи описательных статистик [медиана (25 и 75 процентиля)]. Равновесие Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки риска вычисляли относительный риск (RR) и 95%-й доверительный интервал (CI) для RR. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Таблица 1

Сравнительная характеристика частот распределения аллелей *HLA-DRB1* у женщин

Аллель	Группы				p	RR (CI 95%)
	Группа исследо- вания, n=194		Группа сравне- ния, n=108			
	Абс.	%	Абс.	%		
HLA-DRB1*01	20	0,10	17	0,16	0,231	0,61 (0,24–1,57)
HLA-DRB1*03	22	0,11	2	0,01	0,0069	5,56 (2,16–14,2)
HLA-DRB1*04	23	0,12	21	0,19	0,104	0,56 (0,21–1,43)
HLA-DRB1*07	18	0,09	11	0,10	1	0,89 (0,34–2,27)
HLA-DRB1*08	6	0,04	9	0,08	0,083	0,36 (0,13–0,90)
HLA-DRB1*09	2	0,01	1	0,01	0,603	0,93 (0,36–2,38)
HLA-DRB1*10	5	0,03	0	0	0,22	6,30 (2,45–16,14)
HLA-DRB1*11	30	0,15	4	0,04	0,0036	4,31 (1,67–11,03)
HLA-DRB1*12	4	0,02	8	0,07	0,048	0,28 (0,10–0,71)
HLA-DRB1*13	30	0,15	14	0,13	0,671	1,21 (0,47–3,09)
HLA-DRB1*14	3	0,02	0	0	0,488	3,97 (1,54–10,16)
HLA-DRB1*15	26	0,13	18	0,17	0,54	0,77 (0,30–1,97)
HLA-DRB1*16	5	0,03	3	0,03	0,79	0,87 (0,34–2,24)

Примечание: n – количество аллелей, p – уровень значимости, RR – относительный риск.

Таблица 2

Сравнительная характеристика частот распределения аллелей *HLA-DRB1* у мужчин

Аллель	Группы				p	RR (CI 95%)
	Группа исследо- вания, n=118		Группа сравне- ния, n=196			
	Абс.	%	Абс.	%		
HLA-DRB1*01	14	0,12	31	0,16	0,42	0,73 (0,282–1,887)
HLA-DRB1*03	10	0,08	0	0	0,0001	38,03 (14,68–98,41)
HLA-DRB1*04	19	0,16	25	0,13	0,50	1,31 (0,509–3,41)
HLA-DRB1*07	18	0,15	12	0,06	0,0006	4,53 (1,744–11,755)
HLA-DRB1*08	5	0,04	6	0,03	0,82	1,42 (0,54–3,67)
HLA-DRB1*09	0	0	2	0,01	0,70	0,33 (0,127–0,850)
HLA-DRB1*10	2	0,02	4	0,02	0,84	0,92 (0,35–2,37)
HLA-DRB1*11	12	0,10	27	0,14	0,44	0,72 (0,25–1,72)
HLA-DRB1*12	2	0,02	3	0,02	0,72	1,19 (0,458–3,071)
HLA-DRB1*13	13	0,11	26	0,13	0,68	0,82 (0,318–2,131)
HLA-DRB1*14	4	0,04	7	0,06	0,82	0,99 (0,384–2,570)
HLA-DRB1*15	15	0,13	22	0,11	0,82	1,16 (0,449–3,006)
HLA-DRB1*16	3	0,02	9	0,04	0,53	0,60 (0,231–1,548)
HLA-DRB1*17	1	0,01	18	0,09	0,0058	0,12 (0,047–0,317)

Примечание: n – количество аллелей, p – уровень значимости, RR – относительный риск.

Результаты и обсуждение

В результате исследования установлено, что у женщин, имеющих детей с ВПС, в генотипе значимо чаще встречались аллели *HLA-DRB1*03* ($p=0,0069$) и *HLA-DRB1*11* ($p=0,0036$) гена *HLA-DRB1* по сравнению с женщинами контрольной группы (табл. 1). Величина относительного риска (RR) аллелей *HLA-DRB1*11* и *HLA-DRB1*03* составила 4,31 и 5,56 соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о том, что данные аллели ассоциированы с повышенным риском развития ВПС.

Напротив, аллель *HLA-DRB1*12* имел значение RR, равное 0,28, что говорит о протективной роли данного аллеля в отношении данной патологии.

При анализе аллелей у мужчин было показано, что значимо чаще встречались только два аллеля из всех представленных, а именно: *HLA-DRB1*03* ($p=0,0001$) и *HLA-DRB1*07* ($p=0,0006$), таблица 2. Показатели относительного риска (RR) у данных аллелей были равны 38,03 и 4,53 соответственно, что указывает на предрасполагающую роль этих аллелей в развитии ВПС.

Полученные в нашем исследовании данные о взаимосвязи аллелей *HLA-DRB1* с формированием ВПС не имеют аналогов в современной научной литературе. В предыдущих исследованиях [8, 9] было показано, что аллель *HLA-DRB1*03* ассоциирован с аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз (OR=2,8; $P_{\text{cor}}=0,0029$) [10], системная красная волчанка, сахарный диабет и тиреоидит Хашимото [11]. Ряд авторов [12] показали, что аллель *HLA-DRB1*11* был ассоциирован с тиреоидитом Хашимото и ювенильным ревматоидным артритом. На сегодняшний день есть данные о том, что аллель *HLA-DRB1*07* вносит вклад в развитие сахарного диабета I типа и болезни Грейвса [13].

При этом отдельные авторы показывают как положительную (RR=9,2), так и отрицательную (RR=0,9) связь аллелей *HLA-DRB1*04* и *HLA-DRB1*01* с сахарным диабетом I типа, спонтанными абортными и привычным невынашиванием [5, 14]. Другие исследователи доказывают ассоциации аллеля *HLA-DRB1*15* с развитием рассеянного склероза, злокачественной анемии и системной красной волчанки [15, 16].

Ограничение исследования. Данное исследование включает ограниченную выборку женщин и мужчин, как имеющих детей с ВПС, так и контрольной группы. Полученные в пилотном исследовании результаты не могут с высокой степенью достоверности быть перенесены на всю популяцию в целом. Тем не менее, полученные данные, подтвержденные статистическими методами, являются социально значимыми для региона, что определяет необходимость расширения контрольной и опытной групп.

Литература

1. Marcin M.G., Skiadzien T., Skalski J.H. The impact of environmental factors on the occurrence of congenital heart disease in the form of hypoplastic left heart syndrome // *Kardiologia i Torakochirurgia Polska*. – 2015. – Vol. 12(3). – P. 204–207.
2. Иванов Д.О., Петренко Ю.В., Шемякина О.О., Фот А.Ю. Анализ антенатальных факторов риска формирования врож-

жденных пороков внутренних органов у детей // *Бюл. Федерального Центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. – 2012. – Т. 1. – С. 66–72.

3. Галактионов В.Г. Иммунология. – М.: Академия, 2004. – 528 с.
4. Шабалдин А.В. Иммуногенетические аспекты раннего онтогенеза: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Челябинск, 2004. – 44 с.
5. Алексеев Л.П., Дедов И.И., Хаитов Р.М. и др. Клиническая значимость определения *HLA-DRB1*-генотипов, ассоциированных с предрасположенностью или устойчивостью к сахарному диабету 1 типа, в различных этнических группах России // *Сах. диабет*. – 2007. – Т. 10, № 2. – С. 2–5.
6. Айрапетов Д.Ю., Ординец И.М., Побединская О.С. Аллоиммунный механизм привычного невынашивания беременности // *Пробл. репродукции*. – 2010. – Т. 1. – С. 86–88.
7. Киселева А.Н., Зайцева Г.А., Исаева Н.В. и др. Особенности полиморфизма генов системы *HLA* при нарушениях процессов репродукции // *Вестн. акуш.-гин.* – 2014. – № 3. – С. 16–19.
8. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Прокофьев С.А. и др. *HLA*-гаплотипы, аутоантитела к-клеткам: роль в прогнозировании сахарного диабета 1 типа (результаты 11-летнего наблюдения) // *Сах. диабет*. – 2010. – № 4. – С. 12–17.
9. Дядык А.И., Багрий А.Э., Ракитская И.В. и др. Системная красная волчанка: некоторые вопросы этиологии и патофизиологии // *Укр. ревматол. журнал*. – 2009. – № 2. – С. 61–66.
10. Michalik J., Cierny D., Kantorova E. et al. The association of *HLA-DRB1* and *HLA-DQB1* alleles with genetic susceptibility to multiple sclerosis in the Slovak population. – *Neurol. Res.* – 2016. – P. 1–8.
11. Lee H.J., Li C.W., Hammerstad S.S. et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: A comprehensive review // *J. Autoimmun.* – 2015. – Vol. 64. – P. 82–90.
12. Singh S., Bhattad S., Danda D. Genetics of juvenile idiopathic arthritis // *Int. J. Rheum. Dis.* – 2014. – Vol. 17(3). – P. 233–236.
13. Wongsurawat T., Nakkuntod J., Charoenwongse P. et al. The association between *HLA* class II haplotype with Graves' disease in Thai population // *Tissue Antigens*. – 2006. – Vol. 67(1). – P. 79–83.
14. Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. Ассоциация *HLA-DRB1* с репродуктивной патологией у женщин // *Мед. иммунология*. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 643–648.
15. Masterman T., Ligiers A., Olsson T. et al. *HLA-DR15* is associated with lower age at onset in multiple sclerosis // *Ann. Neurology*. – 2000. – Vol. 48(2). – P. 211–219.
16. Marchini M., Antonioli R., Lleo A. et al. *HLA* class II antigens associated with lupus nephritis in Italian SLE patients // *Human Immunology*. – 2003. – Vol. 64(4). – P. 462–468.

Поступила 18.02.2016

Сведения об авторах

Цепочкина Анна Викторовна, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины ФГБНУ «НИИ КПССЗ».

Адрес: 652002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: annacepokina@mail.ru.

Шабалдин Андрей Владимирович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «НИИ КПССЗ».

Адрес: 652002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: Weit2007@yandex.ru.

Литвинова Надежда Алексеевна, докт. биол. наук, профессор кафедры физиологии человека и безопасности жизне-

деятельности ФГБОУ ВПО "Кемеровский государственный университет".
Адрес: г. Кемерово, ул. Красная, 6.
E-mail: Litvinca@kemsu.ru.

Шмулевич Светлана Александровна, заведующая отделением детской кардиологии МБУЗ "Кемеровский кардиологический диспансер".
Адрес: 652002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: smulsa@kemcardio.ru.

УДК 616.124.6-007.21:616-074

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА. УРОВЕНЬ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ФОНТЕНА С ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫМ КОНДУИТОМ

А.А. Тупикина¹, И.В. Плотникова¹, И.А. Ковалев^{1,2}, Л.И. Свинцова¹, О.С. Янулевич¹, Е.В. Кривошеков¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

²Обособленное структурное подразделение Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования "Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова" Министерства здравоохранения Российской Федерации "Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева", Москва
E-mail: anna_tupikina@mail.ru

HEART FAILURE IN CHILDREN WITH SINGLE VENTRICLE. LEVEL OF BIOCHEMICAL MARKERS AFTER FONTAN PROCEDURE WITH EXTRACARDIAC CONDUIT

A.A. Tupikina¹, I.V. Plotnikova¹, I.A. Kovalev^{1,2}, L.I. Svintsova¹, O.S. Yanulevich¹, E.V. Krivoshchekov¹

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²Separated Structural Subdivision of the State Budget Institution of Higher Professional Education "Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Scientific Research Institute of Clinical Pediatrics n.a. acad. Yu. E. Veltishchev, Moscow

Цель: оценить биохимические маркеры повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции и сердечной недостаточности (СН) у детей с функционально единственным желудочком сердца (ФЕЖС) через год после тотального cavoпюльмонального соединения (ТКПС) и их корреляционные взаимосвязи с показателями гемодинамики до выполнения ТКПС. Материал и методы. В исследование были включены 29 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с ФЕЖС после ТКПС с экстракардиальным кондуитом через год после выполнения операции. Средний возраст пациентов – 7,7 лет±3,6 мес. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от функционального класса (ФК) СН. Первая группа (ФК I) представлена 13, 2-я (ФК II) – 16 пациентами. Всем пациентам проведено комплексное обследование: электрокардиография (ЭКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), определены биохимические маркеры: мозговой натрийуретический пептид (BNP), концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), предсердный натрийуретический пептид (ANP), белок, связывающий жирные кислоты (БСЖК), эндотелин-1, метаболиты оксида азота (NO). Медиана NT-proBNP была повышена во 2-й группе наблюдения [123,9 пг/мл (IQR: 52,9–370,5)]. Уровень BNP, превышающий норму, был выявлен у 27 детей (93,1%) через год после операции Фонтена. Показатели медианы BNP были повышены в 1 и 2-й группах наблюдения [204 пг/мл (IQR:129–355) и 211 пг/мл (IQR:92–327) соответственно]. Медиана уровня эндотелина-1 превышала нормативные значения в обеих группах (44,4 (IQR: 14–100,3) и 42,3 (IQR: 6,2–155,8)). Была получена прямая корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP в крови через год после операции ТКПС и уровнем среднего давления в легочной артерии до ее выполнения ($r=0,54$; $p=0,04$). Уровень нитрита азота у всех пациентов превышал нормальные значения. Были получены достоверно более высокие показатели медианы нитрата азота во 2-й группе наблюдения [22,52 (IQR: 31,47–28,95) и 27,94 (IQR: 19,84–45,51) соответственно], $p=0,04$. При индивидуальном анализе уровень нитрата азота соответствовал нормальным значениям лишь у одного пациента с ФК II, при этом уровень нитрита азота был повышен у всех пациентов. Заключение. Уровень BNP и NT-proBNP у большинства пациентов с ФЕЖС (82,8%) через год после ТКПС в крови превышал пороговые значения. Чем выше уровень давления в ЛА до проведения операции ТКПС, тем выше уровень NT-proBNP через год после ее проведения ($p=0,04$).

Ключевые слова: функционально единственный желудочек сердца, сердечная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, повреждение миокарда, тотальное cavoпюльмональное соединение.

The aim of the study was to assess biochemical markers of myocardial injury, endothelial dysfunction, and heart failure (HF) in children with single ventricle (SV) a year after total cavopulmonary connection (TCPC) and to determine correlations

of these biochemical markers with hemodynamic data before TCPC. Materials and Methods. A total of 29 patients with SV aged 3 to 16 years were involved in the study a year after TCPC with extracardiac conduit. The average patient age was 7.7 years $\pm$ 3.6 months. Patients were divided into two groups depending on HF (according to NYHA). Group 1 (NYHA I) included 13 patients; group 2 (NYHA II) included 16 patients. All patients underwent complete examination: electrocardiography (ECG), 24-hour Holter ECG monitoring, and echocardiography. Biochemical markers such as brain natriuretic peptide (BNP), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-pro BNP), atrial natriuretic peptide (ANP), fatty acid binding protein (FABP), endothelin-1, and nitric oxide metabolite were assessed. Results. Median NT-pro BNP was elevated in group 2 [123.9 pg/mL (IQR: 52.9–370.5)]. Increased BNP level was observed in 27 children (93.1%) after Fontan procedure. Median BNP levels were elevated in both study groups [204 pg/mL (IQR: 129–355) and 211 pg/mL (IQR: 92–327), correspondingly]. Median endothelin-1 levels were high in both groups (44.4 (IQR: 14–100.3) and 42.3 (IQR: 6.2–155.8)). Direct correlation relationship between NT-pro BNP level a year after TCPC and average pulmonary artery pressure before TCPC was found ($r=0.54$; $p=0.04$). Nitrogen nitrite level exceeded normal values in all patients. Significantly higher median nitrogen nitrate was found in study group 2 [22.52 (IQR: 31.47–28.95) and 27.94 (IQR: 19.84–45.51), correspondingly], $p=0.04$. According to the individualized analysis, nitrogen nitrate level corresponded to normal values only in one patient with HF (NYHA II). At the same time, nitrogen nitrite level was elevated in all patients. Conclusions. NT-pro BNP and BNP levels a year after TCPC were elevated in most of the patients with SV (82.8%). The higher pulmonary artery pressure was before TCPC, the higher NT-pro BNP level was a year after the procedure ($p=0.04$).

Key words: functional single ventricle, heart failure, endothelial dysfunction, myocardial damage, total cavopulmonary connection.

Введение

На сегодняшний день получены достоверные данные о том, что примерно у трети всех пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), включая ВПС с ФЕЖС, имеются признаки СН. По данным литературы, ФЕЖС составляют около 5% всех случаев ВПС [1, 2]. В популяции неоперированных пациентов с ФЕЖС выявлен высокий уровень летальности (50%) по прошествии 14 лет после установки диагноза [3]. Наиболее частой причиной летальных исходов были застойная СН (20%) и аритмии (20%). Выполнение паллиативных операций у данной категории пациентов способствует замедлению прогрессирования СН и только в редких случаях полностью нивелирует ее развитие. Согласно современным данным, главная роль в развитии СН отводится системе предсердного и мозгового натрийуретических пептидов и противостоящим им симпатoadреналовой, ренин-ангиотензин-альдостероновой системам. Существует очень мало работ о значении нейрогормональных биомаркеров при ранней диагностике СН у детей, особенно у пациентов с ФЕЖС [4–6].

Цель: оценить биохимические маркеры повреждения миокарда, эндотелиальной дисфункции и СН у детей с ФЕЖС через год после ТКПС и их корреляционные взаимосвязи с показателями гемодинамики до выполнения ТКПС.

Материал и методы

В данное исследование было включено 29 пациентов в возрасте от 3 до 16 лет с ФЕЖС после ТКПС с экстракардиальным кондуитом через год после выполнения операции. Средний возраст пациентов составил 7,7 лет $\pm$ 3,6 мес. Критериями включения в исследование были: верифицированная анатомия ФЕЖС, наличие результатов зондирования полостей сердца до выполнения операции ТКПС, длительность наблюдения после ТКПС составляла не менее года. Отсутствие хотя бы одного из вышеперечисленных критериев являлось критерием исключения из данного исследования. У всех пациентов, включенных в исследование, был оценен объективный статус, опре-

делен ФК СН согласно Нью-Йоркской классификации, адаптированной на детский возраст (NYHA в модификации Ross) [7], определена толерантность к физической нагрузке с использованием Модифицированного Гарвардского степ-теста. Всем обследуемым проведены: ЭКГ, ХМ ЭКГ, ЭхоКГ, оценены результаты катетеризации полостей сердца с оценкой гемодинамики в легочной артерии до выполнения ТКПС. У всех пациентов были определены биохимические маркеры СН: BNP, NT-proBNP, ANP, БСЖК, эндотелин-1, NO. Все пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от ФК СН. Первая группа (ФК I) представлена 13, 2-я (ФК II) – 16 пациентами. Для определения биохимических маркеров использованы различные тест-системы. Лабораторные методы исследования выполняли на базе клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии. Забор крови осуществлялся натошак из локтевой вены в специальную стерильную вакуумную систему “BD Vacutainer®” двух типов: с активатором свертывания диоксидом кремния (для получения сыворотки) и антикоагулянтном ЭДТА (для получения плазмы). Для получения сыворотки кровь инкубировали при комнатной температуре в течение 30–45 мин до образования сгустка и в течение 15 мин центрифугировали при скорости 3000 об./мин при комнатной температуре. Для получения плазмы кровь сразу центрифугировали. Полученную сыворотку и плазму декантировали, алиquotировали и замораживали при -40°C до определения изучаемых показателей. Определение концентрации BNP–32 выполнено методом твердофазного иммуноферментного анализа [8] с использованием тест-системы “EIA for BNP–32 (human)” (“Peninsula Laboratories, LLS”), определение концентрации NT-proBNP осуществлено методом твердофазного иммуноферментного анализа (“Bio-medica”). Концентрация ANP определена методом конкурентного иммуноферментного анализа в микропланшетном формате с использованием моноклональных антител, иммобилизованных в лунках микропланшета для захвата ANP (тест-система “RayBio® ANP Enzyme” (“RayBiotech, Inc”). БСЖК исследован с помощью метода твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора Human H-FABP ELISA (“Hycult® biotech”).

Определение концентрации эндотелина-1 выполнено методом неконкурентного иммуноферментного анализа с использованием наборов Endothelin (1–21) (“Biomedica”). Определение концентрации стабильных метаболитов оксида азота (NO) – нитрат- и нитрит-ионов (NO_3^- и NO_2^-) в плазме крови осуществлялось с помощью наборов фирмы-производителя “R&D System”. Содержание стабильных метаболитов NO определяли по методу Грисса с колориметрическим обнаружением. Анализ определения общего содержания суммарных метаболитов NO осуществляли на основе ферментативного превращения нитратов в нитриты с помощью нитратредуктазы [9]. Концентрацию нитрит-ионов определяли как после, так и до восстановления, что дало возможность анализировать содержание суммарных метаболитов NO, нитритов (NO_2^-) и нитратов (NO_3^-) [10]. Результаты измерения выражали в мкмоль/л. Измерение оптических плотностей, построение калибровочных графиков, оценку и учет результатов количественного содержания всех определяемых показателей проводили с помощью микропланшетного ридера *Infinite F50* и программного обеспечения *Magellan Tracker*.

Данное исследование было освобождено от оценки этическим комитетом НИИ кардиологии, так как оно входит в состав НИР отделения детской кардиологии “Оптимизация хирургических подходов, диагностики и профилактики осложнений на этапах гемодинамической коррекции ВПС с ФЕЖС”, ранее одобренной этическим комитетом НИИ кардиологии. Все обследования проводились после подписания информированного согласия законным представителем пациента. Диапазон нормальных значений находился в пределах: BNP – 45 пг/мл, NT-proBNP – мальчики – 62 пг/мл, девочки – 83 пг/мл, ANP – 20–77 пг/мл, БСЖК – 5–20 нг/мл, эндотелин-1 – 16,9 пг/мл, NO_2^- – 1,2 мкмоль/л (IQR: 0,9–1,4), NO_3^- – 12,3 мкмоль/л (IQR: 11,7–21,8). Математические расчеты проводили с помощью пакета программ MYSTAT 12 Version (SYSTAT Software, Inc, 2007). Для оценки нормальности распределения признака использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (SD). Описание количественных признаков, распределение которых не соответствовало нормальному закону, было представлено в виде Me (QRI 10–90%), где Me – медианное значение показателя, а (QRI 10–90%) – интерквартильный разброс. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Для оценки достоверности различий зависимых выборок использовали непараметрический критерий Вилкоксона, для независимых выборок – критерий Манна–Уитни. Для выявления наиболее значимых показателей, по которым наблюдались межгрупповые различия, проводили пошаговый дискриминантный анализ. Достоверность результата оценивалась при $p < 0,05$.

Результаты

Уровень нитрита азота у всех пациентов превышал нормальные значения. Показатели медианы NO_2^- были повышены в обеих группах. В 1-й они составили 13,05

(IQR: 8,20–16,42), а во 2-й – 14,82 (IQR: 11,39–24,36), достоверных различий между группами получено не было. Аналогично анализу показателей медиан NO_3^- в анализируемых группах, медианы NO_3^- были повышены. Однако были получены достоверно более высокие показатели анализируемой медианы во 2-й группе наблюдения [22,52 (IQR: 31,47–28,95) и 27,94 (IQR: 19,84–45,51) соответственно], $p=0,04$. При индивидуальном анализе уровень нитрата азота соответствовал нормальным значениям лишь у одного пациента, с ФК II, при этом уровень нитрита азота был повышен у всех пациентов. Полученные нами данные могут интерпретироваться двояко: с одной стороны, можно говорить о наличии компенсаторных механизмов у пациентов с ФЕЖС, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии, а с другой, – рассматривать повышение стабильных метаболитов оксида азота как повреждающий фактор – результат прогрессирующего воспаления [11]. Повышенный уровень эндотелина-1 при индивидуальном анализе был повышен у 65,5% пациентов (19 человек), в то время как медиана уровня превышала нормативные значения в обеих группах [44,4 (IQR: 14–100,3) и 42,3 (IQR: 6,2–155,8)]. В свою очередь эти данные могут указывать на длительную гипоксию и являться ранними маркерами риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде. Таким образом, повышенный уровень обоих маркеров способствует затруднению в диагностике этого грозного осложнения и формирует определенную группу риска, которая требует более пристального наблюдения. Уровень БСЖК у пациентов с ФК I и ФК II достоверно не отличался [0,71 (IQR: 0,28–2,26) и 0,65 (IQR: 0,30–2,12) соответственно], $p=0,96$. При индивидуальном анализе повышенные цифры БСЖК были выявлены у трех пациентов, из которых у двух имелись признаки СН ФК II, и у одного – СН ФК I. Медиана БСЖК не превышала нормальных значений в обеих группах. Повышение уровня ANP выявлено только у одного пациента с ФК II. Уровень BNP, превышающий норму, был выявлен у 27 детей (93,1%) через год после операции Фонтена. Показатели медианы BNP были повышены в 1 и 2-й группах наблюдения – 204 пг/мл (IQR: 129–355) и 211 пг/мл (IQR: 92–327) соответственно. Различий между группами получено не было. Следует отметить, что у двух пациентов продолжала функционировать фенестрация, которую не смогли закрыть через 6 мес. после ТКПС в связи с высоким давлением в ЛА. Многие авторы для определения ранних признаков СН советуют применять показатель NT-proBNP как более чувствительный маркер. При индивидуальном анализе повышенные цифры NT-proBNP были обнаружены у 24 детей (82,8%), из которых у 4 пациентов отсутствовали клинические признаки СН (ФК I), а у 16 были выявлены признаки СН (ФК II). Значения медианы NT-proBNP превышали пороговые значения во 2-й группе наблюдения, хотя достоверных различий с показателями 1-й группы получено не было [77,3 пг/мл (IQR: 43,5–762,5) и 123,9 пг/мл (IQR: 52,9–370,5) соответственно], $p=0,37$. Ряд авторов предлагают ориентироваться на показатель NT-proBNP, равный 300 пг/мл, после третьего этапа гемодинамической коррекции (ТКПС). Доказано, что эта цифра прогрессивно

уменьшалась от первого к третьему этапу. Ориентируясь на эти показатели, мы отметили, что среди наших пациентов через год после ТКПС только у двух детей значения NT-proBNP превышали 300 пг/мл. Была получена положительная взаимосвязь между показателями NT-proBNP и давлением в ЛА до выполнения ТКПС ($p=0,04$).

Дискуссия

По данным мировой литературы, ANP является менее стабильным маркером в плазме крови и по сравнению с BNP и NT-proBNP является непрямым маркером СН [12], что снижает достоверность диагностических данных [13]. В проведенном исследовании уровень медианы ANP у детей с ФЕЖС был в пределах нормальных значений независимо от ФК [8,84 (IQR: 0,20–37,75) и 9,83 (IQR: 8,71–28,88)], $p=0,15$, что согласуется с данными литературы [12]. В литературе существуют различные данные в отношении концентрации BNP у пациентов с ФЕЖС после гемодинамической коррекции. Так, в ходе проведенного исследования А.М. Koch с соавт. обнаружили, что у пациентов после операции Фонтена уровень BNP широко варьировал в пределах 5–290 пг/мл, медиана которого составила 13 пг/мл. У 81% обследованных уровень BNP находился в пределах нормальных значений [14]. Полученные данные не зависели от пола, возраста, морфологии единственного желудочка, характера течения послеоперационного периода, насыщения крови кислородом. Авторы выявили, что концентрация BNP была нормальной у большинства асимптомных пациентов после операции Фонтена в течение 15 лет наблюдения [14]. Н. Wahlander с соавт. [15] показали, что у пациентов с ФЕЖС уровень BNP повышается после первоначальных паллиативных операций, которые выполняются в периоде новорожденности, и уменьшается в ответ на снижение объемной перегрузки после выполнения двунаправленного cavoпульмонального анастомоза (ДКПА) [15]. Ряд авторов отмечают, что уровень BNP повышается только при наличии дисфункции системного желудочка у пациентов с ФЕЖС с гемодинамикой ДКПА и Фонтена [16, 17]. А.М. Atz и соавт. [18] констатируют, что, несмотря на гемодинамические особенности при ФЕЖС, уровень BNP у большинства пациентов после операции Фонтена находился в пределах нормальных значений. В связи с этим авторы считают, что относительно здоровым пациентам после операции Фонтена не стоит рутинно измерять уровень BNP. Напротив, в одном из последних исследований, посвященных изучению развития и возможностей диагностики СН у пациентов с ФЕЖС, А. Lowenthal с соавт. предлагают использовать отрезную точку концентрации BNP – 45 пг/мл у пациентов с ФЕЖС, независимо от стадии хирургической коррекции как для диагностики острых состояний, так и в качестве мониторинга течения данного заболевания на амбулаторном этапе [19]. Для выявления наиболее ранних признаков СН многие авторы рекомендуют использовать показатель NT-proBNP, который является более чувствительным маркером для определения СН и имеет больший период полувыведения в сравнении с BNP [19, 20]. Концентрация NT-proBNP у пациентов с ФЕЖС имеет тенденцию к снижению в зависимости от этапа гемодинамической коррекции. А. Lowenthal с со-

авт. [19] на этапе выполнения паллиативных операций предлагают использовать в качестве отправной точки нормальных значений концентрации NT-proBNP 1900 пг/мл, на этапе выполнения ДКПА – 1100 пг/мл, на этапе операции Фонтена – 300 пг/л. Следует отметить, что на всех этапах данный метод диагностики СН обладает высокой чувствительностью (100%) и специфичностью (более 70%) [19]. Была получена положительная корреляционная взаимосвязь между давлением в ЛА до выполнения ТКПС и показателями NT-proBNP ($p=0,04$), что подтверждает то, что одной из причин возникновения СН у пациентов с ФЕЖС является нарушение гемодинамики малого круга кровообращения. В литературе мы не нашли данных о взаимосвязи повышенного уровня метаболитов азота и прогрессирования СН у пациентов с ФЕЖС. Показатели медианы NO_2^- были повышены в обеих группах наблюдения. В 1-й они составили 13,05 (IQR: 8,20–16,42), а во 2-й – 14,82 (IQR: 11,39–24,36), достоверных различий между группами получено не было. При индивидуальном анализе уровень нитрата азота соответствовал нормальным значениям лишь у одного пациента, при этом медианы NO_2^- в 1 и 2-й группах превышали норму 22,52 (IQR: 31,47–28,95) и 27,94 (IQR: 19,84–45,51) соответственно, $p=0,04$. Полученные результаты могут интерпретироваться двояко: с одной стороны, можно говорить о наличии компенсаторных механизмов у пациентов с ФЕЖС, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии, а с другой, – рассматривать повышение стабильных метаболитов оксида азота как повреждающий фактор – результат прогрессирующего воспаления [11]. Данные исследования следует продолжать для понимания механизмов развития легочной гипертензии в данной группе пациентов. По данным литературы, эндотелин-1 не накапливается в эндотелиальных клетках, а быстро образуется под воздействием таких факторов, как ишемия, острый стресс, гипоксия [21]. Последний фактор наиболее актуален для пациентов с ФЕЖС, учитывая, что они длительное время находятся в состоянии гипоксии. Несмотря на то, что в результате паллиативных хирургических вмешательств сатурация у данной категории детей превышает 90%, последствия длительной гипоксии сохраняются длительное время. Так, в нашем исследовании уровень эндотелина-1 был повышен у 65,5% пациентов, что может являться как признаком эндотелиальной дисфункции, так и маркером риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде. В настоящее время нет данных о влиянии повышенного уровня эндотелина-1 на прогрессирование СН у детей после ТКПС, однако рядом исследований показано, что длительное повышение уровня эндотелина-1 при инфаркте миокарда (у взрослых пациентов) выступает в качестве неблагоприятного прогностического фактора в плане развития осложнений и прогрессирования СН [22]. Хорошо известна роль БСЖК в качестве раннего маркера повреждения при инфаркте миокарда [23, 24], оценки распространенности некроза и эффективности тромболитической терапии [25]. Однако недавно выяснено, что повышение уровня миокардиальной фракции БСЖК может иметь иное диагностическое значение. Предполагается, что оно может служить

маркером не только некроза, но и ишемии миокарда [26, 27]. Таким образом, БСЖК претендует на роль высокочувствительного маркера, дающего оперативную информацию о состоянии миокарда в процессе искусственного кровообращения. При отсутствии патологических процессов в организме БСЖК в плазме не определяется. В крови здоровых людей уровень белка не должен превышать 5 мг/л [26, 28, 29]. Интересным представляется подход ряда исследователей, при котором умеренный подъем уровня БСЖК (6–20 мг/л) трактуется как проявление ишемии [27]. По другим источникам, у детей с ФЕЖС уровень БСЖК в норме может быть в пределах 5–20 нг/мл ($6,2 \pm 1,70$) [30]. У наших пациентов уровень БСЖК через год после выполнения ТКПС не превышал пороговых значений, что указывает на отсутствие признаков ишемии миокарда через год после оперативного вмешательства с использованием искусственного кровообращения.

Выводы

У большинства пациентов уровень метаболитов азота превышал пороговые значения, которые могут интерпретироваться двояко: с одной стороны, можно говорить о наличии компенсаторных механизмов у пациентов с ФЕЖС, которые выполняют защитную функцию, вызывая генерализованную вазодилатацию и замедляя развитие легочной гипертензии, а с другой, – рассматривать повышение стабильных метаболитов оксида азота как повреждающий фактор – результат прогрессирующего воспаления. Медиана БСЖК не превышала нормальных значений в обеих группах. При индивидуальном анализе повышенные цифры БСЖК были выявлены у трех пациентов, из которых у двух имелись признаки СН ФК II, и у одного – СН ФК I. Уровень эндотелина-1 был повышен у 65,5% пациентов (19 человек), что может быть обусловлено длительной гипоксией и может являться ранним маркером риска развития легочной гипертензии с низким давлением в отдаленном послеоперационном периоде. Повышение уровня ANP выявлено только у одного пациента с ФК II, что подтверждает литературные данные о низкой чувствительности данного маркера. У большинства пациентов с ФЕЖС (82,8%) через год после ТКПС уровень BNP и NT-proBNP в крови превышал пороговые значения. Чем выше уровень давления в ЛА до проведения операции ТКПС, тем выше уровень NT-proBNP через год после ее проведения ($r=0,54$; $p=0,04$).

Литература

- Patrick W. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle // *Prog. Pediatr. Cardiol.* – 2002. – Vol. 16. – P. 31–38.
- Mavroudis C., Backer C.L. *Pediatric cardiac surgery.* – 3rd ed. – Mosby, 2003. – 875 p.
- Moodie D.S., Ritter D.G., Tajik A.J. et al. Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart // *Am. J. Cardiol.* – Vol. 53(8). – P. 1124–1128.
- Koch A., Zin S., Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease // *Eur. Heart J.* – 2006. – Vol. 27(7). – P. 861–866.
- Kantor P.F., Rusconi P. Biomarkers in pediatric heart failure: their role in diagnosis and evaluating disease progression // *Progress*

- in *Pediatric Cardiology.* – 2011. – Vol. 31. – P. 53–57.
- Pincott E.S., Burch M. New biomarkers in heart failure // *Progress in Pediatric Cardiology.* – 2011. – Vol. 31. – P. 49–52.
- Hsu D.T., Pearson G.D. Heart failure in children. Part I: History, etiology, and pathophysiology // *Circulation: Heart Failure.* – 2009. – Vol. 5. – P. 490–498.
- Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R. et al. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 191. – P. 341–366.
- Tsikas D., Böhmer A., Mitschke A., Araujo P. Accurate measurement of nitrate, nitrite, and S-nitrosothiols in biological samples by mass spectrometry // *Free Radic. Biol. Med.* – 2013. – Vol. 65. – P. 301–304.
- Tsikas D. Methods of quantitative analysis of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in human biological fluids // *Free Radic. Res.* – 2005. – Vol. 39. – No. 8. – P. 797–815.
- Метельская В.А., Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // *Лаб. медицина.* – 2005. – № 7. – С. 19–24.
- Van den Berg M.P., Tjeerdsma G., Jan de Kam P. et al. Longstanding atrial fibrillation causes depletion of atrial natriuretic peptide in patients with advanced congestive heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2002. – Vol. 4(3). – P. 255–262.
- Gobinet-Georges A., Valli N., Filliatre H. et al. Stability of brain natriuretic peptide (BNP) in human whole blood and plasma // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2000. – Vol. 38(6). – P. 519–523.
- Koch A.M., Zink S., Singer H., Dittich S. B-type natriuretic peptide levels in patients with functionally univentricular hearts after total cavopulmonary connection // *Eur. J. Heart Fail.* – 2008. – Vol. 1. – P. 60–62.
- Wehlander H., Westerlind A., Lindstedt G. et al. Increased levels of brain and atrial natriuretic peptides after the first palliative operation, but not after a bidirectional Glenn anastomosis, in children with functionally univentricular hearts // *Cardiol. Young.* – 2003. – Vol. 3. – P. 268–274.
- Law Y.M., Ettedgui J., Beerman L. et al. Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure // *Am. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 98(4). – P. 520–524.
- Anderson P.A., Sleeper L.A., Mahony L. et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52(2). – P. 85–98.
- Atz A.M., Zak V., Breitbart R.E. et al. Factors associated with serum brain natriuretic peptide levels after the Fontan procedure // *Congenit. Heart Dis.* – 2011. – Vol. 6(4). – P. 313–321.
- Lowenthal A., Camacho B.V., Lowenthal S. et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease // *Am. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 109(6). – P. 866–872.
- Mair J., Gerda F., Renate H. et al. Head-to-head comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in daily clinical practice // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 124(2). – P. 244–246.
- Willey K.E., Davenport A.P. Nitric oxide-medulation of the endothelin-1 signaling pathway in the human cardiovascular system // *Br. J. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 132(1). – P. 213–220.
- Katayama T., Yano K., Nakashima H. et al. Clinical significance of acute-phase endothelin-1 in acute myocardial infarction patients treated with direct coronary angioplasty // *Circ.* – 2005. – Vol. 69(6). – P. 654–658.
- Рябов В.В., Суслова Т.Е., Марков В.А. Определение белка, связывающего жирные кислоты, в диагностике острого инфаркта миокарда // *Бюл. СО РАМН.* – 2005. – № 3. – С. 26–29.
- Hermens W.T. Mechanisms of protein release from injured heart muscle // *Dev. Cardiovasc. Med.* – 1998. – Vol. 205. – P. 85–98.

25. Wodzig K.W., Kragten J.A., Modrzejewski W. et al. Thrombolytic therapy does not change the release ratios of enzymatic and nonenzymatic myocardial marker proteins // Clin. Chim. Acta. – 1998. – Vol. 272(2). – P. 209–223.
26. Hassan M.E. Azzazy, Christenson Maurice M.A.L. Unbound Free Fatty Acids and Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein: Diagnostic Assays and Clinical Applications // Clin. Chem. – 2006. – Vol. 52(1). – P. 19–29.
27. Tambara K., Fujita M., Miyamoto S. et al. Pericardial fluid level of heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) is an indicator of severe myocardial ischemia // Int. J. Cardiol. – 2004. – Vol. 93(2–3). – P. 281–284.
28. Эрлих А.Д., Катруха А.Г., Трифонов И.Р. и др. Острый коронарный синдром без подъемов сегмента ST на ЭКГ. Прогностическое значение определения сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты. Результат 12-месячного наблюдения // Кардиология. – 2005. – № 5. – С. 13–21.
29. Glatz J.F., Kleine A.H., Van Nieuwenhoven F.A. et al. Fatty-acid-binding protein as a plasma marker for the estimation of myocardial infarct size in humans // Br. Heart J. – 1994. – Vol. 71(2). – P. 135–140.
30. Sun Yu-Ping, Wang Wen-Di, Ma Shao-Chun et al. Changes of heart type fatty acid-binding protein in children with chronic heart failure and its significance // Chin. J. Contemp. Pediatr. – 2013. – Vol. 15(2). – P. 99–101.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

Тушикина Анна Альбертовна, очный аспирант отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

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

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

Плотникова Ирина Владимировна, докт. мед. наук,

руководитель отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

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

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

Ковалев Игорь Александрович, докт. мед. наук, профессор, заместитель главного врача Обособленного структурного подразделения Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования “Российский национальный исследовательский медицинский Университет им. Н.И. Пирогова” Министерства здравоохранения Российской Федерации “Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева”.

Адрес: 125412, г. Москва, ул. Талдомская, 2.

E-mail: igor.kovalev64@mail.ru.

Свинцова Лилия Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

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

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

Янулевич Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, врач кардиохирургического отделения № 2 НИИ кардиологии.

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

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

Кривошеков Евгений Владимирович, докт. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 НИИ кардиологии.

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

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

УДК 616.12-089

ЭРГОСПИРОМЕТРИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Е.А. Александрова, А.С. Пряхин, С.Л. Андреев, С.Л. Михеев

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

E-mail: alex270587@yandex.ru

CLINICAL ERGOSPIROMETRY IN PATIENTS WITH SURGICAL TREATMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY

E.A. Aleksandrova, A.S. Pryakhin, S.L. Andreev, S.L. Mikheev

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

Уровень физической работоспособности является одним из критериев здоровья человека, поэтому его оценка имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Наиболее строгим и количественно измеряемым показателем, пригодным для стандартизации проб с физической нагрузкой, является пиковое потребление кислорода при нагрузке, измеряемое при эргоспирометрии. Цель исследования: оценить информативность и безопасность кардиопульмонального нагрузочного теста у пациентов с ишемической кардиомиопатией. Исследова-

ние проведено по данным 260 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и тяжелой дисфункцией левого желудочка. Пациенты были прооперированы в период с 2012 по 2014 гг. в соответствии с принципом "triple V" (ventricle, vessel, valve). Оценка физической работоспособности пациентов проводилась в дооперационном периоде и после оперативного лечения через один–два года. Статистически значимое увеличение пикового потребления кислорода ($p < 0,05$), а значит, и качества жизни пациентов в среднесрочном периоде после оперативного лечения, выявлено в группах изолированного коронарного шунтирования, коронарного шунтирования и коррекции порока митрального клапана, коронарного шунтирования и реконструкции левого желудочка. У пациентов с объемом оперативного лечения: коронарное шунтирование, коррекция порока митрального клапана и реконструкция левого желудочка – отмечено достоверно незначимое увеличение пикового потребления кислорода при нагрузке. Выводы. Кардиореспираторный тест является информативным и безопасным методом исследования для оценки результатов хирургической помощи пациентам с ишемической кардиомиопатией при физической нагрузке в условиях контроля за жизненно важными показателями систем организма. Пациентам с ишемической кардиомиопатией необходимо проведение оперативного лечения по принципу "triple V". Достоверное улучшение физической работоспособности отмечено в группах изолированного коронарного шунтирования, коронарного шунтирования и коррекции порока митрального клапана, коронарного шунтирования и реконструкции левого желудочка.

Ключевые слова: ишемическая кардиомиопатия, эргоспирометрия, кардиореспираторный тест, пиковое потребление кислорода.

Physical performance is one of the criteria for human health. Evaluation of physical performance has great diagnostic and prognostic significance. The most strict and quantitative parameter useful for standardization of the exercise tests is peak oxygen consumption measured by the ergometry method. Aim: The aim of the study was to evaluate informativeness and safety of the cardiopulmonary exercise test in patients with ischemic cardiomyopathy. The study comprised data of 260 patients with ischemic heart disease and severe left ventricular dysfunction. Patients were operated in accordance with the principle of "Triple V" (ventricle, vessel, valve) during the period from 2012 to 2014. Physical performance was evaluated preoperatively and one to two years after surgical treatment. Statistically significant increase in peak oxygen consumption ($p < 0.05$) and, therefore, higher quality of life of patients was found in groups of isolated coronary artery bypass grafting (CABG), CABG and mitral repair, and CABG and surgical ventricular restoration (SVR) of the left ventricle med-term after surgery. In patients with CABG, mitral repair, and SVR, an exercise-induced increase in peak oxygen consumption was insignificant. Cardiorespiratory test is an informative and safe method of study for the evaluation of the results of surgical treatment in patients with ischemic cardiomyopathy. This method involves physical exercise with control of vital signs of the organism. Patients with ischemic cardiomyopathy require surgical treatment based on "triple V" principle. Significant improvement of physical performance was found in groups of isolated CABG, CABG and mitral repair, and CABG and SVR.

Key words: ischemic cardiomyopathy, ergospirometry, cardiorespiratory test, peak oxygen consumption.

Введение

В РФ распространенность в популяции хронической сердечной недостаточности (ХСН) I–IV функционального класса (ФК) составила 7% случаев (7,9 млн человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн человек) [1, 2]. Основными причинами развития ХСН в РФ являются: артериальная гипертензия (АГ) – 88% случаев и ИБС – 59% случаев. Отбор пациентов для оперативного лечения при наличии тяжелой дисфункции левого желудочка является трудной задачей даже при наличии множества исследований [3].

Электрокардиография, ультразвуковое исследование сердца, перфузионная сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография сердца проводятся в состоянии покоя и не могут надежно предсказывать способность организма к физическому труду. Уровень физической работоспособности является одним из критериев здоровья человека, поэтому его оценка имеет большое диагностическое и прогностическое значение. Физическая работоспособность – это способность индивидуума выполнять ту или иную работу. Для оценки состояния организма во время физической работы используются нагрузочные тесты и методики, такие как суточное мониторирование ЭКГ, артериального давления (АД); стресс-эхокардиография, тредмил-тест. В рутинной практике и при отсутствии специального оборудования для оценки

толерантности к физической нагрузке у пациентов с тяжелым заболеванием сердца и легких можно использовать тест 6-минутной ходьбы [4]. Методика данного тестирования проста и быстра, не требует особого оборудования, позволяет определить ФК у больного. Однако во время теста отсутствует контроль за состоянием жизнеобеспечивающих систем организма, данный метод субъективен, длина пройденной дистанции зависит от множества окружающих факторов.

В настоящее время считается, что наиболее строгим и количественно измеряемым показателем, пригодным для стандартизации проб с физической нагрузкой, является коэффициент потребления кислорода при нагрузке. Процедура, позволяющая оценить процессы поставки, транспорта и обмена кислорода в организме, называется кардиопульмональным нагрузочным тестом или эргоспирометрией [4].

Использование данной методики ограничено в связи с необходимостью дорогостоящего оборудования для проведения теста, отсутствием соответствующих врачебных навыков (знание физиологии, биохимии, патофизиологии, кардиологии, пульмонологии), малым количеством русскоязычной литературы о проведении тестирования, большим количеством противопоказаний к данной методике (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии в остром периоде, неконтролируемые аритмии, ведущие к нарушению гемодинамики, тромбозы полостей сердца и многое другое).

Список противопоказаний вызывает сомнения в целесообразности проведения теста, в его информативности, безопасности и необходимости для пациентов, страдающих ИБС и тяжелой дисфункцией левого желудочка. Половина пациентов с ИБС имеют хронические заболевания, которые являются если не абсолютными, то относительными противопоказаниями к нагрузочному тестированию. Справедлив вопрос о соотношении между риском и пользой применяемой методики.

Цель: оценить информативность и безопасность кардиопульмонального нагрузочного теста у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Материал и методы

В исследование вошло 260 пациентов с ИБС и тяжелой дисфункцией левого желудочка. Это были пациенты, перенесшие минимум один инфаркт миокарда, имеющие многососудистое поражение коронарного русла по данным коронарографии, увеличенные полости левого желудочка (КСИ более 60 мл/м²), сниженную фракцию выброса (менее 45% в В-режиме). Все пациенты были прооперированы в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии (Томск) в соответствии с необходимым объемом оперативного лечения. В дооперационном периоде и после оперативного лечения через год пациентам проводилась оценка физической работоспособности.

246 (94,6%) пациентов составляют мужчины. 45 (17,3%) страдают сахарным диабетом, 57 (21,9%) – ожирением, 53 (20,3%) – периферическим атеросклерозом. У 5 (1,9%) пациентов была выявлена хроническая почечная недостаточность, у 167 (64,2%) пациентов отмечены нарушения ритма сердца, причем у 84 (50,3%) – гемодинамически значимые аритмии (желудочковые экстрасистолы высокой градации по Lown, фибрилляции или трепетания предсердий). Легочная гипертензия (СДПЖ более 60 мм рт. ст.) выявлена у 51 (19,6%) пациента. Средний риск по шкале Euroscore составил 4,27%.

Несмотря на обобщающие характеристики всех больных с ишемической кардиомиопатией, включенных в исследование, пациенты значительно различаются по исходным данным, наличию или отсутствию митральной недостаточности, наличию мешотчатой тромбированной аневризмы левого желудочка или нетромбированной, в связи с чем и объем оперативного лечения был различным. Все пациенты прооперированы по принципу “triple V” (объем операции определялся поражением трех составляющих – vessel, valve, ventricle). Всем пациентам выполнено коронарное шунтирование в связи с многососудистым поражением. При наличии показаний к коррекции функциональной митральной недостаточности применена реконструктивная техника на левом желудочке. В связи с объемом оперативного лечения пациенты поделены на группы.

В 1-ю группу включено 75 пациентов, им выполнено изолированно коронарное шунтирование. Это наиболее благоприятная группа пациентов в период раннего послеоперационного течения, 2 пациента умерли в связи с явлениями прогрессирующей сердечной недостаточности,

не покинув отделения анестезиологии и реанимации (ОАиР), несмотря на внутриаортальную баллонную контрпульсацию (ВАБК). Еще 4 пациентам потребовалась ВАБК, результат был положительным, пациенты были выписаны из стационара. 2 пациента умерли в ближайшие полгода после операции от сердечных причин. Средний риск по Euroscore составил 1,84 балла.

Пациентам 2-й группы (66 пациентов) было проведено коронарное шунтирование и коррекция функциональной митральной недостаточности. Девяти пациентам выполнена коррекция митральной недостаточности протезом, остальным – опорным кольцом; 30 пациентам в связи с трикуспидальной недостаточностью потребовалась шовная пластика фиброзного кольца трикуспидального клапана. Средний риск по Euroscore составил 6,3 балла.

ВАБК использована у 16 пациентов, одному пациенту пришлось продлить искусственное кровообращение (ИК) на сутки, затем с переходом на ВАБК пациент выписан из стационара. 2 пациента погибли, несмотря на ВАБК и массивную инотропную поддержку, причиной смерти была острая сердечная недостаточность.

3-я группа (87 пациентов) включала пациентов, перенесших коронарное шунтирование совместно с резекцией аневризмы левого желудочка. У 38 пациентов в дооперационном периоде выявлен тромбоз левого желудочка. Помимо операции коронарного шунтирования 26 пациентам выполнена линейная резекция аневризмы, 10 – реконструкция по Дору, 51 пациенту – реконструкция левого желудочка по Мениканти. Средний риск по Euroscore составил 3,9. Ранний послеоперационный период: всего пациентов в этой группе, которым потребовалась поддержка сердечной функции, было 16 человек, 1 пациент находился на продленном ИК, благополучно был выписан из стационара, 1 пациенту выполнена экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО), пациент умер в ОАиР. Остальным пациентам потребовалась ВАБК. Госпитальная смертность – 4 пациента, 2 пациента умерли от сердечно-сосудистых причин, 2 – из-за осложнений терапии (массивное желудочно-кишечное кровотечение на фоне антиагрегантной терапии).

Пациентам 4-й группы (32 пациента) было выполнено коронарное шунтирование, коррекция функциональной митральной недостаточности и реконструкция левого желудочка. 1 пациенту из этой группы выполнено протезирование митрального клапана, остальным имплантировано опорное кольцо. 16 пациентов имели трикуспидальную недостаточность, что потребовало в 15 случаях шовной пластики, а в 1 случае – установки опорного кольца. У 10 пациентов был выявлен тромб левого желудочка. Средний риск по Euroscore в данной группе составил 4,02 балла. Четырём пациентам этой группы в раннем послеоперационном периоде потребовались вспомогательные методы кровообращения: 3 пациентам – продленное ИК, 1 пациенту – ЭКМО, этим же пациентам применена ВАБК. Ранняя послеоперационная смертность в этой группе наиболее высокая – 7 пациентов (3 пациента проведено продленное ИК). 1 пациент умер через 2 года после операции от прогрессирующей сердечной недостаточности.

Рассматриваемые группы несопоставимы для сравне-

ния либо объединения их при статистической обработке данных, поэтому анализируются изолированно. По данным гистограмм каждой группы на нормальность распределения признака, все группы оказались отличными от нормального распределения, в связи с чем при дальнейшей статистической обработке использовали U-критерий Манна–Уитни.

Результаты

1-я группа пациентов. Тест 6-минутной ходьбы в дооперационный период составил 375 (300₂₅–472₇₅ м), в среднесрочный период 437 м (400₂₅–552₇₅ м). При исследовании пикового потребления кислорода дооперационные показатели составили 8,1 мл/мин/м² (5,4₂₅–12,6₇₅ мл/мин/м²), 14,1 мл/мин/м² (9,6₂₅–18,8₇₅ мл/мин/м²) в срок 1–2 года. Операция коронарного шунтирования достоверно улучшает качество жизни пациентов в среднесрочный период ($p=0,04$).

2-я группа пациентов. Тест 6-минутной ходьбы до операции составил 400 м (330₂₅–460₇₅ м), в среднесрочный период – 465 м (375₂₅–562₇₅ м). При исследовании пикового потребления кислорода дооперационные показатели составили 9,5 мл/мин/м² (4,9₂₅–12,4₇₅ мл/мин/м²), 13,8 мл/мин/м² (12,1₂₅–18,3₇₅ мл/мин/м²) в срок 1–2 года ($p=0,04$). Физическая работоспособность в группе пациентов, которым выполнено коронарное шунтирование и коррекция функциональной митральной недостаточности, достоверно увеличилась в среднесрочный период после операции.

3-я группа пациентов. Тест 6-минутной ходьбы до операции составил 450 м (360₂₅–520₇₅ м), в среднесрочный период – 485 м (397₂₅–545₇₅ м). При исследовании пикового потребления кислорода дооперационные показатели составили 12,1 мл/мин/м² (10,5₂₅–14,7₇₅ мл/мин/м²), 14,1 мл/мин/м² (10,4₂₅–18,0₇₅ мл/мин/м²) через 1–2 года. Отмечается статистически значимое увеличение пикового потребления кислорода, а значит, и качества жизни пациентов после коронарного шунтирования с резекцией аневризмы левого желудочка в среднесрочном периоде после оперативного лечения ($p=0,05$).

4-я группа пациентов. Тест 6-минутной ходьбы до операции составил 360 м (335₂₅–495₇₅ м), в среднесрочный период – 420 м (225₂₅–565₇₅ м). При исследовании пикового потребления кислорода дооперационные показатели составили 12,4 мл/мин/м² (7,2₂₅–16,3₇₅ мл/мин/м²), 13,9 мл/мин/м² (12,3₂₅–17,4₇₅ мл/мин/м²) в среднесрочном периоде. Достоверной разницы данных показателей не выявлено.

За пять лет в отделении сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии (Томск) проведено более 500 кардиопульмональных тестов с научной и клинической целью у пациентов с ишемической кардиомиопатией до операции и в различные сроки послеоперационного наблюдения. Не было ни единого случая фатальных осложнений либо осложнений, приведших пациентов к снижению качества жизни (инсульты, инфаркты и др.). Было выявлено 4 случая тяжелых аритмий, таких как желудочковая тахикардия, но при этом необходимости в применении дефибриллятора на месте не возникло, во всех случаях аритмия купировалась самостоятельно. Тест был

прекращен, пациенты в плановом порядке направлены на имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов.

Выводы

1. Кардиореспираторный тест является информативным методом исследования для оценки результатов хирургической помощи пациентам с ишемической кардиомиопатией при физической нагрузке в условиях контроля за жизненно важными показателями систем организма.
2. Кардиореспираторный тест безопасен при соблюдении противопоказаний и правил проведения тестирования и необходим для выявления тяжелых видов аритмий в условиях физической работы.
3. Пациентам с ишемической кардиомиопатией необходимо проведение оперативного лечения по принципу “tripleV”.
4. Достоверное улучшение физической работоспособности отмечено в группах изолированного коронарного шунтирования, коронарного шунтирования и коррекции функциональной митральной недостаточности, коронарного шунтирования и реконструкции левого желудочка.

Литература

1. Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Первые результаты Российского эпидемиологического исследования по ХСН // Сердечн. недостат. – 2003. – № 4(1). – С. 26–30.
2. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН // Сердечн. недостат. – 2006. – № 7(1). – С. 112–115.
3. Фомин И.В. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в Российской Федерации // Хроническая сердечная недостаточность [Агеев Ф.Т. и соавт.] – М.: ГЭОТАРМедиа, 2010. – С. 7–77.
4. Березина А.В., Бутомо М.И. Кардиопульмональный нагрузочный тест: физиологические основы, методология, интерпретация результатов: пособие для врачей. – Изд-во СПбГМУ, 2008. – 47 с.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Александрова Екатерина Александровна, аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

E-mail: alex270587@yandex.ru.

Пряхин Андрей Сергеевич, ординатор отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

E-mail: andrew.prk@mail.ru.

Андреев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой

хирургии НИИ кардиологии.

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

E-mail: anselen@rambler.ru.

Михеев Сергей Леонидович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии

НИИ кардиологии.

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

E-mail: msl1912@mail.ru.

УДК 616.12-089

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru

THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND ATRIAL FIBRILLATION

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

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

Статья освещает проблему лечения фибрилляции предсердий (ФП) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС), требующей прямой реваскуляризации миокарда. Несмотря на рост количества хирургических вмешательств по коррекции ФП во время операции прямой реваскуляризации, до сих пор две трети пациентов остаются без лечения. Приведены результаты одноцентрового, проспективного исследования по сравнению стандартной методики с этапным комбинированным подходом в лечении данной группы пациентов. Установлено, что у пациентов с ФП и ИБС, требующей коронарного шунтирования (КШ), добавление процедуры радиочастотной абляции (РЧА) повышает эффективность, а также не увеличивает периоперационную летальность.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ишемическая болезнь сердца, прямая реваскуляризация миокарда, эпикардиальная абляция, электрофизиологическое исследование.

The article highlights the problem of treatment for atrial fibrillation (AF) in patients with ischemic heart disease requiring direct myocardial revascularization. Although there is a growing number of surgical interventions for AF correction during coronary artery bypass grafting, two thirds of patients do not receive treatment. The objective of this prospective single center study was to compare a conventional method with combined two-step approach in treatment of this group of patients. The study showed that adding catheter radiofrequency ablation increases the effectiveness and does not affect the perioperative mortality in patients with atrial fibrillation and ischemic heart disease requiring coronary artery bypass grafting.

Key words: atrial fibrillation, coronary artery disease, surgical ablation, coronary artery bypass grafting, electrophysiology study of the heart.

Введение

ФП ассоциируется с повышенным риском инсульта и встречается у 6,1% пациентов, направленных на операцию КШ. Развитие хирургических методов лечения ФП привело к их широкому применению во время вмешательств на клапанах и коронарных артериях. Процедура Сох-мазе III является сложной операцией по восстановлению синусового ритма. Разработанная в 1992 г., операция включает создание линейных разрезов как в левом, так и в правом предсердии для прерывания кругов макро-ре-энтри, которые, как известно, ответственны за распространение ФП. Новые представления о патофизиологических механизмах ФП и развитие новых технологий

абляции (РЧА и крио) способствовали тиражированию абляции при кардиохирургических операциях. На сегодняшний день изоляция легочных вен входит во все схемы лечения ФП [1].

Появление ФП в послеоперационном периоде является частым нарушением ритма сердца после операции прямой реваскуляризации миокарда. Так, по данным мета-анализа, проведенного за период с 2003 по 2007 гг., 5098 пациентам без анамнеза ФП выполнялась изолированная прямая реваскуляризация миокарда. Дебют ФП после операции был зарегистрирован у 1122 пациентов (22%). Смертность в первые 30 дней была выше у пациентов с документированной ФП в послеоперационном периоде (3,1%) по сравнению с теми, у кого сохранился синусо-

вый ритм (1,6%). Таким образом, ФП в послеоперационном периоде является независимым предиктором общей и поздней смертности после изолированной операции КШ [2]. Патогенез ФП после операции прямой реваскуляризации миокарда остается неясным и предположительно разнообразным по своей природе. Преходящий характер ФП после КШ, по всей вероятности, указывает на аномальный автоматизм и замедленное проведение по предсердиям как возможный электрофизиологический механизм.

В среднем абляция ФП во время операции аортокоронарного шунтирования выполняется лишь у 27,5% пациентов от общего числа нуждающихся. Известно, что сама по себе успешная реваскуляризация миокарда не устраняет ФП [3].

Материал и методы

Данное клиническое исследование является проспективным, одноцентровым, контролируемым исследованием. В НИИ кардиологии (Томск) за период с 2012 по 2015 гг. выполнено 43 операции по коррекции ФП у пациентов с прямой реваскуляризацией миокарда. В исследование включены больные с верифицированной ИБС, показаниями к прямой реваскуляризации миокарда и документированной ФП. В исследование вошло 28 пациентов (в том числе 24 мужчины) в возрасте от 44 до 76 лет (средний возраст – $64,1 \pm 7,8$) с ИБС, требующей прямой реваскуляризации, в сочетании с персистирующей и длительно персистирующей формами ФП, согласно рекомендациям по нарушениям ритма сердца 2012 г. [4].

При поступлении в стационар большинство пациентов предъявляли жалобы на перебои в работе сердца

(95%), учащенное сердцебиение, давящие боли за грудиной и одышку (91%). Все пациенты получали антиаритмическую терапию на догоспитальном этапе. Однако у 95% пациентов она была неэффективна. На госпитальном этапе проводилось общеклиническое обследование: ЭКГ в 12 отведениях, клинический и биохимический анализ крови, трансторакальная эхокардиография, чреспищеводная эхокардиография для исключения тромбов в ушке левого предсердия, коронарография. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

В зависимости от использованной оперативной методики пациенты были распределены на 2 группы. Первой группе пациентов ($n=18$) выполнялась прямая реваскуляризация миокарда и эпикардиальная биполярная РЧА легочных вен и крыши левого предсердия с использованием биполярных электродов Atricure и резекцией ушка левого предсердия, а также электрофизиологическое исследование через 16 ± 7 дней после операции и катетерная эндокардиальная антральная изоляция легочных вен при обнаружении восстановления проведения в них ($n=13$). Второй группе пациентов выполнялась прямая реваскуляризация миокарда и биполярная эпикардиальная абляция по вышеописанной схеме ($n=10$). Пациентам обеих групп выполнена перевязка ушка левого предсердия для предотвращения образования тромбов. Результаты оценивались по количеству рецидивов ФП, в том числе и суточному мониторингованию ЭКГ. Холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ проводилось на 7-е сутки (ранний послеоперационный период) и 30-е сутки после прямой реваскуляризации миокарда.

Результаты и обсуждение

По клинической характеристике пациентов достоверных различий между группами не выявлено, группы оказались сопоставимы. В первой группе в послеоперационном периоде синусовый ритм сохранялся у всех пациентов (100%), рецидив ФП к 30-м суткам после операции прямой реваскуляризации зарегистрирован у одного пациента (5,6%). Во второй группе 9 пациентов (90%) были свободны от ФП в ранний послеоперационный период, у 3 пациентов (30%) зарегистрированы рецидивы ФП к 30-м суткам после операции (табл. 2). По данным ЭФИ, электрическая изоляция всех легочных вен после биполярной эпикардиальной абляции была достигнута у 5 пациентов (27,7%). У остальных больных было выявлено восстановление проведения в легочные вены (72,3%). Во всех случаях восстановления проведения выполнена антральная изоляция легочных вен, достигнуты электрофизиологические критерии их изоляции. По результатам наблюдения, к 30-му дню после прямой реваскуляризации синусовый ритм сохранялся у 17 из 18 пациентов первой группы (94,4%), результаты представлены на рисунке 1 ($p < 0,05$). Осложнение в виде кровотечения зарегистрировано у одного пациента первой группы (5,5%), что потребовало ревизии послеоперационной раны в первые сутки после операции и переливания свежезамороженной плазмы. Источником кровотечения являлась коллатераль левой внутренней грудной артерии. Летальных исходов в обеих группах не зарегистрировано. Согласно последним данным, восстановление проведения

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Первая группа ($n=18$)	Вторая группа ($n=10$)
Возраст, лет	$64,2 \pm 4$	$63,1 \pm 3,3$
Длительно персистирующая ФП, п	11	6
Персистирующая ФП, п	7	4
ФВ, %	$65,3 \pm 2$	$62,5 \pm 3$
Средние размеры ЛП, мм	$58,6 \pm 1,6$	$53,1 \pm 4,4$
Аритмический анамнез, лет	$3,2 \pm 0,7$	$3,3 \pm 1,3$
NYHA:		
I, %	29,7	32,3
II, %	70,3	67,7
Инфаркт в анамнезе, %	28,8	33,2
Объем поражения коронарного русла Syntax (балл)	24,5	25,3

Таблица 2

Частота рецидива ФП

Показатели	Первая группа ($n=18$)	Вторая группа ($n=10$)
Рецидив ФП (в ранний п/о период)	5,6%	30%
Синусовый ритм (к 30-му дню после прямой реваскуляризации)	94,4% ($p < 0,05$)	70% ($p < 0,05$)

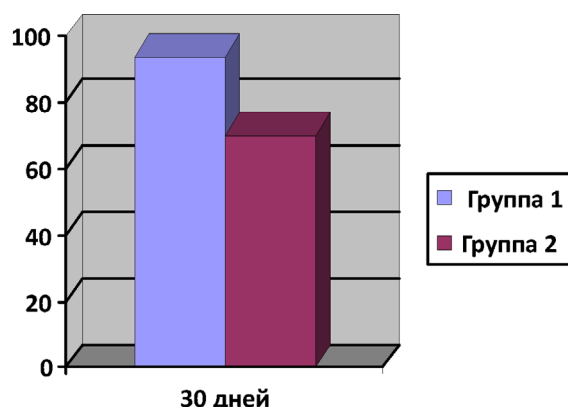


Рис. 1. Эффективность процедуры к 30-м суткам

в легочных венах очень часто наблюдается среди пациентов, свободных от ФП, это же было продемонстрировано в проведенном исследовании. Полученные результаты подтверждают необходимость дальнейшего изучения роли восстановления проведения в легочных венах в развитии рецидивов после процедуры абляции. Высокий показатель восстановления проведения в легочных венах указывает на важность верификации электрофизиологических изменений после эпикардиальной абляции. Подобный подход позволяет улучшить результаты путем достижения большей трансмуральности, устранения прорывов абляционных линий и нанесения дополнительных воздействий на этапе электрофизиологического исследования и катетерной абляции.

Заключение

По данным проведенного исследования, применение электрофизиологического контроля изоляции легочных вен с возможностью нанесения катетерного радиочастотного воздействия после выполнения стандартной хирургической методики коррекции ФП у пациентов с прямой реваскуляризацией миокарда повышает эффективность процедуры. В исследовании отмечено, что частота рецидивов значительно ниже в группе применения комбинированного этапного подхода по сравнению со стандартной методикой и составляет 5,6 и 30% соответственно. Восстановление проведения в легочные вены зарегистрировано у 72,3% пациентов. У одного пациента первой группы (5,5%) развилось осложнение в виде кровотечения из коллатерали левой внутренней грудной артерии, что не повлияло на исход лечения. Для верификации полученных результатов требуются дальнейшие исследования на большем количестве пациентов с оценкой отдаленной эффективности.

Литература

1. Gillinov A.M., Gelijns A.C., Parides M.K. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation during mitral-valve surgery // N. Engl. J. Medicine. – 2015. – Vol. 372(15). – P. 1399–1409.
2. La Meir M., Gelsomino S., Nonneman B. The problem with concomitant atrial fibrillation in non-mitral valve surgery // Ann. Cardiothorac. Surg. – 2014. – Vol. 3(1). – P. 124–129.
3. Bramer S.L., Van Straten A.H., Soliman Hamad M.A. et al. The impact of new-onset postoperative atrial fibrillation on mortality after coronary artery bypass grafting // Ann. Thorac. Surg. – 2010, Aug. – Vol. 90(2). – P. 443–449.
4. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design // Europace. – 2012. – Vol. 14. – P. 528–606.

Поступила 19.02.2016

Сведения об авторах

Богданов Юрий Игоревич, аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

Попов Сергей Валентинович, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E mail: psv@cardio.tsu.ru.

Вечерский Юрий Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E mail: vjj@cardio.tsu.ru.

Баталов Роман Ефимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E mail: romancer@cardio.tsu.ru.

Затолокин Василий Викторович, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E mail: zatolokin@cardio.tsu.ru.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ЧАСТИЧНОГО АНОМАЛЬНОГО ДРЕНАЖА ПРАВЫХ ЛЕГОЧНЫХ ВЕН В ВЕРХНЮЮ ПОЛУЮ ВЕНУ

Е.А. Связов, Е.В. Кривошеков, А.Ю. Подоксенев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: svyazov.evgenii@mail.ru

COMPARATIVE ANALYSIS OF COMPLICATIONS AFTER SURGICAL CORRECTION OF PARTIAL ANOMALOUS RIGHT PULMONARY VENOUS CONNECTION IN THE SUPERIOR VENA CAVA

E.A. Svyazov, E.V. Krivoshechekov, A.Yu. Podoksenov

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

Цель: оценить частоту развития нарушений ритма сердца и пиковый градиент давления в верхней полой вене (ВПВ) у пациентов после хирургической коррекции частичного аномального дренажа правой легочной вены (ЧАДПЛВ) в ВПВ. Анализ выполнен у 49 больных с ЧАДПЛВ в ВПВ. Больные были разделены на 3 группы: группа 1 – пациенты после "туннельной" пластики верхней полой вены (n=18), группа 2 – пациенты после процедуры Wardena (n=22), группа 3 – пациенты после операции модифицированного Wardena (n=8). В послеоперационном периоде проводилось измерение скорости потока и пикового градиента давления в ВПВ. Частоту нарушений ритма сердца и проводимости оценивали на основании данных электрокардиограммы до и после операции, суточного мониторирования электрокардиограммы (СМЭКГ) после выполненного оперативного вмешательства. В группе пациентов, подвергшихся "туннельной пластике" ВПВ, значимой динамики средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) не обнаружено. Частота развития нарушений ритма сердца после оперативного лечения составила 55,6%. При этом наиболее частым осложнением было возникновение синдрома слабости синусового узла (СССУ). Пиковый градиент давления в ВПВ составил до операции $5,94 \pm 2,36$ мм рт. ст. (Me=6,00); после – $7,22 \pm 3,07$ мм рт. ст. (Me=7,00). В группе пациентов с коррекцией порока по методике Wardena также не обнаружено значимой динамики ЧСС после операции. Нарушения ритма сердца были выявлены у 18,1% больных. Аналогично предыдущей группе чаще выявлялся СССУ, миграция водителя ритма. Пиковый градиент давления после выполнения процедуры Wardena составил: до операции $5,13 \pm 1,7$ мм рт. ст. (Me=5,00); после операции – $9,76 \pm 6,69$ мм рт. ст. (Me=9,00). У пациентов, которым была проведена коррекция ЧАДПЛВ в ВПВ по модифицированному способу Wardena, в послеоперационном периоде ни в одном случае нарушений ритма сердца выявлено не было. Пиковый градиент давления после выполнения этого способа составил: до операции $6,00 \pm 1,19$ мм рт. ст. (Me=6,50); после операции – $3,50 \pm 1,37$ мм рт. ст. (Me=3,00). Наименьшая частота развития осложнений в виде нарушений ритма сердца и повышения градиента давления в ВПВ наблюдается после хирургической коррекции ЧАДПЛВ в ВПВ по модифицированному способу Wardena.

Ключевые слова: частичный аномальный дренаж правой легочной вены, верхняя полая вена, стеноз.

The aim of the study was to evaluate the frequency of cardiac arrhythmias and the peak pressure gradient in the superior vena cava in patients after surgical correction of partial anomalous right pulmonary venous connection (PARPVC) in the superior vena cava (SVC). Analysis was performed in 49 patients with PARPVC in SVC. Patients were divided into 3 groups: (1) patients after intraatrial SVC plasty (n=18); (2) patients after Warden procedure (n=22), and (3) patients after modified Warden procedure (n=8). The flow velocity and the peak pressure gradient in SVC were measured before and after surgical correction. The frequency of heart arrhythmias was evaluated by electrocardiogram and Holter monitoring before and after the operation. Significant dynamics in the average heart rates was found in the group of patients who underwent intraatrial SVC plasty. The frequency of cardiac arrhythmias after surgery was 55.6%. The most common complication was sick sinus syndrome. Peak pressure gradient in SVC was 5.94 ± 2.36 mm Hg (Me=6.00) before operation and 7.22 ± 3.07 mm Hg (Me=7.00) after the surgery. There was no significant dynamics of heart rate after surgery in Warden procedure group. Cardiac arrhythmias were detected in 18.1% of patients in this group in early postoperative period. Sick sinus syndrome and pacemaker migration were detected more frequently after Warden procedure as well as in the first group of patients. Peak pressure gradients were 5.13 ± 1.7 mm Hg (Me=5.00) before Warden procedure and 9.76 ± 6.69 mm Hg after surgery (Me=9.00). Cardiac arrhythmias were not detected in patients who underwent the modified Warden correction. Peak pressure gradients were 6.00 ± 1.19 mm Hg (Me=6.50) before the operation and 3.50 ± 1.37 mm Hg (Me=3.00) after the correction in this group of patients. The lowest frequency of cardiac arrhythmias and increase in SVC pressure gradient were observed after surgical correction of PARPVC in SVC by the modified Warden procedure.

Key words: partial anomalous pulmonary venous connection, superior vena cava, stenosis.

Введение

ЧАДЛВ – врожденный порок, который характеризуется тем, что одна или более, но не все легочные вены впадают в правое предсердие (ПП), либо в полые вены, либо в их основные ветви.

Формирование ЧАДЛВ происходит в результате атрезии крупной ветви общей легочной вены. И как только правая или левая часть общей легочной вены становится атрезированной, то персистенция легочно-системной венозной связи на этой стороне создает этиологическую основу для ЧАДЛВ [9].

ЧАДЛВ составляет примерно 2/3 аномальных легочных связей. В изолированном виде порок встречается редко. В большинстве случаев ему сопутствует дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) [3]. АДЛВ может также входить в состав и более сложных ВПС. Приблизительно у 20% больных с ЧАДЛВ наблюдаются сопутствующие пороки сердца, такие как тетрада Фалло, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), единый (общий) желудочек, общее предсердие, транспозиция магистральных сосудов и синдром гипоплазии левых отделов сердца [2, 3, 4].

Легкими формами порока считаются изолированный АДЛВ и сочетание его с ДМПП – встречаются, по данным литературы, в 0,7–9% случаев среди всех ВПС [1, 6].

Впадение легочных вен в венозную систему большого круга кровообращения может происходить на разных уровнях. В зависимости от этого различают четыре типа порока (варианты впадения легочных вен) [7]. Это наиболее распространенная классификация, которой в настоящее время пользуется большинство авторов, предварительно учитывая частичный или полный вариант аномального дренажа:

1. Супракардиальный (надсердечный) – легочные вены впадают в левую безымянную, верхнюю полую или одну из ветвей последней.
2. Кардиальный (сердечный) – легочные вены впадают в полость ПП или коронарный синус.
3. Субкардиальный (подсердечный) – легочные вены впадают в нижнюю печеночную или воротную вену.
4. Смешанный тип, при котором имеется комбинация различных уровней АДЛВ.

Самым распространенным вариантом порока является так называемый супракардиальный тип порока. При этом типе чаще всего бывает аномальный дренаж правых легочных вен в ВПВ, правые верхние вены несут кровь через посредство одной крупной или нескольких меньших вен в ВПВ, ниже непарной вены. Вена средней доли входит в ВПВ ниже непарной вены. Вена средней доли входит в ВПВ у места соединения с ПП. Вена из правой нижней доли обычно входит в левое предсердие (ЛП), но иногда соединяется с ПП. Часть ВПВ между непарной веной и ПП расширяется почти вдвое против нормы. Обычно наблюдается дефект межпредсердной перегородки (ДМПП), дефект венозного синуса; межпредсердная перегородка редко остается интактной (рис. 1).

Гемодинамика порока аналогична той, которую мы наблюдаем при ДМПП, т.е. объемная перегрузка ПП и

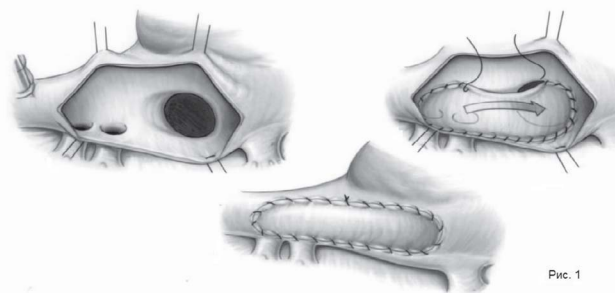


Рис. 1. Операция двухзаплаточной «внутрипредсердной» коррекции

правого желудочка (ПЖ) и увеличенный легочной кровоток как следствие рециркуляция крови через легкие (сброс крови слева направо).

Большинство хирургов отдают предпочтение операции «внутрипредсердной» коррекции порока. Для выполнения этой операции тесьму турникета, обжимающего канюлю, введенную в ВПВ, накладывают проксимальнее уровня впадения легочных вен. Выделяется непарная вена. ПП вскрывают горизонтальным разрезом, который продолжают на переднюю стенку ВПВ до тех пор, пока не образуется хороший доступ ко всем устьям аномально дренирующихся легочных вен. Затем к задней и латеральной стенкам ВПВ, начиная от верхнего края устья легочной вены, подшивают заплату из перикарда или синтетической ткани. Заплату подшивают таким образом, чтобы между ней и задней стенкой полый вены образовался канал, в который дренируются все легочные вены. Нижний конец заплаты соединяют со свободным нижним краем межпредсердного дефекта. В итоге вся кровь, поступающая из правого легкого по аномально дренирующимся венам, проходя по созданному внутри полый вены каналу (через дефект), поступает в ЛП. Операция заканчивается зашиванием разреза стенки правого ПП и ВПВ (рис. 1).

Другим способом коррекции является операция Warden. Она выполняется следующим образом: анастомоз краниального конца отделенной ВПВ с ушком ПП после ампутации его верхушки. При этом каудальный конец с впадающими в нее аномальными легочными венами зашивается наглухо. Этим способом поток крови аномальных легочных вен через межпредсердное сообщение при помощи внутрисердечной заплаты переводится в ЛП (рис. 2).

Модифицированный способ коррекции Warden достигается следующим техническим решением. После подключения аппарата искусственного кровообращения выполняют пересечение ВПВ на 5 мм выше места впадения в ПП, проксимальный конец ушивают. С помощью заплат из аутоперикарда выполняют коллектор между устьем аномально впадающей правой легочной вены (ПЛВ) и ДМПП, таким образом создают тоннель аномально дренирующейся верхней легочной вены. Из ушка ПП высекают П-образный лоскут, формируют нижнюю стенку анастомоза между дистальным концом ВПВ и П-образным лоскутом ПП с использованием заплат из аутопе-

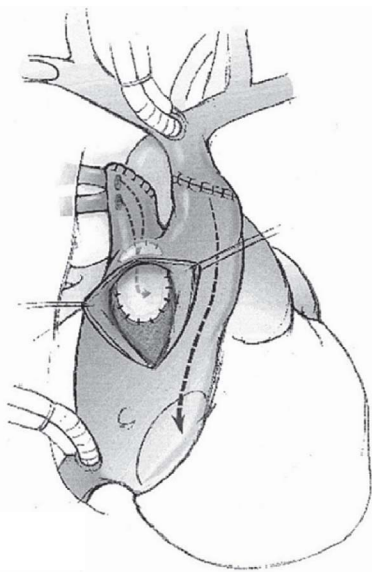


Рис. 2. Операция Warden

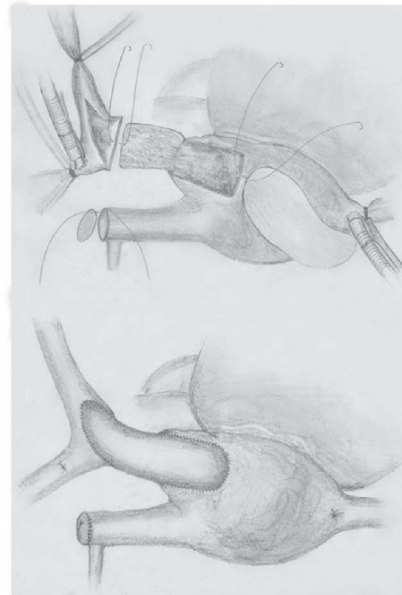


Рис. 3. Операция модифицированного Warden

рикарда в качестве верхней стенки анастомоза (рис. 3).

Показанием к хирургическому лечению ЧАДПЛВ в ВПВ является диагноз, подтвержденный инструментальными методами диагностики, – это считается абсолютным показанием.

Противопоказанием к оперативному лечению является высокая легочная гипертензия, когда общее легочное сопротивление более 10 Ед. по Wood исходно и более 7 Ед. по Wood после применения вазодилататоров, также наличие абсолютных противопоказаний по сопутствующей соматической патологии.

Анализ литературы показывает большое разнообразие видов оперативного лечения ЧАДПЛВ в ВПВ, что зависит от анатомических компонентов порока, разнообразия расположения коллекторов аномально впадающих легочных вен и ДМПП.

Таким образом, отсутствует унифицированный подход к выбору оптимальной техники оперативного вмешательства при супракардиальном типе ЧАДЛВ с высоким впадением коллекторов легочных вен в ВПВ.

Цель исследования: оценить частоту развития нарушений ритма сердца и пиковый градиент давления в ВПВ у пациентов после хирургической коррекции ЧАДПЛВ в ВПВ.

Материал и методы

Анализ выполнен у 49 больных, которым в период с 2002 по 2015 гг. была выполнена коррекция ЧАДПЛВ в ВПВ. Средний возраст больных составил $6,13 \pm 1,31$ лет ($Me=3,00$ лет). По половой принадлежности: 26 мальчиков и 23 девочки. Больные были разделены на 3 группы: группа 1 – пациенты после “внутрипредсердной” коррекции ВПВ ($n=18$), группа 2 – пациенты после процедуры Warden ($n=22$), группа 3 – пациенты после операции модифицированного Warden ($n=8$).

В послеоперационном периоде проводилось измере-

ние скорости потока, пикового и среднего градиента давления в ВПВ. Все исследования выполнялись с использованием системы ультразвуковой диагностики “PHILIPS” iE33 Ultrasound System (тип датчика: трансторакальный S3; чреспищеводный S8-3t; двухмерный 2D), США. Аналог: Система ультразвуковой диагностики “Vivid q” GE (тип датчика: трансторакальный M3S), США.

Частоту нарушений ритма сердца и проводимости оценивали на основании данных электрокардиограммы до и после операции, СМЭКГ после выполненного оперативного вмешательства. Исследования выполнялись на электрокардиографе Nihon Kohden Corporation “Cardiofax S” ECG-1250K, Япония, 2007.

Результаты

В группе пациентов, подвергшихся “внутрипредсердной” коррекции ЧАДПЛВ в ВПВ (рис. 1), значимой динамики среднесуточной ЧСС не обнаружено. Частота развития нарушений ритма сердца после оперативного лечения составила 55,6%. При этом наиболее частым осложнением было возникновение CCCУ. Пиковый градиент давления в ВПВ составил до операции $5,94 \pm 2,36$ мм рт. ст. ($Me=6,00$); после – $7,22 \pm 3,07$ мм рт. ст. ($Me=7,00$).

В группе пациентов с коррекцией порока по методике Warden (рис. 2) также не обнаружено значимой динамики ЧСС после операции. Нарушения ритма сердца были выявлены у 18,1% больных. Аналогично предыдущей группе чаще выявлялся CCCУ, миграция водителя ритма. Пиковый градиент давления после выполнения процедуры Warden составил: до операции $5,13 \pm 1,7$ мм рт. ст. ($Me=5,00$); после операции – $9,76 \pm 6,69$ мм рт. ст. ($Me=9,00$).

У пациентов, которым была проведена коррекция ЧАДЛВ в ВПВ по модифицированному способу Warden, в послеоперационном периоде ни в одном случае нарушений ритма сердца выявлено не было. Пиковый гради-

Таблица

Показатели кровотока в ВПВ по данным ЭхоКГ до и после оперативного лечения

Показатели	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Пиковый градиент давления ВПВ-ПП до операции	5,94±2,36 мм рт. ст. (Me=6,00)	5,13±1,7 мм рт. ст. (Me=5,00)	6,00±1,19 мм рт. ст. (Me=6,50)
Пиковый градиент давления ВПВ-ПП после операции	7,22±3,07 мм рт. ст. (Me=7,00)	9,76±6,69 мм рт. ст. (Me=9,00)	3,50±1,37 мм рт. ст. (Me=3,00)
Средний градиент давления ВПВ-ПП до операции	0,56±1,09 мм рт. ст. (Me=0)	0,75±1,37 мм рт. ст. (Me=0)	0,13±0,35 мм рт. ст. (Me=0)
Средний градиент давления ВПВ-ПП после операции	1,28±2,44 мм рт. ст. (Me=0)	2,61±2,78 мм рт. ст. (Me=2,0)	0,17±0,41 мм рт. ст. (Me=0)
Скорость кровотока ВПВ до операции	67,2±23,07 см/с (Me=71,0)	72,5±19,6 см/с (Me=70,0)	53,8±9,74 см/с (Me=53,0)
Скорость кровотока ВПВ после операции	63,0±19,9 см/с (Me=65,0)	68,6±22,4 см/с (Me=78,0)	63,6±14,8 см/с (Me=66,0)

ент давления после выполнения этого способа составил: до операции 6,00±1,19 мм рт. ст. (Me=6,50); после операции – 3,50±1,37 мм рт. ст. (Me=3,00), таблица.

Выводы

1. Наименьшая частота развития нарушений ритма сердца (СССУ, миграция водителя ритма) – в группе пациентов после коррекции модифицированного Warden.
2. Наименьшее количество стенозов и послеоперационных тромбозов в месте анастомоза ВПВ с ПП – после хирургической коррекции ЧАДПВ в ВПВ по модифицированному способу Warden.

Обсуждение

Проблема хирургического лечения ЧАДПВ в ВПВ остается актуальной, так как отмечается высокий процент осложнений в виде нарушения ритма сердца и стеноза ВПВ. Так, P. Iyer Anand et al. в своем исследовании пациентов после “внутрисердечной” коррекции указывают на то, что СССУ и миграция водителя ритма встречается в 51% случаев [5]. Tao Kaiyu et al. доказывают, что стеноз анастомоза ВПВ с ушком ПП после выполнения процедуры Warden является одним из основных осложнений и встречается в 20% случаев, возникновение тромбоза анастомоза – в 10% случаев [8]. Таким образом, разработка модифицированных методов коррекции существующих хирургических методов лечения является актуальной задачей в детской кардиохирургии.

Литература

1. Амосов Н.М., Зинковский М.Ф., Спасокукоцкий А.Ю. и др. Наш опыт хирургической коррекции дефекта перегородки венозного синуса // Грудн. хир. – 1982. – № 4. – С. 5–7.
2. Бураковский В.И., Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия. – М.: Медицина, 1989. – 751 с.
3. Игнатов П.И. Хирургическое лечение аномального веноз-

ного дренажа : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1978. – 21 с.

4. Соболев Ю.А. Тактико-технические особенности хирургической коррекции аномального впадения правых легочных вен : дис. ... канд. мед. наук. – Н. Новгород. – 2008. – 88 с.
5. Anand P. Iyer, Krishnamanohar Somanrema, Sameet Pathak. Comparative study of single- and double-patch techniques for sinus venosus atrial septal defect with partial anomalous pulmonary venous connection // J. Thoracic. and Cardiovasc. Surgery. – 2007. – Vol. 133. – P. 656–659.
6. Brom A.G., Nauta G. Chirurgie du Coer. – Basel, 1962. – P. 257.
7. Darling R.C., Craig J.M., Rothney W.B. Total pulmonary venous drainage into the right side of the heart: report of 17 autopsied cases not associated with other major cardiovascular anomalies // Lab. Invest. – 1997. – Vol. 6. – P. 44–48.
8. Kaiyu Tao, Wencheng Pan, Ke Lin. Modified Cavoatrial Anastomosis in Warden Procedure // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 89. – P. 2047–2048.
9. Winslow J. Quoted by Brody // Mem. Acad. Roy. D.sc. – 1939. – 113 p.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторах

Связов Евгений Александрович, очный аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

E-mail: svyazov.evgenii@mail.ru.

Кривошеков Евгений Владимирович, докт. мед. наук, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

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

Подоксенов Андрей Юрьевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 2 отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

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

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ СОЧЕТАННОЙ МИЭКТОМИИ С ПЛАСТИКОЙ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

К.А. Смышляев, А.В. Евтушенко, В.В. Евтушенко, Е.Н. Павлюкова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: smishlyayev85@sibmail.com

ANALYSIS OF THE LONG-TERM RESULTS OF COMBINED MYECTOMY IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC OBSTRUCTIVE CARDIOMYOPATHY

K.A. Smyshlyayev, A.V. Evtushenko, V.V. Evtushenko, E.N. Pavlyukova

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

Статья посвящена оценке отдаленных результатов профилактики передне-систолического движения передней створки митрального клапана (МК) у больных гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) при помощи техники "Edge-to-Edge" по О. Alfieri без использования опорного кольца МК и с использованием "Sliding leaflet" по А. Carpentier с имплантацией опорного кольца МК. Материал и методы. В исследование включено 29 пациентов с ГКМП (10 мужчин, 19 женщин) с клиническими признаками обструкции выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) с градиентом обструкции $85,5 \pm 25,7$ мм рт. ст. Средний возраст пациентов составил $52,81 \pm 15,57$ (23–73) лет. Медикаментозная терапия была неэффективной у всех больных. Все пациенты случайным образом были разделены на 3 группы: 1-я группа – 12 пациентов (5 мужчин, 7 женщин), которым была выполнена изолированная септальная миэктомия, 2-я группа – 9 пациентов (2 мужчины, 7 женщин) – септальная миэктомия в сочетании с трансаортальной пластикой МК по методике "Edge-to-Edge", 3-я группа – 8 пациентов (5 мужчин, 3 женщины) – септальная миэктомия в сочетании с пластикой МК по методике Carpentier с использованием опорного кольца. Послеоперационный период за больными составил 72 мес. В раннем послеоперационном периоде одному пациенту из 1-й группы потребовалась имплантация двухкамерного электрокардиостимулятора (ЭКС) в связи с полной атриовентрикулярной блокадой, во 2-й группе 4 пациентам потребовалась имплантация двухкамерного ЭКС, в 3-й группе потребности в ЭКС не было. Градиент в ВОЛЖ после операции в 1-й группе составил $23,65 \pm 17,55$ мм рт. ст., во 2-й группе – $11,95 \pm 8,22$ мм рт. ст., в 3-й группе – $10,22 \pm 4,11$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). После хирургического лечения митральная регургитация составила в 1-й группе $1 \pm 0,81$ ст. (до операции – $1,83 \pm 0,75$ ст.), во 2-й группе – $0,66 \pm 0,5$ ст. (до операции – $1,55 \pm 0,52$ ст.), в 3-й группе – $0,82 \pm 0,32$ ст. (до операции – $1,76 \pm 0,62$ ст.), толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) в 1-й группе – $16,33 \pm 3,21$ мм, во 2-й – $15 \pm 2,23$ мм, в 3-й группе – $13 \pm 2,14$ мм (н.д.). Таким образом, миэктомия является эффективным методом хирургического лечения пациентов с ГКМП, обеспечивая значимое снижение градиента в ВОЛЖ как в раннем, так и в отдаленном периоде. Очевидно, что в группах с вмешательством на МК имеется тенденция к большему снижению градиента в ВОЛЖ, чем в группе с изолированной миэктомией. Различий функций МК и гемодинамики ВОЛЖ в группах с вмешательством на МК по методике Alfieri и Carpentier не обнаружено.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, обструкция выводного отдела левого желудочка, SAM-синдром, "Edge-to-Edge".

The article is dedicated to the assessment of long-term results on prevention of systolic anterior motion of the mitral valve (SAM-syndrome) by Edge-to-Edge Alfieri technique without support ring and by Carpentier sliding leaflet technique with support ring implantation in patients with hypertrophic cardiomyopathy with obstruction of the left ventricular outflow tract. Materials and Methods. The study comprised 22 patients with clinical signs of obstruction of the left ventricular outflow tract. The median age was 52.81 ± 15.57 years (23–73 years). All patients had signs of obstruction of the left ventricular outflow tract with an average gradient of 85.5 ± 25.7 mm Hg. Surgical treatment was performed due to the ineffectiveness of therapy with β -blockers. Patients were randomly assigned to 3 groups: group 1 included 7 patients who underwent isolated septal myectomy; group 2 included 9 patients who underwent septal myectomy combined with Edge-to-Edge Alfieri technique through transaortic approach; group 3 included 6 patients who underwent septal myectomy combined with mitral sliding valvuloplasty with annuloplasty ring by Carpentier method. Results. All patients underwent dynamic observation for up to 72 months. In the early postoperative period, one patient in group 1 required the implantation of a dual chamber pacemaker due to complete atrioventricular block. In group 2, 4 patients required implantation of a dual-chamber pacemaker. Patients of group 3 did not require pacemaker implantation. After surgery, mean left ventricular outflow tract gradient was 24.95 ± 12.98 mm Hg in group 1, 16.62 ± 13.06 mm Hg in group 2, and 18.36 ± 15.24 in group 3 ($p < 0.05$). After surgical treatment, residual mitral regurgitation grade was 1 ± 0.81 in group 1 (1.83 ± 0.75 preoperatively), 0.66 ± 0.5 in group 2 (1.55 ± 0.52 before surgery), and 0.82 ± 0.32 in group 3 (1.76 ± 0.62 before surgery) ($p < 0.05$). The thickness of the interventricular septum was 16.33 ± 3.21 mm in group 1, 15 ± 2.23 mm in group 2, and 13 ± 2.14 mm (n.s.) in group 3. End diastolic value was 60.33 ± 1.52 mL in group 1, 75.78 ± 7.87 mL in group 2, and 64.38 ± 5.78 mL (n.s.) in group 3. End systolic value was 14.33 ± 4.04 mL in group 1, 24.18 ± 7.66 mL in group 2, and 26.02 ± 4.46 mL in group 3 (n.s.). Conclusions. The results of the study show that the effectiveness of Alfieri technique in the elimination of the dynamic obstruction of the left ventricular outflow tract was comparable to the widely used Carpentier technique in long-term

period (72 months) after combined myectomy. The main advantages of Alfieri technique included shorter time of myocardial ischemia necessary for its implementation and the ability to perform the upper part of the J-sternotomy. No differences in hemodynamics were found between groups for the entire observation period.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, obstruction of the left ventricular output, SAM-syndrome, Edge-to-Edge technique.

Введение

ГКМП – это наследственное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования [1]. Заболевание встречается во всех возрастных группах [2]. Ситуация часто усугубляется динамической обструкцией ВОЛЖ передней створки МК (SAM-синдром) вследствие изменения морфофункциональных взаимоотношений МК, МЖП и полости ЛЖ [3]. Для коррекции передне-систолического движения передней створки МК применяются различные варианты вмешательства на клапане в сочетании с миэктомией [4]. Более 10 лет с целью профилактики обструкции в ВОЛЖ, обусловленной передним систолическим движением створки МК, использовалась техника “Edge-to-Edge” (O. Alfieri, 1996) из трансаортального доступа для миэктомии (процедура Morrow) [5] и методика, осуществляемая путем септотомии из правого предсердия “Sliding leaflet” (Carpentier A., 1989) с использованием опорного кольца МК [6].

Цель исследования: оценить отдаленные результаты миэктомии в сочетании с трансаортальным методом пластики МК “Edge-to-Edge” без использования опорного кольца МК и методику с использованием опорного кольца для коррекции SAM-синдрома у пациентов с ГКМП.

Материал и методы

В исследование включено 29 пациентов в возрасте старше 18 лет с клиническими признаками обструкции ВОЛЖ (табл. 1). У всех пациентов на фоне адекватной медикаментозной терапии в покое регистрировался максимальный градиент обструкции в ВОЛЖ 50 мм рт. ст. и более [3]. Критерием исключения из исследования были гемодинамически значимые стенозы в коронарных артериях, поражение аортального клапана, надклапанный стеноз аорты и дегенеративные изменения МК, артериальная гипертензия. На момент поступления все больные принимали бета-адреноблокаторы (метапролол тартрат или бисопролол) либо антагонист кальция верапамилового ряда (изоптин), на фоне которых сохранялась гемодинамически значимая обструкция ВОЛЖ.

Все пациенты случайным образом были разделены на три группы (табл. 2). В 1-ю группу были включены 12 пациентов, которым выполнялась изолированная септальная миэктомия. Во 2-ю группу вошло 9 больных, которым была выполнена септальная миэктомия в сочетании с трансаортальной пластикой МК по методике “Edge-to-Edge” [7]. В 3-ю группу было включено 8 пациентов, у которых была применена септальная миэктомия в сочетании с пластикой МК по методике Carpentier с использованием опорного кольца МК.

Срок наблюдения за пациентами после оперативного лечения – до, сразу после операции, через 6, 12, 24, 36 и 72 мес.

Метод хирургического лечения. В процессе подготов-

ки пациента к операции проведено стандартное клиническое обследование, эхокардиография. Показатели внутрисердечной гемодинамики (КСО и КДО ЛЖ) оценены по Simpson с последующим вычислением ФВ ЛЖ. В М-режиме определяли толщину МЖП и задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в конце диастолы, конечный диастолический размер ЛЖ с последующим расчетом массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) [22]. Максимальный и средний градиенты давления в ВОЛЖ определены в постоянном доплеровском режиме [22]. Согласно Американским и Европейским рекомендациям (2009) оценивали диастолическую функцию ЛЖ, используя импульсный волновой режим для регистрации трансмитрального потока и импульсную тканевую доплерографию для регистрации скорости движения фиброзного кольца МК на стороне боковой стенки ЛЖ с последующим расчетом конечного диастолического давления в ЛЖ и давления заклинивания легочных капилляров. Коронарная ангиография выполнена всем больным для исключения поражения коронарного русла. Для верификации диагноза ГКМП была про-

Таблица 1

Общая характеристика обследованных пациентов до операции

Показатели	M±SD
Соотношение: мужчины/женщины (%)	10/19
Средний возраст, лет	52,81±15,57 (23–73)
Жалобы:	
боли в сердце, n (%)	100
одышка, n (%)	81
обмороки, n (%)	12
ФК по NYHA (%)	
II	9 (56,25%)
III	7 (43,75%)
Максимальный градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	85,5±25,7
Степень митральной регургитации, n	
I	19
II	9
III	1
IV	0
МЖП, мм	23,9±6,8
ЗСЛЖ, мм	12,2±2,8
КДО(Simpson), мл	75,35±18,72
КСО(Simpson), мл	20,31±7,72
КДР, мм	39,95±5,24
КСР, мм	23,85±5,57
ЛП, мм	45,43±4,61
КДИ мл/м2	40,05±9,64
КСИ мл/м2	10,92±3,16
ФВ(В-режим)%	73,91±6,99
ММЛЖ, г	374,40±129,21
УО мл	55,26±14,59

Таблица 2

Данные послеоперационного обследования пациентов

Соотношение мужчины/женщины, n	5/7	2/7	5/3	н.д.
Средний возраст, лет	42,1±21,3	58,8±6,8	54,2±5,14	н.д.
Ср. сроки наблюдения, мес.	38±2,1	23,3±0,4	21,2±0,44	p<0,05
Имплантация ЭКС, n	1	4	0	н.д.
Максимальный градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	23,65±17,55	11,95±8,22	10,22±4,11	p<0,05
Степень митральной регургитации	1±0,81	0,66±0,5	0,82±0,32	p<0,05
МЖП, мм	16,33±3,21	15±2,23	13±2,14	н.д.
ЗСЛЖ, мм	14,83±4,50	12,13±3,57	12,11±2,77	н.д.
КДО(Simpson), мл	60,33±1,52	75,78±7,87	64,38±5,78	p<0,05
КСО(Simpson), мл	14,33±4,04	24,18±7,66	26,02±4,46	н.д.
ФВ(В-режим)%	81,5±11,47	71,75±5,97	71,75±5,97	н.д.
ЛП, мм	40,66±3,37	41,25±3,37	40,35±4,32	н.д.
КДР, мм	37,33±2,30	43,18±1,55	42,35±2,3	н.д.
КСР, мм	20,33±2,51	25±2,44	24,3±2,16	н.д.
КДИ, мл/м ²	35,66±3,51	43,22±4,17	40,32±5,14	p<0,05
КСИ, мл/м ²	8,66±3,21	12,75±3,67	11,85±4,47	н.д.
УО, мл	46±3,46	56,25±5,2	55,42±4,47	p<0,05
Диаметр фиброзного кольца	30±2,48	32,5±0,72	33,2±0,16	н.д.
Время искусственного кровообращения, мин	46,2±18,42	55,6±15,36	72,3±14,28	p<0,05

ведена биопсия эндомикарда правого желудочка.

Хирургический доступ к сердцу осуществлялся через продольную стернотомию, проводилась стандартная канюляция восходящей аорты, раздельная канюляция полых вен. Искусственное кровообращение осуществлялось как с охлаждением до 30 °С, так и в нормотермическом варианте. Пережималась восходящая аорта, доступ к выносящему тракту ЛЖ и гипертрофическому гребню проводился путем поперечной аортотомии на 1–1,5 см выше устья правой коронарной артерии.

Кардиоплегия осуществляется раствором “Кустодиол” (Kohler Chemie GmbH, Германия).

Хирургическая техника. Внутрисердечный этап начинается с ревизии выносящего тракта ЛЖ с определением гипертрофированного участка МЖП, вызывающего его обструкцию. Начало иссечения гипертрофированного миокарда начиналось с отступа 2–3 мм от фиброзного кольца аортального клапана. Глубина иссечения определялась из такого расчета, чтобы оставшаяся толщина МЖП была <10 мм. Длина иссекаемой ленты миокарда зависела от степени выраженности гипертрофии, но обычно составляла порядка 4–7 см. Для предотвращения обструкции в ВОЛЖ передней створкой МК применялись два метода коррекции: трансаортальная пластика МК путем сближения передней и задней створок МК – сегментов А2-Р2 – МК П-образным швом на прокладках из политетрафторэтилена (техника “Edge-to-Edge”) из этого же доступа (рис. 1) и пластика МК по Carpentier с имплантацией опорного кольца (рис. 2).

Гемодинамически значимой остаточной обструкции ВОЛЖ и передне-систолического движения МК не было

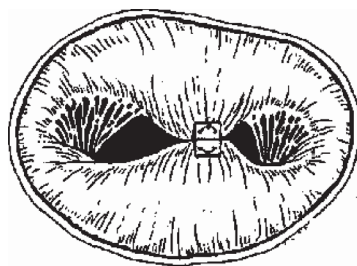


Рис. 1. Схематическое изображение пластики МК “Edge-to-Edge” по О. Alfieri

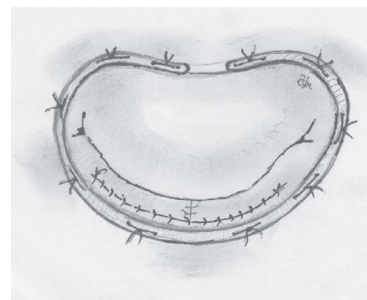


Рис. 2. Схематическое изображение пластики МК “Sliding leaflet” по А. Carpentier с имплантацией опорного кольца

обнаружено ни в одной группе.

Статистический анализ данных. Проверка гипотезы о гауссовском распределении по критериям Колмогорова–Смирнова в форме Лиллиефорса (Lilliefors) и Шапиро–Уилка (Shapiro–Wilk) отвергла эту гипотезу, поэтому был выполнен тест Манна–Уитни (Mann–Whitney U). Оценка корреляционных связей между парами количественных признаков осуществлялась с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. Результаты представлены в виде M±SD (где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратичное отклонение), медианы и нижней и верхней квартилей.

Результаты

Наибольшее снижение максимального градиента обструкции в ВОЛЖ в послеоперационном периоде наблю-

Таблица 3

Данные послеоперационного обследования пациентов (отдаленный период)

Показатели	1-я группа, n=9 (миэктомия)	2-я группа, n=8 (миэктомия+пластика МК, Alfieri)	3-я группа, n=8 (миэктомия+пластика МК, Carpentier)
Градиент ЛЖ, мм рт. ст.:			
Через 1 год после операции	18,12±13,14	11,43±9,03	10,36±1,32
Через 2 года после операции	17,5±9,46	11,87±10,21	12,24±2,72
Через 3 года после операции	18,25±9,91	12,25±12,04	14,20±1,81
Регургитация на МК:			
Через 1 год после операции	1,02±0,2	0,75±0,5	0,62±0,3
Через 2 года после операции	0,86±0,4	0,83±0,75	0,64±0,42
Через 3 года после операции	1,03±0,4	1±0,7	0,68±0,12
Градиент МК:			
Через 1 год после операции	3,86±1,15	4,83±1,04	2,42±0,06
Через 3 года после операции	3,42±1,06	9,47±1,25	2,56±0,12
МЖП мм:			
Через 1 год после операции	11,64±1,6	12,62±1,01	13,1±2,06
Через 2 года после операции	11,84±1,12	15,1±1,49	13,4±2,12
Через 3 года после операции	11,52±1,03	14,07±1,83	13,7±2,14

далось у больных 3-й группы ($10,22 \pm 4,11$ мм рт. ст.; $p < 0,05$) по сравнению с пациентами 1 и 2-й групп ($23,65 \pm 17,55$ мм рт. ст.; $11,95 \pm 8,22$ мм рт. ст. соответственно). Максимальный градиент обструкции не различался между пациентами 1 и 2-й групп. Следует отметить, что к третьему году наблюдения не было выявлено увеличения градиента обструкции в ВОЛЖ (табл. 3) у лиц 2 и 3-й групп.

Остаточная митральная регургитация после хирургического лечения была зарегистрирована наименьшей у пациентов 2-й группы ($0,66 \pm 0,50$ ст.; $p < 0,05$) по сравнению с 1-й ($1,00 \pm 0,81$ ст.) и 3-й группами ($0,82 \pm 0,32$ ст.). Значимого градиента на МК в послеоперационном периоде во всех группах выявлено не было. Не отмечалось утолщения створок МК, хорд, признаков турбулентного потока через МК. Очевидно, что во всех группах прослеживалась тенденция к уменьшению степени митральной регургитации, более выраженная в группах с комбинированным вмешательством.

За всеми пациентами проводилось динамическое наблюдение в сроки до 72 мес. Госпитальная летальность в 1-й группе (изолированная миэктомия) составила 2 пациента, причиной смерти в первом случае стал интраоперационный инфаркт миокарда, во втором случае – дыхательная недостаточность; во 2 и 3-й группах (сочетанная миэктомия) госпитальной летальности не было. В отдаленном периоде умер один пациент из 1-й группы, причиной смерти был желчный перитонит; во 2-й группе умер один пациент, причиной смерти была передозировка наркотическими средствами.

Обсуждение

ГКМП была впервые описана еще во второй половине XIX века, хотя детальное описание макро- и микроскопической картины заболевания впервые представил в 1958 г. английский ученый R. Teare [8]. Значительный прогресс в изучении ГКМП достигнут за последние че-

тыре десятилетия благодаря внедрению в практику ряда неинвазивных методов исследования, когда было доказано существование обструкции выходного тракта ЛЖ и нарушения его диастолической функции у таких больных [4, 9, 10]. ГКМП характеризуется сложной патофизиологией, гетерогенной морфологией и переменными клиническими проявлениями в течение времени [11].

Это заболевание остается и в настоящее время актуальной проблемой современной кардиологии. Актуальность изучения данной патологии связана с наличием прогностического течения заболевания у ряда пациентов с ГКМП и развитием смертельных осложнений (нарушений ритма сердца, внезапной сердечной смерти, хронической сердечной недостаточности) [12]. Характерной особенностью морфологической картины ГКМП является гипертрофия миокарда ЛЖ при отсутствии морфологических признаков врожденных и приобретенных пороков сердца, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и других заболеваний, которые способны вызывать развитие подобной гипертрофии [13]. Основные патофизиологические расстройства, определяющие клиническую картину и прогноз заболевания, представлены обструкцией ВОЛЖ, диастолической дисфункцией, ишемией миокарда, изменениями электрофизиологических свойств миокарда [14]. Систолеская обструкция ЛЖ при субаортальном стенозе обусловлена двумя факторами: статическим компонентом (миокардиальное утолщение МЖП в ВОЛЖ) и динамическим компонентом (передне-систолическое движение передней створки МК в систолу).

Методы хирургического лечения ГКМП включают изолированную миэктомию через аортальный, лево- и правожелудочковые или предсердный доступы, а также для коррекции SAM-синдрома выполняют протезирование МК или различные виды его реконструкций [15].

На сегодняшний день наиболее эффективным подходом хирургического лечения симптомных пациентов является комбинированное хирургическое вмешательство:

сочетание миектомии с вмешательством на МК [3]. Несмотря на то, что ГКМП – это наследственное заболевание, степень участия передней створки МК в обструкции ВОЛЖ индивидуально варьируется, в связи с чем разработаны различные методы коррекции SAM-синдрома у пациентов с ГКМП. Среди методов коррекции SAM-синдрома выделяют вмешательства, направленные на подклапанные структуры: метод I.L. Kron [16], направленный на релокацию папиллярных мышц кзади; вмешательства, направленные на створки МК: метод A. Carpentier [5] с резекцией задней створки и использованием опорного кольца, метод R. Hetzer [17], направленный на ограничение движения передней створки МК за счет наложения П-образных швов по комиссурам. Использование этих техник позволяет снизить риск повторного хирургического вмешательства и улучшить гемодинамические показатели [3]. Для этой цели также можно применить оригинальную методику “Edge-to-Edge”. Суть ее заключается в краевом замыкании сегментов A2 и P2 при помощи П-образного шва. Сообщения об этой технике профилактики SAM-синдрома у этой группы больных единичны [18]. Кроме того, недостаточно изученным до настоящего времени является и вопрос использования процедуры O. Alfieri без применения опорного кольца МК [19]. Однако данная техника ожидаемо может нести в себе следующие преимущества: сокращение времени ишемии миокарда, отказ от имплантатов внутри сердца, возможность оперировать из мини-доступа (верхней частичной J-стернотомии), что позволит снизить травматичность процедуры у больных высокого риска. Однако до настоящего времени не проведено исследований, посвященных эффективности и стабильности данного вмешательства в отдаленные сроки.

Именно изучение отдаленных результатов данного вмешательства и явилось целью нашего исследования. В качестве референтного метода для оценки ближайших и отдаленных результатов мы выбрали широко распространенную и хорошо изученную технологию “Sliding leaflet” [20].

В нашей группе у 8 пациентов из 29 мы использовали для профилактики SAM-синдрома трансаортальную технику “Edge-to-Edge”. Получены стабильные результаты как в раннем, так и в отдаленном периоде. При использовании этих двух техник градиент в ВОЛЖ в отдаленные сроки оказался значимо ниже, чем в группе пациентов с изолированной миектомией. Кроме того, у всех пациентов отмечалось отсутствие SAM-синдрома в послеоперационном периоде, и не было ни одного случая недостаточности П-образного шва O. Alfieri на створках МК, дисфункции опорного кольца МК. Также не наблюдалось стенозирования левого атриовентрикулярного отверстия при использовании техники “Edge-to-Edge” ни у одного пациента. Симптоматическое улучшение у пациентов отмечалось не менее чем на один функциональный класс.

До сегодняшнего дня вопрос применения техники “Edge-to-Edge” без использования опорного кольца МК является дискуссионным [4]. Это отметил и сам автор метода O. Alfieri (2011), докладывая о 37 случаях такой пластики с общей летальностью 24,3% через 10 лет наблюдения, из которых треть составили кардиальные при-

чины. Свобода от реопераций составила 62,2%. Реоперации были выполнены в среднем через 5,7 лет наблюдения. Эта частота существенно выше, чем при дополнении методики “Edge-to-Edge” опорным кольцом МК. В последнем случае свобода от реопераций в сроки до 10 лет достигает 88% [21]. F. Maisano (2003) высказал предположение, что результаты такой пластики могут быть стабильными в случае сохранения функции фиброзного кольца МК и при отсутствии его дилатации [19]. В нашей серии все пациенты имели нормальный диаметр фиброзного кольца МК. Очевидно, именно этот фактор и явился решающим в стабильности результатов применения процедуры O. Alfieri у этих пациентов. В данной группе у всех пациентов было отмечено значимое снижение степени митральной регургитации в послеоперационном периоде без тенденции к ее увеличению за весь период наблюдений.

Наши результаты показывают, что применение трансаортальной техники “Edge-to-Edge” для профилактики SAM-синдрома без опорного кольца МК является эффективным дополнением к выполнению трансаортальной миектомии и характеризуется стабильными результатами в срок до 72 мес. после операции, не повышая госпитальную летальность и количество осложнений отдаленного периода.

Заключение

Таким образом, комбинированное хирургическое лечение ГКМП путем миектомии и вмешательства на створках МК сопровождается более выраженным снижением градиента обструкции в ВОЛЖ и более существенной редукцией митральной регургитации. Данная техника отличается стабильными результатами и отсутствием осложнений. Использование техник “Edge-to-Edge” и “Sliding leaflet” в сочетании с септальной миектомией позволяет устранить SAM-синдром и значительно снизить градиент в ВОЛЖ как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. При этом техника “Edge-to-Edge” позволяет выполнять процедуру из мини-доступа (верхней мини-стернотомии), что, несомненно, является ее преимуществом.

Литература

1. Elliott P., Andersson B., Arbustini E. et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 270–276.
2. Shuiyun Wanga, Mingyao Luo, Hongtao Sun. A retrospective clinical study of transaortic extended septal myectomy for obstructive hypertrophic cardiomyopathy in China // *Eur. J. Cardiothorac. Surgery.* – 2013. – Vol. 43. – P. 534–540.
3. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines / Bernard J. Gersh, Barry J. Maron, Robert O. Bonow, Joseph A. Dearani, Michael A. Fifer, Mark S. Link, Srihari S. Naidu, Rick A. Nishimura, Steve R. Ommen, Harry Rakowski, Christine E. Seidman, Jeffrey A. Towbin, James E. Udelson and Clyde W. Yancy. – 2011. – P. 55–61.

4. Ibrahim M., Rao Ch., Ashrafian H. et al. Modern management of systolic anterior motion of the mitral valve // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2012. – Vol. 4. – P. 1260–1270.
5. Morrow A.G., Fogarty T.J., Hannah H.III, Braunwald E. Operative treatment in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Techniques and results of postoperative clinical and hemodynamic assessments // Circulation. – 1968. – Vol. 37. – P. 589–596.
6. Carpentier A. The SAM issue // Le Club Mitrale Newsletter. – 1989. – No. 1. – P. 72–75.
7. Maisano F., Torracca L., Oppizzi M. et al. The “Edge-to-Edge” technique: a simplified method to correct mitral insufficiency // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1998. – Vol. 13(3). – P. 240–246.
8. Theare R.D. Asymmetric hypertrophy of the heart in young adults // Brit. Heart. J. – 1958. – Vol. 20. – P. 1–8.
9. Kitaoka H., Kubo T., Okawa M. et al. Utility of tissue Doppler imaging to predict exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy: Comparison with B-type natriuretic peptide // J. Cardiol. – 2009. – Vol. 53. – P. 361–367.
10. Germans T., Nijveldt R., Brouwer W.P. et al. The role of cardiac magnetic resonance imaging in differentiating the underlying causes of left ventricular hypertrophy // Neth. Heart J. – 2010. – Vol. 18. – P. 135–143.
11. Olivotto I., Girolami F., Nistri S. et al. The many faces of hypertrophic cardiomyopathy: from developmental biology to clinical practice // J. Cardiovasc. Transl. Res. – 2009. – Vol. 2(4). – P. 349–367.
12. Joudinaud T., Flecher E., Hvass U. Evolution of the surgical strategy in hypertrophic cardiomyopathy: case studies of eight patients // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). – 2008. – Vol. 57. – P. 16–21.
13. Maron B.J. Contemporary insights and strategies for risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 445–456.
14. Losi M.A., Betoichi S., Menganeli F. et al. Pattern of left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. Assessment by Doppler echocardiography and radionuclide angiography // Eur. Heart J. – 1998. – Vol. 19. – P. 1261–1267.
15. Kunkala M.R., Schaff H.V., Nishimura R.A. et al. Transapical approach to myectomy for midventricular obstruction in hypertrophic cardiomyopathy // Ann. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 96. – P. 564–570.
16. Kron I.L., Green G.R., Cope J.T. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation // Ann. Thorac. Surg. – 2002. – Vol. 74. – P. 600–601.
17. Hetzer R., Delmo Walter E.M., Hubler M. et al. Modified surgical techniques and long-term outcome of mitral valve reconstruction in 111 children // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 86(2). – P. 604–613.
18. Basaranet M., Selimoglu O., Yildirim T., Ogus N.T. Use of Alfieri stitch technique in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2006. – No. 5. – P. 738–739.
19. Maisano F., Caldarola A., Blasio A. et al. Midterm results of edge-to-edge mitral valve repair without annuloplasty // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 126. – P. 1987–1997.
20. Carpentier A. et al. Carpentier's Reconstructive Valve Surgery: From Valve Analysis to Valve Reconstruction – Saunders: New York, 2010. – 350 p.
21. Alfieri O. Alfieri technique at 15 years. 7th International Live Case Meeting “Latest techniques in cardiac surgery” (proceedings). – Leipzig, 2011.
22. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2015. – Vol. 28. – P. 1–39.

Поступила 12.02.2016

Сведения об авторах

Смышляев Константин Алексеевич, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

E-mail: smishlyev85@sibmail.com.

Евтушенко Алексей Валерьевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

E-mail: evtushenko.av@rambler.ru.

Евтушенко Владимир Валерьевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии НИИ кардиологии.

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

E-mail: vv_evtushenko@rambler.ru.

Павлюкова Елена Николаевна, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца НИИ кардиологии.

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

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

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 611.12:616.12-089

СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ РУТИННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗГРУЗОЧНОЙ ФЕНЕСТРАЦИИ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ ТОТАЛЬНОГО КАВОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ И СРОКОВ ЕЕ ЗАКРЫТИЯ

Е.С. Кавардакова, А.А. Соколов, О.С. Янулевич, Е.В. Кривошечков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: Lenchka_kav@mail.ru

OWN EXPERIENCE OF ROUTINE EXTRACARDIAC CONDUIT FENESTRATION IN SURGERIES WITH TOTAL CAVOPULMONARY CONNECTION, DETERMINATION OF CRITERIA AND TIMING OF FENESTRATION CLOSURE

E.S. Kavardakova, A.A. Sokolov, O.S. Yanulevich, E.V. Krivoshchekov

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

Фенестрация экстракардиального кондуита – сообщение между системным венозным коллектором и общим предсердием, используется для снижения риска послеоперационных осложнений у пациентов с тотальным кавопульмональным соединением (ТКПС). Материал и методы. С июля 2009 по декабрь 2015 г. 63 пациентам было проведено фенестрированное ТКПС экстракардиальным кондуитом с формированием фенестрации в 4 мм. Всем пациентам через 6 мес. стандартно выполнялась катетеризация сердца для решения вопроса о закрытии фенестрации. Результаты. Исходно перед закрытием фенестрации SpO₂ составила 84,9% (Me – 85; range 83–88), среднее давление в кондуите ТКПС – 9,27 мм рт. ст. (Me – 10; range 7–11), транспульмональный градиент (ТПГ) – 4,92 (Me – 5; range 4–6). После закрытия фенестрации: SpO₂ – 94,68% (Me – 95; range 94–96), среднее давление в Фонтене – 11,65 мм рт. ст. (Me – 13; range 9–15). После закрытия фенестрации у всех пациентов наблюдалось повышение среднего давления в кондуите ТКПС не более чем на 3 мм рт. ст. от исходного – 11,65 мм рт. ст. (Me – 13; IQR: 9–15). Сатурация в аорте после закрытия фенестрации у всех пациентов значимо и достоверно возросла до 94,68% (Me – 95; IQR: 94–96), $p < 0,001$. Выводы. Оптимальный срок для закрытия фенестрации составляет 6 мес. после операции ТКПС. Противопоказаниями для закрытия фенестрации являются: исходное среднее давление в кондуите ТКПС более 15 мм рт. ст.; увеличение давления в Фонтене после пробной окклюзии более чем на 5 мм рт. ст., ТПГ более 10 мм рт. ст.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, единственный желудочек сердца, тотальное кавопульмональное соединение, фенестрация.

Introduction. Extracardiac conduit fenestration, the connection between systemic and pulmonary venous returns, is created to reduce the risk of postoperative complications in patients after total cavopulmonary connection (TCPC) procedure. Materials and Methods. From July 2009 to December 2015, 63 consecutive patients underwent extracardiac conduit TCPC with a fenestration of 4 mm. Six months after TCPC procedure, all patients underwent routine cardiac catheterization to solve the question of fenestration closure. Results. Before fenestration closure, systemic oxygen saturation was 84.9% (median: 85; range: 83–88), mean extracardiac TCPC circuit pressure was 9.27 mm Hg (median: 10; range: 7–11), transpulmonary pressure gradient (TPG) was 4.92 mm Hg (median: 5; range: 4–6). After fenestration closure in all patients, there was an increase of mean extracardiac TCPC circuit pressure less than 3 mm Hg from baseline 11.65 mm Hg (median: 13; range: 9–15). Systemic oxygen saturation was 94.6% (median: 95; range: 94–96), $p < 0.001$. Conclusions. The optimal time for fenestration closure is six months after TCPC. Contraindications to fenestration closure are: baseline mean extracardiac TCPC circuit pressure more than 15 mm Hg, the increase of mean extracardiac TCPC circuit pressure after balloon occlusion more than 5 mm Hg from baseline, and the increase of TPG more than 10 mmHg.

Key words: congenital heart disease, single ventricle pathology, total cavopulmonary connection procedure, fenestration.

Введение

Фенестрация при экстракардиальном кондуите, впервые описанная в 1990 г., позволила снизить смертность и риск послеоперационных осложнений, таких как нарастание давления в легочной артерии, низкий сердечный выброс, длительные плевральные эксфузии [3].

На сегодняшний день существуют различные мнения относительно использования разгрузочной фистулы, некоторые ученые выступают категорически против ее использования [10], другие используют ее избирательно [6]; но, так или иначе, не существует определенного мнения относительно рутинного использования фенестрации при операции ТКПС экстракардиальным кондуитом, не описаны оптимальные размеры разгрузочной фистулы и критерии ее закрытия.

Цель исследования: описание собственного опыта использования разгрузочной фенестрации у больных с ТКПС и определение оптимальных сроков и критериев для ее закрытия.

Материал и методы

С июля 2009 по декабрь 2015 г. было прооперировано 63 пациента с различными анатомическими вариантами единственного желудочка сердца (синдром гипоплазии левых отделов сердца, несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации, двупротоочный желудочек, атрезия трикуспидального клапана), причем “ведущий” правый желудочек наблюдался у 21 (33%) пациента, левый желудочек – у 42 (67%) детей.

Всем пациентам была выполнена операция ТКПС экстракардиальным кондуитом “Gore-tex” с фенестрацией 4 мм. Фенестрацию формировали в боковой стенке протеза “Gore-tex” на 1,5 см выше проксимального анастомоза между протезом и нижней поллой веной со стороны, прилежащей к правому предсердию. Наружная оболочка экстракардиального протеза в районе предполагаемого анастомоза была удалена, после чего вокруг фенестрации (по линии удаленной внешней оболочки) накладывали анастомоз между правым предсердием и боковой стенкой линейного протеза “Gore-tex” по типу “бок в бок”. Все это позволяет снизить риск развития стеноза устья коронарного синуса, уменьшить вероятность тромбоэмболических осложнений и спонтанного закрытия фенестрации в раннем послеоперационном периоде, а также в дальнейшем облегчить эндоваскулярное закрытие фенестрации [1].

Трансторакальная эхокардиография была использована для измерения показателей сократимости сердца перед закрытием фенестрации во время тестовой окклюзии баллоном, а также для мониторинга корректного раскрытия устройства в разгрузочной фенестрации.

Закрытие фенестрации проводилось в условиях рентгеноперационной, на фоне внутривенной седации пропофолом и системной гепаринизации в дозировке 100 Ед/кг. С профилактической целью всем детям в день исследования назначалась антибактериальная терапия Цефазолином в дозировке 50–70 мг/кг/сутки в два приема.

Перед закрытием фенестрации стандартно была ис-

следована легочная гемодинамика с оценкой состояния легочного русла по данным катетеризации сердца. Минутный объем кровообращения определялся методом Фика на основании артериовенозной разницы по кислороду. Для расчета легочного сосудистого сопротивления во время исследования измерялось насыщение гемоглобина кислородом в легочной артерии и венах, а также среднее давление в легочной артерии и венах. Тест пробной окклюзии баллоном выполнялся по стандартной методике с использованием баллона типа Swan-Ganz, с временной окклюзией фенестрации в течение 10 мин и одномоментным измерением цифр давления в камерах сердца и основных показателей гемодинамики по данным эхокардиографии. Среднее давление в кондуите ТКПС, сатурация в аорте и ТПГ измерялись исходно, после пробной окклюзии баллоном и после закрытия фенестрации. Биплановая ангиография была выполнена до и после имплантации устройства.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 8.0 for Windows. Количественные показатели представлялись в виде Me (25%Q – 75%Q), где Me – нормальное распределение, а (25%Q – 75%Q) – интерквартильный разброс. Распределение пациентов отличалось от нормального по возрасту и весу, а также по некоторым количественным признакам, отражающим функциональное состояние сердца, поэтому данные были обработаны непараметрическим способом. Изменения показателей до и после закрытия фенестрации оценивали методом сопряженных пар с применением t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Впервые вопросом рутинного использования фенестрации заинтересовался Thomson et al. [12], утверждавший, что использование разгрузочной фистулы не обосновано, так как имеется высокий риск развития нарастающего цианоза и парадоксальной эмболии. Хотя изначально фенестрация использовалась только у пациентов с наличием факторов риска [2], со временем ряд центров начали использовать ее рутинно во время операции ТКПС [4]. Индивидуальный подход к каждому пациенту позволяет нивелировать количество ошибочных решений относительно раннего закрытия фенестрации и обезопасить пациента от развития белоктерющей энтеропатии, пластического бронхита и летального исхода на фоне прогрессирующего нарастания центрального венозного давления и развития сердечной недостаточности [11].

Всем детям была выполнена операция ТКПС экстракардиальным кондуитом с формированием фенестрации 4 мм (по описанной методике). Возраст детей был от 2,08 до 18 лет, Me=4,5 (IQR: 4–6), масса тела составила 11,5–49 кг, Me=17 (IQR: 15–21). Показаниями для закрытия фенестрации при поступлении ребенка в стационар являлись: низкоскоростной поток через фенестрацию по данным эхокардиографии, десатурация при физической нагрузке по данным пульсоксиметрии.

По мнению Goff et al., ранняя окклюзия фенестрации (до 6 мес. после операции ТКПС) может быть предраспо-

лагающим фактором, приводящим к декомпенсации сердечной гемодинамики у пациентов с ТКПС [5]. По мнению Tofeig et al. [13], окклюзия фенестрации должна проводиться не ранее, чем через 1–2 года после операции ТКПС. Masura et al. [7] не советуют закрывать фенестрацию при наличии повышенного давления в Фонтене (более 16–20 мм рт. ст.).

Существуют различные мнения относительно сроков закрытия фенестрации, однако на сегодняшний день не существует единого мнения, касающегося решения данной проблемы.

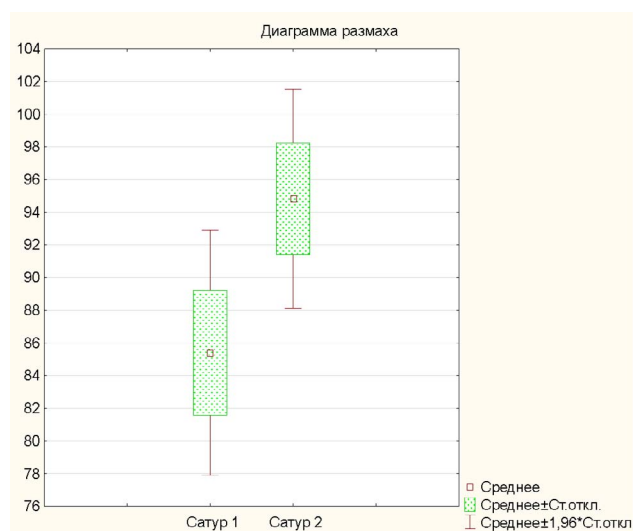
В нашем исследовании через 6 мес. стандартно выполнялась катетеризация сердца для решения вопроса о закрытии фенестрации. Результаты катетеризации сердца перед закрытием фенестрации представлены в таблице 1.

В большинстве случаев окклюзию фенестрации проводили эндоваскулярно: через бедренную вену у 62 пациентов и через яремную вену у 1 пациента (учитывая наличие двустороннего тромбоза бедренных вен). У одного ребенка фенестрация была ушита в условиях операционной из-за возникшего осложнения во время эндоваскулярной окклюзии – дислокации устройства в аорту.

Таблица 1

Результаты катетеризации сердца до закрытия фенестрации, n=63, Me (25%Q – 75%Q)

Показатели	Перед закрытием фенестрации
КДД, мм рт. ст.	7 (4–9)
ТПГ, мм рт. ст.	5 (4–6)
Qp, л/мин/м ²	2,88 (1,5–3,8)
iR _p , Ед. Wood/м ²	1,62 (1,22–1,84)
SpO ₂ , %	85 (83–88)
Среднее давление в ТКПС, мм рт. ст.	10 (7–11)



Некоторые исследователи считают использование фенестрации при операции ТКПС необоснованным, объясняя это высокой вероятностью спонтанного закрытия фенестрации в раннем послеоперационном периоде [8]. В нашем исследовании за весь период наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая спонтанного закрытия фенестрации.

После окклюзии фенестрации у всех пациентов наблюдалось повышение среднего давления в Фонтене не более чем на 3 мм рт. ст. от исходного – 11,65 мм рт. ст. (Me – 13; IQR: 9–15), рисунок 1а. Сатурация в аорте после закрытия фенестрации у всех пациентов значительно и достоверно возросла до 94,68% (Me – 95; IQR: 94–96), $p < 0,001$ (рис. 1б).

В сложных ситуациях, когда невозможно определить четкие показания для закрытия фенестрации, используется тест окклюзий баллоном – метод временной оценки результатов окклюзии фенестрации у пациентов с на-

Таблица 2

Результаты катетеризации сердца до и после баллонной окклюзии, n=4 [Me (25%Q – 75%Q)]

Показатели	Исходно	После пробной окклюзии
Среднее давление в ТКПС, мм рт. ст.	15 (14,5–15)	20 (19–21)
ТПГ, мм рт. ст.	10 (9–11)	12 (11,5–13)

Таблица 3

Результаты катетеризации сердца через 6 мес. приема силденафила, n=4 [Me (25%Q – 75%Q)]

Показатели	Исходно	После закрытия фенестрации
Среднее давление в ТКПС, мм рт. ст.	10,5 (9,5–12)	13,5 (12–14,5)
ТПГ, мм рт. ст.	5,5 (4–7,5)	7,5 (6,5–9)

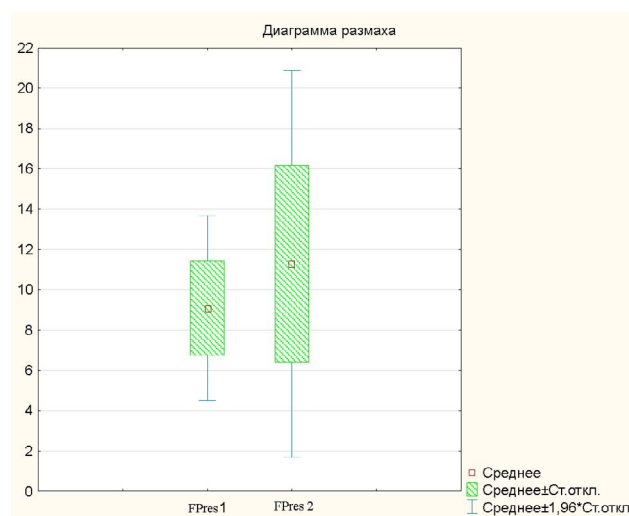


Рис. 1. Изменение сатурации в аорте (а) и среднего давления в кондуите ТКПС (б) до и после закрытия фенестрации

личием сомнительных и пограничных цифр давления в кондуите ТКПС [9].

В нашем исследовании у 4 пациентов исходно давление в Фонтене было пограничным – 14–15 мм рт. ст., ТПГ – 9–10 мм рт. ст., всем пациентам была выполнена пробная окклюзия баллоном в течение 10 мин, после чего вышеописанные параметры были измерены повторно. После окклюзии среднее давление в кондуите ТКПС возросло до 20 мм рт. ст., ТПГ увеличился до 12 мм рт. ст. (табл. 2).

Этой группе пациентов окклюзия фенестрации не проводилась, назначался прием силденафила в дозе 1 мг/кг/сутки. Через 6 мес. всем детям была повторно проведена катетеризация сердца с измерением основных показателей сердечной гемодинамики. Результаты катетеризации сердца через 6 мес. приема силденафила представлены в таблице 3. Во всех случаях фенестрации были успешно закрыты.

Выводы

Таким образом, мы считаем, что оптимальный срок для закрытия фенестрации составляет 6 мес. после операции фенестрированного ТКПС, поскольку длительное пребывание ребенка в состоянии гипоксии может негативно сказаться на его когнитивных функциях. При наличии исходного показателя среднего давления в кондуите ТКПС менее 15 мм рт. ст. и ТПГ менее 10 мм рт. ст., по данным катетеризации сердца, необходимо проводить закрытие фенестрации.

Исходные показатели среднего давления в кондуите ТКПС=14–15 мм рт. ст. и ТПГ=10 мм рт. ст. на этапе закрытия фенестрации являются пограничными и требуют проведения пробной окклюзии баллоном. Повышение среднего давления в кондуите ТКПС более 4–5 мм рт. ст. от исходного и наличие ТПГ более 10 мм рт. ст. после пробной окклюзии баллоном являются абсолютными противопоказаниями для закрытия фенестрации. Полугодовой прием силденафила в дозировке 1 мг/кг/сутки позволяет снизить давление в камерах сердца и увеличить вероятность закрытия фенестрации в условиях рентгеноперационной через 6 мес.

Литература

1. RU 2457797 C1 A 61 B 17/00. Способ гемодинамической коррекции врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком сердца: Патент РФ № 2457797 от 28.02.2011 / В.М. Шипулин, А.А. Лежнев, Г.В. Павличев, Е.В. Кривошеков, А.Ю. Подоксёнов, О.С. Янулевич, М.С. Кузнецов.
2. Bridges N.D., Lock J.E., Castaneda A.R. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure: modification of the Fontan operation for patients at increased risk // *Circulation*. – 1990. – Vol. 82. – P. 1681–1689.
3. Choussat A., Fontan F., Besse P. et al. Selection criteria for Fontan's procedure // *Pediatric Cardiology*. – Edinburgh : Churchill Livingstone. – 1978. – P. 559–566.
4. Gentles T.L., Mayer J.E., Gauvreau K. et al. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 114. – P. 376–391.
5. Goff D.A., Blume E.D., Gauvreau K. Clinical outcome of fenestrated Fontan patients after closure: the first 10 years // *Circulation*. – 2000. – Vol. 102. – P. 2094–2099.
6. Kim S.H., Kang I.S., Huh J. et al. Transcatheter closure of fenestration with detachable coils after the Fontan operation // *Korean Med. Sci.* – 2006. – Vol. 2. – P. 859–864.
7. Masura J., Borodacova L., Tittel P. et al. Percutaneous management of cyanosis in Fontan patients using Amplatzer occluders // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2008. – Vol. 71. – P. 843–849.
8. Pearl J.M., Laks H., Barthell S. et al. Spontaneous closure of fenestrations in an interatrial Gore-ex patch: application to the Fontan procedure // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – Vol. 57. – P. 611–614.
9. Pihkala J., Yazaki S., Mehta R. et al. Feasibility and clinical impact of transcatheter closure of interatrial communications after a fenestrated Fontan procedure: medium-term outcomes // *Catheter. Cardiovasc. Interv.* – 2007. – Vol. 69. – P. 376–391.
10. Schreiber C., Kostolny M., Cleuziou J. et al. Can we do without routine fenestration in extracardiac total cavopulmonary connections? Report on 84 consecutive patients // *Cardiol. Young*. – 2006. – Vol. 16. – P. 54–60.
11. Sugiyama H., Yoo S.J., Williams W., Bensos L.N. Characterization and treatment of systemic venous to pulmonary venous collaterals seen after Fontan operation // *Cardiol. Young*. – 2003. – Vol. 13. – P. 424–430.
12. Thomson L.D., Petrossian E., McElhinney D.B. et al. Is it necessary to routinely fenestrate an extracardiac fontan? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1999. – Vol. 34. – P. 539–544.
13. Tofeig M., Walsh K.P., Chan C. et al. Occlusion of Fontan fenestration using the Amplatzer septal occlude // *Heart*. – 1998. – Vol. 79. – P. 368–370.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Кавардакова Елена Сергеевна, аспирант 2-го года обучения отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии.

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

E-mail: Lenochka_kav@mail.ru.

Соколов Александр Анатольевич, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения ультразвуковой и функциональной диагностики НИИ кардиологии.

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

E-mail: Falco16@rambler.ru.

Янулевич Ольга Сергеевна, канд. мед. наук, врач-детский кардиолог кардиохирургического отделения № 2 НИИ кардиологии.

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

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

Кривошеков Евгений Владимирович, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела сердечно-сосудистой хирургии, заведующий кардиохирургическим отделением № 2 НИИ кардиологии.

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

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

ПРИМЕНЕНИЕ МОБИЛЬНОГО ТЕЛЕМОНИТОРИНГА ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ИЗМЕНЕНИЙ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТА

Е.А. Арчаков, С.Н. Криволапов, С.Ю. Усенков, Р.Е. Баталов, С.В. Попов, М.С. Хлынин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: aea_cardio@mail.ru

MOBILE TELEMONTORING FOR EARLY DIAGNOSIS OF CHANGES IN PATIENT CONDITIONS

E.A. Archakov, S.N. Krivolapov, S.Yu. Usenkov, R.E. Batalov, S.V. Popov, M.S. Khlynin

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

Удаленный мониторинг состояния пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС) и имплантированным кардиовертером дефибрилятором (ИКД) является надежной альтернативой амбулаторным обследованиям и позволяет при этом выявить ранние изменения состояния пациента и системы кардиостимуляции, а также существенно сэкономить время пациента, затраченное на ненужные амбулаторные обследования и, соответственно, снизить нагрузку на врача. Сокращение времени, затрачиваемого на плановые визиты к врачу, с одной стороны, и ранняя диагностика осложнений, чреватых угрозой фатальных последствий, с другой стороны, дают значительный экономический эффект и приводят к повышению качества жизни пациентов. Цель: анализ преимуществ использования мобильного телемониторинга для выявления нарушений в работе системы стимуляции, осложнений и недиагностированных нарушений ритма сердца у исследуемых пациентов. Материал и методы. В исследование было включено 42 пациента, средний возраст – $65,71 \pm 11,30$ лет; медиана (Me) = 67,00 лет, в том числе 21 мужчина (50%), с различными заболеваниями, потребовавшими имплантации двухкамерного ЭКС. Все пациенты были разделены на 2 группы. Наблюдение пациентов осуществлялось в течение года. Результаты. При наблюдении пациентов с помощью функции удаленного мониторинга на раннем этапе были выявлены изменения, потребовавшие вмешательства врача. Большинство пациентов из двух групп не имели каких-либо изменений состояния и в очередном амбулаторном обследовании не нуждались. Кроме того, выявлены различия между группами по госпитализации в течение года и количеству амбулаторных посещений. Выводы. Опыт применения технологии удаленного мониторинга позволяет выявить изменения состояния пациента и системы ЭКС-электрод раньше, чем при стандартном наблюдении пациентов, что демонстрирует преимущества этой методики.

Ключевые слова: удаленное наблюдение, электрокардиостимуляция, фибрилляция предсердий.

Remote monitoring of patients with implanted cardiac pacemakers (ICP) and with implanted cardioverter defibrillators (ICD) is a reliable alternative to the ambulatory medical exams. It allows for early detection of changes in patient condition and cardiac stimulation system, saves patient time required for unnecessary ambulatory exams, and decreases physician workload. Reduction of time spent for planned visits to a doctor, on the one hand, and early diagnosis of life-threatening complications, on the other hand, provide significant economic effect and result in better quality of patient life. Aim: The aim of the study was to analyze the advantages of mobile telemonitoring for detection of abnormal work of stimulation system, complications, and undiagnosed disorders in heart rhythm in study patients. Materials and Methods. The study included 42 patients aged 65.71 ± 11.30 years (Me) = 67.00 years including 21 men (50%) with different diseases requiring implantation of two-chamber ICP. All patients were divided into 2 groups. Follow up period lasted for one year. Results: Follow up based on remote monitoring at early stage allowed for detection of the changes requiring medical intervention. Most patients from two groups did not have any changes in their condition and did not require regular ambulatory examination. Besides, the study found the intergroup differences between the numbers of hospitalizations and ambulatory visits during the year. Conclusions. Remote monitoring allows for detection of changes in patient condition and in ICP system work earlier than standard follow up examinations suggesting the advantages of remote telemonitoring.

Key words: remote monitoring, pacing, atrial fibrillation.

Введение

С появлением телекоммуникационной техники в начале XX века была предложена идея телефонной передачи сигналов ЭКГ для удаленного мониторинга за кардиологическими больными. Большие возможности для эффективной диагностики и установок правильного диагноза появились с изобретением холтеровского мониторирования ЭКГ. Этот метод стал широко применяться в медицинской практике с начала 70-х годов прошлого сто-

летия для выявления нарушений сердечного ритма. Однако и он не давал полной уверенности в эффективной диагностике. Необходимо было постараться, чтобы, например, пароксизм фибрилляции предсердий (ФП) попал в то временное окно, когда пациент носит регистратор.

Со временем были созданы и другие приборы для длительной записи ЭКГ и диагностики эпизодов аритмий. Стали доступны имплантируемые устройства непрерывного длительного (до 3 лет) мониторирования ЭКГ – ре-

гистраторы ЭКГ – REVEAL.

Относительно недавно предложена идея автоматического мобильного контроля состояния пациента с имплантированным ЭКС или ИКД, давшая начало новым технологиям удаленного телемониторинга [1]. У имплантируемых ЭКС и ИКД появились новые функции по удаленному наблюдению. С внедрением данных устройств началось широкое клиническое применение систем, в том числе и с функцией “Home Monitoring” (НМ), создание нового медицинского сервиса для обслуживания массового числа пациентов (BIOTRONIK) [2]. Надежность работы новой техники, ее удобство, принятие ее специалистами и пациентами стали предметом многоцентровых клинических исследований и показали свою эффективность и безопасность.

Завершено 5 крупных рандомизированных исследований (TRUST, COMPAS, REFORM, OEDIPE, ECOST), включивших более 2700 пациентов, которые доказали преимущество удаленного мониторинга перед стандартной процедурой наблюдения [3–7]. Еще 4 исследования (IN-TIME, IMPACT, EUROECO, Quantum), в которых принимали участие 2600 пациентов, находятся на стадии анализа результатов. Так, в исследование IN-TIME было включено 664 пациента с ИКД или кардиоресинхронизирующим устройством, хронической сердечной недостаточностью (СН) II–III стадии по NYHA и фракцией выброса $\leq 35\%$, из которых 333 пациентам было имплантировано устройство с функцией НМ. Выявлено снижение уровня госпитализации и смертности у пациентов из группы НМ, причем смертности как от различных причин, так и от сердечно-сосудистых заболеваний [8].

Клиническое исследование TRUST продемонстрировало эффективность и безопасность дистанционного мониторинга. Его результаты показали, что система НМ позволяет безопасно уменьшить количество контрольных визитов в медицинское учреждение на 45% [3]. Кроме того, в исследованиях доказано снижение риска госпитализации, особенно значительно у пациентов с СН и ФП. Также уменьшилось количество инсультов при использовании удаленного мониторинга [3].

Несмотря на большие достижения в использовании функции удаленного телемониторинга за рубежом, опыт ее применения в российских условиях недостаточный. Внедрение удаленного наблюдения в клиническую практику в небольших центрах затруднено поиском времени и ресурсов, недостаточным использованием всех данных НМ для оптимизации наблюдения больных. В связи с этим исследование преимуществ данной методики является актуальной задачей.

Цель исследования: проанализировать преимущества использования мобильного телемониторинга для выявления нарушений в работе системы стимуляции, осложнений и недиагностированных нарушений ритма сердца.

Материал и методы

В исследование было включено 42 пациента, средний возраст – $65,71 \pm 11,30$ лет; медиана (Me) = 67,00 лет, из них мужчин 21 (50%), с различными заболеваниями, потребовавшими имплантации двухкамерного ЭКС. Общая характеристика пациентов представлена в таблице.

Критерии включения: возраст более 18 лет и наличие сети мобильной связи в месте постоянного проживания. Критерии исключения: неспособность управляться с трансмиттером, беременные или кормящие женщины. В первой группе (18 пациентов, в том числе 9 мужчин, средний возраст – $64,33 \pm 9,58$ лет; Me = 64,50 лет) был имплантирован ЭКС с функцией НМ. Наблюдение осуществлялось в течение 1 года. Пациентам был выдан трансмиттер, настроены параметры функции НМ с ежедневной передачей данных. Кроме того, настраивались параметры автоматического определения порога стимуляции, чувствительности и импеданса электродов. Передаваемые данные включали в себя все настройки аппарата, всю статистическую информацию, периодическую (раз в месяц) запись внутрисердечных электрограмм (ВЭГМ). Десяти пациентам также проведена радиочастотная абляция ФП. У них в ходе наблюдения отслеживались данные о рецидивах аритмии. Пациенты второй группы (24 пациента в возрасте $66,75 \pm 12,55$ лет; Me = 71,00 лет) после имплантации двухкамерного ЭКС наблюдались по обычной амбулаторной программе наблюдения – каждые 6 мес. Пациентам обеих групп после имплантации перед выпиской выполнялась проверка параметров ЭКС и программирование в индивидуальном порядке. При наблюдении в течение года оценивалось количество событий, требовавших вмешательства врача, госпитализации, рецидивы ФП и ранее не выявленные аритмии.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA. Данные представлены в виде $M \pm SD$; Me, где M – среднее значение; SD – стандартное отклонение, Me – медиана. Проверку достоверности различий двух групп производили с использованием непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты

При наблюдении пациентов с имплантированным ЭКС с функцией мобильного телемониторинга были выявлены события, которые требовали вмешательства вра-

Таблица

Клиническая характеристика пациентов

Показатели	Группа НМ, n=18	Контрольная группа, n=24
Ишемическая болезнь сердца, n (%)	9 (50,0%)	16 (66,7%)
Гипертоническая болезнь, n (%)	5 (27,7%)	5 (20,8%)
Ревматическая болезнь сердца, n (%)	1 (5,5%)	1 (4,0%)
Миокардит, n (%)	1 (5,5%)	1 (4,0%)
Идиопатическое нарушение ритма сердца, n (%)	2 (11,0%)	1 (4,0%)
Синдром слабости синусового узла, n (%)	14 (77,7%)	6 (25,0%)
АВ-блокада, n (%)	4 (22,3%)	18 (75,0%)

Примечание: АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада.

ча. У одного пациента обнаружен ранее незарегистрированный пароксизм неустойчивой желудочковой тахикардии без клинических проявлений, что потребовало госпитализации, дообследования и коррекции проводимой терапии. Еще у одного пациента по результатам полученной ВЭГМ выявлено отсутствие корректной стимуляции желудочков. Пациент приглашен в клинику, где определено повышение порога стимуляции по желудочковому

каналу, что потребовало повышения амплитуды стимуляции желудочков (рис. 1). У 3 пациентов зарегистрированы рецидивы ФП, в связи с чем была изменена антиаритмическая терапия. Оставшиеся пациенты из первой группы не имели каких-либо изменений.

Каждый пациент из второй группы дважды в течение года посещал клинику для проверки параметров ЭКС, каких-либо изменений в системе ЭКС-электрод обнаружено не было, хотя в памяти устройства у 6 (25%) пациентов сохранены эпизоды ранее недиагностированных предсердных тахикардий.

Сравнивая количество госпитализаций, было выявлено, что значимых различий между группами нет, хотя пациенты с НМ госпитализировались реже [2 пациента (11,11%) в группе НМ и 7 пациентов (29,17%) во второй группе], что, возможно, связано со своевременной реакцией врача на события, выявленные с помощью НМ. Причинами госпитализации в первой группе были: в одном случае инфаркт миокарда, тромбоз вен нижних конечностей. Во второй группе пациенты госпитализированы по поводу прогрессирующей стенокардии, пароксизма ФП, обострения язвенной болезни желудка, прогрессирования хронической СН и инфаркта миокарда (рис. 2).

Проанализировано количество амбулаторных визитов в клинику для проверки или внесения коррекции в программу ЭКС (рис. 3). По этому показателю выявлены значимые различия ($\chi^2=34,46$; $df=2$; $p=0,000001$; $\Phi=0,90$; $CC=0,67$). Всего 3 пациента (11%) из первой группы в связи

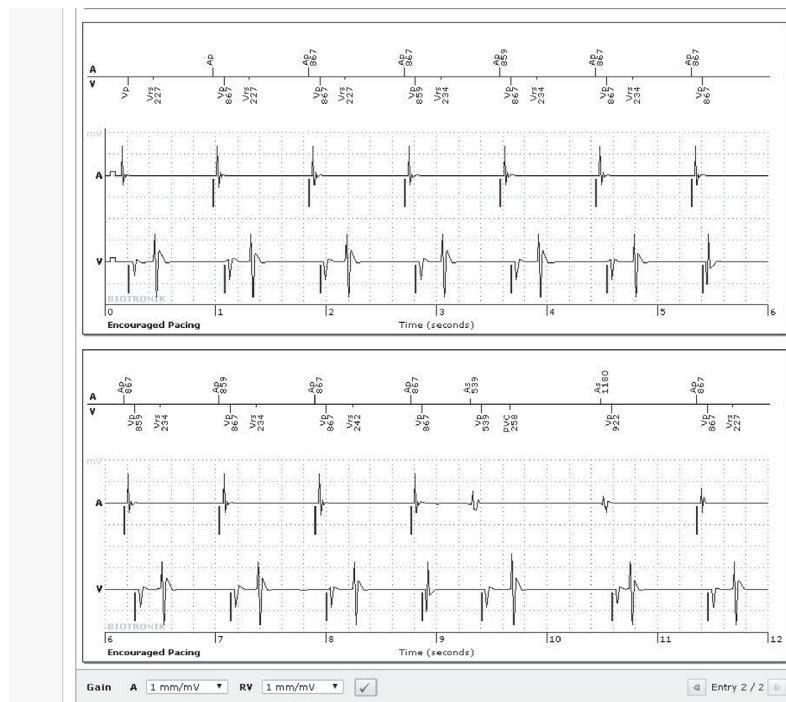


Рис. 1. Фрагмент записи ВЭГМ из памяти ЭКС у пациента с некорректной стимуляцией желудочков

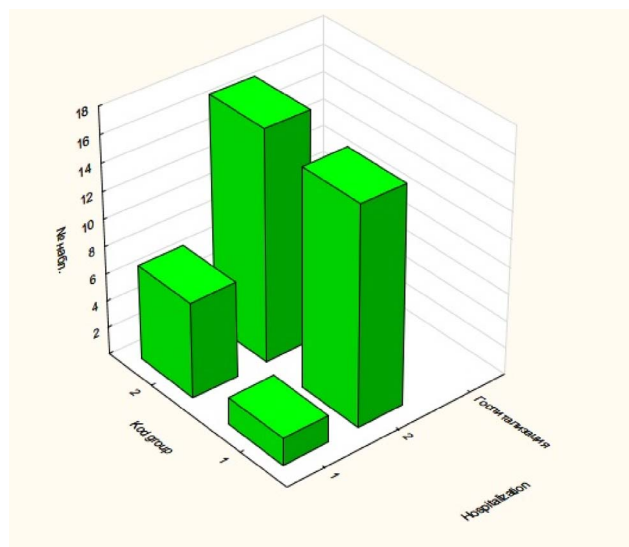


Рис. 2. Количество госпитализаций у пациентов обеих групп (1 – больные с НМ, 2 – группа, проходившая стандартное наблюдение)

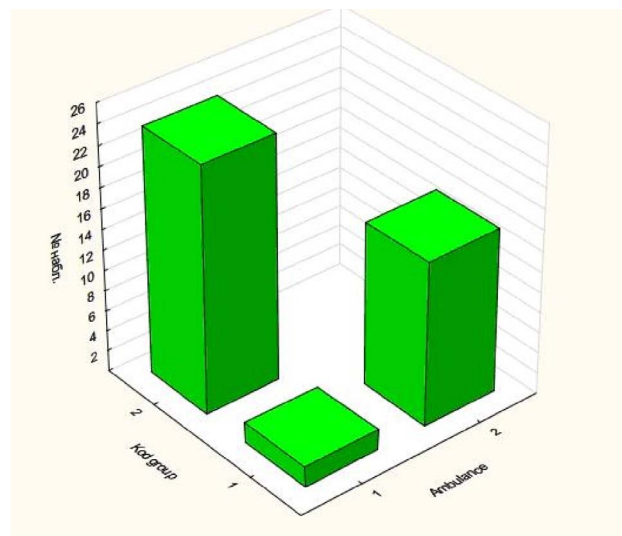


Рис. 3. Количество амбулаторных посещений клиники для проверки или корректировки работы ЭКС (1 – больные с НМ, 2 – группа, проходившая стандартное наблюдение)

с выявленными событиями нуждались в посещении клиники, тогда как из второй группы плановые визиты проходили все пациенты. Данный показатель удобен в оценке измерения нагрузки на пациента и врача. Полученные данные подтверждают, что наблюдение пациентов с помощью удаленного мониторинга позволяет экономить время, не проводя визиты, в которых нет необходимости.

Выводы

Полученные результаты в отношении выявления событий, требовавших вмешательства врача, подтверждают более высокую эффективность наблюдения пациентов с помощью функции НМ. Своевременная помощь, оказанная врачом в связи с этими событиями (коррекция антиаритмического лечения, изменения в программе ЭКС), позволяет уменьшить число госпитализаций в стационар. Большую пользу функция удаленного мониторинга приносит при наблюдении пациентов после выполнения радиочастотной абляции ФП. Своевременно диагностированный рецидив ФП и смена антиаритмической терапии позволяют поддерживать хорошее качество жизни пациентов с данной аритмией.

Литература

- Halimi F., Cantu F. Remote monitoring for active cardiovascular implantable electronic devices: a European survey. – 2010 Dec. – Vol. 12(12). – P. 1778–1780 [Electronic resource] – doi: 10.1093/europace/euq399.
- Хасанов И.Ш. Телемониторинг имплантируемых устройств – новые возможности диагностики и лечения аритмий и сердечной недостаточности // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2009. – Т. 24, вып. 1, № 1. – С. 15–20.
- Varma N., Epstein A.E., Irnpen A. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: The Lumos-T safely reduces routine office device follow-up (TRUST) // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 325–332.
- Mabo P. Home Monitoring for Pacemaker Follow-Up: The First Prospective Randomised Trial. Presentation at Cardiosim 2010, Nice Acropolis, France, June 16–19, 2010.
- Wetzel U., Geller C., Kautzner J. et al. Remote follow-up for ICD-therapy in patients meeting Madit II criteria. The REFORM trial (abstract) // Heart Rhythm. – 2009. – P. 221–229 [Electronic resource] – doi: 10.1093/europace/euq447.
- Halimi F., Cantu F. Remote monitoring for active cardiovascular implantable electronic devices: a European survey // Europace 12, European Heart Rhythm Association (EHRA) Scientific Initiatives Committee – 2010. – P. 1778–1780. – [Electronic resource] – doi: 10.1093/europace/euq399.
- Kacet S., Guïdon-Moreau L., Hermida J.-S. et al. Safety and effectiveness of ICD follow-up using remote monitoring: ECOST: safety of implantable cardioverter defibrillator follow-up using remote Monitoring: a randomized controlled Trial, Presented at: European Society of Cardiology Congress 2011, Paris, France, 27–31, August 2011.
- Hindricks G. et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial // Lancet. – 2014. – Vol. 384(9943). – P. 583–590.
- Mabo P., Victor F., Bazin P. et al. Randomized Trial of Long-Term Remote Monitoring of Pacemaker Recipients (The COMPAS trial Investigators) // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 57. – P. 1181–1189.
- Perings C., Bauer W.R., Bondke H.-J. et al. Remote monitoring of implantable-cardioverter defibrillators: results from the Reliability of IEGM Online Interpretation (RIONI) study // Europace. – 2011. – Vol. 13. – P. 221–229.
- Ricci R.P., Morichelli L., Quarta L. et al. Long-term patient acceptance of and satisfaction with implanted device remote monitoring // Europace. – 2010. – Vol. 12. – P. 674–679.
- Zartner P.A. et al. Telemonitoring with implantable electronic devices in young patients with congenital heart diseases // Europace. – 2012. – P. 1030–1037.

Поступила 18.02.2016

Сведения об авторах

Арчаков Евгений Александрович, аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

E-mail: aea_cardio@mail.ru.

Криволапов Сергей Николаевич, врач-анестезиолог-реаниматолог отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

E-mail: cardiorhythm@mail.ru.

Усенков Станислав Юрьевич, канд. мед. наук, врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

E-mail: sturus@rambler.ru.

Баталов Роман Ефимович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

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

Попов Сергей Валентинович, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

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

Хлынин Михаил Сергеевич, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

E-mail: mskhlynin@mail.ru.

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ ЭЛЕКТРОКАРДИОСТИМУЛЯТОРАМИ В АМБУЛАТОРНОЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Н.С. Бабуев

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: nordraven@mail.ru

RISK FACTORS FOR VENOUS THROMBOEMBOLISM IN PATIENTS WITH CARDIAC PACEMAKERS IN THE OUTPATIENT CARDIOLOGY PRACTICE

N.S. Babuev

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

Представлены данные по частоте встречаемости, значимости факторов риска венозного тромбоза в качестве предикторов развития тромбоза сосудов легких у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами (ЭКС).

Ключевые слова: электрокардиостимуляция, тромбоз глубоких вен, тромбоз сосудов легких.

The article presents data on incidence and significance of risk factors for venous thrombosis as predictors of pulmonary thromboembolism in patients with cardiac pacemakers.

Key words: cardiac pacing, deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism.

Введение

По данным последних крупных эпидемиологических исследований, ежегодная встречаемость венозной тромбоза в различных популяциях составляет 104–183 случая на 100 тыс. чел. в год, а ее наиболее распространенных проявлений, тромбоза глубоких вен и легочной тромбоза (ТЭЛА) – 45–117 и 29–78 на 100 тыс. чел. в год соответственно [1].

С учетом современных позиций в отношении патофизиологии тромбоза болезнь ее отдельные проявления рассматриваются как звенья единого процесса [2–4]. Острый венозный тромбоз часто осложняется развитием острой ТЭЛА, а в случае сохранения субстрата эмболии в отдаленном периоде формируется хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ), которая в итоге приводит к развитию тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности. С другой стороны, у отдельных групп пациентов, например, с имплантированными устройствами, к общепринятым факторам риска венозной тромбоза присоединяются факторы, приводящие к местному тромбозу в местах расположения электродов таких устройств, то есть связанные с их характеристиками [5, 6, 7]. В нашем исследовании была проанализирована когорта пациентов с имплантированными стимуляторами, чтобы подтвердить или опровергнуть положение о неблагоприятном влиянии факта наличия инородного устройства на прогноз, связанный с возникновением тромбоза и его осложнений. В мировой литературе встречается по-прежнему мало работ, посвященных эмболическим осложнениям постоянной кардиостимуляции на репрезентативных выборках.

Описываются в основном единичные случаи или серии случаев, наблюдаемых в короткий период времени, проходящий на период госпитализации. Данных по амбулаторному ведению таких пациентов представлено еще меньше. Это может быть связано с тем, что только в последнее десятилетие начали появляться новые рекомендации и диагностические алгоритмы по лечению ТЭЛА и ХПЭЛГ, а аспекты течения хронической рецидивирующей ТЭЛА только изучаются. Накопление новых знаний по данной проблеме по-прежнему является актуальным направлением медицинской науки. Выявление значимых факторов риска на примере пациентов с яркими клиническими проявлениями и неблагоприятным прогнозом может позволить в дальнейшем разработать эффективную стратегию их лечения и оказывать своевременную помощь менее тяжелым пациентам до развития фатальных осложнений.

Цель исследования: выявить факторы риска венозного тромбоза у пациентов с имплантированными ЭКС в амбулаторной практике и оценить влияние наиболее значимых факторов риска на развитие осложнения венозного тромбоза – ТЭЛА.

Материал и методы

В исследовании было проанализировано 280 амбулаторных карт пациентов с имплантированными ЭКС, наблюдавшихся в поликлиническом отделении НИИ кардиологии в период 2008–2013 гг., а также данные выписок их госпитализаций в различные медицинские учреждения г. Томска за аналогичный период. Используя данные мировой литературы и рекомендации, мы исследо-

вали общепринятые факторы риска венозного тромбоза и ТЭЛА, не связанные с травмой или хирургическим вмешательством, их взаимосвязь и влияние на развитие ТЭЛА в период до и после имплантации ЭКС. У 63 пациентов наблюдались тромбоэмболические осложнения, из них у 24 пациентов – в течение 1 года после имплантации ЭКС, рецидивирующий характер ТЭЛА был выявлен в 39 случаях до и после имплантации ЭКС. Диагноз ТЭЛА был подтвержден в большинстве случаев по результатам перфузионной сцинтиграфии легких с учетом рентгенологической картины. Тромбоз глубоких вен подтверждался с помощью данных ультразвуковой доплерографии вен нижних и верхних конечностей. Средний возраст пациентов на момент последнего посещения составил 72 ± 11 лет, в половом соотношении преобладали женщины: 67% женщин против 33% мужчин. До 90% пациентов было представлено лицами нетрудоспособного возраста, из них было 31% пенсионеров и 58,8% инвалидов различных категорий с тяжелыми сопутствующими хроническими заболеваниями различных органов и систем. Следует отметить, что в большинстве случаев пероральная антикоагулянтная терапия преимущественно с помощью варфарина проводилась пациентам только после острого эпизода тромбоза согласно принятым в рекомендациях срокам, при рецидивирующем характере тромбоза антикоагулянт назначался в низком проценте случаев. Назначение новых пероральных антикоагулянтов (НПОАК) по показаниям проводилось в единичных случаях при неудовлетворительном контроле международного нормализованного отношения (МНО). Более того, у 76 пациентов с различными формами фибрилляции предсердий в качестве дополнительной патологии и высоким риском тромбозов по шкале CHA2DS2-VASc приблизительно в 20% случаев антикоагулянт не назначался, несмотря на низкий риск кровотечений по шкале HAS-BLED. Статистический анализ данных проводился с помощью программного обеспечения IBM SPSS STATISTICS ver. 20, представление данных – с помощью программного обеспечения MS Excel 2007. Использовались алгоритмы описательной статистики, таблица сопряженности для расчета χ^2 Пирсона и отношения шансов (ОШ), логистический регрессионный анализ.

Результаты

Частота встречаемости выявленных факторов риска венозного тромбоза, не связанных с травмой или хирургическим вмешательством, представлена по нозологиям на рисунке 1. Наиболее распространенными факторами стали: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III–IV ФК по NYHA, варикозная болезнь вен нижних конечностей, хронические обструктивные заболевания легких, сопровождающиеся развитием гипоксемии и дыхательной недостаточности, а также предшествующий анамнез ТЭЛА. Менее частыми выявленными факторами риска в амбулаторной кардиологической практике стали: перенесенное острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по типу ишемического инсульта с сохраняющимся гемипарезом, ревматическая болезнь сердца с поражением клапанного аппарата, аутоиммунные заболева-

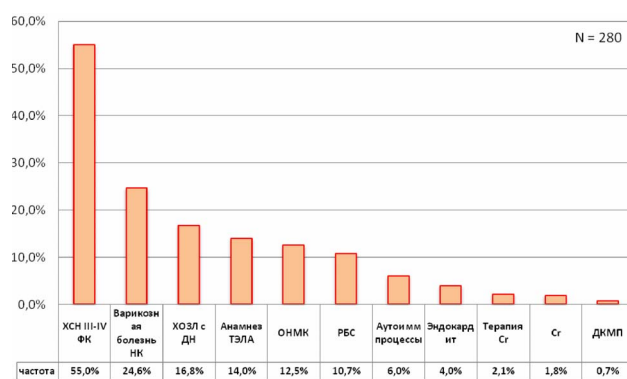


Рис. 1. Частота встречаемости факторов риска ВТЭ у пациентов с ЭКС (2008–2013 гг.)

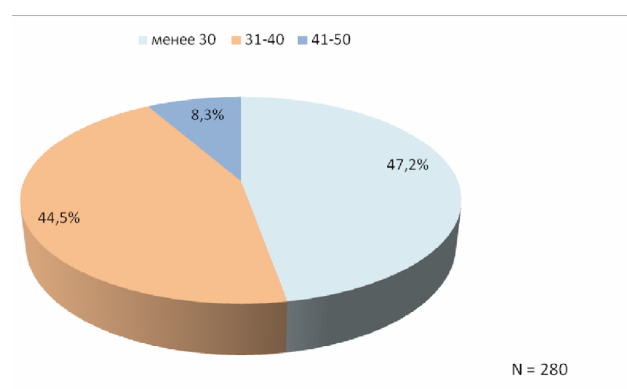


Рис. 2. ИМТ пациентов

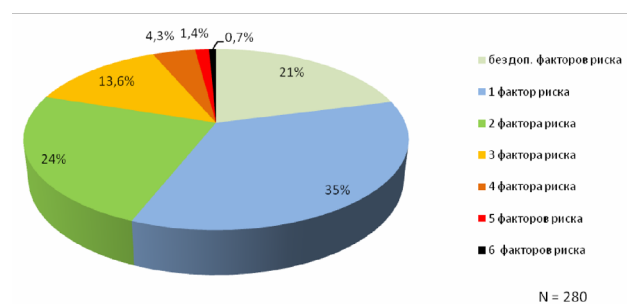


Рис. 3. Комбинации факторов риска ВТЭ

ния, представленные аутоиммунным тиреоидитом, инфекционный эндокардит, дилатационная кардиомиопатия, активные формы рака и специфическая терапия по поводу злокачественных новообразований. В исследование не вошли такие факторы риска, как применение оральных контрацептивов или заместительная гормональная терапия, поскольку большинство исследуемых пациенток находились в периоде постменопаузы, а также наследственные нарушения гемостаза, поскольку их выявление требует особого подхода и организации исследования. В отношении предрасполагающих факторов риска венозного тромбоза нами дополнительно учиты-

Таблица

Значимость факторов риска в отношении развития ТЭЛА

Факторы риска	ОШ	ДИ	χ ² Пирсона	p
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	2,1	1,16–3,42	6,16	0,01
Аутоиммунные заболевания (аутоиммунный тиреоидит)	0,78	0,21–0,84	0,14	0,71
Ревматическая болезнь сердца	1,36	0,57–3,23	0,48	0,48
Инфекционный эндокардит	2,03	0,57–7,18	1,26	0,26
Дилатационная кардиомиопатия	3,48	0,21–56,5	0,87	0,35
Злокачественные новообразования (активные)	0,85	0,09–7,82	0,02	0,89
Химиотерапия/лучевая терапия/гормонотерапия по поводу злокачественных новообразований	0,77	0,72–0,82	1,78	0,18
Заболевания, сопровождающиеся снижением функции легких, с дыхательной недостаточностью	2,6	1,32–5,07	8,08	0,004
ХСН (III–IV ФК NYHA)	1,9	1,04–3,37	4,47	0,03
ОНМК с сохраняющимся гемипарезом	1,2	0,54–2,76	0,24	0,62
Анамнез ТЭЛА	2,62	1,91–3,59	156	<0,001

валось ожирение, определяемое в соответствии с индексом массы тела (ИМТ), и курение. Частота курения составила 11%, оно преобладало у мужчин среднего возраста. Ранжирование пациентов по показателю ИМТ производилось с учетом критериев распространенной шкалы для расчета риска венозных тромбозов (ВТЭ) – Venous thromboembolism risk factor assessment, Joseph A. Caprini. Распределение пациентов по ИМТ по данным нашего исследования представлено на рисунке 2.

Следует отметить, что выявленные факторы риска в большинстве случаев представлены не изолированно друг от друга, а в различных комбинациях, что отражено на рисунке 3.

Мы проанализировали значимость каждого фактора риска в отношении развития осложнения венозного тромбоза – ТЭЛА, каждый случай развития которой у отдельного пациента принимался за неблагоприятный исход. Результаты расчетов представлены в таблице.

Наиболее значимыми факторами, влияющими на прогноз, стали: предшествующий анамнез ТЭЛА ($p < 0,001$), хронические обструктивные заболевания легких, сопровождающиеся развитием дыхательной недостаточности ($p = 0,004$), варикозная болезнь вен нижних конечностей ($p = 0,01$) и ХСН III–IV ФК по NYHA ($p = 0,03$). В отношении предрасполагающих факторов риска для курения ОШ составило 0,48 при уровне значимости $p = 0,175$, а для пациентов с ожирением ОШ – 1,69 при уровне значимости $p = 0,067$. В предварительно рассчитанной прогностической модели на основе логистического регрессионного анализа с учетом совокупности всех факторов выявленные взаимосвязи сохраняются. Однако модель требует дальнейшей доработки и углубленного анализа.

Обсуждение

Данные, полученные в нашем исследовании, согласуются с общепринятыми факторами риска венозных тромбозов и легочной тромбоэмболии, представленными в американских, европейских и национальных рекомендациях по лечению тромбозов глубоких вен, ТЭЛА и ХПЭЛГ [8–11]. Однако исследований, посвященных взаимосвязи факторов риска венозных тромбозов с развитием ТЭЛА и ХПЭЛГ у пациентов с имплантированными ЭКС, по-

прежнему недостаточно для того, чтобы сделать определенные выводы для этой когорты пациентов. Существующая позиция пока не предполагает проведения длительной антикоагулянтной терапии на основании одной лишь только имплантации устройства в отсутствие веских факторов риска или развившихся осложнений. По данным нашего исследования, наиболее сильная связь в отношении развития неблагоприятного исхода прослеживалась между такими факторами, как предшествующий анамнез ТЭЛА, варикозная болезнь вен нижних конечностей, обструктивные заболевания легких с развитием дыхательной недостаточности и ХСН III–IV ФК по NYHA.

Выводы

ТЭЛА в амбулаторной практике представляет собой опасное осложнение, которое может приводить к внезапной смерти или формированию ХПЭЛГ и хронической правожелудочковой недостаточности при рецидивирующем характере течения. Особенно опасными являются вовремя недиагностированные формы ТЭЛА, которые приводят к необратимым последствиям. Создание прогностических моделей на основе известных факторов риска существенно улучшит качество диагностики данной патологии и позволит предотвратить неблагоприятные исходы путем своевременного назначения специфической терапии. Однако рамки нашего исследования пока ограничены небольшой выборкой пациентов. В дальнейшем мы планируем расширить выборку пациентов и продолжить изучение факторов риска венозных тромбозов, включая факторы, связанные непосредственно с имплантацией различных устройств.

Литература

1. Heit J.A. Epidemiology of venous thromboembolism // Nat. Rev. Cardiol. J. – 2015. – Vol. 12(8). – P. 464–474.
2. Fanikos J., Piazza G., Zayaruzny M., Goldhaber S.Z. Long-term complications of medical patients with hospital-acquired venous thromboembolism // Thromb. Haemost. – 2009. – Vol. 102(4). – P. 688–693.
3. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circulation. – 2007. – Vol. 115(16). – P. 2153–2158.

4. Delcroix M., Vonk Noordegraaf A., Fadel E. et al. Vascular and right ventricular remodeling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2013. – Vol. 41(1). – P. 224–232.
5. Rozmus G., Daubert J.P., Huang D.T. et al. Venous thrombosis and stenosis after implantation of pacemakers and defibrillators // *Interv. Card. Electrophysiol. J.* – 2005. – Vol. 13(1). – P. 9–19.
6. Van Rooden C.J., Molhoek S.G., Rosendaal F.R. et al. Incidence and risk factors of early venous thrombosis associated with permanent pacemaker leads // *Interv. Card. Electrophysiol. J.* – 2004. – Vol. 15(11). – P. 1263–1264.
7. Dumanta E., Camus C., Vitoia F. et al. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection // *Eur. Heart J.* – 2003. – Vol. 24, No. 19. – P. 56–64.
8. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1–203.
9. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G. et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th ed) // *Chest.* – 2008. – Vol. 133. – P. 454–545.
10. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35. – P. 3033–3080.
11. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии // *Евразийский кардиологич. журнал.* – 2014. – № 4. – С. 2–24.

Поступила 18.02.2016

Сведения об авторе

Бабуев Никита Сергеевич, врач-терапевт, клинический ординатор отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний НИИ кардиологии.

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

E-mail: nordraven@mail.ru.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.127-005.8

СТАБИЛИН-1-ПОЗИТИВНЫЕ МАКРОФАГИ В МИОКАРДЕ ПАЦИЕНТОВ С ФАТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ИНФАРКТА МИОКАРДА

А.Э. Гомбожапова^{1,2}, Ю.В. Роговская^{1,2}, М.С. Ребенкова¹, В.С. Шурупов¹, Ю.Г. Кжышковская², В.В. Рябов^{1,2}

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск

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

E-mail: gombozhapova@gmail.com

MYOCARDIAL STABILIN-1-POSITIVE MACROPHAGES IN PATIENTS WITH FATAL MYOCARDIAL INFARCTION

A.E. Gombozhapova^{1,2}, Yu.V. Rogovskaya^{1,2}, M.S. Rebenkova¹, V.S. Shurupov¹, Yu. G. Kzhyshkowska², V.V. Ryabov^{1,2}

¹Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

²National Research Tomsk State University

Ремоделирование сердца и развивающаяся вследствие этого сердечная недостаточность по-прежнему является одной из основных причин смертности больных, перенесших инфаркт миокарда. Необходимость углубления знаний о том, какие же факторы приводят к различным исходам инфаркта миокарда, привело к смещению акцента исследований в сторону изучения процессов воспаления как клеточно-молекулярной основы постинфарктного ремоделирования. В последние годы предметом научного интереса стали клетки иммунной системы (макрофаги) как в здоровых тканях, так и при патологических состояниях. Выделяют две субпопуляции макрофагов: воспалительные M1 макрофаги и M2 макрофаги, выполняющие адаптивную, регенераторную, противовоспалительную функции. Одним из маркеров M2 макрофагов является сквенджер-рецептор стабиллин-1. M2 макрофаги, экспрессируя стабиллин-1, принимают участие в процессе деградации ацетилированных липопротеинов низкой плотности и гликопротеина SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), являющегося универсальным регулятором процессов репарации, ангиогенеза и тканевого ремоделирования. Цель настоящей работы: показать наличие/отсутствие стабиллин-1-позитивных макрофагов в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда при помощи иммуногистохимического анализа. Полученные данные, подтверждающие наличие стабиллин-1-позитивных M2 макрофагов, позволяют продолжить дальнейшие исследования по определению молекулярного профиля и функции этих клеток в процессах развития неблагоприятного ремоделирования сердца.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, макрофаг, иммуногистохимия, сквенджер-рецептор, стабиллин-1.

Cardiac remodeling following myocardial infarction leads to impaired ventricular function and heart failure which remain a major cause of mortality and morbidity. The need to extend our knowledge about what factors lead to different outcomes of myocardial infarction has led to a research of immuno-inflammatory pathways and molecular activities as the basis of post-infarction remodeling. Recently, macrophages, cells of the immune system, became a subject of scientific interest both under normal and pathological conditions. There are two subpopulations of macrophages: inflammatory M1 macrophages and M2 macrophages, which perform adaptive, regenerative, and anti-inflammatory function. One of the M2 macrophage biomarkers is scavenger receptor stabilin-1. M2 macrophages, expressing stabilin-1, mediate degradation of acetylated low-density lipoproteins and glycoprotein SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), a universal regulator of wound healing, angiogenesis and tissue remodeling. The aim of this study was to show the presence/absence of myocardial stabilin-1-positive macrophages in patients with fatal myocardial infarction by means of immunohistochemistry. Data confirming the presence of stabilin-1-positive macrophages M2 allow for continuing further studies to identify the molecular profile and function of these cells in the development of adverse cardiac remodeling.

Key words: myocardial infarction, macrophage, immunohistochemistry, scavenger receptor, stabilin-1.

Введение

Последние данные свидетельствуют о том, что современные методики инвазивного и медикаментозного лечения полностью реализовали свой потенциал по ограничению размера некроза, снижению смертности и улучшению функции миокарда у больных во время и после инфаркта миокарда [1–3]. Ремоделирование сердца и развивающаяся вследствие этого сердечная недостаточность по-прежнему является одной из основных причин смертности больных, перенесших инфаркт миокарда [4, 5]. Необходимость углубления знаний о том, какие же факторы приводят к различным исходам инфаркта миокарда, привело к смещению акцента исследований в сторону изучения процессов воспаления как клеточно-молекулярной основы постинфарктного ремоделирования [6].

Механизм развития неблагоприятного ремоделирования сердца до сих пор остается во многом не ясным. В последние годы предметом научного интереса стали клетки иммунной системы (макрофаги) как в здоровых тканях, так и при различных патологических состояниях [7]. Первыми были открыты макрофаги, участвующие в процессах воспаления – так называемые воспалительные M1 или классически активируемые макрофаги. Далее были установлены новые функции этих клеток: противовоспалительная, адаптивная, регенераторная. Макрофаги, которые выполняют эти функции, получили название M2 или альтернативно активируемых макрофагов. Продемонстрирован противовоспалительный фенотип M2 макрофагов, экспрессирующий на своей поверхности такие маркеры, как макрофагальный маннозный рецептор C тип 1 или CD206, скавенджер-рецепторы – CD163 и стабиллин-1 [7, 8].

Мультифункциональный скавенджер-рецептор стабиллин-1 был впервые идентифицирован как MS-1 антиген, экспрессированный на поверхности синусоидальных эндотелиальных клеток селезенки человека [9]. Дальнейшие исследования показали наличие экспрессии стабиллина-1 на поверхности тканевых макрофагов при хроническом течении воспаления и туморогенезе [9]. M2 макрофаги, экспрессируя стабиллин-1, принимают участие в процессе деградации ацетилированных липопротеинов низкой плотности и гликопротеина SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine), являющегося универсальным регулятором процессов репарации, ангиогенеза и тканевого ремоделирования [9, 10].

В последние десять лет роль активно изучалась роль стабиллина-1 в патогенезе злокачественных новообразований. В одном из недавних исследований, проведенных на мышах, получены данные о наличии этого маркера макрофагов на начальных стадиях развития глиомы и уменьшении его экспрессии по мере прогрессирования заболевания. Таким образом, было предположено, что изменение выраженности экспрессии стабиллина-1 может помочь в оценке опухолевого роста [8]. В другом исследовании стабиллин-1 рассматривался как новая иммуносупрессивная молекула, предполагалось, что моноциты кровяного русла с выраженной экспрессией стабиллина-1 могут подавлять провоспалительные реакции *in vivo* [10].

Таким образом, моноциты/макрофаги являются клю-

чевыми участниками воспалительной реакции, секретируют про- и противовоспалительные факторы, фагоцитируют погибшие клетки, способствуют формированию соединительной ткани, выделяют факторы ангиогенеза и фиброгенеза, во многом могут определять ремоделирование сердца, выделяя эластазу, коллагеназу и гиалуронидазу, а также воздействуя на процессы апоптоза и пролиферации кардиомиоцитов. К сожалению, фенотипические характеристики и функциональная роль этих клеток в процессе постинфарктного ремоделирования сердца остаются малоизвестными [11, 12]. Необходимо проведение исследований, направленных на изучение субпопуляций макрофагов в ткани сердца человека и определение их значения в процессах постинфарктного воспаления и заживления, результаты которых могли бы быть применены в клинической медицине, в том числе в поиске новых терапевтических мишеней для предотвращения неблагоприятного ремоделирования миокарда.

Цель работы: показать наличие/отсутствие стабиллин-1-позитивных макрофагов в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда при помощи иммуногистохимического анализа.

Задачи исследования:

1. Изучить методику иммуногистохимического анализа и оценки клеточного состава зоны инфаркта, перинфарктной зоны и отдаленных от инфаркта участков миокарда.
2. Выявить наличие/отсутствие стабиллин-1-позитивных макрофагов в миокарде пациентов с летальным исходом инфаркта миокарда.

Материал и методы

В настоящей работе объектом исследования являлись фрагменты миокарда больных, умерших от острого инфаркта миокарда I типа.

Аутопсия проводилась на базе патологоанатомического отделения НИИ кардиологии. С парафиновых блоков были приготовлены микротомные срезы для последующего иммуногистохимического исследования. В каждом случае проводился забор от трех до пяти парафиновых блоков. С каждого блока выполнено двадцать срезов. Срезы фиксированы на стеклах с полилизинным покрытием (по два среза на одно стекло); при этом один из срезов в каждом стекле использовался для отрицательного контроля. Кроме того, в каждой партии окрашиваемых срезов для положительного и отрицательного контроля использовались срезы плаценты.

Иммуногистохимическое исследование фрагментов сердечной мышцы проводилось с помощью набора мышечных моноклональных антител к стабиллин-1. Во всех случаях мы использовали систему визуализации HRP-DAB (horseradish peroxidase – 3,3'-diaminobenzidine, пероксидаза хрена – 3,3'-диаминобензидин). Работа проводилась на современном универсальном прямом исследовательском микроскопе. Материал исследовался по количественным (количество стабиллин-1-позитивных макрофагов в 1 мм²) и качественным признакам (локализация, характер распределения клеток – единичные клетки или инфильтраты).

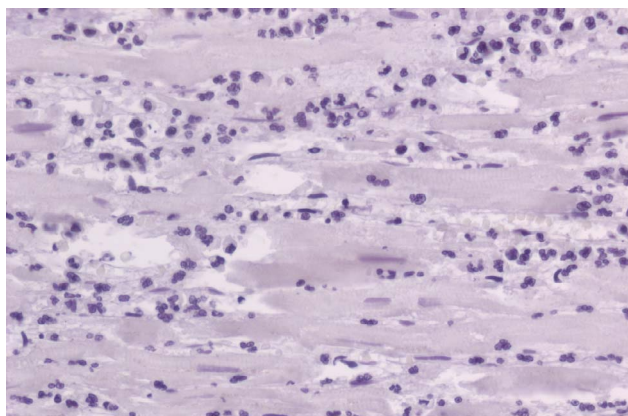


Рис. 1. Зона инфаркта. Инфильтрация миокарда нейтрофилами у пациента, умершего на 3-и сутки от развития инфаркта миокарда, стабиллин-1-позитивные макрофаги отсутствуют. Аутопсия, иммуногистохимическое исследование, х400

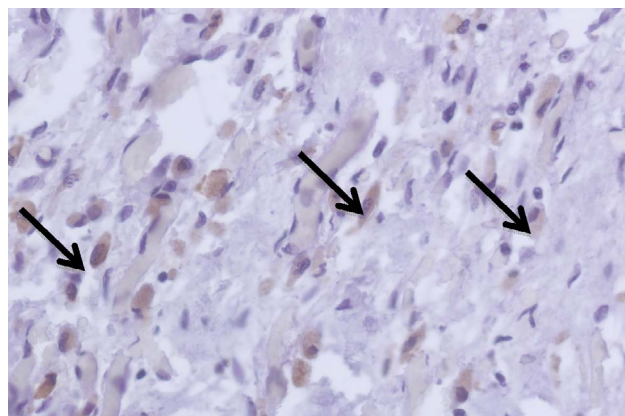


Рис. 2. Зона инфаркта. Инфильтрация миокарда стабиллин-1-позитивными макрофагами у пациента, умершего на 16-е сутки от развития инфаркта миокарда. Аутопсия, иммуногистохимическое исследование, х400

Результаты и обсуждение

Проведено иммуногистохимическое исследование парафиновых срезов миокарда от девяти пациентов с различной давностью инфаркта миокарда. На светоптическом уровне были исследованы стабиллин-1-позитивные макрофаги в зоне инфаркта, перинфарктной зоне и отдаленных от инфаркта участках миокарда.

Стабиллин-1-позитивные макрофаги не определялись в участках некроза (рис. 1). Данная субпопуляция макрофагов появлялась в зоне инфаркта на стадии развития грануляционной ткани (рис. 2). В перинфарктной зоне стабиллин-1-позитивные клетки выявлялись в виде одиночных клеток при давности инфаркта от 48 до 72 ч и более. В участках, отдаленных от зоны инфаркта, в срезе встречались единичные стабиллин-1-позитивные макрофаги при площади среза 1 см² и более.

Настоящий материал является первым этапом работы, выполняемой на базе отделения неотложной кардиологии, посвященной изучению функциональной пластичности моноцитов/макрофагов в процессах восстановительной регенерации и постинфарктного ремоделирования сердца.

Выводы

В результате проведенной работы мы подтвердили наличие стабиллин-1-позитивных M2 макрофагов в миокарде пациентов с фатальным исходом инфаркта миокарда, что позволяет продолжить дальнейшие исследования по определению молекулярного профиля и функции этих клеток в процессах развития неблагоприятного ремоделирования сердца.

Благодарности

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №16-04-01268 и программы повышения конкурентоспособности Томского государственного университета. Работа ведется на базе Томского регионального центра коллективного пользования научным оборудованием при финан-

совой поддержке государства в лице Минобрнауки России в рамках Соглашения 14.594.21.0001 (RFMEFI59414X0001).

Литература

1. Min X., Burchfield J., Hill J. Pathological ventricular remodeling: therapies // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128(4). – P. 388–400.
2. Рябов В.В., Соколов А.А., Рябова Т.Р. Структурно-функциональная перестройка сердца в условиях реперфузионной терапии инфаркта миокарда. – Томск: STT, 2010. – 252 с.
3. Марков В.А., Рябов В.В., Вышлов Е.В. и соавт. Особенности ремоделирования сердца после инфаркта миокарда при фармакоинвазивных методах реперфузии и усиленной наружной контрпульсации. – Томск: STT, 2014. – 244 с.
4. Ishii H., Amano T., Matsubara T. et al. Pharmacological intervention for prevention of left ventricular remodeling and improving prognosis in myocardial infarction // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 2710–2718.
5. Федоров А.Ю., Усов В.Ю., Трубаева И.А. и соавт. Коронарная и сердечная недостаточность: Коллективная монография, посвященная 25-летию НИИ кардиологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН и 20-летию Филиала ГУ НИИ кардиологии ТНЦ СО РАМН Тюменский кардиологический центр. – Томск: STT, 2005. – 716 с.
6. Ismail M., Hamid T., Bansal S. et al. Remodeling of the mononuclear phagocyte network underlies chronic inflammation and disease progression in heart failure: critical importance of the cardiosplenic axis // *Circulation Research*. – 2014. – Vol. 114. – P. 266–282.
7. Murray P., Wynn T. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets // *Nature Reviews Immunology*. – 2011. – Vol. 11. – P. 723–737.
8. Clement D., Nance J. Philip, Hubbard J. et al. Stabilin-1 expression in tumor associated macrophages // *Brain Research*. – 2012. – Vol. 1481. – P. 71–78.
9. Kzhyskowska J., Gratchev A., Goerdt S. Stabilin-1, a homeostatic scavenger receptor with multiple functions // *J. Cell. Mol. Med*. – 2006. – Vol. 10. – P. 635–649.
10. Palani S., Elima K., Ekhlom E. et al. Monocyte Stabilin-1 suppresses the activation of Th1 lymphocytes // *J. Immunol*. – 2015. – Vol. 196. – P. 115–123.
11. Fujii K., Wang J., Nagai R. Cardioprotective function of cardiac macrophages // *Cardiovasc. Research*. – 2014. – Vol. 102. – P. 191–193.

12. Frantz S., Bauersachs J., Ertl G. Post-infarct remodeling: contribution of wound healing and inflammation // Cardiovasc. Research. – 2009. – Vol. 81. – P. 474–481.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Гомбожапова Александра Энхэевна, аспирант отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, младший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ.

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

E-mail: gombozhapova@gmail.com.

Роговская Юлия Викторовна, канд. мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением НИИ кардиологии, старший научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ.

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

E-mail: mynga@sibmail.com.

Ребенкова Мария Сергеевна, младший научный сотрудник клинко-диагностической лаборатории НИИ кардиологии.

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

E-mail: mariambf@mail.ru.

Шурупов Владимир Сергеевич, канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии.

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

E-mail: shurupov81@mail.ru.

Кзышкowska Юлия Георгиевна, докт. биол. наук, профессор Гейдельбергского университета, руководитель Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ.

Адрес: 68167, Mannheim, 1–3 Theodor-Kutzer Ufer.

E-mail: ulia.kzhyshkowskal@gmail.com.

Рябов Вячеслав Валерьевич, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения неотложной кардиологии НИИ кардиологии, ведущий научный сотрудник Лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины ТГУ, профессор кафедры кардиологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

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

УДК 616-092.18:616.12

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ САРКОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА КАРДИОМИОЦИТОВ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА, АССОЦИИРОВАННОЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А.Ф. Канев¹, Д.С. Кондратьева²

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

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: alexkanev92@gmail.com

SARCOPLASMIC RETICULUM REMODELING IN CARDIOMYOCYTES FROM PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE ASSOCIATED WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

A.F. Kanev¹, D.S. Kondratyeva²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Цель: изучение функции саркоплазматического ретикулума (СР) кардиомиоцитов пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Материал и методы. Работа выполнена на трабекулах ушка правого предсердия пациентов с ИБС и больных ИБС, ассоциированной с СД2. Функцию СР оценивали по изменению показателей инотропной функции изолированных мышц в изометрическом режиме при выполнении теста с периодами покоя. Уровень Са₂⁺-АТФ-азы (SERCA2a) определяли методом Вестерн-блоттинга. Результаты. Обнаружено, что инотропная реакция на периоды покоя может быть двух типов. I тип характеризовался тем, что после периодов покоя амплитуда сокращений либо оставалась на уровне базовых зна-

чений в случае пациентов с ИБС, либо превышала базовые значения в случае больных с сочетанной патологией. При II типе реакции инотропный ответ мышечных полосок значительно угнетался в обеих группах пациентов. Миокард с I типом реакции характеризовался более высоким уровнем экспрессии Ca_2^+ -АТФазы СР, при этом у пациентов с СД2 уровень SERCA2a был достоверно выше, чем в миокарде у пациентов без СД2. При II типе реакции, независимо от группы, экспрессия SERCA2a была значительно ниже, чем при I типе реакции. Заключение. Сочетанное развитие ИБС и СД2 с небольшим сроком заболевания характеризуется сохранением функций кальций-транспортирующих систем СР и более высоким уровнем SERCA2a в кардиомиоцитах, чем при изолированном развитии ИБС, что может иметь важное значение при определении лечения и прогноза.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, саркоплазматический ретикулум, Ca_2^+ -АТФаза саркоплазматического ретикулума.

Aim. The aim of the study was to investigate the function of sarcoplasmic reticulum (SR) in cardiomyocytes from patients with ischemic heart disease (IHD) associated with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Materials and Methods.** The study was performed with right atrial appendage trabeculae from patients with IHD associated with T2DM. SR function was evaluated through changes in the inotropic function of the isolated muscles in isometric contraction regimen during the post-rest test. Ca_2^+ -ATPase (SERCA2a) levels were evaluated by Western blotting. **Results.** Study showed the existence of two different types of inotropic reaction. The first type was characterized by a preservation of the post-rest twitch amplitude at basal levels in patients with IHD or by an increase in the amplitude in patients with IHD associated with T2DM. The second type was characterized by a significant decrease in the inotropic response in the both groups of patients. Concentration of SERCA2a was higher in the myocardium from patients with the first type of inotropic response, being the highest in patients with T2DM. The myocardium of patients with the second type of inotropic response had low concentration of SERCA2a, without a significant difference between patient groups. **Conclusions.** Compared with IHD alone, combined development of IHD and short-term T2DM is characterized by preservation of SR Ca_2^+ transporting function and by higher concentration of SERCA2a, which may be important for defining treatment strategy and prognosis.

Key words: ischemic heart disease, diabetes mellitus type 2, sarcoplasmic reticulum, Ca_2^+ -ATPase of sarcoplasmic reticulum.

Введение

Известно, что СД утяжеляет течение сердечно-сосудистой патологии. Так, для пациентов, имеющих СД2, характерна большая частота хронических и пароксизмальных фибрилляций предсердий (ФП), желудочковых экстрасистол (ЖЭ) высоких градаций и их сочетание [1, 2]. В то же время в литературе существуют данные о парадоксальных эффектах повышения резистентности к ишемии у животных с моделированным СД [3].

Принято считать, что неблагоприятное течение ИБС при СД обусловлено специфическими метаболическими расстройствами, усугубляющими дисбаланс внутриклеточных процессов, в результате чего происходит снижение сократительной способности кардиомиоцитов. Причиной снижения контрактильности при этом служит нарушение внутриклеточного транспорта ионов кальция, основным звеном которого является уменьшение Ca_2^+ -депонирующих свойств СР кардиомиоцитов [4, 5]. Это может быть связано с уменьшением активности и/или экспрессии Ca_2^+ -АТФазы СР. Данные изменения отражаются на процессах электромеханического сопряжения и, соответственно, влияют на хроноинотропные возможности миокарда.

И у пациентов, и в экспериментах на животных показано, что ремоделирование миокарда в условиях коронарной недостаточности и диабетического поражения сопровождается снижением содержания Ca_2^+ -АТФазы СР в миокарде [5, 6]. Однако совершенно недостаточно данных об изменении экспрессии этого белка и функциональном состоянии СР при сочетанном развитии сердечной недостаточности и СД.

Цель: изучение функционального состояния СР кардиомиоцитов пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2.

Задачи: сравнить функциональные возможности СР пациентов с ИБС и больных ИБС, ассоциированной с СД2; сравнить содержание SERCA2a в миокарде больных ИБС и пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2.

Материал и методы

В исследование включено 14 пациентов с диагнозом ИБС, хроническая сердечная недостаточность (II-III функциональный класс по NYHA), и 21 больной ИБС, ассоциированной с СД2. В этой группе диагностированная длительность заболевания СД составляла на момент исследования 1–3 года. Всем пациентам было показано коронарное шунтирование (КШ). Средний возраст больных в обеих группах составлял $50,6 \pm 2,4$ лет. Работа выполнена на изолированных трабекулах ушка правого предсердия. Функцию СР кардиомиоцитов оценивали по изменению показателей инотропной функции изолированных мышц в изометрическом режиме при выполнении теста с периодами покоя (4–60 с). Подготовленные мышцы помещали в перфузионные камеры. Перфузию осуществляли при $36,5^\circ\text{C}$ оксигенированным раствором Кребса–Хензеляйта. Стимуляция мышц проводилась с частотой 0,5 Гц. Для воздействия на Ca_2^+ -транспортирующие системы кардиомиоцитов использовали кратковременное изменение режима электрической стимуляции: электрическую стимуляцию прекращали на 4–60 с (периоды покоя) с последующим возобновлением. При анализе результатов сопоставляли параметры базового и первого после периода покоя циклов “сокращение–расслабление”. Оценивали динамику механической релаксации как зависимость амплитуды сокращения от длительности периодов покоя. Такой методический подход позволяет оценить способность СР кардиомиоцитов освобождалась и поглощать Ca_2^+ в ходе одиночного цикла “сокращение–расслабление”. Известно, что в зависимости от состояния СР во время периода покоя происходит накопление или потеря Ca_2^+ структурами СР. При возобновлении стимуляции, изменение пула Ca_2^+ в СР отражается на амплитуде первого сокращения после периода покоя [7, 8].

Уровень Ca_2^+ -АТФазы (SERCA2a) в биопсийном мате-

риале миокарда пациентов определяли методом Вестерн-блоттинга.

Полученные данные обрабатывали статистически ($M \pm SEM$) для разделения групп на подгруппы с “высоким содержанием белка” и “низким содержанием белка” использовали метод кластерного анализа данных. Достоверность различий между группами и подгруппами оценивали по непараметрическому критерию U Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Результаты электрофизиологического исследования показали, что пациенты независимо от этиологии заболевания разделились на две подгруппы в зависимости от инотропной реакции миокарда на периоды покоя. Кривые зависимости амплитуды сокращений от длительности периодов покоя, построенные для этих подгрупп, оказались разнонаправленными (рис. 1, 2). Первый тип инотропной реакции характеризовался тем, что амплитуда сокращений после периодов покоя либо превышала, либо оставалась на уровне базовых сокращений. При втором типе реакции амплитуда сокращений с увеличением длительности периодов покоя значительно снижалась относительно базовых сокращений.

У больных ИБС первый тип реакции миокарда характеризовался тем, что сила контрактильного ответа после периодов покоя была в среднем на уровне базовых значений. При этом увеличение длительности периода покоя не влияло на амплитуду сокращений (рис. 1).

В группе больных ИБС, отягощенной СД, первый тип инотропной реакции миокарда характеризовался выраженной потенциацией (превышение базовых сокращений) после периодов покоя (рис. 1). Кроме того, наблюдалась отчетливая зависимость увеличения амплитуды сокращения от длительности периода покоя. Так, после 4-секундного периода покоя потенциация составляла 17%, а после 60-секундного периода покоя – уже 62%.

Второй тип инотропной реакции миокарда, как уже отмечалось, характеризовался снижением амплитуды сокращений после периодов покоя относительно базовых значений (рис. 2). При этом подобная реакция наблюдалась в миокарде пациентов независимо от патологии. С увеличением длительности периодов покоя депрессия сократительного ответа постепенно нарастала в каждой группе (рис. 2). Второй тип инотропной реакции миокарда пациентов с ИБС, ассоциированной с СД, практически не отличался от реакции миокарда пациентов с ИБС, однако после длинного периода покоя 60 с амплитуда сокращений была выше на 14% амплитуды сокращений миокарда больных ИБС.

В ходе исследования содержания SERCA2a в миокарде пациентов оказалось, что в обеих рассматриваемых группах присутствовали больные, миокард которых содержал высокий уровень Ca_2^+ -АТФазы, и пациенты с низким содержанием этого кальций-транспортирующего белка. По этому признаку мы с помощью метода кластерного анализа разделили каждую из групп на подгруппу пациентов с “высоким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы и подгруппу с “низким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы (таблица).

В I группе было выявлено 8 пациентов с “высоким

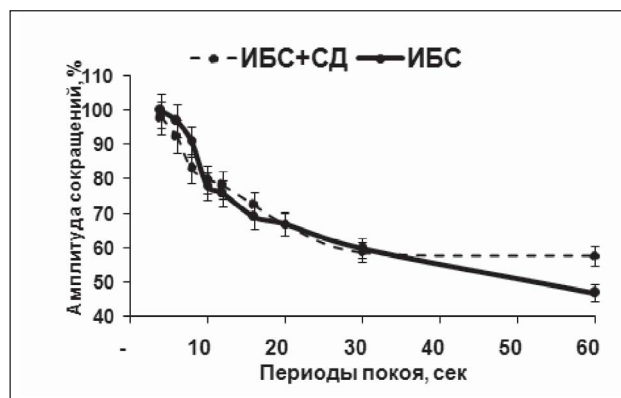


Рис. 1. Первый тип инотропной реакции (* – $p < 0,05$, достоверное различие между группами пациентов)

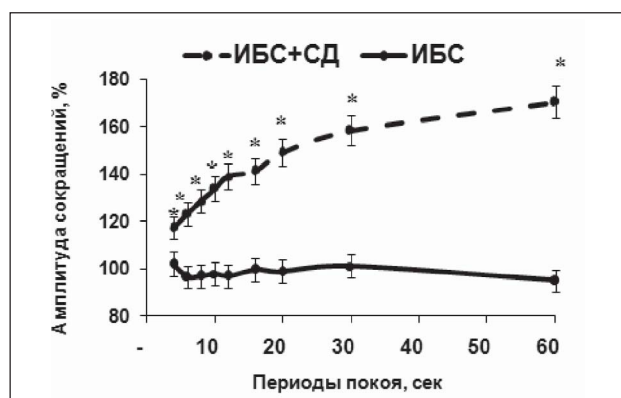


Рис. 2. Второй тип инотропной реакции (* – $p < 0,05$, достоверное различие между группами пациентов)

Таблица

Выраженность различий между I и II группами пациентов в зависимости от содержания Ca_2^+ -АТФ-азы ($M \pm SD$)

Подгруппы	Группы пациентов	
	I (ИБС)	II (ИБС + СД)
Высокое значение Ca_2^+ -АТФ-азы, ед./мг белка	15,32±4,4	20,87±7,38*
Низкое значение Ca_2^+ -АТФ-азы, ед./мг белка	4,53±2,49	7,05±3,19

Примечание: * – $p < 0,05$, достоверное различие между группами пациентов.

содержанием” Ca_2^+ -АТФазы в миокарде ($15,32 \pm 1,2$ ед./мг белка) в подгруппе и 6 пациентов с “низким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы ($4,53 \pm 1,01$ ед./мг белка). Для пациентов II группы, имеющих ИБС, ассоциированную с СД, подгруппа с “высоким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы ($20,87 \pm 2,22$ ед./мг белка) включала 11 пациентов, а в подгруппу с “низким содержанием” Ca_2^+ -АТФазы ($7,05 \pm 0,92$ ед./мг белка) вошло 12 пациентов (таблица). Вероятно, несмотря на однородность клинических показателей пациентов одной группы на клеточном уровне, у каждого конкретного пациента процесс ремоделирования может существенно раз-

личаться. Действительно, по нашим данным, и в I, и во II группах различия между подгруппами с высоким и низким содержанием SERCA2a были статистически значимы.

При сравнении обеих подгрупп пациентов «с высоким содержанием» SERCA2a мы обнаружили, что миокард пациентов I группы содержит на $26,6 \pm 0,53\%$ ($p < 0,05$) меньше исследуемого белка, чем во II группе. При сравнении подгрупп пациентов с «низким содержанием» SERCA2a мы не получили статистически значимой разницы, хотя наблюдалась отчетливая тенденция к более высокому значению уровня SERCA2a у пациентов II группы, имеющих сочетанную патологию.

При сопоставлении данных, полученных в ходе электрофизиологического исследования, с результатами иммуноблоттинга оказалось, что первый тип реакции наблюдается у пациентов с высоким уровнем SERCA2a, а второй – у больных с низким ее содержанием.

Результаты нашего исследования показали, что ремоделирование миокарда как при ИБС, так и при СД2 может характеризоваться разной инотропной реакцией на периоды покоя и, соответственно, разной функциональной активностью СР кардиомиоцитов. Так, у пациентов с ИБС, инотропная реакция миокарда которых после периодов покоя была на уровне регулярных сокращений, функциональная активность СР сохраняется. Вместе с тем ремоделирование миокарда при ИБС на фоне СД отличалось значительной потенциацией сократительного ответа миокарда, что свидетельствует о большей сохранности функциональной активности СР кардиомиоцитов, чем при изолированной ИБС. Депрессия сократительного ответа миокарда пациентов с ИБС на периоды покоя свидетельствует о снижении функциональной активности СР.

По данным литературы, потенциация первого после периода покоя сокращения реализуется в результате активности Ca_2^+ -АТФазы СР, осуществляющей обратный захват ионов кальция во время паузы в интактном миокарде [9]. В ходе нашего исследования было установлено, что сохранение функциональной активности СР сочетается с высоким содержанием Ca_2^+ -АТФазы СР. При этом у пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2, как функции СР, так и уровень фермента сохраняются в большей степени, чем у пациентов с изолированной ИБС.

Причины данного феномена остаются неизвестными. Тем не менее, в литературных источниках имеются данные о гликозилировании мембран кардиомиоцитов в условиях гипергликемии, которое приводит к увеличению ригидности мембран и препятствует избыточному притоку Ca_2^+ в миоплазму [10]. Другой фактор, обеспечивающий адаптивные реакции при сочетанном развитии постинфарктных и диабетических нарушений миокарда, может быть связан с особенностями внутриклеточного энергетического метаболизма. Видимо, повышение уровня глюкозы на начальных стадиях развития постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) стимулирует процессы гликолиза в кардиомиоцитах. Известно, что положительный эффект глюкозы на работу сердца при экспериментальной ишемии миокарда связан с повышением гликолитической продукции АТФ [11]. Вероятно, в результате сдвига энергетического метаболизма в сторону гликолитичес-

кой продукции АТФ сохраняется функциональная активность Ca_2^+ -транспортирующих насосов СР, поскольку АТФ, образующаяся в процессе гликолиза, является незаменимым источником энергии для Ca_2^+ -АТФазы ионного насоса СР.

Выводы

Ремоделирование на уровне кардиомиоцитов при сердечной недостаточности может происходить с сохранением или с нарушением функций кальций-транспортирующих систем СР. В миокарде пациентов с ИБС, ассоциированной с СД2 с небольшим сроком заболевания, функциональное состояние СР и уровень SERCA2a сохраняются лучше, чем у пациентов с ИБС без СД2.

Литература

1. Бокарев И.Н., Великов Б.К., Шубина О.И. Сахарный диабет. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 400 с.
2. Movahed M.R., Hashemzadeh M., Jamal M.M. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease // *Int. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 105(3). – P. 315–318.
3. Ooie T., Takahashi N., Nawata T. et al. Ischemia-induced translocation of protein kinase C-epsilon mediates cardioprotection in the streptozotocin-induced diabetic rat // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107(11). – P. 955–961.
4. Lehnart S.E., Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // *Heart Fail. Rev.* – 2009. – Vol. 14(4). – P. 213–224.
5. Sakata S., Lebeche D., Sakata N. et al. Targeted gene transfer increases contractility and decreases oxygen cost of contractility in normal rat hearts // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292(5). – P. H2356–2363.
6. Razeghi P., Young M.E., Cockrill T.C. et al. Downregulation of myocardial myocyte enhancer factor 2C and myocyte enhancer factor 2C-regulated gene expression in diabetic patients with nonischemic heart failure // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106(4). – P. 407–411.
7. Pieske B., Sütterlin M., Schmidt-Schweda S. et al. Diminished post-rest potentiation of contractile force in human dilated cardiomyopathy. Functional evidence for alterations in intracellular Ca_2^+ handling // *J. Clin. Invest.* – 1996, Aug 1. – Vol. 98(3). – P. 764–776.
8. Wu S.N., Shen A.Y., Hwang T.L. Analysis of mechanical restitution and post-rest potentiation in isolated rat atrium // *Chinese J. Physiol.* – 1996. – Vol. 39. – P. 23–29.
9. Pieske B., Maier L.S., Schmidt-Schweda S. Sarcoplasmic reticulum Ca_2^+ load in human heart failure // *Basic Res. Cardiol.* – 2002. – Vol. 97. – Suppl. 1. – P. I63–I71.
10. Waculikova I., Ziegelhoffer A., Orszaghova Z., Carsky J. Fluidising effect of resorcylic acid on sarcolemmal membranes in streptozotocin diabetic rats: blunted adaptation of diabetic myocardium to Ca_2^+ overload // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 53(4). – P. 727–739.
11. Vanoverschelde J.L., Janier M.F., Bakke J.E. et al. Rate of glycolysis during ischemia determines extent of ischemic injury and functional recovery after reperfusion // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol. 267(5), Pt. 2. – P. H1785–H1794.

Поступила 15.02.2016

Сведения об авторах

Канев Александр Фёдорович, студент 6-го курса лечебного факультета ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

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

E-mail: alexkanev92@gmail.com.

Кондратьева Дина Степановна, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики НИИ кардиологии. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а. E-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

УДК 612.172.1

СПОСОБНОСТЬ АГОНИСТА К-ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ U-50,488 ИМИТИРОВАТЬ ФЕНОМЕН ИШЕМИЧЕСКОГО ПОСТКОНДИЦИОНИРОВАНИЯ СЕРДЦА

А.В. Мухомедзянов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: sasha_m91@mail.ru

THE ABILITY OF AGONIST K-OPIOID RECEPTOR U-50,488 TO SIMULATE THE PHENOMENON OF ISCHEMIC POSTCONDITIONING

A.V. Mukhomedzyanov

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

Была исследована способность агониста к1-опиоидных рецепторов (ОР) U-50,488 в дозах 0,1 и 1 мг/кг имитировать ишемическое посткондиционирование сердца. Продолжительность ишемии составляла 10 или 45 мин, а реперфузии – 10 мин или 2 ч. Показано, что введение U-50,488 в дозе 1 мг/кг как до ишемии, так и за 5 мин до реперфузии оказывало выраженный антиаритмический эффект. Препарат U-50,488 при инъекции за 5 мин до реперфузии способствовал уменьшению соотношения "зона инфаркта/область риска" в 2 раза. Антиаритмический эффект агониста к-ОР зависел от активации к-ОР.

Ключевые слова: сердце, реперфузия, к-опиоидные рецепторы, посткондиционирование.

The study examined the ability of k1-opioid receptors (OR) agonist, U-50,488, in doses of 0.1 and 1 mg/kg to simulate ischemic postconditioning of the heart. Duration of ischemia was 10 or 45 min and duration of reperfusion was 10 min or 2 h. Data demonstrated that the introduction of U-50,488 in a dose of 1 mg/kg both before ischemia and 5 min before reperfusion had a pronounced antiarrhythmic effect. Injection of U-50,488 5 min before reperfusion facilitated a decrease in the ratio of infarct area/area at risk by 2 times. Antiarrhythmic effect of k-OR agonists depended on the activation of k-OR.

Key words: heart; reperfusion, k-opioid receptors, postconditioning.

Введение

Госпитальная летальность у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) довольно высока, в Европе она составляет 7,3%, а в России – 13,8% [1], что предопределяет актуальность поиска новых способов защиты сердца от ишемии и реперфузии. До 1986 г. было неизвестно, можно ли радикально повлиять на толерантность сердца к ишемическим и реперфузионным воздействиям. Ситуация изменилась после открытия феномена ишемического преко́ндиционирования (ischemic preconditioning) [4], суть которого заключается в том, что после одного или нескольких сеансов кратковременной ишемии-реперфузии миокард становится устойчивым к действию длительной ишемии с последующей реперфузией. Семнадцать лет спустя был открыт еще один феномен, на-

званный "ишемическим посткондиционированием" (ischemic postconditioning), который заключается в том, что несколько кратковременных сеансов повторной (после снятия лигатуры с коронарной артерии) ишемии и последующей реперфузии способны эффективно уменьшить размер формирующегося затем инфаркта миокарда (ИМ) [9]. Согласно данным литературы, перспективным для защиты миокарда от патогенного действия ишемии-реперфузии является использование фармакологической имитации феномена ишемического преко́ндиционирования и посткондиционирования (ИП) с помощью агонистов ОР [7].

Цель работы: выяснить, способен ли агонист к-опиоидных рецепторов U-50,488 имитировать феномен ишемического посткондиционирования.

Материал и методы

Исследования были проведены на 118 крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г. Перед моделированием коронароокклюзии крысы были наркотизированы б-хлоралозой (50 мг/кг, внутривенно, Sigma) и подключены к аппарату искусственной вентиляции легких “SAR-830 Series” (CWE Inc. США). Коронароокклюзию и реперфузию воспроизводили по методу группы проф. J.E.J. Schultz [8]. Лигатуру на левую нисходящую коронарную артерию накладывали на границе предсердия и желудочка под контролем электрокардиограммы (ЭКГ), для записи которой использовали аппарат для электрофизиологических исследований MP35 (Biopac System Inc., Goleta, США). После 45-минутной ишемии лигатуру ослабляли до появления эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 2 ч. Выявление зоны инфаркта и зоны риска проводили по методу J. Neeska и соавт. [5]. Для этого после окончания реперфузии сердца извлекали из грудной клетки и промывали с помощью шприца через канюлированную аорту физиологическим раствором, содержащим 125 МЕ/мл гепарина. Для определения области риска лигатуру вновь затягивали, и миокард окрашивали струйно через аорту 5%-м перманганатом калия, затем промывали сердце физиологическим раствором. С помощью слайсера HSRA001-1 (Zivic Instruments, Pittsburgh, США) делали срезы сердца толщиной в 1 мм перпендикулярно к продольной оси. Областью риска принято называть миокард, подвергавшийся воздействию ишемии-реперфузии. Он остается неокрашенным после промывания перманганатом калия. Зону некроза идентифицировали после помещения срезов миокарда в 1%-й раствор 2,3,5-трифенил тетразолия хлорида на 30 мин при 37 °С. Инфарцированный миокард не окрашивался тетразолия хлоридом, поскольку не содержал дегидрогеназы. После окончания

окраски срезы помещали в 10%-й раствор формальдегида на 1 сутки. Размер области риска и зоны инфаркта определяли планиметрическим методом, используя сканер HP Scanjet G4050 (HP Company, США) и программное обеспечение INSTBSL-W компании Biopac System Inc., (Goleta, США). Размер зоны инфаркта выражали в процентах от размера зоны гипоперфузии (области риска) как соотношение “зона инфаркта/область риска” (ЗИ/ОР).

После 45-минутной коронароокклюзии реперфузионные аритмии практически не возникают [4], поэтому для их моделирования мы в отдельной серии экспериментов использовали 10-минутную коронароокклюзию и последующую 10-минутную реперфузию [9].

Агонист $\kappa 1$ -опиоидных рецепторов U-50,488 вводили внутривенно в дозах 0,1 и 1 мг/кг за 15 мин до ишемии и в дозе 1 мг/кг за 2 и 5 мин до реперфузии. Неселективный антагонист периферических ОР налоксона метиодид вводили за 25 мин до коронароокклюзии в дозе 5 мг/кг.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0. Рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартную ошибку среднего (SEM, standard error of mean). Гипотезу о равенстве средних значений двух выборок проверяли с помощью критерия Вилкоксона–Манна–Уитни для определения достоверности влияния U-50,488 на соотношение ЗИ/ОР. Для статистического анализа нарушений сердечного ритма использовали критерий χ^2 .

Результаты

Моделирование острой 10-минутной ишемии в контрольной группе животных вызывало следующие нарушения сердечного ритма: у 95% крыс возникали множественные желудочковые экстрасистолы, переходящие в желудочковые тахикардии и фибрилляцию желудочков с пос-

Таблица 1

Антиаритмический эффект U-50,488 при введении за 15 мин до ишемии, n (%)

Группы	Ишемия (10 мин)				Реперфузия (10 мин)			
	БЖА	МЖЭ	ЖТ	ЖФ	БЖА	МЖЭ	ЖТ	ЖФ
Контроль, n=20	1 (5)	19 (95)	18 (90)	2 (10)	1 (5)	19 (95)	17 (85)	2 (10)
(-) - U-50,488 за 15 мин до ишемии (0,1 мг/кг), n=15	2 (13)	13 (87)	8 (57)	1 (7)	2 (13)	13 (87)	11 (73)	3 (20)
U-50,488 за 15 мин до ишемии (1 мг/кг), n=19	**9 (47)	**10 (59)	*7 (37)	0 (0)	**8 (42)	**10 (53)	8 (42)	**0 (0)
Налоксона метиодид+(-) - U-50,488, n=14	2 (14)	12 (86)	8 (57)	0 (0)	3 (21)	7 (50)	9 (64)	0 (0)

Примечание: n – количество животных в группе. В скобках указан процент животных в группе. БЖА – без желудочковых аритмий, МЖЭ – множественные желудочковые аритмии, ЖТ – желудочковая тахикардия, ЖФ – желудочковая фибрилляция. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,025$ – достоверность по отношению к группе контроля.

Таблица 2

Антиаритмический эффект U-50,488 при введении за 2 и 5 мин до реперфузии

Группы	Ишемия (10 мин)				Реперфузия (10 мин)			
	БЖА	МЖЭ	ЖТ	ЖФ	БЖА	МЖЭ	ЖТ	ЖФ
Контроль, n=20	1 (5)	19 (95)	18 (90)	2 (10)	1 (5)	19 (95)	17 (85)	2 (10)
U-50,488 (1 мг/кг) за 2 мин до реперфузии, n=15	2 (13)	13 (87)	13 (87)	3 (20)	1 (7)	14 (93)	10 (66)	3 (20)
U-50,488 (1 мг/кг) за 5 мин до реперфузии, n=15	2 (13)	13 (87)	11 (73)	2 (13)	5 (33)*	10 (67)	9 (60)	2 (13)

Примечание: обозначения те же, что в таблице 1.

ледующим восстановлением синусного ритма соответственно в 90 и 10% случаев (табл. 1). У 5% особей контрольной группы желудочковых нарушений сердечного ритма не развивалось.

В течение 10-минутного периода после восстановления кровотока у 95% животных также были зарегистрированы множественные желудочковые экстрасистолы, которые переходили в желудочковые тахикардии и фибрилляцию желудочков в 85 и 10% случаев соответственно (табл. 1). У 5% животных контрольной группы желудочковые аритмии не развивались. Как показано в таблице 1, предварительное введение селективного агониста к1-ОР U-50,488 в дозе 0,1 мг/кг за 15 мин до ишемии не оказывало антиаритмического действия. В то же время инъекция U-50,488 за 15 мин до ишемии в более высокой дозе (1 мг/кг) способствовала достоверному снижению частоты возникновения желудочковых экстрасистол и желудочковой тахикардии во время острой ишемии. После применения U-50,488 (1 мг/кг) крысы в 47% случаев приобретали устойчивость и к аритмогенному действию в условиях восстановления коронарного кровотока. Так, частота появления реперфузионных желудочковых экстрасистол в этой серии уменьшалась в 1,8 раза, а желудочковая фибрилляция вообще не возникала. Предварительное введение блокатора периферических ОР налоксона метиоидида полностью устраняло антиаритмический эффект U-50,488 (табл. 1). Следовательно, повышение электрической стабильности сердца после инъекции U-50,488 является результатом активации периферических ОР.

Как показано в таблице 2, внутривенное введение U-50,488 в дозе 1 мг/кг за 5 мин до снятия лигатуры с коронарной артерии также оказывало антиаритмическое действие. Количество животных без желудочковых аритмий возросло с 5% в контроле до 33% в серии с введением опиоида. Вместе с тем этот эффект был слабее, чем при введении агониста к-ОР за 15 мин до коронароокклюзии. Так, нам не удалось обнаружить достоверного снижения частоты возникновения желудочковых экстрасистол и желудочковой тахикардии. Предварительное введение U-50,488 в дозе 1 мг/кг за 2 мин до реперфузии не оказало влияния на частоту и характер реперфузионных аритмий.

Полученные результаты согласуются с данными J.N. Peart и соавт. [6], которые показали, что введение агониста к-ОР U-50,488 в дозе 0,1 мг/кг за 10 мин до реперфузии оказывает антиаритмический эффект. В нашем случае эффекта удалось добиться в дозе 1 мг/кг. Кроме того, мы смогли показать, что U-50,488 имитирует антиаритмический эффект посткондиционирования.

Из рисунка 1 видно, что у животных контрольной группы после окончания реперфузии индекс ЗИ/ОР составлял 43%. Внутривенное введение U-50,488 в дозе 1 мг/кг за 5 мин до реперфузии способствовало уменьшению соотношения ЗИ/ОР с 43 до 25% (рис. 1). Эти данные согласуются с результатами, полученными J.N. Peart и соавт. [7] о способности U-50,488 имитировать феномен посткондиционирования сердца. Предварительное введение U-50,488 в дозе 1 мг/кг за 2 мин до реперфузии не повлияло на соотношение ЗИ/ОР.

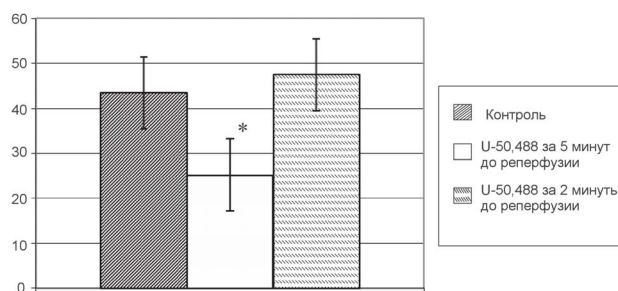


Рис. 1. Кардиопротекторный эффект U-50,488 при введении за 5 мин до реперфузии. Примечание: U-50,488 1 мг/кг за 5 мин до реперфузии, U-50,488 1 мг/кг за 2 мин до реперфузии. * – $p < 0,05$ – достоверность относительно контроля

Как известно, даже при длительной и глубокой ишемии кровотока в зоне инфаркта никогда не падает до нулевых значений [2], то есть во время коронароокклюзии остаточный кровоток в зоне ишемии сохраняется, и лекарственные препараты могут поступать в ишемизированный миокард. Этим можно объяснить тот факт, что введение агонистов к-опиоидных рецепторов за 5 мин до реперфузии оказало защитный эффект. Видимо, препарат, введенный за 2 мин до реперфузии, не успевает накопиться в зоне риска в достаточном количестве, чтобы активировать нужное количество ОР в ткани миокарда. Однако при введении за 5 мин до начала реперфузии нужное количество опиоида накапливается в зоне ишемии, что обеспечивает стимуляцию ОР и повышение толерантности сердца к патогенному действию ишемии.

Заключение

Таким образом, результаты наших исследований свидетельствуют о том, что агонист к-опиоидных рецепторов U-50,488 способен не только оказывать антиаритмический эффект при профилактическом применении, но также может имитировать феномен ишемического посткондиционирования, то есть оказывать инфаркт-лимитирующий и антиаритмический эффекты после того, как ишемическое повреждение сердца уже произошло. Защитные эффекты U-50,488 связаны с активацией периферических ОР.

Литература

1. Марков В.А., Рябов В.В., Максимов И.В. и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 2, вып.1. – С. 8–14.
2. Bolli R., Triana J.F., Jeroudi M.O. // Circ. Res. – 1990. – Vol. 67, No. 2. – P. 332–343.
3. Maslov L.N., Lishmanov Yu.B., Oeltgen P.R. et al. // Life Sci. – 2009. – Vol. 84, No. 19–20. – P. 657–663.
4. Murry C.E., Jennings R.B., Reimer K.A. // Circulation. – 1986. – Vol. 74, No. 5. – P. 1124–1136.
5. Neckar J., Szarszoi O., Herget J. et al. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia // Physiol. Res. – 2003. – Vol. 52, No. 2. – P. 171–175.
6. Peart J.N., Gross E.R., Gross G.J. // J. Cardiovasc. Pharm. – 2004. – Vol. 43(3). – P. 410–415.

7. Peart J.N., Gross E.R., Reichelt M.E. et al. // Basic Res. Cardiol. – 2008. – Vol. 103, No. 5. – P. 454–463.
8. Schultz J.E.J., Hsu A.K., Gross G.J.J. // Mol. Cell. Cardiol. – 1997. – Vol. 29, No. 8. – P. 2187–2195.
9. Zhao Z.Q., Corvera J.S., Halkos M.E. et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2003. – Vol. 285, No. 2. – P. H579–H588.

Поступила 16.02.2016

Сведения об авторе

Мухомедзянов Александр Валерьевич, лаборант лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии.

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

E-mail: sasha_m91@mail.ru.

УДК 612.176.2

ИССЛЕДОВАНИЕ УСТОЙЧИВОСТИ МИТОХОНДРИЙ МИОКАРДА К ИШЕМИЧЕСКОМУ-РЕПЕРФУЗИОННОМУ ПОВРЕЖДЕНИЮ СЕРДЦА У КРЫС, АДАПТИРОВАННЫХ К ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

Е.С. Прокудина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: goddess27@mail.ru

RESISTANCE OF MYOCARDIAL MITOCHONDRIA IN ISCHEMIA-REPERFUSION INJURY OF THE HEART IN RATS ADAPTED TO CHRONIC HYPOXIA

E.S. Prokudina

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

Исследованы параметры дыхания, величина трансмембранного потенциала и Ca_2^{+} -связывающая способность митохондрий, выделенных из миокарда перфузируемых по методу Лангендорфа сердец крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии. Моделирование ишемии и реперфузии как у интактных, так и у адаптированных животных приводило к снижению Ca_2^{+} -связывающей способности митохондрий, что указывает на увеличение чувствительности МРТ-пор (mitochondrial permeability transition pore) к ионам кальция. В то же время зафиксировано: снижение трансмембранного потенциала, уменьшение коэффициента АДФ/О (соотношение количественных величин добавленного АДФ и поглощенного в течение состояния 3 кислорода) и замедление дыхания митохондрий в состоянии 3. Вместе с тем наблюдалось, что адаптация животных к хронической гипоксии способствует повышению устойчивости митохондрий миокарда к негативному влиянию ишемии и реперфузии.

Ключевые слова: сердце, ишемия, митохондрии, адаптация к гипоксии.

The parameters of respiration, the value of the transmembrane potential, and Ca_2^{+} -binding capacity of the mitochondria isolated from the Langendorff-perfused hearts of rats adapted to chronic continuous normobaric hypoxia were analyzed. Modeling of ischemia and reperfusion in intact and adapted animals resulted in reduced Ca_2^{+} -binding capacity of mitochondria, indicating an increase in the sensitivity of mitochondrial permeability transition pore (MPT-pore) to calcium ions. At the same time, reduction in transmembrane potential, reduction in ADP/O ratio (the ratio of added ADP to oxygen consumption in State 3), and inhibition of mitochondrial state 3 respiration were observed. Along with that, the study demonstrated that the adaptation of animals to chronic hypoxia promotes the resistance of myocardial mitochondria to the negative effects of ischemia and reperfusion.

Key words: heart, ischemia, mitochondria, adaptation to hypoxia.

Введение

Внутригоспитальная летальность от острого инфаркта миокарда (ОИМ) в НИИ кардиологии составляет 13,8% [3], а в европейских странах достигает 7% [10]. Такой высокий показатель летальности во многом объясняется отсутствием патогенетически обоснованных методов повышения толерантности сердца к действию ишемии-реперфузии. Определенные перспективы в этом направлении может иметь адаптация организма к гипоксии,

стрессу, холоду и другим экстремальным воздействиям [13]. Однако механизмы формирования повышенной устойчивости сердца при адаптации к хронической гипоксии остаются недостаточно изученными. Согласно общепринятому мнению, ключевым звеном гипоксической адаптации является перестройка энергетического метаболизма [2]. Вместе с тем взаимосвязь функционального состояния митохондрий с механизмами инициации клеточной гибели или, напротив, повышения резистентности кардиомиоцитов к гипоксии-реоксигенации остается

неясной. Известно, что индукция апоптоза и некроза кардиомиоцитов во многом определяется состоянием митохондриальных пор переменной проницаемости (MPT-пор, mitochondrial permeability transition pore).

Цель: оценить влияние адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии на функциональное состояние митохондрий при моделировании глобальной ишемии и реперфузии миокарда.

Задачи:

- 1) изучить влияние адаптации хронической непрерывной нормобарической гипоксии на показатели дыхания миокардиальных митохондрий после ишемии-реперфузии изолированного сердца у крыс;
- 2) оценить трансмембранный потенциал митохондрий, изолированных из миокарда крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии;
- 3) исследовать устойчивость MPT-пор митохондрий к ионам кальция после ишемии-реперфузии изолированного сердца у крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии.

Материал и методы

Эксперименты выполнены на крысах-самцах Вистар массой 250–300 г. В контрольной группе изолированные сердца животных подвергали нормотермической перфузии на протяжении 95 мин без моделирования ишемии. Сердца крыс 2-й группы подвергали воздействию глобальной ишемии (45 мин)-реперфузии (30 мин). Животных 3-й группы перед изоляцией сердца и моделированием ишемии-реперфузии адаптировали к хронической непрерывной нормобарической гипоксии при 12% O₂, 0,03% CO₂ и нормальном атмосферном давлении на протяжении 21 суток [11]. Давление O₂ и CO₂ внутри гипоксической камеры постоянно поддерживали системой “Био-нова-204G4R1” (НТО “Био-нова”). У крыс, наркотизированных диэтиловым эфиром, извлекали сердца и помещали в охлажденный до 4 °C раствор Кребса–Хензеляйта. Аорту канюлировали и осуществляли ретроградную перфузию по методу Лангендорфа буфером Кребса–Хензеляйта. Ишемию моделировали с помощью полного прекращения подачи буферного раствора на 45 мин с последующей 30-минутной реперфузией.

Митохондрии выделяли из миокарда желудочков методом дифференциального центрифугирования [4, 6]. Для этого желудочки сердца измельчали ножницами при 2 °C, а затем гомогенизировали (стекло-стекло) в растворе, содержащем (в mM): 70 сахара, 210 маннитол, 1 EGTA, 10 Hepes, 5 мг/мл БСА, pH 7,4. Гомогенат центрифугировали 10 мин при 900 g в рефрижераторной центрифуге “Eppendorf 5810 R” (“Eppendorf AG”). Супернатант отбавляли, а митохондрии, содержащиеся в нем, осаждали центрифугированием при 9000 g в течение 10 мин. Осадок, содержащий митохондрии, промывали буфером (70 mM сахара, 210 mM маннитол, 0,1 mM EGTA, 10 mM Hepes, pH 7,4) и осаждали повторным 10-минутным центрифугированием при 9000 g. Содержание белка в суспензии митохондрий определяли по методу Брэдфорд [5].

Измерение трансмембранного потенциала митохондрий (Дш) проводили с использованием катионного флюо-

оресцентного зонда – этилового эфира тетраметилродамина (TMRE, tetramethylrhodamine ethyl ester) – на спектрофлюориметре “Shimadzu RF-5301-PC” при длинах волн возбуждения/излучения 550 и 575 нм [12] в буфере, содержащем 200 mM сахара, 10 mM трис-HCl, 1 mM KH₂PO₄, 10 мкМ EGTA, 0,3 mM пирувата, 0,3 mM малата, pH 7,4 при 25 °C. Конечная концентрация TMRE составляла 150 нмоль/л, содержание митохондрий – 1 мг/мл [14]. “Сброс” Дш осуществляли добавлением разобщителя FCCP – Carbonyl cyanide 4-(trifluoromethoxy)phenylhydrazone – в конечной концентрации 0,1 мкМ. За величину трансмембранного потенциала принимали падение флюоресценции при добавлении FCCP.

Состояние MPT-поры оценивали по Ca₂⁺-связывающей способности митохондрий, которую определяли с помощью флюоресцентного Ca₂⁺-чувствительного зонда Calcium Green-5N (“Invitrogen, Molecular Probes Inc.”) при длинах волн возбуждения/излучения 506 и 532 нм [4, 8, 14] на спектрофлюориметре “Shimadzu RF-5301-PC”. Среда инкубации содержала (в mM): 200 сахара, 10 трис-HCl, 1 mM KH₂PO₄, 0,01 M EGTA, 0,3 пирувата, 0,3 малата, pH 7,4 (25 °C, объем 3 мл), при концентрации Calcium Green-5N 100 нМ и митохондрий 1 мг/мл. К суспензии митохондрий дробно добавляли по 100 нМ CaCl₂. Ca₂⁺-связывающую способность митохондрий вычисляли по максимальному количеству аккумулированного митохондриями Ca₂⁺ в пересчете на 1 мг митохондриального белка [8].

Оценку параметров дыхания митохондрий проводили по уровню поглощения ими кислорода. Среда инкубации митохондрий имела следующий состав: 180 mM сахара, 70 mM маннитол, 5 mM KH₂PO₄, 5 mM MgCl₂, 10 mM Hepes, pH 7,37 [14]. Скорость поглощения кислорода измеряли в присутствии НАДН-зависимых субстратов – 3 mM малата и 3 mM пирувата (состояние 2, V₂) – и после добавления 200 нМ АДФ (состояние 3, V₃), а также в момент завершения синтеза АДФ (состояние 4, V₄). Эффективность дыхания вычисляли по соотношению количественных величин добавленного АДФ и поглощенного в течение состояния 3 кислорода (коэффициент АДФ/О).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 6.0. Рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (SEM). Достоверность различий между группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В группе неадаптированных крыс, сердце которых было подвергнуто 45-минутной ишемии и 30-минутной реперфузии, наблюдалось статистически достоверное снижение абсолютной скорости НАДН-зависимого дыхания в состоянии 3 (V₃) по сравнению с показателем у интактных животных (таблица). Наряду с этим в указанной группе было зарегистрировано достоверное снижение коэффициента АДФ/О, что говорит о разобщении процессов окисления и фосфорилирования. При этом величина трансмембранного потенциала (Дш) митохондрий, выделенных после окончания ишемии-реперфузии, оказалась на 20% ниже, чем в сердцах интактных крыс

Таблица

Параметры дыхания, трансмембранный потенциал (Д ш) и Ca_2^+ -связывающая способность (КСС) митохондрий при ишемии-реперфузии и адаптации к хронической непрерывной нормобарической гипоксии ($M \pm \text{SEM}$)

Параметры дыхания	Контроль (n=16)	Ишемия-реперфузия (n=11)	Адаптация к гипоксии + ишемия-реперфузия (n=10)
V2, нМ [O ₂]/мг белка/мин (НАДН-зависимое дыхание)	32,34±2,18	28,59±5,76	25,77±4,84
V3, нМ [O ₂]/мг белка/мин (НАДН-зависимое дыхание)	121,98±12,98	93,96±13,19*	121,67±27,88 ⁺
V4, нМ [O ₂]/мг белка/мин (НАДН-зависимое дыхание)	41,06±2,86	36,18±7,89	50,66±14,77
АДФ/О, нМ АДФ/нМ атом[O] (НАДН-зависимое дыхание)	2,4±0,52	1,76±0,21*	2,10±0,19 ⁺
Д ш, U/мг белка	14,22±1,2	11,25±1,8*	13,85±1,1 ⁺
КСС, нМ [Ca ²⁺]/мг белка	283,5±21	227,0±16*	250,0±17 ⁺

Примечание: p<0,05 по отношению * – к контролю; ⁺ – к ишемии-реперфузии.

(таблица).

Нарушение продукции АТФ при ишемии и реперфузии является общеизвестным фактом. Так, после 40-минутной коронароокклюзии уровень АТФ снижается до 35% от нормы и остается на 22% ниже нормы после 40-минутной реперфузии [1]. Уменьшение количества АТФ является следствием замедления скорости его синтеза. Так, после тотальной 30-минутной ишемии и последующей реперфузии (15 мин) изолированного перфузируемого сердца крысы дыхание митохондрий в состоянии 3, косвенно характеризующее скорость синтеза АТФ, падает на 31% [7]. Объяснить снижение скорости дыхания и продукции АТФ, наблюдаемое после окончания реперфузии, нехваткой кислорода или субстратов нельзя. Вполне очевидно, что в данном случае происходит нарушение синтеза АТФ в митохондриях.

Причиной замедления синтеза АТФ в условиях реперфузии может быть потеря цитохрома С. Цитохром С является одним из звеньев дыхательной цепи, поэтому его утечка из митохондрий в цитоплазму может привести к снижению скорости транспорта электронов и уменьшению скорости дыхания митохондрий. Так, обнаружено 3-кратное уменьшение количества цитохрома С в митохондриях, выделенных из реперфузируемого сердца [7]. Главным каналом выхода цитохрома С из митохондрий является открывающаяся в условиях патологии МРТ-пора [9]. МРТ-поры митохондрий миокарда кролика, подвергнутого коронароокклюзии-реперфузии *in vivo*, оказываются более чувствительными к нагрузке ионами Ca_2^+ [4]. Это может быть причиной их преждевременного открытия, утечки цитохрома С и, соответственно, снижения скорости дыхания митохондрий.

В наших экспериментах открытие МРТ-пор митохондрий миокарда, подвергнутого ишемии-реперфузии, происходило под влиянием меньшего количества Ca_2^+ , чем в группе интактных крыс (таблица). Иными словами, Ca_2^+ -связывающая способность митохондрий кардиомиоцитов после ишемии-реперфузии оказалась на 16% (p<0,05) ниже таковой в митохондриях интактных сердец.

Таким образом, ишемия-реперфузия сердца приводит к дисфункции митохондрий, которая характеризуется уменьшением коэффициента АДФ/О, снижением скорости дыхания в состоянии 3, падением Дш и снижением устойчивости МРТ-поры к нагрузке ионами Ca_2^+ .

В ходе дальнейшего исследования мы обнаружили, что изменение дыхания митохондрий, индуцированное ише-

мией-реперфузией, практически не выявляется в миокарде крыс, предварительно адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии (таблица). После ишемии-реперфузии скорость дыхания в состоянии 3 (V3) у таких животных оказалась достоверно выше, чем у неадаптированных особей (таблица). Значение коэффициента АДФ/О у таких особей было выше, чем в сердцах неадаптированных крыс, подвергнутых воздействию ишемии-реперфузии на миокард (таблица). Кроме того, у адаптированных крыс после воздействия ишемии-реперфузии на сердце не претерпевала изменений и величина Дш (таблица).

Сохранение величины трансмембранного потенциала является следствием функциональной и структурной сохранности внутренней мембраны митохондрий адаптированных крыс, важнейшим условием которой является отсутствие неспецифической проницаемости митохондриальных мембран, т.е. поддержание МРТ-пор в закрытом состоянии [9]. Как показали наши исследования (таблица), величина Ca_2^+ -связывающей способности митохондрий крыс, подвергнутых предварительной адаптации, не снижалась при моделировании ишемии-реперфузии и оставалась достоверно неотличимой от этого показателя в группе контроля. Сохранение высокой Ca_2^+ -связывающей способности митохондрий после реперфузии сердец адаптированных животных как раз и свидетельствует об устойчивости МРТ-поры к открытию. Наши данные согласуются с результатами китайских физиологов [15], которые в экспериментах на крысах, адаптированных к периодической гипобарической гипоксии, также обнаружили, что адаптация приводит к увеличению устойчивости кардиальных митохондрий к нагрузке ионами Ca_2^+ .

Проведенные исследования показали, что воздействие ишемии и реперфузии на сердце приводит к снижению Ca_2^+ -связывающей способности митохондрий. Этот факт указывает на увеличение чувствительности МРТ-пор к ионам Ca_2^+ . Одновременно было зафиксировано снижение скорости дыхания митохондрий в состоянии 3 на НАДН-зависимых субстратах, а также разобщение окислительного фосфорилирования и уменьшение величины Дш. Адаптация животных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии в определенной мере способствует сохранению функционального состояния митохондрий после воздействия ишемии-реперфузии на

изолированное перфузируемое сердце. Мы предполагаем, что повышение устойчивости митохондрий к воздействию гипоксии и реоксигенации на миокард может иметь прямое отношение к механизмам кардиопротективного действия адаптации.

Выводы

1. Адаптация крыс к хронической непрерывной нормобарической гипоксии повышает скорость дыхания миокардиальных митохондрий в состоянии 3, а также коэффициент АДФ/О после ишемии-реперфузии изолированного сердца у крыс.
2. Трансмембранный потенциал митохондрий миокарда крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии, не снижается после моделирования глобальной ишемии и реперфузии изолированного сердца.
3. Устойчивость МРТ-пор митохондрий к нагрузке ионами кальция сохраняется на высоком уровне после ишемии-реперфузии изолированного сердца у крыс, адаптированных к хронической непрерывной нормобарической гипоксии.

Литература

1. Литвицкий П.Ф., Сандриков В.А., Демуров Е.А. Адаптивные и патогенные эффекты реперфузии и реоксигенации миокарда. – М.: Медицина, 1994. – 320 с.
2. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции // Пат. физиол. и Экспер. тер. – 2011. – № 1. – С. 3–19.
3. Марков В.А., Рябов В.В., Максимов И.В. и др. Вчера, сегодня, завтра в диагностике и лечении острого инфаркта миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 2, вып. 1. – С. 8–13.
4. Argaud L., Gateau-Roesch O., Muntean D. et al. Specific inhibition of the mitochondrial permeability transition prevents lethal reperfusion injury // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2005. – Vol. 38, No. 2. – P. 367–374.
5. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. – 1976. – Vol. 72. – P. 248–254.
6. Chen X., Jennings D.B., Medeiros D.M. Impaired cardiac mitochondrial membrane potential and respiration in copper-deficient rats // J. Bioenerg. Biomembr. – 2002. – Vol. 34, No. 5. – P. 397–406.
7. Correa F., Garcia N., Robles C. et al. Relationship between oxidative stress and mitochondrial function in the post-conditioned heart // J. Bioenerg. Biomembr. – 2008. – Vol. 40, No. 6. – P. 599–606.
8. Gomez L., Paillard M., Thibault H. et al. Inhibition of GSK3beta by postconditioning is required to prevent opening of the mitochondrial permeability transition pore during reperfusion // Circulation. – 2008. – Vol. 117, No. 21. – P. 2761–2768.
9. Halestrap A.P. A pore way to die: the role of mitochondria in reperfusion injury and cardioprotection // Biochem. Soc. Trans. – 2010. – Vol. 38, No. 4. – P. 841–860.
10. Mandelzweig L., Battler A., Boyko V. et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004 // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27, No. 19. – P. 2285–2293.
11. Neckar J., Szarszoi O., Herget J. et al. Cardioprotective effect of chronic hypoxia is blunted by concomitant hypercapnia // Physiol. Res. – 2003. – Vol. 52, No. 2. – P. 171–175.
12. Scaduto R.C., Grotjohann L.W. Measurement of mitochondrial membrane potential using fluorescent rhodamine derivatives // Biophys. J. – 1999. – Vol. 76, No. 1, Pt. 1. – P. 469–477.
13. Selye H. The Story of the Adaptation Syndrome. – Montreal, 1952. – 225 p.
14. Singh I.N., Sullivan P.G., Deng Y. et al. Time course of post-traumatic mitochondrial oxidative damage and dysfunction in a mouse model of focal traumatic brain injury: implications for neuroprotective therapy // J. Cereb. Blood Flow Metab. – 2006. – Vol. 26, No. 11. – P. 1407–1418.
15. Zhu W.Z., Xie Y., Chen L. et al. Intermittent high altitude hypoxia inhibits opening of mitochondrial permeability transition pores against reperfusion injury // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2006. – Vol. 40, No. 1. – P. 96–106.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторе

Прокудина Екатерина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии НИИ кардиологии.
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.
E-mail: goddess27@mail.ru.

ДИАГНОСТИКА МИОКАРДА *IN SITU*: ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ БИОПСИИ

Е.А. Сергеева

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

IN SITU DIAGNOSTICS OF MYOCARDIAL DISEASES: PROSPECTS FOR OPTICAL BIOPSY

Е.А. Sergeeva

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

Экспериментально апробирован метод лазерной индуцированной флуоресценции на предмет его способности к отражению состояния изолированного сердца крысы после глобальной ишемии и реперфузии. При помощи прибора ЛАКК-М зарегистрированы общеинтегральные сигналы флуоресценции. Отмечено, что пик поглощения индуцированного излучения и интенсивность флуоресценции на реперфузии достоверно ниже, что говорит о меньшей степени, скорости поглощения и отражения излучения. Данные характеристики говорят о сдвиге соотношения НАД⁺/НАДН в левую сторону, что является одним из ключевых процессов при ишемических и реперфузионных повреждениях. Метод лазерной индуцированной флуоресценции достаточно чувствителен к изменению данного соотношения, позволяет фиксировать жизнеспособность миокарда в режиме online и может явиться перспективным кандидатом диагностики состояния миокарда *in situ*.

Ключевые слова: изолированное сердце, кардиоплегический арест, ишемия и реперфузия, лазерная индуцированная флуоресценция.

The method of laser-induced fluorescence was tested in the model of global ischemia and reperfusion by using isolated rat hearts. The device LAKK-M was used to register integral fluorescence signals. Induced radiation absorption peak and fluorescence intensity were significantly lower in the reperfusion suggesting lower degree, absorption rate, and radiation reflection. These characteristics imply the left shift of NAD⁺/NADH ratio which is one of key processes in ischemia and reperfusion injury. The method of laser-induced fluorescence is significantly sensitive to changes in this ratio. It allows for real-time registration of myocardial viability and may represent promising *in situ* diagnostic modality for myocardial diseases.

Key words: isolated heart, cardioplegic arrest, ischemia and reperfusion, laser-induced fluorescence.

Введение

Согласно докладом ВОЗ, в структуре заболеваемости, инвалидизации и смертности населения развитых стран мира лидируют болезни системы кровообращения. Из их числа наиболее распространенной патологией является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1–5]. Классические и новейшие медикаментозные схемы лечения в ряде случаев уступают по эффективности оперативному лечению – хирургической реваскуляризации, в частности аортокоронарному шунтированию (АКШ) [6]. Несмотря на постоянное усовершенствование оперативных методов лечения в большинстве случаев АКШ проводится в условиях искусственного кровообращения (ИК) [7]. Наиболее ожидаемым ответом на гипоксию в условиях кардиоплегического ареста и ИК является "оглушение" миокарда (станнинг) [8]. Данное состояние как следствие реперфузионного синдрома является обратимым при условии проведения своевременных защитных мероприятий, направленных на восстановление функционирования миокарда. Современный мониторинг состояния сердечной мышцы при оперативных вмешательствах представлен следующими методами: определением маркеров повреждения миокарда из системного и коронарного кровото-

ков, рН-метрии миокарда, термометрией миокарда, электрокардиограммой и прочими. Но все эти методы имеют ряд общих недостатков: дискретность и изолированность точек анализа, длительность получения результатов, низкая чувствительность и специфичность. В свою очередь методы оптической биопсии способны выступить в качестве перспективной основы мониторинга, обладая следующими преимуществами: высокой чувствительностью и специфичностью в оценке активности и баланса ферментов дыхательного цикла. Все это в совокупности позволит отслеживать ишемические и реперфузионные изменения миокарда, провести адекватные восстановительные/защитные мероприятия и проверить их эффективность в режиме online [9–11].

Цель исследования: апробировать метод лазерно-индуцированной флуоресценции в экспериментах на изолированных сердцах крыс в условиях глобальной ишемии и реперфузии и кардиоплегического ареста.

Материал и методы

Эксперименты проведены на половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 300±50 г (n=7). Содержание, кормление, уход и выведение с последующей утили-

заций лабораторных животных проводили в соответствии с правилами Европейской конвенции (Страсбург, 1986). Препарат изолированного сердца (*ex vivo*) был приготовлен по одному из классических подходов – методике Langendorff с использованием оксигенированного перфузионного раствора Кребса–Хензелята.

Протокол перфузии изолированных сердец ($n=7$): 20 мин перфузия; 8 мин гипоперфузия (20 мл/ч охлажденным (4 °С) кардиоплегическим раствором (“Кустодиол”, Др. Франц Кёлер Хеми ГмбХ, Германия); 240-минутная глобальная кардиоплегическая ишемия; 30-минутная реперфузия.

Регистрация динамики флуоресценции одного из основных участников окислительного метаболизма никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) осуществлена на комплексе многофункциональной лазерной диагностики “ЛАКК-М”, НПП “Лазма” (Россия).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы STATISTICA 10.0. Достоверность различий определяли с помощью непараметрического W критерия Уилкоксона. Уровень статистической значимости учитывался при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Через оптоволоконный зонд возбуждающее излучение длиной волны 365 нм поглощалось тканью миокарда. Спектроанализатор обратно принимал рассеянное флуоресцентное излучение. Общепрофильный сигнал флуоресценции ткани отражен в виде графиков зависимости интенсивности испускаемого излучения (отн. ед.) от его длины волны (л, нм). Наглядность графиков online



Рис. 1. Контрольный спектральный график



Рис. 2. Опытный спектральный график

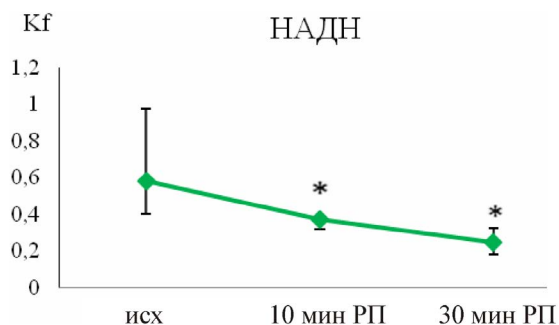


Рис. 3. Динамика флуоресценции НАДН. * $p<0,05$ относительно исходных значений

позволила установить следующее: рост поглощения возбуждающего излучения доходит до определенного пика в зависимости от экспериментального этапа. Типичные спектральные графики экспериментальных отрезков времени изображены на рисунках 1, 2. Из сравнительного анализа данных графиков можно отметить, что опытный график отражает более низкую степень и скорость накачки (поглощения энергии) по сравнению с контролем. При статистическом анализе максимальных точек интенсивности поглощения индуцированного излучения – М (25%; 75%) – выявлено достоверное отличие ($p=0,002$) между контрольной 120 (70; 140) и опытной 260 (210; 270) группами.

Общепрофильный сигнал флуоресценции включает некоторые эндогенные флуорофоры: коллаген, эластин, кератин, НАДН, флавины и порфирины [9]. Прицелом для слежения за редокс-статусом миокарда явился кофермент дыхательной цепи-НАДН, являющийся максимально подходящим флуорофором.

Для исследования динамики флуоресценции кофермента было выделено 3 временных точки: исходная (исх., время адаптационной перфузии изолированного сердца), 10 и 30 мин реперфузионного периода (РП). По интегративным кривым поглощения и излучения энергии программным обеспечением ЛАКК-М автоматически рассчитывались коэффициенты флуоресценции (Kf) для НАДН. Вследствие анализа полученных результатов, отраженных на графике (рис. 3), можно отметить, что интенсивность Ф достоверно снижается в РП по сравнению с исходной точкой. Данный характер Ф свидетельствует о меньшем количестве НАД⁺, который восстановился до НАДН в условиях реперфузии после 240-минутного кардиоплегического ареста. Нарушение внутриклеточного окислительно-восстановительного баланса является естественным процессом при ишемии и реперфузии. Данные события в полной мере отобразились при использовании метода лазерно-индуцированной флуоресценции, что говорит об избирательной чувствительности метода.

Выводы

Оптическая биопсия имеет перспективные диагностические возможности: в реальном масштабе времени при малоинвазивном воздействии на ткань возможно исследовать метаболические превращения. Метод лазер-

но-индуцированной флуоресценции оказался эффективным инструментом в отношении изучения патологических изменений в миокарде в условиях ишемии и реперфузии.

Благодарности

Средства на проведение исследования были получены по программе УМНИК из Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. Исследование выполнено в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

Литература

1. Шальнова С.А., Деев А.Д. Ишемическая болезнь сердца в России: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) // Тер. архив. – 2011. – № 1. – С. 7–12.
2. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
3. Kristensen S.D., Laut K.G., Fajadet J., Kaifoszova Z. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 1957–1970.
4. Бокерия Л.А. Сердечно-сосудистая хирургия – 2014; Болезни и аномалии системы кровообращения / Л.А. Бокерия, Р.Г. Гудкова. – М.: НЦССХ им. А.И. Бакулева РАМН, 2015. – 226 с.
5. Караськов А.М., Юргель Е.Н., Каменская О.В. и др. Особенности микроциркуляторного кровотока камер сердца до и после операции у пациентов с аортальным стенозом в сочетании с ишемической болезнью сердца // Комплексные пробл. серд.-сосуд. заболеваний. – 2012. – № 2. – С. 17–21.
6. Ардашев В.Н. Возможности объективизации результатов реабилитации больных ИБС после операции аортокоронарного шунтирования // Клини. мед. – 1998. – № 10. – С. 23–26.
7. Аверина Т.Б. Искусственное кровообращение // Анн. хир. – 2013. – № 2. – С. 5–12.
8. Сайфутдинов Р.Г., Мухаметшина Г.А., Галлямов Н.В. Новые ишемические синдромы: ишемическое прекодиционирование, стэннинг и гибернация // Практик. мед. – 2006. – № 16. – С. 12–14.
9. Popov A.Y., Salmin V.V., Fursov A.A. et al. Automated laser spectrofluorimeter for monitoring of myocardial metabolism // Proceedings of SPIE. – 2006. – P. 6284: 6284J.
10. Тучин В.В. Лазеры и волоконная оптика в биомедицинских исследованиях. – Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1998. – 302 с.
11. Козинцев В.И., Белов М.Л., Городничев В.А., Федотов Ю.В. Основы количественного лазерного анализа. – М.: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2003. – 352 с.

Поступила 18.02.2016

Сведения об авторе

Сергеева Евгения Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.
E-mail: sergeewa.ew@yandex.ru.

УДК 616.1-089.819.843-77:615.461:577.1

ИССЛЕДОВАНИЕ БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ МАТРИЦ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ДЛЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ

Д.К. Шишкова, М.В. Насонова, Ю.А. Кудрявцева

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово
E-mail: shidk@kemcardio.ru

INVESTIGATION OF BIODEGRADABLE SCAFFOLDS FOR CARDIOVASCULAR SURGERY

D.K. Shishkova, M.V. Nasonova, Yu.A. Kudryavtseva

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

Проведена оценка сроков деградации матриц, изготовленных из биodeградируемых полимеров, и морфологических изменений структуры тканей, окружающих имплантат, путем имплантации лабораторным животным. Исследование направлено на поиск полимерных композиций, пригодных для хирургии, с целью дальнейшего применения их в конструкции биodeградируемых стентов, сердечно-сосудистых заплат и других имплантатов, которые в итоге замещаются собственными тканями организма. Были исследованы следующие полимеры: сополимер полигидроксibuтирата с оксидвалератом (ПГБВ) с молекулярной массой 404 кД, и полимерные компози-

ции – ПГБВ+поли-D,L-лактид и ПГБВ+поликапролактон в объеме 10% по массе полимера. Изготовлены матрицы двумя способами: методом полива и методом электроспиннинга. Матрицы, приготовленные методом полива, обладали более низкими темпами биodeградации, в отличие от матриц аналогичного состава, приготовленных методом электроспиннинга. Уменьшение сроков деградации матрицы на основе полигидросибутирата-оксивалерата наблюдали при добавлении полилактида в ее состав, а включение поликапролактона замедляло темп деградации матрицы.

Ключевые слова: электроспиннинг, поли-D, L-лактид, полигидроксибутират/валерат, поликапролактон, имплантация, биodeградация.

The search for polymer compositions for the preparation of biodegradable stents, cardiovascular patches, and other surgical implants is particularly important nowadays. In this study, we assessed the degradation rate of the scaffolds prepared from biodegradable polymers and evaluated the morphological alterations of the tissues surrounding the implant in animal model. We tested polyhydroxybutyrate/valerate (PHBV, molecular mass of 404 kDa), PHBV+poly(D,L-lactide), and PHBV+10% polycaprolactone (PCL). In addition, we compared the scaffolds prepared by either casting or electrospinning. The degradation rate of the scaffolds prepared by casting was significantly lower than that of their electrospun counterparts. In addition, the scaffold degradation rates of PHBV+poly(D,L-lactide) and PHBV+10% PCL compositions were higher and lower rate compared to PHBV alone.

Key words: electrospinning, poly-D, L-lactide, polyhydroxybutyrate/valerate, polycaprolactone, implantation, biodegradation.

Введение

В сердечно-сосудистой хирургии широко применяют протезы сосудов малого диаметра, искусственные клапаны сердца, сердечно-сосудистые заплатки, стенты, которые изготавливают главным образом из полимеров (полиэфиров, полиуретанов, полиолефинов, полиамидов, фторполимеров) [7]. Трендом последних лет является разработка изделий на основе биodeградируемых полимеров, таких как полиоксикапролаты, полилактиды и т.п.

В то же время, несмотря на достигнутые успехи в области синтеза и модификации полимерных материалов, большинство исследователей считают, что на данный момент ни один из них не отвечает полностью всем требованиям, которые предъявляются к материалам, рассчитанным на длительный контакт с кровью [1–5]. Они должны обладать комплексом специфических свойств: биосовместимостью, тромборезистентностью, антимикробностью, оптимальными прочностными характеристиками [3].

Для оценки безопасности использования полимеров проводят эксперименты *in vivo*. Главным критерием, который используется при оценке биосовместимости имплантируемого материала, является тканевая реакция на имплантат [6]. Он должен функционировать в организме в течение заданного периода времени, исходя из места имплантации.

Процесс замещения имплантата живой тканью состоит из двух этапов, которые заключаются в биodeградации полимерной конструкции и регенерации ткани, причем их скорость должна в значительной степени совпадать. Именно поэтому изучение согласованности данных процессов является важным этапом разработки полимерных композиций для хирургии. Путем подбора комбинаций биodeградируемых полимеров и разработок новых технологий изготовления изделий для сердечно-сосудистой хирургии придаются необходимые свойства [7].

Цель работы: оценить изменения морфологической структуры и динамики деградации биodeградируемых полимерных матриц, имплантированных лабораторным животным.

Материал и методы

Для эксперимента были изготовлены образцы матриц из биodeградируемых полимеров: ПГБВ и полимерных композиций ПГБВ+поли-D,L-лактид и ПГБВ+поликапролактон (“Sigma-Aldrich”). ПГБВ с молекулярной массой 404 кД был синтезирован в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН (Пушино).

Добавление полимеров поли-D,L-лактида (PLA) и поликапролактона (PCL) проходило в объеме 10% по массе полимера. В качестве растворителя использовали хлороформ.

Матрицы получали двумя способами: методом полива и методом электроспиннинга. Первый метод – полив 3%-го раствора полимера в хлороформе на обезжиренную поверхность стекла с последующим испарением растворителя. Второй метод – метод электроспиннинга – Nanon-01A (MECC Inc., Япония). Параметры электроспиннинга: 8%-й раствор полимера, напряжение 18 Кв, скорость подачи раствора 0,4 мл/ч. Методом полива было изготовлено 6 образцов (по 2 образца ПГБВ, ПГБВ/PLA, ПГБВ/PCL). Методом электроспиннинга было также приготовлено 6 образцов матриц аналогичного состава. Всего было изготовлено 12 образцов. Размеры готовой матрицы – 5х4 см.

Эксперименты проводили на самцах крыс линии Wistar. Для изучения динамики биodeградации *in vivo* образцы имплантировали крысам весом 80–100 г подкожно на сроки 30, 60 суток, по 10 животных на точку. Всего было прооперировано 60 животных. Вдоль позвоночника производили по 2 разреза длиной 0,5 см, тупым способом формировали слепой канал длиной 1,5–2,0 см, куда помещали образец матрицы размером 7х7 мм. Всего было имплантировано 120 образцов матриц, т.е. 60 шт., приготовленных методом полива, и 60 шт., приготовленных методом электроспиннинга.

После окончания эксперимента образцы иссекали вместе с окружающими тканями, проводили фиксацию в 4%-м растворе нейтрального формалина с последующим заключением в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином и по Ван Гизон, изучали на световом микроскопе “AXIO Imager.A1” (Carl Zeiss, Германия) при

увеличении 100, 200, 400 раз.

Все манипуляции с животными проводили под ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением правил проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ № 1179 Минздрава СССР от 10.10.1983 г., Приказ № 267 Минздрава РФ от 19.06.2003 г.).

Результаты и обсуждение

При удалении материала из подкожных карманов не было отмечено ни одного случая репозиции исследуемых образцов, также отсутствовала местная воспалительная реакция со стороны окружающих тканей.

При гистологическом изучении эксплантированных матриц наблюдали воспалительную реакцию в тканях, окружающих образцы из ПГБВ и ПГБВ+PLA, которая была однотипна и проявлялась в виде умеренной и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрации.

Образцы ПГБВ+PLA и ПГБВ+PCL были слабо спаяны с окружающими тканями и окружены тонкой фиброзной капсулой, что согласуется с литературными данными. Формирование капсулы вокруг имплантированного материала обусловлено естественной реакцией организма на инородное тело. Матрицы на основе биополимеров, как и любое инородное тело, покрываются валом из лейкоцитов: сначала нейтрофилов и лимфоцитов, далее эти клетки заменяются моноцитами и макрофагами, постепенно туда мигрируют фибробласты, которые дифференцируются в фиброциты и продуцируют коллаген. В итоге матрица вместе с макрофагальным валом покрывается соединительнотканной капсулой.

Матрицы, приготовленные методом электроспиннинга, обладали более высокими темпами биодеградации в отличие от матриц аналогичного состава, приготовленных методом полива. Через 30 суток после имплантации образцы матриц (полив) ПГБВ (n=10) и ПГБВ+PLA (n=10) сохраняли целостность структуры пленки в капсуле, признаки деградации образцов отсутствовали. В то же время матрицы, приготовленные из данных полимеров методом электроспиннинга (n=20), подверглись значительной деструкции: образцы обладали рыхлой структурой, граница матрицы и фиброзной капсулы практически отсутствовала, в толще образца присутствовали коллагеновые волокна, визуализировались ядра фибробластов. Наличие этих структур свидетельствует о биодеградации матрицы, происходит замещение волокон мембраны соединительной тканью. Деградация матриц ПГБВ+PCL происходила неравномерно и существенно медленнее как в случае полива (n=10), так и в случае метода электроспиннинга (n=10).

Через 60 суток после имплантации матрицы ПГБВ+PCL, изготовленные методом электроспиннинга (n=10), фрагментарно заполнились соединительной тканью. Образцы того же состава (n=10), изготовленные методом полива, практически не замещались соединительной тканью. Наиболее выраженная воспалительная реакция в течение всего периода наблюдения отмечалась при имплантации матриц на основе гомополимера (ПГБВ), n=20.

Образцы, имеющие в своем составе два полимера, продемонстрировали в ходе эксперимента лучшие биосовместимые свойства. Состав матриц влияет на скорость биодеградации: добавление PLA в состав матриц на основе ПГБВ приводит к снижению сроков деградации, а добавление PCL замедляет темп деградации.

Выводы

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что биосовместимые свойства матриц зависят от состава композиции, а также от способа получения.

Образцы, приготовленные методом электроспиннинга, обладали более высокими темпами биодеградации, в то время как матрицы того же состава, приготовленные методом полива, обладали низкой скоростью деградации.

Включение PLA в состав матриц на основе ПГБВ позволяет сократить сроки деградации, а добавление PCL замедляет скорость деградации матрицы.

Результат оценки морфологической структуры тканей, окружающих матрицы, показал минимальную ответную реакцию организма на имплантацию, которая является закономерной физиологической реакцией.

Литература

1. Волова Т.Г. и др. Биомедицинский потенциал разрушаемых полигидроксикапролатов: экспериментально-клинические исследования. – Красноярск: Версо, 2014. – 115 с.
2. Майбородин И.В., Ковынец Н.Н., Добрякова О.Б. Нарушения микроциркуляции как причина капсулярной контрактуры после увеличивающей наплатки // Хирургия. – 2007. – № 3. – С. 49–53.
3. Новикова С.П., Салохединова Р.Р., Лосева С.В. Обеспечение биологической безопасности имплантируемых медицинских изделий // Бюл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2012. – Т. 13, № 2. – С. 64–69.
4. Ткачук О.С., Волошина Е.С. Перспективы применения биодеградируемых полимеров на основе полигидроксикапролата в медицине // Молодой организатор здравоохранения: сб. науч. ст. студентов и молодых ученых, посвящ. памяти проф. В.К. Сологуба. – 2013. – С. 337–340.
5. Федоров М.Б. Антимикробная активность хирургических нитей, модифицированных полигидроксикапролатом, со структурой ядро-оболочка // Прикл. биохим. и микробиол. – 2007. – Т. 43, № 6. – С. 685–690.
6. Anderson J.M., Rodriguez A., Chang D.T. Foreign body reaction to biomaterials // Seminars in immunology. – 2008. – Vol. 20, No. 2. – P. 86–100.
7. Hastings G.W. Cardiovascular Biomaterials. – Springer Science & Business Media, 2012.

Поступила 19.02.2016

Сведения об авторах

Шишкова Дарья Кирилловна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ.

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

E-mail: shidk@kemcardio.ru.

Насонова Марина Владимировна, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспери-

ментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ.

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

E-mail: nasomv@kemcardio.ru.

Кудрявцева Юлия Александровна, докт. биол. наук, за-

ведующая отделом экспериментальной и клинической кардиологии НИИ КПССЗ.

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

E-mail: kudrua@kemcardio.ru.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 616.1

КОНЦЕНТРАЦИЯ ПРОПРОТЕИНОВОЙ КОНВЕРТАЗЫ СУБТЕЛИЗИН- КЕКСИНОВОГО ТИПА 9 В КРОВИ У МУЖЧИН РАЗНЫХ ПОПУЛЯЦИОННЫХ ПОДГРУПП И ЕЕ АССОЦИАЦИЯ С НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ ОТДАЛЕННЫМ ПРОГНОЗОМ

К.С. Астракова¹, Ю.И. Рагино¹, Е.В. Шахтшнейдер¹, Е.М. Стахнева¹, С.В. Астраков², М.И. Воевода¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины", Новосибирск

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Новосибирский национальный исследовательский государственный университет"
E-mail: astramedicina@mail.ru

PROPROTEIN CONVERTASE SUBTILISIN/KEXIN TYPE 9 (PCSK9) CONCENTRATION IN BLOOD OF MEN OF DIFFERENT POPULATION SUBGROUPS AND ITS ASSOCIATION WITH UNFAVORABLE LONG-TERM PROGNOSIS

K.S. Astrakova¹, Yu.I. Ragino¹, E.V. Shakhtshneider¹, E.M. Stakhneva¹, S.V. Astrakov², M.I. Voevoda¹

¹Federal State Budgetary Organization "Institute of Internal and Preventive Medicine", Novosibirsk

²National Research Novosibirsk State University

Цель исследования: изучение концентрации белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в крови у мужчин в разных популяционных подгруппах, его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и с отдаленным 7-летним неблагоприятным прогнозом. В исследование включены 3 подгруппы мужчин, не получающих липидснижающие препараты: популяционная подгруппа (183 человека), подгруппа с гиперхолестеринемией – ГХС (46 человек) и подгруппа с гипохолестеринемией (18 человек). В крови определяли уровень белка PCSK9 методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-системы "Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay" (R&D Systems). Уровень белка PCSK9 в подгруппе мужчин с ГХС оказался в 1,2 раза выше, чем в популяционной группе мужчин. Выявлена корреляция уровня белка PCSK9 с уровнями в крови общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛНП), глюкозы. Выявлено значимое влияние уровня холестерина липопротеинов высокой плотности – ХС-ЛВП (Beta=0,238; p=0,023), ТГ (Beta=0,253; p=0,049) и ХС-ЛНП (Beta=0,751; p=0,009) на уровень в крови белка PCSK9. При многофакторном регрессионном анализе выявлена значимая независимая ассоциация уровня белка PCSK9 с фактом сердечно-сосудистой смерти в 7-летний отдаленный период (p=0,048; OR=1,01). Полученные результаты свидетельствуют о том, что при увеличении уровня в крови белка PCSK9 (на 1 нг/мл) у мужчин относительный риск развития сердечно-сосудистой смерти в течение 7 лет после обследования увеличивается на 1% независимо от других параметров.

Ключевые слова: пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9, PCSK9, гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, гипохолестеринемия, популяция мужчин, отдаленные результаты.

The aim of the study was to investigate proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) concentration in men of different population subgroups, its associations with cardiovascular risk factors and with unfavorable 7-years long-term prognosis. The study took three subgroups of men from a population sample of residents of Novosibirsk, at the age of 44–73 years, not using lipid-lowering drugs (including statins): the population subgroup (183 men), the subgroup with a hypercholesterolemia (46 men), and a subgroup with hypocholesterolemia (18 men). PCSK9 blood levels were determined by ELISA using the test-systems "Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay" (R&D Systems). Long-term prognosis (myocardial infarction, cardiovascular death) were studied 7 years after the examination of population subgroups of men using data of the Register of Cardiovascular Mortality and Register of Myocardial Infarction. The outcome showed a normal PCSK9 distribution in population subgroups of men with hyper- and hypocholesterolemia and the abnormal distribution shifted to the left in the population group of men. Concentration of PCSK9 protein in the subgroup of men

with hypercholesterolemia was by 1.2 times higher than in the population group of men. Statistically significant correlations of PCSK9 protein level with total cholesterol, LDL cholesterol, and glucose were found. PCSK9 variability was due to the influence of other factors only by 15% (R Square=0.155, $p<0.001$). Significant influences of HDL-cholesterol levels (Beta=0.238, $p=0.023$), TG (Beta=0.253, $p=0.049$) and LDL cholesterol (Beta=0.751, $p=0.009$) to protein PCSK9 blood level were revealed. Multivariate regression analysis showed a significant independent association of PCSK9 protein levels with the fact of cardiovascular death in a 7-year long-term period ($p=0.048$, OR=1.01). The results indicated that, in men with increasing blood levels of PCSK9 protein (by 1 ng/mL), the relative risk for cardiovascular death increased by 1% within 7 years after the examination independently of other parameters.

Key words: proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9, hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, hypocholesterolemia, men population, long-term results.

Введение

ГХС и повышенный уровень ХС-ЛНП в крови независимо связаны с ишемической болезнью сердца (ИБС), которая является основной причиной заболеваемости и смертности в мире [1].

Значимость роли пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) в метаболизме ХС была продемонстрирована в нескольких исследованиях. Белок PCSK9 регулирует концентрацию атерогенных частиц ЛНП в крови на пост-транскрипционном уровне за счет деградации рецепторов к ЛНП [2–4]. Пациенты с ауто-сомно-доминантной ГХС из-за мутации усиления функции D374Y гена PCSK9 имеют более низкие уровни PCSK9, чем здоровые лица или пациенты с другими молекулярными причинами ауто-сомно-доминантной ГХС [5]. В 2007 г. W.E. Alborg и соавт. показали положительную ассоциацию между концентрациями в крови белка PCSK9 и ХС-ЛНП [6]. Эта ассоциация подтверждена у людей разной этнической принадлежности, включая европейских американцев, латиноамериканцев, афроамериканцев, китайцев, а также у пациентов с сахарным диабетом [7].

Известно немного популяционных исследований, где изучался уровень в крови белка PCSK9. Группой авторов во главе с S.G. Lakoski были исследованы уровни в крови PCSK9 в популяции пациентов из когорты исследования Dallas Heart Study. Распределение уровней PCSK9 в популяции варьировалось в 100-кратном диапазоне и составляло от 33 до 2988 нг/мл, при этом имело место смещение распределения вправо с Медианой – 487 нг/мл [8]. Сила связи между уровнем циркулирующего PCSK9 и уровнем ХС-ЛНП была небольшой, так как любое изменение концентрации PCSK9 объяснялось только 7% изменением уровня ХС-ЛНП в крови. Уровень PCSK9 в крови был достоверно связан с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), артериальным давлением (АД), уровнем ХС-ЛВП, триглицеридов (ТГ) и высокочувствительного С-реактивного протеина (вЧСРП), несмотря на то, что коэффициенты корреляции были низкими ($r<0,20$). Самая значительная корреляция была найдена между уровнем PCSK9 и уровнями ХС-ЛНП и ТГ [8]. Другим популяционным исследованием, где изучалась концентрация белка PCSK9, было исследование PPID Nanjing Study в Китае. В анализ была включена популяционная подвыборка мужчин и женщин в возрасте от 25 до 95 лет. Уровни PCSK9 крови варьировались от 12,8 до 222,5 нг/мл. Распределение имело смещение влево с Медианой 64,8 нг/мл и средней концентрацией $69,3\pm30,1$ нг/мл. Было показано, что уровни PCSK9 крови достоверно коррелируют с возрастом, ИМТ, уровнями глюкозы натощак, ТГ, общего ХС, ХС-ЛНП,

систолическим и диастолическим АД. Многофакторный регрессионный анализ показал, что общий ХС, ТГ, систолическое АД, пол и возраст являются параметрами, которые оказывают значительное влияние на уровень PCSK9 крови [9].

Разнонаправленные и противоречивые данные об уровнях белка PCSK9 в разных группах населения и о его ассоциациях с различными метаболическими маркерами определяют актуальность дальнейших исследований. Также в последние годы является актуальным поиск ассоциаций каких-либо изучаемых показателей с неблагоприятным прогнозом в проспективных исследованиях.

Цель исследования: изучение концентрации белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (PCSK9) у мужчин в разных популяционных подгруппах, его связь с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и с отдаленным 7-летним неблагоприятным прогнозом.

Задачи: исследовать уровень белка PCSK9 в крови в мужской популяции и в популяционных подвыборках мужчин с ГХС и гипохолестеринемиями, оценить связь концентрации белка пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 с различными метаболическими маркерами, факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, отдаленным 7-летним неблагоприятным прогнозом.

Материал и методы

В исследование были включены 3 подгруппы мужчин из популяционной выборки жителей г. Новосибирска в возрасте от 44 до 73 лет, обследованных в рамках международного проекта HAPIEE фонда Wellcome Trust (Великобритания) “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе” (руководители проекта в Новосибирске – проф. Никитин Ю.П. и проф. Малютина С.К.). Всеми обследованными лицами была подписана форма информированного согласия на участие в исследовании. В программу скринингового (эпидемиологического) обследования популяционной выборки входили: демографические и социальные данные, опрос о привычке курения и употреблении алкоголя, диетологический опрос, история хронических заболеваний, употребление медикаментов, кардиологический опрос по Роуз, антропометрия, 3-кратное измерение АД, спирометрия, запись ЭКГ, выявление “определенной ИБС” по валидизированному эпидемиологическим (либо инфаркт миокарда, определенный по ЭКГ, либо безболевого форма ИБС по ЭКГ, либо стабильная стенокардия напряжения ФК II–IV по опроснику Роуз) и клинико-функциональным критериям

(по данным расшифровки ЭКГ по Миннесотскому коду) и другие обследования.

Так как известно, что прием статинов связан с увеличением концентрации PCSK9 в крови [10], то перед формированием 3 основных подгрупп из общей популяционной выборки были исключены все лица, принимающие какие-либо липидснижающие препараты, в том числе статины.

В популяционную подгруппу мужчин были включены 183 человека. В подгруппу мужчин с ГХС были включены 46 человек с уровнем ХС >194 мг/дл (>5,0 ммоль/л). В подгруппу мужчин с гипохолестеринемией были включены 18 человек с уровнем ХС <155 мг/дл (<4,0 ммоль/л).

Образцы крови для биохимических исследований были забраны однократно из локтевой вены утром натощак через 12 ч после приема пищи. Уровни липидных показателей (общий ХС, ТГ, ХС-ЛНП, ХС-ЛВП) и глюкозы в крови определяли энзиматическими методами на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab300i (Финляндия) с использованием реактивов TermoFisher (Финляндия). ХС-ЛНП рассчитывали по формуле Фридвальда.

Методами ИФА в крови определяли уровень белка PCSK9, используя тест-системы "Human Proprotein Convertase 9/PCSK9 Immunoassay" (R&D Systems, USA), а также уровень вЧСРП, используя тест-системы BCM Diagnostics – на ИФА анализаторе Multiscane (Финляндия). Отдаленные результаты в виде конечных точек (инфаркт миокарда – ИМ, сердечно-сосудистая смертность) были изучены в течение 7 лет после обследования популяционных подгрупп мужчин при использовании данных Регистров инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, функционирующих в Новосибирске на базе "НИИТПМ".

Статистическую обработку результатов проводили в программе SPSS for Windows с оценкой для каждой переменной среднего значения (M), стандартного отклонения (s), стандартной ошибки средней (m), минимального и максимального значений. Характер распределения признаков оценивали по тестам Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Вилка. Различия между группами анализировали, применяя независимый T-test и Oneway ANOVA с использованием критерия Даннета. Использовались корреляционный и многофакторный регрессионный анализы. Критерием статистической достоверности был уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Данные гистограммы распределения концентрации белка PCSK9 в крови у мужчин с ГХС и анализа распределения признака по тестам Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Вилка свидетельствуют о нормальном распределении PCSK9 с медианой 147,2 нг/мл (среднее значение – 157,3 нг/мл), минимальным значением – 34,0 нг/мл, максимальным – 302,2 нг/мл. У мужчин подгруппы с гипохолестеринемией гистограмма распределения белка также свидетельствует о нормальном распределении PCSK9 с медианой 122,3 нг/мл (среднее значение – 135,3 нг/

мл), минимальным значением – 45,5 нг/мл и максимальным – 307,2 нг/мл. Согласно данным гистограммы и анализа распределения признака в популяционной подгруппе выявлено ненормальное распределение PCSK9 с небольшим сдвигом влево, с медианой 119,8 нг/мл (среднее значение – 130,4 нг/мл), минимальным значением – 7,3 нг/мл, максимальным – 331,7 нг/мл.

При сравнительной характеристике концентрации белка PCSK9 и липидных показателей у мужчин 3 разных подгрупп было выявлено, что концентрация белка PCSK9 в подгруппе с ГХС оказалась в 1,2 раза выше, чем в популяционной подгруппе. Полученные результаты не противоречат данным I.J. Mayne и соавт. (2013), в исследовании которых также было показано, что у лиц с уровнем ХС-ЛНП самой высокой процентиля (>75) высокие цифры концентрации в крови PCSK9 в сравнении с лицами трех других процентилей уровня ХС-ЛНП (5–75) [11]. Однако в том же исследовании было показано, что у лиц с уровнем ХС-ЛНП самой низкой процентиля (<25) были самые низкие концентрации в крови PCSK9 в сравнении с лицами трех других процентилей уровня ХС-ЛНП (25–95) [11], что расходится с данными нашего исследования, поскольку в нем мы не выявили статистически значимой разницы между показателями PCSK9 в крови у мужчин с гипохолестеринемией и мужчин двух других подгрупп.

Корреляционный анализ показал связи белка PCSK9 с липидными показателями – уровнями в крови общего ХС (коэффициент корреляции Пирсона=0,267; $p < 0,01$), ХС-ЛНП (0,280; $p < 0,01$), а также с глюкозой крови (0,211; $p < 0,01$), что согласуется с другими исследованиями [6–9, 11]. При корреляционном (однофакторном) анализе не было выявлено связи между показателем PCSK9 и такими факторами, как возраст мужчин, их ИМТ, уровни систолического и диастолического АД, наличие сахарного диабета 2-го типа и "определенной ИБС". Наши данные практически совпадают по этому аспекту с результатами исследования I.J. Mayne и соавт. (2013) [11], но не согласуются с результатами других исследований [8, 9], в которых была получена корреляция уровня в крови PCSK9 с возрастом мужчин, их ИМТ, уровнями систолического и диастолического АД, хотя авторами и были отмечены низкие коэффициенты корреляции ($r < 0,20$).

В модели многофакторного регрессионного анализа уровень в крови белка PCSK9 был в качестве зависимой переменной, а все показатели липидного профиля крови, глюкозы, вЧСРП, возраст мужчин, ИМТ, уровни систолического и диастолического АД, наличие сахарного диабета 2-го типа и "определенной ИБС" были влияющими факторами. Показано, что вариабельность показателя PCSK9 обусловлена влиянием всех вышеперечисленных факторов лишь на 15% ($R^2 = 0,155$; $p < 0,001$). Выявлено значимое влияние только уровня ХС-ЛВП (стандартизованный коэффициент Beta=0,238; $p = 0,023$), ТГ (Beta=0,253; $p = 0,049$) и ХС-ЛНП (Beta=0,751; $p = 0,009$) на уровень в крови белка PCSK9. Полученные результаты не согласуются с данными исследования Q. Cui и соавт. (2010), в котором авторы заключили, что уровни общего ХС, систолическое АД, пол и возраст являются параметрами, оказывающими значительное влияние на уровень PCSK9 крови [9].

Отдаленные результаты были изучены в течение 7 лет после проведения популяционного обследования мужчин. По данным Регистра инфаркта миокарда, у 6,8% мужчин всех трех подгрупп развился инфаркт миокарда. По данным Регистра смертности, сердечно-сосудистая смертность была зарегистрирована у 4,4% мужчин всех трех подгрупп.

Корреляционный анализ показал связь уровня белка PCSK9 с фактом сердечно-сосудистой смертности (коэффициент корреляции Пирсона=0,144; $p<0,05$), но не с наличием инфаркта миокарда в период проспективного наблюдения. Проведенный далее многофакторный регрессионный анализ также выявил значимую независимую ассоциацию уровня белка PCSK9 с фактом сердечно-сосудистой смерти в 7-летний отдаленный период ($p=0,048$; отношение шансов=1,01). Полученные результаты указывают на то, что у мужчин при увеличении уровня в крови белка PCSK9 (на 1 нг/мл) относительный риск развития сердечно-сосудистой смерти в течение 7 лет после обследования (независимо от других изученных нами параметров) увеличивается на 1%.

Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о нормальном распределении белка PCSK9 у мужчин в популяционных подгруппах с ГХС и гипохолестеринемиями и о ненормальном с небольшим сдвигом влево (медиана – 119,8 нг/мл, среднее значение – 130,4 нг/мл) в популяционной группе мужчин. Концентрация белка PCSK9 в подгруппе мужчин с ГХС в 1,2 раза выше, чем в популяционной группе мужчин.

Выявлены корреляционные связи белка PCSK9 с уровнями в крови общего ХС ($r=0,267$; $p<0,01$), ХС-ЛНП ($r=0,280$; $p<0,01$), глюкозы ($r=0,211$; $p<0,01$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что вариабельность PCSK9 обусловлена влиянием других факторов лишь на 15% ($R\text{ Square}=0,155$; $p<0,001$). Выявлено значимое влияние уровня ХС-ЛВП (стандартизованный коэффициент Beta=0,238; $p=0,023$), ТГ (Beta=0,253; $p=0,049$) и ХС-ЛНП (Beta=0,751; $p=0,009$) на уровень в крови белка PCSK9. При многофакторном регрессионном анализе выявлена значимая независимая ассоциация уровня белка PCSK9 с фактом сердечно-сосудистой смерти в 7-летний отдаленный период ($p=0,048$, отношение шансов=1,01).

Полученные результаты указывают на то, что у мужчин при увеличении уровня в крови белка PCSK9 (на 1 нг/мл) относительный риск развития сердечно-сосудистой смерти в течение 7 лет после обследования независимо от других параметров увеличивается на 1%.

Определение концентрации белка PCSK9 в российской популяции представляется крайне актуальным. Использование в клинической практике определения концентрации белка PCSK9 позволяет оценивать отдаленный сердечно-сосудистый прогноз.

Работа поддержана грантом РФФИ №14-04-01594а

Литература

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association // Circulation. – 2011. – Vol. 123. – P. e18–e209.
2. Астракова К.С., Рагино Ю.И., Шахтштейндер Е.В., Воевода М.И. Клинические исследования моноклональных антител против пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 // Атеросклероз. – 2015. – Т. 11(2). – С. 43–49.
3. Park S.W., Moon Y.A., Horton J.D. Post-transcriptional regulation of low density lipoprotein receptor protein by proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 a in mouse liver // J. Biol. Chem. – 2004. – Vol. 279. – P. 50630–50638.
4. Shan L., Pang L., Zhang R. et al. PCSK9 binds to multiple receptors and can be functionally inhibited by an EGF-A peptide // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2008. – Vol. 375(1). – P. 69–73.
5. Humphries S.E., Neely R.D., Whittall R.A. et al. Healthy individuals carrying the PCSK9 p.R46L variant and familial hypercholesterolemia patients carrying PCSK9 p.D374Y exhibit lower plasma concentrations of PCSK9 // Clin. Chem. – 2009. – Vol. 55(12). – P. 2153–2161.
6. Alborn W.E., Cao G., Careskey H.E. et al. Serum proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 is correlated directly with serum LDL cholesterol // Clin. Chem. – 2007. – Vol. 53(10). – P. 1814–1819.
7. Cui Q., Ju X., Yang T. et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 213(2). – P. 632–636.
8. Lakoski S.G., Lagace T.A., Cohen J.C. et al. Genetic and metabolic determinants of plasma PCSK9 levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94(7). – P. 2537–2543.
9. Cuia Q., Jua X., Yanga T. et al. Serum PCSK9 is associated with multiple metabolic factors in a large Han Chinese population // Atherosclerosis. – 2010. – Vol. 213. – P. 632–636.
10. Careskey H.E., Davis R.A., Alborn W.E. et al. Atorvastatin increases human serum levels of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 // J. Lipid Res. – 2008. – Vol. 49. – P. 394–398.
11. Mayne I.J., Ooi T.C., Raymond A. et al. Differential effects of PCSK9 loss of function variants on serum lipid and PCSK9 levels in Caucasian and African Canadian populations // Lipids Health Dis. – 2013. – Vol. 12. – P. 70–74.

Поступила 18.02.2016

Сведения об авторах

Астракова Ксения Сергеевна, очный аспирант по специальности “Кардиология” ФГБНУ “НИИТПМ”.

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

Рагино Юлия Игоревна, докт. мед. наук, профессор, заведующая лабораторией клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ “НИИТПМ”.

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

Шахтштейндер Елена Владимировна, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ “НИИТПМ”.

Адрес: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.
E-mail: 2117409@mail.ru.

Стахнёва Екатерина Михайловна, канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических

ких биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний ФГБНУ «НИИТПМ».

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

E-mail: stahneva@yandex.ru.

Астраков Сергей Викторович, докт. мед. наук, профессор кафедры хирургии Новосибирского национального исследовательского государственного университета.

Адрес: 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

E-mail: astr_sv@mail.ru.

Воевода Михаил Иванович, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «НИИТПМ».

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

E-mail: mvoevoda@ya.ru.

УДК 616.12.-008.331.1-056.7-02:616.12-008.334-053.2

ОЦЕНКА ЖЕСТКОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У ЗДОРОВЫХ ПОДРОСТКОВ, ИМЕЮЩИХ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

К.В. Бороненко¹, Г.П. Филиппов^{1,2}, И.В. Плотникова²

¹Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт кардиологии», Томск
E-mail: boro-kira@yandex.ru

NONINVASIVE EVALUATION OF VASCULAR WALL STIFFNESS IN HEALTHY ADOLESCENTS WITH RISK FACTORS FOR HYPERTENSION

K.V. Boronenko¹, G.P. Filippov^{1,2}, I.V. Plotnikova²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Было обследовано 80 здоровых подростков, имеющих факторы риска (ФР) развития артериальной гипертензии (АГ): курение, наследственная отягощенность, совокупность этих ФР. Группу контроля составили 30 здоровых подростков без ФР. Возраст исследуемых составил от 13 до 17 лет (средний возраст – 15,06±0,31 лет). Определялись основные показатели жесткости сосудистой стенки: PWV, CAVI, САI. Было выявлено достоверное повышение показателей, характеризующих жесткость сосудистой стенки, во всех группах сравнения по отношению к контролю. У всех подростков, включенных в группы сравнения, присутствуют начальные изменения жесткости сосудистой стенки, что требует выделения их в группу риска по развитию АГ и проведения профилактических мероприятий на доклиническом этапе развития заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, жесткость сосудистой стенки, курение, наследственная предрасположенность по артериальной гипертензии.

The study involved 80 healthy children with risk factors (RF) for hypertension: smoking, family history, and the combination of these risk factors. Control group consisted of 30 healthy adolescents without risk factors. Patients aged from 13 to 17 years (mean age of 15±0.31 years). The following basic indicators of vascular wall stiffness were determined: PWV, CAVI, and SAI. There was a significant increase in the indicators characterizing the rigidity of the vascular wall in all comparison groups relative to the control. In all adolescents included in comparison groups, initial changes in vascular wall stiffness were present requiring assigning them in group of risk for arterial hypertension and administration of preventive measures at pre-clinical stage of diseases.

Key words: hypertension, rigidity of the vascular wall, smoking, a family history of hypertension.

Введение

На сегодняшний день АГ является не только медицинской, но и социально значимой проблемой и служит ведущим фактором риска возникновения угрожающих жизни состояний: инфаркта миокарда, ишемической болезни сердца, ишемического и геморрагического инсульта,

доля которых в структуре заболеваемости, смертности и инвалидизации неуклонно растет [1, 2]. Несомненно, что истоки формирования АГ следует искать в детском и подростковом возрасте [3]. По данным статистики, распространенность АГ среди детского населения составляет от 2,4 до 18% в зависимости от возраста и критериев диаг-

ностики [1, 3, 4]. До сих пор до конца неизвестны причины первичной АГ, но достаточно хорошо известны факторы, способствующие ее развитию. Знание их представляется важным в связи с возможностью воздействия на них с целью первичной и вторичной профилактики. Одним из мероприятий по профилактике, диагностике и лечению АГ является организация и проведение массовых профилактических осмотров по выявлению повышенного артериального давления (АД) у населения, включая детей и подростков [9]. При этом особое внимание необходимо уделять детям из групп риска. По данным разных авторов, высокий риск повышенного АД отмечен у детей при наличии АГ у обоих родителей [1, 7]. Тем не менее, генетические факторы не всегда приводят к развитию АГ, так как влияние генов на уровень АД в значительной мере модифицируется такими факторами риска, как курение, стресс, высокое потребление соли, алкоголя, ожирение, низкая физическая активность и др. [1]. Одним из самых значимых факторов является курение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в целом 35% подростков и детей в России становятся постоянными курильщиками. И их количество ежегодно растет, в то время как средняя продолжительность жизни снижается [10]. Сосуды являются основной мишенью, которая поражается при АГ. Жесткость артерий является интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски [8, 11]. В настоящее время доступен неинвазивный метод оценки жесткости сосудов с помощью объемной сфигмографии [11–13]. Существует ряд исследований, в которых было показано, что увеличение сосудистой жесткости предшествует развитию АГ, независимо от уровня АД [12], поэтому поиск ранних признаков поражения сосудов до начала клинических проявлений АГ является актуальным.

Материал и методы

Проведено обследование, в котором принимали участие 110 подростков в возрасте 13–17 лет (средний возраст – $15 \pm 0,31$ лет). Было выделено 3 группы сравнения, которые включали подростков, имеющих ФР развития АГ, и группа контроля. Группа 1 состояла из 30 здоровых некурящих подростков с семейной отягощенностью по АГ. Группа 2 включала 30 здоровых курящих подростков от здоровых родителей. Группа 3 включала 20 здоровых курящих подростков от родителей, страдающих АГ. Группу контроля составили 30 некурящих здоровых подростков, не имеющих отягощенной наследственности по АГ. Критериями исключения из исследования были: возраст младше 13 и старше 17 лет, наличие у подростков избыточной массы тела, хронической патологии, в том числе АГ, занятия профессиональным спортом в анамнезе. Всем подросткам проводилось обследование на сфигмографе VaSera 1000 в положении лежа, после 10-минутного отдыха и через 2 ч после последнего приема пищи и последней выкуренной сигареты. Курящими считались подростки, выкуривающие от 1 сигареты в неделю. Исследование проводилось на базе НИИ кардиологии (Томск). Основными показателями в данном исследовании, характеризующими жесткость сосудистой стенки и полученными с помощью прибора VaSera, являются CAVI – Cardio-

Ankle Vascular Index, или сердечно-лодыжечный сосудистый индекс. Индекс CAVI рассчитывается по ЭКГ, фонокардиограмме II тона, записи волн плечевой и большеберцовой артерии с использованием специального алгоритма для расчетов. Чем выше показатели CAVI, тем выше жесткость сосудов. В норме CAVI не превышает 9,0 [2, 10, 14]. PWV (Pulse Wave Velocity или скорость распространения пульсовой волны) определяется как отношение длины сосуда ко времени распространения пульсовой волны. Индекс также отражает жесткость артериальной стенки. Чем выше показатели PWV, тем выше жесткость сосудистой стенки [12, 13]. AI – индекс аугментации – показатель растяжимости сосудистой стенки, позитивно коррелирующий с жесткостью аорты. CAI – показатель, получаемый при регистрации PWV на сонной артерии.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 for Windows. Рассчитывались среднее арифметическое значение показателей (M) и ее ошибка (m). Для проверки статистической значимости различий в группах использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Существует много исследований, подтверждающих высокую распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди пациентов с АГ [1, 6]. Одним из независимых ФР является курение, которое особенно опасно в детском и подростковом возрасте [2, 16]. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, 35% подростков и детей России являются постоянными курильщиками, и их количество ежегодно растет [17]. Риск развития ССЗ, связанный с курением, зависит от количества выкуриваемых сигарет в сутки и от стажа курения [17]. В нашем исследовании из всех курящих подростков (40 человек) большинство обследованных – 25 (62,5%) выкуривали от 5 до 10 сигарет в сутки, 8 (20%) – менее 5 в сутки, 7 (17,5%) – более 10 сигарет в сутки. Из них 27 (67,5%) подростков имели стаж курения более года, 13 (32,5%) – менее года.

Показатели жесткости сосудистой стенки у подростков групп сравнения и контроля представлены в таблице 1. При анализе данных из таблицы 1 было установлено, что все показатели жесткости сосудистой стенки у курящих подростков от здоровых родителей и от родителей с отягощенной наследственностью были значимо хуже, чем у подростков из группы контроля. В группе некурящих подростков от родителей с отягощенной наследственностью по отношению к группе контроля был повышен только один показатель жесткости сосудистой стенки – CAI ($p < 0,05$). Мы можем предположить, что курение, влияя на упруго-эластические свойства сосудов, может способствовать развитию ССЗ, в частности АГ. Полученные результаты не противоречат данным многих авторов, подтверждающих, что курение является одним из факторов риска АГ и приводит к ее формированию и прогрессированию [6, 15].

Таблица 1

Показатели жесткости сосудистой стенки у подростков групп сравнения и контроля

Показатели	Некурящие подростки с семейной отягощенностью по АГ, n=30 (I)	Куриящие подростки от здоровых родителей, n=20 (II)	Куриящие подростки с наследственной отягощенностью по АГ, n=20 (III)	Группа контроля, n=30 (IV)
PWV	5,99±0,40 **	6,1±0,30*,**	7,59±0,51*	5,03±0,25
L-CAVI	4,86±0,39	5,0,95±0,76*	5,49±0,29*	4,32±0,41
R-CFVI	4,96±0,41	5,096±0,77*	5,61±0,37*	4,49±0,38
CAI	0,81±0,05*	0,81±0,07*	0,87±0,06*	0,64±0,059

Примечание: n – количество обследованных; * – $p < 0,05$ – достоверность различий, показанная в группах сравнения по отношению к группе контроля;

** – $p < 0,05$ достоверность различий, показанная между группой III и группами I, II.

Таблица 2

Показатели офисного АД групп сравнения и контроля

Показатели	Некурящие подростки с семейной отягощенностью по АГ, n=30 (I)	Куриящие подростки от здоровых родителей, n=20 (II)	Куриящие подростки с наследственной отягощенностью по АГ, n=20 (III)	Здоровые подростки от здоровых родителей, n=30 (IV)
САД	120,2±5,17	122,87±5,09	127,87±5,11*	114,23±5,12
ДАД	78,93±4,11	79,23±4,15	80,43±4,54*	66,94±4,23

Примечание: n – количество обследованных; * – $p < 0,05$ – достоверность различий, показанная в группах сравнения по отношению к группе контроля.

Формирование АГ детерминировано множеством метаболических, нейрогуморальных, генетических, гемодинамических и других факторов. В настоящее время существуют убедительные доказательства наследственной предрасположенности к развитию данного заболевания [16, 18, 19]. Проведенные исследования показывают, что риск развития первичной АГ составляет 15–57% в том случае, когда один из родителей страдает этим заболеванием, и 44–73% – когда оно проявляется у обоих родителей, то есть, если страдают оба родителя, риск развития АГ увеличивается вдвое [20]. В нашем исследовании из всех 50 подростков, имеющих наследственную отягощенность по АГ, у 42 (84%) АГ была у одного из родителей, у 8 (16%) – у обоих. Полученные нами результаты показывают, что не все показатели жесткости сосудистой стенки в группе с отягощенной наследственностью достоверно выше показателей в группе контроля. В группе некурящих подростков с отягощенной наследственностью по АГ только индекс аугментации (CAI), являющийся одним из основных показателей упруго-эластических свойств сосудистой стенки, достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Напротив, в группе куриящих подростков с отягощенной наследственностью по АГ все показатели жесткости сосудистой стенки выше, чем в группе контроля (табл. 1).

Полученные нами данные согласуются с исследованиями, показывающими, что наследственная отягощенность по АГ вносит значительный вклад в развитие АГ [16, 19]. Однако известным остается тот факт, что для реализации этого ФР, как правило, необходимы модифицируемые ФР АГ (курение, ожирение и пр.). Так, при анализе данных жесткости сосудистой стенки у подростков группы III, представленных в таблице 1, было выявлено не только достоверное повышение всех показателей по отношению к группе контроля, но и достоверное повышение PWV по отношению к группам II и I ($p < 0,05$).

Показатели средних цифр офисного АД в группах

сравнения и группе контроля представлены в таблице 2.

При анализе данных, представленных в таблице 2, было показано, что только в группе подростков с двумя ФР (курение и отягощенная наследственность по АГ) уровень как САД, так и ДАД был достоверно выше, чем в группе контроля. Мы можем предположить, что такие факторы, как наследственная отягощенность по АГ и курение вносят равноценный вклад в повышение жесткости сосудистой стенки, в своей совокупности оказывают гораздо худшее влияние на упруго-эластические свойства артерий, ускоряя развитие АГ. Мы проанализировали взаимосвязь показателей офисного АД с показателями жесткости сосудистой стенки. Корреляционный анализ показал, что чем выше уровень САД, тем выше основной показатель жесткости сосудистой стенки: PWV, $r=0,452$ для $p < 0,05$. Аналогичная взаимосвязь была выявлена при анализе взаимосвязи этого же показателя жесткости сосудистой стенки по отношению к ДАД, $r=0,456$ для $p < 0,05$. Наши данные не противоречат данным литературы, в которых было показано, что при развитии АГ происходит повышение жесткости сосудистой стенки, то есть чем выше уровень АД, тем выше жесткость, и наоборот, чем выше жесткость, тем выше уровень АД [21, 22].

Заключение

Данные нашего исследования показывают, что такие ФР развития ССЗ, как курение и наследственная отягощенность по АГ, оказывают значительное влияние на упруго-эластические свойства сосудов в подростковом возрасте и могут способствовать формированию АГ у них в будущем. Данные факторы в своей совокупности оказывают более выраженное негативное влияние на жесткость сосудов, чем по отдельности. Подростки с наличием указанных выше ФР должны быть включены не только в группу диспансерного наблюдения по риску развития АГ, но и в группу риска повреждения сосудистой стенки.

Литература

1. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. – М.: Миклош, 2007. – 208 с.
2. Чазова И.Е., Трубачева И.А., Карпов Р.С. и др. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10(4). – С. 30–37.
3. Леонтьева И.В. Проблема АГ у детей и подростков // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 5. – С. 7–18.
4. Розанов В.Б. Диагностическое значение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом у детей и подростков и отдаленные результаты профилактического вмешательства : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2007. – 42 с.
5. Светлова Л.В., Дергачев Е.С., Жукова В.Б., Ледяев М.Я. Современные возможности ранней диагностики артериальной гипертензии у подростков // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2010. – Т. 25, № 2, вып. 2. – С. 113–114.
6. Плотникова И.В., Безляк В.В., Ковалев И.А. Влияние факторов риска на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний на формирование эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте // Педиатрия. – 2011. – Т. 90(5). – С. 11–15.
7. Бороненко К.В., Плотникова И.В., Филиппов Г.П., Ситкова Е.С. Неинвазивная оценка жесткости сосудистой стенки у детей, имеющих факторы риска по артериальной гипертензии // Бюл. сиб. медицины. – 2015. – Т. 14(4). – С. 82–86.
8. Ощепкова Е.В. О Федеральной целевой программе “Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации” // Кардиология. – 2002. – № 6. – С. 58–59.
9. Материалы симпозиума “Новые возможности оценки артериальной ригидности – раннего маркера развития сердечно-сосудистых заболеваний” / под ред. акад. РАМН, проф. А.И. Мартынова. – М., 2007. – 46 с.
10. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции // Сердце. – 2006. – Т. 5(2). – С. 65–69.
11. Методика измерения жесткости сосудистой стенки в практике кардиологического отделения / под ред. акад. РАЕН В.А. Лазаренко. – Курск: КГМУ, 2014.
12. Shirai K., Utino J., Otsuka K. et al. A Novel Blood Pressure-independent Arterial Wall Stiffness Parameter: Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) // J. Atheroscler. Thromb. – 2006. – Vol. 13(2). – P. 101–107.
13. Оганов Р.Г. Эпидемиологическая характеристика дислипоротендезий и некоторых других факторов риска атеросклероза у школьников 11 и 14 лет в различных климатогеографических зонах (по данным эпидемиологических исследований) // Cor et Vasa. – 1988. – № 30(4). – С. 248–256.
14. Everitt B.S., Pickles A. Statistical aspects of the design and analysis of clinical trials. – London : Imperial College Press, 2004. – 323 p.
15. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J.K. et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension // J. Hypertension. – 2009. – Vol. 27. – P. 1719–1742.
16. Бубнов Ю.В., Арабидзе Г.Г., Н.В. Максимова Н.В. и др. Семейные и несемейные формы артериальной гипертензии // Тер. архив. – 1993. – Т. 65(12). – С. 16–19.
17. Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (пересмотр 2012 года). Профилактика ССЗ // Рос. кардиол. журн. – 2012. – Т. 4(96). – С. 29–32.
18. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии // Клин. мед. – 2003. – № 1. – С. 8–12.
19. Rosner B., Cook N., Portman R. et al. Blood Pressure Differences by Ethnic Group Among United States Children and Adolescents // Hypertension. – 2009. – Vol. 54. – P. 22–27.
20. Плотникова И.В., Трушкина И.В., Филиппов Г.П., Ковалёв И.А. Артериальная гипертензия у детей и подростков. Клиника, диагностика, лечение. – Томск, 2008. – 133 с.
21. Laurent S., Cockcroft J.R., van Bortell L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological, issues and clinical applications // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27. – P. 2588–2605.
22. Mitchell G.F., Vita J.A., Larson M.C. et al. Cross-sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 3722–3728.

Поступила 17.02.2016

Сведения об авторах

Бороненко Кира Владимировна, аспирант кафедры госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

E-mail: boro-kira@yandex.ru.

Филиппов Геннадий Пантелеевич, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, ведущий научный сотрудник отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 4.

Плотникова Ирина Владимировна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник отделения детской кардиологии НИИ кардиологии.

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

ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И УРОВЕНЬ ЗДОРОВЬЯ У РАБОТНИКОВ ПРЕДПРИЯТИЙ АТОМНОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

А.В. Тонкошкурова, И.Н. Смирнова, В.А. Воробьев, Ю.В. Семенова

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства", Северск
E-mail: annatonkoshkurova89@gmail.com

RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES AND HEALTH LEVEL IN NUCLEAR INDUSTRY WORKERS

A.V. Tonkoshkurova, I.N. Smirnova, V.A. Vorobyev, Yu.V. Semenova

Federal State Budgetary Institution "Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medicobiological Agency", Seversk

На основании проведенного профилактического исследования работников основного производства Сибирского химического производства (СХК) установлена высокая частота факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): избыточная масса тела, гиподинамия, дислипидемия, артериальная гипертензия; низкий уровень адаптационного потенциала и интегрального показателя соматического здоровья как донозологических критериев патологии сердечно-сосудистой системы (ССС). Установлено, что интегральные показатели состояния СССР и уровня соматического здоровья тесно взаимосвязаны с гемодинамическими (САД, ДАД), соматометрическими (индекс массы тела) показателями и индексом SCORE, отражающим 10-летний риск смерти от ССЗ. Лейкоцитарные индексы, демонстрирующие степень эндогенной интоксикации, обусловленной в том числе воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, взаимосвязаны с рядом гемодинамических и соматометрических показателей, а также интегральными донозологическими показателями здоровья. Полученные результаты позволяют рекомендовать включение в программы периодических медицинских осмотров (ПМО) параметров, направленных на выявление ранних критериев нарушения здоровья, и определять приоритетные направления для разработки профилактических мероприятий у персонала предприятий атомной промышленности.

Ключевые слова: донозологические критерии нарушения здоровья, факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, атомная промышленность.

This preventive study comprised employees involved in production work of the Siberian Group of Chemical Enterprises (SGCE). The study demonstrated the high rates of the following risk factors for cardiovascular diseases (CVD) as prenosological criteria for pathology of cardiovascular system (CVS): overweight, hypodynamia, dyslipidemia, arterial hypertension, low adaptation potential, and low integrated index of somatic health. Data showed that the integral indexes characterizing CVS state and somatic health were closely associated with the hemodynamic (systolic and diastolic arterial pressure) and the somatometric (body mass index) parameters as well as with SCORE index representing 10-year CVD mortality risk. Leucocyte indices characterizing a degree of endogenous intoxication caused, in part, by adverse environmental factors, were associated with several hemodynamic and somatometric parameters as well as with the indicators of prenosological health. Obtained results provided a background for recommendation to incorporate the parameters aimed at early detection of health deterioration into the program of periodic health examinations. Our data allowed for an identification of the priority directions in developing the preventive measures for nuclear industry personnel.

Key words: prenosological criteria of health deterioration, risk factors, cardiovascular diseases, nuclear industry.

Введение

Современное производство характеризуется многофакторностью сочетания различных профессионально-производственных факторов, которые при соответствующих условиях могут оказывать негативное влияние на здоровье работника. Особенности производственной деятельности работников радиационно-опасных производств, в частности десинхронизация биологических ритмов вследствие сменного характера работы, высокая степень психоэмоционального напряжения, интермиттирующее воздействие низких концентраций ионизирующего излучения и химических факторов обуславливают развитие социально значимых заболеваний, среди которых наиболее часто встречаются ССЗ [2, 4, 8]. ССЗ занимают первое место в структуре смертности работников

СХК. Истинная распространенность АГ среди обследованных работников СХК составляет 65,16%, что значительно превышает среднероссийский уровень. Обращает на себя внимание высокий процент выявления и других конвенционных ФР: дислипидемия – в 49,9% случаев, гипергомоцистеинемия – 32,6%, ожирение – в 19,2% случаев [4].

Анализ результатов научных исследований по данной проблеме показывает, что для снижения заболеваемости важное значение приобретает индивидуальный профилактический подход, в основе которого лежит донозологическая диагностика, заключающаяся в измерении качественных и количественных показателей здоровья и получении научно обоснованного ответа на вопрос о том, в каком состоянии находится человек – адаптации, дез-

адаптации или болезни [3, 7]. В связи с этим разработка основ индивидуальной количественной оценки состояния здоровья работающих, раннее выявление ФР развития заболеваний является одной из ключевых проблем медицины труда. Ее успешное решение позволит совершенствовать систему профилактических медицинских осмотров, с одной стороны, и повысить эффективность профилактических и реабилитационных мероприятий, с другой.

Согласно исследованиям, проведенным В.В. Дубиным, Ю.В. Семеновой (2012), среди модифицируемых ФР ССЗ у персонала ядерного производства наиболее важными являются психоэмоциональное напряжение, АГ, нарушение липидного обмена. Однако известно, что определение этих ФР не всегда дает объективную картину вероятности развития ССЗ – описаны многочисленные случаи возникновения заболевания при подпороговом уровне липидов крови и других параметров. Все это диктует необходимость изучения маркеров раннего выявления кардиоваскулярного риска, определение которых позволило бы с большей долей вероятности получить информацию о нарушениях в организме. В частности, в качестве ранних неспецифических маркеров могут быть использованы показатели иммунного статуса, системы перекисного окисления липидов, энергетического клеточного обмена, глубина нарушений которых прямо сопряжена со степенью антропогенной нагрузки. В качестве предикторов ССЗ в настоящее время рассматриваются также маркеры повреждения эндотелия (оксид азота, эндотелин), факторы воспаления (цитокины, СРБ и др.) [3].

Однако наряду с высокотехнологичными методами диагностики изменений гомеостаза не менее информативными являются интегральные показатели, отражающие характеристики систем, формирующих неспецифические адаптационные реакции – лейкоцитарный индекс интоксикации, ядерный и лимфоцитарный индексы, индекс функциональных изменений и интегральный показатель уровня соматического здоровья, анализ которых возможен даже на этапе периодических медосмотров [1, 5, 7].

Цель исследования: изучить частоту встречаемости традиционных ФР ССЗ и донозологических интегральных показателей здоровья для определения информативных критериев ранней диагностики сердечно-сосудистой патологии у работников атомной индустрии.

Материал и методы

Проведено одномоментное исследование работников завода радиохимического производства СХК, имеющих контакт с ионизирующим излучением, с использованием программы кардиологического скрининга, принятой в популяционных исследованиях, а также с определением комплекса показателей для оценки донозологического состояния организма. Применяли сплошной метод, приглашение на обследование осуществляли на основании поименного списка сотрудников, предоставленного администрацией СХК. Критерии включения: подписание информированного согласия, стаж работы с ионизирующим излучением не менее 5 лет, мужской пол, зрелый

возраст (от 30 до 60 лет). Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, наличие верифицированных ишемической болезни сердца (ИБС) и ассоциированных клинических состояний (АКС) в анамнезе. Всего в исследование было включено 219 работников радиохимического завода СХК, завершили программу обследования 198 (90,4%), средний возраст – $47,4 \pm 5,2$ лет.

Анализировали частоту встречаемости основных ФР: АГ, избыточной массы тела, курения, гиподинамии, дислипидемии, гипергликемии; 10-летнего риска развития ССЗ по шкале SCORE на основании пола, возраста, САД, общего холестерина и статуса курения.

Расчет индекса массы тела (индекса Кетле) производился по формуле: масса тела (кг) / рост (м)². Абдоминальное ожирение (АО) оценивали на основании показателей окружности талии (см). Согласно классификации IDF (2005), АО диагностировали при окружности талии >94 см. Уровни артериального давления (АД) оценивали в соответствии с критериями ВОЗ (1999) и Национальными рекомендациями (2004). За АГ принимали уровни АД 140/90 мм рт. ст. и выше. Гипертриглицеридемию оценивали на основании уровня ТГед1,7 ммоль/л. Снижение уровня ХС ЛПВП, согласно критериям IDF (2005) и JIS (2009), оценивали как <1,29 ммоль/л, повышенный уровень глюкозы крови натощак регистрировали при значениях глюкозы в плазме 5,6 ммоль/л (IDF, 2005; JIS, 2009). Уровень физической активности оценивали на основе анализа физической активности в свободное от работы время опросным методом [3]. Низкая физическая активность (гиподинамия) фиксировалась в случае, если респондент затрачивал на ходьбу в свободное от работы время <30 мин в день, реже чем 5 раз в неделю [3]. Наличие наследственной отягощенности, факт курения и злоупотребления алкоголем уточняли при сборе анамнеза, для оценки интенсивности курения использовали показатель “индекс пачка/лет” (ИПЛ), который рассчитывался как произведение количества сигарет, выкуриваемых в день, и стажа курения, деленное на 20 (количество сигарет в пачке). Злоупотребление алкоголем диагностировалось на основании данных теста AUDIT – Alcohol Use Disorders Identification (ВОЗ, 1989). Гематологические показатели определяли на автоматическом гематологическом анализаторе РТ-7600 (RAYTO, Китай). Содержание общего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), креатинина, мочевины определяли на биохимическом анализаторе Cobas c 111 (Roche Diagnostics) с использованием наборов реагентов Roche Diagnostics. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по общепринятой формуле – $IA = (ХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$, у.е.

В качестве донозологических критериев анализировались интегральные лейкоцитарные индексы. Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по формуле Я.Я. Кальф-Калифа как показатель процессов тканевой дегенерации и уровня эндогенной интоксикации (референтные значения 0,62–1,6 у.е). ЛИИ представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных процессах (нейтрофильные лейкоциты, юные, палочкоядерные, сегментоядерные), к клеткам,

количество которых при этих процессах может снижаться (лимфоциты, моноциты, эозинофилы). ЛИИ на сегодняшний день является самым распространенным индексом интоксикации, применяемым в различных отраслях медицины, в том числе радиационной. Ядерный индекс (ЯИ) — интегральный показатель, который отражает соотношение незрелых и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов и реакцию белого ростка крови на антигенную и/или цитокиновую стимуляцию (референтные значения 0,05–0,08 у.е.), увеличивается при интоксикациях, сопровождающих инфекционные заболевания, сепсис, химические, термические, механические, радиационные воздействия и др. Повышение ЯИ указывает на нарушение способности нейтрофилов элиминировать антиген (в связи с преобладанием молодых, функционально неполноценных форм). Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) — отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сумме моноцитов и лимфоцитов (референтные значения до 1,96 у.е.). Повышение ИСЛК свидетельствует об активации воспалительного процесса и нарушении иммунологической реактивности. Индекс алергизации (ИА) представляет собой соотношение суммы лимфоцитов и эозинофилов к остальным клеткам белой крови (референтные значения 0,79–1,08 у.е.), превышение ИА свидетельствует об алергизации и повышении уровня алергенов и флогогенов в организме [5].

Комплексная оценка состояния здоровья персонала СХК проводилась с использованием алгоритма определения адаптационного потенциала ССС — индекса функциональных изменений (ИФИ) и интегрального показателя уровня соматического здоровья (УСЗ) [6]. Анализировались, помимо соматотипического статуса, состояние дыхательной системы по данным спирографии, оценка физической работоспособности по данным теста Рюффе и кистевой динамометрии, состояние психологического статуса по опросникам — госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (Zigmond and Snaith, 1983), опросник стресса Ридера (1969), шкала оценки астении MFI-20 (E.M. Smets et al., 1994) и опросник качества жизни SF-36 (Ware, Snow, Kosinski, & Gandek, 1993) [6].

Полученные результаты обработаны с помощью статистического пакета PASW STATISTICS 18, версия 18.0.0 (30.07.2009) (SPSS Inc., USA, обладатель лицензии — филиал ТНИИКиФ ФГБУ СиБФНКЦ ФМБА России). Проверку гипотезы нормального распределения осуществляли с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилкса. Для анализа частотного распределения использовался метод “хи-квадрат” (χ^2) Пирсона, если $\leq 20\%$ частот имели ожидаемое значение < 5 и отсутствовали ожидаемые частоты < 1 . При несоблюдении данных критериев использовался точный тест Фишера. Сравнение связанных частот проводили методом Макнемара. Корреляционный анализ выполнялся с использованием коэффициента Пирсона или Спирмена в зависимости от типа распределения данных. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании принимался равным 0,05. Данные представлены как среднее $\pm$ среднее квадратичное отклонение ($M \pm \sigma$).

Результаты

Анализ полученных данных выявил у всех работников основного производства СХК, имеющих контакт с ионизирующим излучением, высокую частоту основных ФР развития ССЗ. Чаще выявлялись такие ФР, как низкая физическая активность (81,9%), дислипидемия (77,5%) при средних значениях уровня холестерина в крови — 5,88 [5,10; 6,50] ммоль/л. Наследственная отягощенность по ССЗ выявлена у 37,5% ($n=74$). Также среди работников часто отмечалось курение (35,0%), гипергликемия (26,0%) при средних значениях уровня глюкозы в крови — 5,81 [5,20; 6,10] ммоль/л, прием более чем 5 ед. алкоголя в неделю (29,0%), избыточная масса тела (44,4%), ожирение I ст. (29%), ожирение II ст. (7,57%), абдоминальный тип ожирения (28,6%), АГ (30,5%).

Как показали результаты исследования функционального состояния ССС по данным офисного измерения АД, превышение нормативных значений САД на момент проведения ПМО было зарегистрировано у 63 (30,5%) обследованных, превышение нормативных значений ДАД — у 50 (24,27%). Среди работников основного производства СХК наличие одного ФР ССЗ встречалось у 19,0%, двух факторов — у 38,0%, трех факторов — у 20,0% и сочетание четырех и более факторов риска — у 23% обследованных, наиболее часто встречались сочетания избыточной массы тела, гипергликемии и низкой физической активности.

Анализ адаптационного потенциала организма по данным оценки индекса функциональных изменений ССС (ИФИ) выявил у большинства ($n=150$, 74,75%) работников СХК напряжение механизмов адаптации. Неудовлетворительное состояние процессов адаптации регистрировалось у 22,33% ($n=42$), удовлетворительное — только лишь у 1,45% ($n=3$), срыв адаптации выявлен у 1,45% ($n=3$), при этом средние значения ИФИ среди обследованных в целом по группе составили $2,97 \pm 0,47$ у.е.

Изучение состояния механизмов неспецифической адаптации по данным общеклинического анализа крови (по Л.Х. Гаркави) показало, что большинство обследованных работников имели реакции спокойной (22,3%, $n=43$) и повышенной (47,52%, $n=95$) активации. Реакция тренировки выявлена у 18,3% ($n=36$), реакция стресса — у 3,47% ($n=7$), реакция переактивации — у 8,42% ($n=17$). Высокий уровень реактивности диагностирован у 71,78% ($n=143$), низкий уровень реактивности, свидетельствующий об ухудшении течения адаптационных процессов и формировании состояния истощения резервных возможностей организма, отмечен у 28,2% ($n=55$) обследованных.

Проведенная оценка 10-летнего риска смерти от ССЗ, рассчитанного по шкале SCORE, показала низкий риск ($< 1\%$) у 5,39% ($n=10$) обследованных, умеренный ($> 1\%$ и $< 5\%$) — у 87,7% ($n=179$), высокий и очень высокий ($5-10\%$ и $> 10\%$) — у 4,9% ($n=9$) обследованных работников основного производства.

Интегрирующим результатом проведенных клинико-биологических исследований явилась оценка уровня соматического здоровья (УСЗ), позволяющая всесторонне оценить здоровье индивида. Низкий УСЗ выявлен у 34,98% ($n=69$), ниже среднего — у 42,9% ($n=85$), средний — у 16,6% ($n=33$), высокий — у 2,5% ($n=5$) и выше среднего — у 3,03%

($n=6$), средние значения УСЗ составили $6,32 \pm 4,05$ у.е. Возможно, низкие значения УСЗ обусловлены низкой физической тренированностью, наличием избыточной массы тела, поскольку основные нарушения, обусловившие низкую градацию уровня здоровья, приходились на выполнение теста определения физической работоспособности, восстановления после нагрузки и определения силы мышц кисти.

Для оценки состояния гомеостатических систем организма, формирующих адаптационные реакции, была изучена прогностическая и диагностическая значимость интегральных лейкоцитарных индексов для оценки степени эндогенной интоксикации и выраженности адаптационно-приспособительных реакций организма [5]. Как показали результаты проведенного исследования, повышение ЛИИ было выявлено у 12 (6%) обследованных работников (средние значения $0,60 [0,26; 0,73]$ у.е.). Показатель ИСЛК был повышен у 29 (14,4%) обследованных (средние значения $1,50 [1,12; 1,70]$ у.е.). Обращает на себя внимание высокая частота регистрации повышенных значений ядерного индекса (ЯИ) – у 194 (96,5%) обследованных, при этом средние значения составили $0,18 [0,13; 0,21]$ у.е., что косвенно свидетельствует о снижении элиминационных возможностей при наличии эндогенной интоксикации, в том числе обусловленной неблагоприятным воздействием факторов внешней среды. Также показательным было повышение ИА у 101 (50,2%) обследованных, средние значения $1,18 [0,79; 1,44]$ у.е., свидетельствующее о повышении флогенной нагрузки на организм.

Корреляционный анализ взаимосвязей между донозологическими показателями состояния здоровья (ИФИ, интегральный показатель здоровья), ФР ССЗ и интегральными лейкоцитарными индексами показал наличие множественных связей между изучаемыми показателями. Так, ЛИИ отрицательно коррелировал с уровнем ДАД ($r=-0,352$, $p=0,018$), ИМТ ($r=-0,168$, $p=0,017$), УСЗ ($r=-0,277$, $p=0,012$). Показатель ИСЛК был отрицательно взаимосвязан с ИМТ ($r=-0,361$, $p=0,023$), ИА ($r=-0,563$, $p<0,0001$), ЯИ ($r=-0,496$, $p<0,0001$). ИА имел положительную связь с уровнем ДАД ($r=0,364$, $p=0,039$), ИМТ ($r=0,175$, $p=0,013$) и отрицательную – с УСЗ ($r=-0,299$, $p=0,007$).

Интегральный УСЗ отрицательно коррелировал с уровнями САД ($r=-0,377$, $p<0,0001$) и ДАД ($r=-0,328$, $p<0,0001$), ИМТ ($r=-0,611$, $p<0,0001$), ИФИ ($r=-0,211$, $p=0,004$) и ЛИИ ($r=-0,277$, $p=0,012$).

Индекс SCORE, определяющий 10-летний риск смерти от ССЗ, был взаимосвязан с ИФИ ($r=0,231$, $p=0,042$) и УСЗ ($r=-0,384$, $p=0,012$).

Заключение

Анализ распространенности ФР ССЗ показал, что у работников основного производства предприятия атомной промышленности СХК (Северск) чаще регистрируется низкая физическая активность, дислипидемия, избыточная масса тела, курение, гипергликемия, что определило низкий уровень соматического здоровья. Так как взаимодействие традиционных ФР ССЗ обуславливает мультипликативное увеличение их суммарного негатив-

ного эффекта, была проанализирована распространенность сочетаний ФР. Установлено, что наиболее частыми сочетаниями ФР ССЗ у обследованных работников СХК явились ожирение, гиподинамия, дислипидемия.

Проведен анализ информативности донозологических критериев нарушения состояния здоровья, лейкоцитарных индексов интоксикации, ФР у работников атомной промышленности, имеющих контакт с ионизирующим излучением СХК. Установлено, что интегральные показатели состояния ССС (ИФИ) и уровня соматического здоровья тесно взаимосвязаны с гемодинамическими (САД, ДАД), соматометрическими (ИМТ) показателями и индексом SCORE, отражающим 10-летний риск смерти от ССЗ. Лейкоцитарные индексы, отражающие степень эндогенной интоксикации, обусловленной в том числе воздействием неблагоприятных факторов внешней среды (ионизирующее излучение и др.), взаимосвязаны с рядом гемодинамических и соматометрических показателей, а также интегральными донозологическими показателями здоровья.

Предложенный подход позволяет формировать группы работников с ФР ССЗ и неблагоприятным профилем донозологических показателей здоровья, которые приоритетно нуждаются в профилактических и оздоровительных мероприятиях на рабочем месте, что приобретает особую актуальность в условиях ограниченных средств в сфере здравоохранения.

Литература

1. Бородулина Е.В., Джамгарова Е.В., Чиколасев А.В., Елисеева Л.Н. Донозологические состояния сердечно-сосудистой системы и их диагностика у военнослужащих плавсостава // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4. – С. 25–28.
2. Бушманов А.И., Кретов А.С., Щепланов В.И., Бобров А.Ф., Кретова Е.Ю. Система организации обязательных медицинских осмотров работников объектов использования атомной энергии // Мед. радиология и радиационная безопасность. – 2014. – Т. 59, № 4. – С. 9–17.
3. Джанаева Э.Ф., Шеметова Г.Н., Захарова Н.Б. Современные возможности донозологической диагностики сердечно-сосудистой патологии // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 4 [Electronic resource] – URL: www.science-education.ru/104-6763 (дата обращения 20.03.2016).
4. Дубин В.В., Тахауов Р.М., Карпов А.Б. и др. Риск развития артериальной гипертензии у персонала Сибирского химического комбината // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2008. – № 4. – С. 456–463.
5. Медицинские лабораторные технологии: справочник / под ред. А.И. Карпищенко. – СПб.: Интермедика, 2002. – Т. 2. – С. 618–647.
6. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие. – Самара: Бахрах-М, 2001. – 672 с.
7. Сазанов А.В., Сазанова М.Л., Демина Н.Л., Попова Г.А. Оценка уровня физического здоровья и адаптивных возможностей первокурсников гуманитарного факультета [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5. – URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22626> (дата обращения: 20.02.2016).
8. Семенова Ю.В., Карпов А.Б., Литвиненко Т.М., Борисова Е.В., Тахауов Р.М. Контроль факторов риска сердечно-сосудис-

тых заболеваний в реальной клинической практике // Врач. – 2014. – № 3. – С. 85–87.

9. Семенова Ю.В., Тахауов Р.М., Капов А.Б., Литвиненко Т.М., Калинин Д.Е. Факторы риска и пути профилактики острого инфаркта миокарда у персонала предприятий атомной промышленности // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 1. – С. 23–29.

Поступила 10.02.2016

Сведения об авторах

Тонкошкурова Анна Владимировна, аспирант ФГБУ “Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 636035, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск, ул. Мира, 4.

E-mail: annatonkoshkurova89@gmail.com.

Смирнова Ирина Николаевна, докт. мед. наук, руководитель терапевтического отделения отдела профилактики и восстановительного лечения профессиональных заболеваний Филиала “Томский научно-исследовательский институт курортологии и физиотерапии”

ФГБУ “Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Розы Люксембург, 1.

E-mail: irin-smirnova@yandex.ru.

Воробьев Виктор Александрович, Генеральный директор ФГБУ “Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 636035, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск, ул. Мира, 4.

E-mail: prim@niikf.tomsk.ru.

Семенова Юлия Владимировна, докт. мед. наук, заведующая отделением амбулаторной кардиологии ФГБУ “Сибирский Федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства”.

Адрес: 636035, Томская обл., ЗАТО Северск, г. Северск, ул. Мира, 4.

E-mail: SemenovaUV@med.tomsk.ru.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 378.4:001.891 (571.16)

УЧАСТИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ФАКУЛЬТЕТА ИМПЕРАТОРСКОГО ТОМСКОГО УНИВЕРСИТЕТА В НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ И ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЕ

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

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

PARTICIPATION OF STUDENTS OF THE FACULTY OF MEDICINE OF IMPERIAL TOMSK UNIVERSITY IN RESEARCH AND PRACTICAL WORK

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

National Research Tomsk State University

На основе архивного материала и периодической печати дан краткий обзор научно-исследовательской и практической работы студентов медицинского факультета Императорского Томского университета.

Ключевые слова: медицинский факультет Императорского Томского университета, студенты, научно-исследовательская и практическая работа.

On the basis of archival material and periodicals the short review of research and practical work of students of the faculty of medicine of Imperial Tomsk University is given.

Key words: Medical Faculty of the Tomsk Imperial University, students, research and practical work.

Одним из малоизученных вопросов является система привлечения студентов дореволюционного Томского университета к научной работе и связанная с ней подготовка научных кадров (рис. 1).

Уже в период обучения студенты Императорского Томского университета имели возможность заниматься научно-исследовательской работой под руководством профессоров. "Почти все профессора, за неимением кадра подготовленных помощников, производили всякие опыты и вели все практические занятия со студентами самолично, – вспоминал студент первого набора, а впоследствии профессор Томского университета С.М. Тимашев. – Благодаря этому студенческие работы отличались особенной успешностью, продуктивностью. Постоянное общение с профессорами, близость к ним как-то животворили работу, поддерживали энергию и разви-



Рис. 1. Н.Н. Бурденко, бывший студент медицинского факультета Императорского Томского университета (1897–1899), в дальнейшем выдающийся организатор здравоохранения, академик и первый президент АМН СССР (1944–1946)

вали особый интерес к научным занятиям. Немудрено поэтому, что студенты одинаково охотно, усердно и с любовью занимались как анатомией, физиологией, гистологией, так и минералогией, ботаникой и зоологией. Для нас тогда не существовало деления наук на более и менее важные..." [1] (рис. 2).

На основании Устава 1884 г. с целью приобщения студентов к занятиям наукой и поощрения их за это факультетские собрания ежегодно предлагали темы сочинений. В конце учебного года написанные студентами сочинения подавались на конкурс под девизом. Для их рассмотрения факультетом назначалась комиссия из профессоров. Победители награждались золотыми и серебряными медалями и почетными отзывами. Число медалей определялось советом университета: одна золотая и две серебряные. В исключительных случаях,

при выдающихся достоинствах нескольких из представленных на соискание работ, число медалей по постановлению совета могло быть увеличено [2, с. 121].

Самое первое награждение на медицинском факультете состоялось в 1892 г., когда студент Ф.Ф. Яновский был награжден серебряной медалью за сочинение на тему “К иннервации панкреатической железы”. Отзывы о его работе написали профессора А.С. Догель, А.В. Репрев и В.Н. Великий. Торжественное вручение медали состоялось на университетском акте 22 октября [3, с. 138, 141–143].

Медицинский факультет в заседании 4 октября 1902 г. присудил золотую медаль студенту 3-го курса Н. Павловскому за сочинение на тему “Влияние чая, кофе и некоторых спиртных напитков на количественное действие пепсина” [4, л. 76]. В том же заседании студент 3-го курса М. Козьмин был удостоен серебряной медали за сочинение на тему “Подробное описание аномалий артериальной системы, наблюдаемых в течение учебного года в секционном зале анатомического театра Томского университета, с указанием на их морфологическое и практическое значение” [4, л. 75]. В 1911 г. золотую медаль по итогам конкурса студенческих работ получил студент 5-го курса А.Д. Тимофеевский, который представил сочинение на тему “Морфология костного мозга при анемиях”. Отзыв на его работу составили профессора М.Г. Курлов, П.П. Авроров и М.М. Покровский [5, л. 1].

Среди тех, кто в последующие годы награждался медалями, были будущие профессора Томского университета П.В. Бутягин (1893), И.Л. Вакуленко (1904), Б.К. Шишкин (1908), И.Р. Ломакин (1909), А.Д. Тимофеевский (1911) и другие (рис. 3). Б.К. Шишкин был избран членом-корреспондентом АН СССР. Всего за дореволюционный период студентам медицинского факультета было вручено 24 медали [6, с. 201–203].

Важным фактором приобщения студентов к занятиям наукой было их участие в работе научных кружков. Они в Томском университете стали создаваться в начале XX в.

Совет Томского университета в заседании, состоявшемся 18 сентября 1899 г., создал комиссию в составе профессоров И.Г. Табашникова, Е.С. Образцова, И.А. Базанова, Н.Ф. Кашенко и М.Н. Соболева. Ей было поручено разработать проект правил, регулирующих организацию и порядок работы студенческих кружков на основании циркулярного предложения министра народного просвещения от 21 июня 1899 г. за № 17287.

Проектом предусматривались различные научные кружки: естественно-исторический, теоретической меди-



Рис. 2. На занятиях в башенной аудитории факультетских клиник

цины, клинической медицины, публичного права, цивилистический и статистико-экономический. Во главе каждого кружка предполагалось иметь председателя из числа профессоров. Заседания кружков, членами которых могли быть все студенты университета по их желанию, должны были проходить в помещении университета. Председатели кружков, согласно проекту, руководили занятиями и избирали из числа членов кружка секретаря для ведения протоколов заседаний. В заседаниях кружков могли принимать участие профессора и служащие университета по учебной части. Студенты, не вступившие в кружок, допускались на его занятия с разрешения председателя.

Доклады и рефераты делались на темы, выбираемые самими студентами или рекомендованные им профессорами. Написанный текст рефератов или подробный конспект представлялся председателю, который после ознакомления решал вопрос о допуске к заслушиванию на заседании кружка. Доклады, имевшие, по мнению соответствующего факультета, научную ценность, могли быть напечатаны в “Известиях Томского университета” [7, л. 15].

Однако этот проект не был утвержден министерством народного просвещения, так как кружки эти, “не имея характера публичности, должны образовываться на том или другом факультете по определенным предметам той или другой положенной по университетскому уставу кафедре и под руководством профессора” [8, с. 66]. Из министерства был прислан также экземпляр примерных правил студенческих кружков, одобренных самим министерством.

Если мы обратимся к истории открытия научных студенческих кружков в Томском университете, то самыми первыми были философский и экономический кружки, организованные по инициативе профессоров юридического факультета В.Г. Камбурова и М.Н. Соболева в 1904 г.

Большую роль в приобщении студентов медицинско-

го факультета к научно-исследовательской работе играло Пироговское студенческое медицинское общество, созданное в Томском университете в ноябре 1908 г. [9, л. 3; с. 95; с. 154–157]. Одним из инициаторов организации этого общества стал профессор А.Е. Смирнов. Он же был и первым его председателем. Товарищем председателя был избран студент Д.А. Глебов, секретарем общества – студент 3-го курса А.А. Пономарев, которого в январе 1910 г. сменил студент 3-го курса Н.Н. Приоров [10, с. 591], будущий академик АМН СССР, основатель Лечебного протезного института (с 1940 г. – Центральный институт травматологии и ортопедии). В правление общества были избраны студенты Н.И. Охлопков, Н.В. Юновидов и В.Я. Викилинский. Кроме того, в состав правления входили председатели комиссий [10].

В 1910 г. общество насчитывало 196 действительных членов, в том числе 7 профессоров и 5 младших преподавателей [10].

Задачей этого общества было объединение студентов и преподавателей университета на почве научной и практической медицины и соприкасающихся с ней наук. В основу своей деятельности общество положило выработку в студенчестве прочных общественных идеалов, с которыми будущие врачи могли бы вступить в жизнь.

Общество устраивало общие собрания с докладами своих членов. Было создано несколько комиссий: исследование гигиенических условий жизни студентов (председатель – П.В. Бутягин); комиссия по половой переписи (председатель – студент Я.Х. Фалевич); комиссия по поиску практических занятий для студентов-медиков в летнее время (председатель – студент И.И. Соколов); комиссия по организации экскурсий (председатель – студент Хоммер); комиссия по исследованию вопроса о поликлиниках (председатель – студент Х.А. Дризин); ревизионная комиссия (председатель – студент И.Г. Раевский) [10].

Комиссия по половой переписи разработала анкету, включавшую вопросы, охватывающие самые разные стороны студенческой жизни. Анкета распространялась среди студентов университета и технологического института. Весь полученный материал был систематизирован и представлен в виде сводки цифр. На одном из общих собраний студент Я.Х. Фалевич сделал доклад “Итоги томской студенческой переписи” [11, с. 196]. Этот доклад вызвал повышенный интерес, аудитория, в которой проходило обсуждение этого доклада, не смогла вместить всех желающих. Материал по психологии и физиологии был предложен студентам для дальнейшей разработки.

Комиссия по исследованию гигиенических условий жизни студентов для выполнения намеченного плана работы заказала бланки обследования, выписала психрометр и другие приборы [12, с. 588].

Активную деятельность развила комиссия по изданию лекций и книг. Были изданы программы по неорганической, органической и аналитической химии и программа по фармации с фармакогнозией. Комиссия установила связи с книжными магазинами и авторами изданий с целью приобретения их студентами по льготной цене [13].

При обществе имелась своя библиотека, насчитывавшая к концу 1909 г. 246 книг по разным отраслям знания. Этой библиотекой могли пользоваться члены общества. Выписывалось 6 периодических изданий [13].



Рис. 3. Студенты первого набора Императорского Томского университета. В центре П.В. Бутягин (1892)

Пироговское студенческое общество провело совместное заседание с Обществом естествоиспытателей и врачей при Томском университете, посвященное юбилею Ч. Дарвина. Студент медицинского факультета И.П. Ласточкин выступил с докладом “О жизни рабочих на постройке второй колеи Сибирской железной дороги близ станции Заозерной”. Этот же студент побывал на IX Пироговском съезде хирургов (1910) и поделился своими впечатлениями о его работе на одном из общих собраний [13, с. 119–120, 131–132].

Приват-доцент П.В. Бутягин 16 февраля 1909 г. выступил на общем собрании этого студенческого общества с докладом “Влияние низких температур на жизнеспособность бактерий” [14, с. 117]. Доклад “О местоположении нервных узлов в желудочках сердца млекопитающих и человека” сделал и приват-доцент И.А. Валединский. Всего в 1909/10 учебном году состоялось 6 собраний, на которых было прочитано 8 докладов, в основном подготовленных студентами.

На одном из первых общих собраний почетным членом Пироговского студенческого общества был избран профессор Казанского университета А.А. Милославский. Помимо него почетными членами этого общества были томский врач А.И. Макушин, первый председатель общества, профессор А.Е. Смирнов [14].

Пироговское студенческое медицинское общество продолжало функционировать и в последующие годы. После смерти А.Е. Смирнова его возглавил профессор В.Н. Саввин [15, л. 67, 88].

Помимо этого студенты привлекались для борьбы с разного рода эпидемиями. Так, в 1892 г. они приняли участие в борьбе с холерной эпидемией в Томске. На протяжении ряда лет студенты медицинского факультета выезжали летом в Барнаульский, Бийский, Кузнецкий и другие уезды Томской губернии в составе глазных отрядов для изучения распространения глазных болезней и состояния окулистической помощи. В летнее время студенты-медики работали фельдшерами на переселенческих пунктах. В годы Первой мировой войны они выезжали на фронт в составе передовых питательно-лечебных отрядов.

Профессора Томского университета, общаясь со сту-

дентами в ходе занятий, в лабораториях и клиниках, при-мечали среди них наиболее заинтересованных в заняти-ях наукой и приобщали их под своим руководством к на-учно-исследовательской работе. Д.И. Конаржевский, один из первых выпускников Томского университета, вспоми-нал спустя десять лет: “Надо отдать вполне заслуженную справедливость и честь гг. профессорам первого выпус-ка Томского университета, из которых большая значитель-но часть, к положительному несчастью томских студен-тов, в настоящее время составляет гордость Императорс-кой военно-медицинской академии и других универси-тетов, за то, что сумели вести дело преподавания так, что у нас не было, не существовало de facto преподавателей или безмолвных слушателей, а были, действительно, иск-ренне любящие науку профессора и студенты, часто вза-имно обменивавшиеся друг с другом своими мыслями; мы не боялись своих профессоров, а откровенно выска-зывали им волновавшие наши умы и непонятные нам воп-росы, на которые всегда находили у них сердечное, тол-ковое, чисто товарищеское, но авторитетное разъясне-ние. В кабинетах и клиниках у нас не чувствовалось на-чальников и их подчиненных; здесь нередко между ди-ректором той или другой клиники по поводу встречав-шихся болезненных форм происходили целые дебаты, во время которых иногда нами высказывалось много и смешных, ни чем не обоснованных, предположений, но никто из нас не был строго осужден, не был зло осмеян; зато, напротив, путем целого ряда научных доводов, ссы-лок на соответственные литературные источники стара-лись наши профессора разубедить в заблуждениях, оши-бках, не так понимаемых у кровати больного наличных явлений, доказать путем надлежащего освещения фактов истину. Да! Тут-то всегда чувствовалась искренность, сер-дечность, правдивость, ибо мы не видели, повторяю, в своих профессорах начальников, а только желавших нам добра, если хотите, даже искренно нас любивших более опытных, знавших товарищей, с которыми мы имели воз-можность беседовать в какое угодно было время; у нас не было особо установленных часов для совещаний, для нас всегда были открыты двери их кабинетов в свободное от лекций время...” [16; 17, с. 359–367].

В первые годы существования университета профес-сора старались обходиться без помощников, привлекая для этого способных студентов. Так, профессор К.Н. Ви-ноградов в январе 1891 г. обратился в совет с просьбой назначить студентам Голубеву и Коровину, которых он за неимением прозектора при кафедре патологической ана-томии пригласил с разрешения попечителя исполнять некоторые прозекторские обязанности, заключающиеся в приготовлении препаратов для лекций и практических занятий, в участии во вскрытии трупов и в микроскопи-ческих исследованиях, вознаграждение за их труд в раз-мере 20 руб. в месяц каждому в течение учебного полугод-ия. С такой же просьбой в совет обратился и профессор А.И. Судаков, который привлек в качестве помощника сту-дента 3-го курса П.В. Бутягина [18, с. 12]. В дальнейшем студенты нередко привлекались в качестве учебно-вспом-огательного персонала.

Тем не менее, наиболее талантливые выпускники ме-дицинского факультета, занимая в течение нескольких лет



Рис. 4. Студенты на занятиях профессора И.М. Левашева

должности лаборантов, помощников прозекторов и ор-динаторов, успешно сдавали экзамены на степень докто-ра медицины и защищали диссертации. Так, ученик про-фессора М.Г. Курлова И.М. Левашев, будучи студентом 5-го курса, исполнял обязанности ординатора факультет-ской терапевтической клиники (рис. 4). Известно, что бу-дущий президент Академии медицинских наук СССР, бу-дучи студентом Императорского Томского университета, был назначен помощником прозектора кафедры нор-мальной анатомии.

Одним из примеров активного привлечения к науч-ным исследованиям является активное участие в работе анатомического музея А.П. Азбукина. Его ближайшим на-ставником был проф. Г.М. Иосифов, под руководством которого А.П. Азбукин работал на кафедре нормальной анатомии в качестве препаратора и активно участвовал в изготовлении новых и приведении в порядок старых му-зейных анатомических препаратов. Почти все препара-ты кровеносной системы и часть костей черепа, храня-щиеся в настоящее время в музее анатомии СибГМУ, были раскрашены А.П. Азбукиным, когда он был еще студен-том. Кроме этого, он копировал рисунки с анатомичес-ких атласов в увеличенном виде для демонстрации в ауди-тории [19, с. 44].

Таким образом, в дореволюционном Томском универ-ситете сложились разные формы привлечения студентов медицинского факультета к научно-исследовательской работе, и многие из них продолжили свою научную ка-рьеру, защитив докторские диссертации.

Статья выполнена в рамках Программы повыше-ния конкурентоспособности ТГУ и при поддержке гранта Правительства РФ П 220 в рамках проекта “Человек в меняющемся мире. Проблемы идентичнос-ти и социальной адаптации в истории и современнос-ти”, № 14. В2531.0009.

Литература

1. Утро Сибири. – 1913. – 25 апр.
2. Журналы заседаний совета Императорского Томского уни-верситета (ЖЗС ИТУ). 28 сентября 1891 г. // Известия Том-ского университета (ИТУ). – 1892. – Кн. 4, отд. 1.
3. ЖЗС ИТУ. 19 октября 1892 г. // ИТУ. – 1894. – Кн. 6, отд. 1 [пагин. 2-я].
4. Государственный архив Томской области (ГАТО). – Ф. 102. – Оп. 1. – Д. 245.

5. ГАТО. – Ф. 102. – Оп. 1. – Д. 510.
6. Краткий исторический очерк Томского университета за первые 25 лет его существования (1888-1913 гг.). – Томск : Типо-литография Сибирск. Т-ва Печатн. дела, 1917. – 544 с.
7. ГАТО. – Ф. 102. – Оп. 1. – Д. 196.
8. ЖЗС ИТУ. 21 сентября 1900 г. // ИТУ. – 1902. – Кн. 22 [пагин. 9-я].
9. С.А. Некрылов, С.Ф. Фоминых, С.В. Лонгвинов и др. Алексей Ефимович Смирнов (1859-190 гг.): из истории формирования школы морфологов в Томске // Сибирский медицинский журнал (Томск) – 2010. – Т. 25. – № 4, вып. 1.
10. Сибирская врачебная газета. – 1910. – № 49.
11. Сибирская врачебная газета. – 1910. – № 16.
12. Сибирская врачебная газета. – 1909. – № 49.
13. Сибирская врачебная газета. – 1910. – № 10, № 11.
14. Сибирская врачебная газета. – 1909. – № 10.
15. ГАТО. – Ф. 102. – Оп. 1. – Д. 625.
16. Сибирский вестник. – 1899. – 26 авг.
17. Императорский Томский университет в воспоминаниях современников / сост. С.Ф. Фоминых (отв. редактор), С.А. Некрылов, М.В. Грибовский и др. – Томск : Изд-во Том. ун-та, 2014.
18. ЖЗС ИТУ. 26 января 1891 г. // ИТУ. – 1892. – Кн. 4, отд. 1.
19. 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 и др. – 2-е изд., испр. и доп. – Томск : Изд-во Том. Ун-та, 2013. – Т. 1.

Поступила 24.04.2016

Сведения об авторах

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

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

E-mail: san_hist@sibmail.com.

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

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

E-mail: kyzmin2008andrey@mail.ru.

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

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

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

НАУЧНАЯ ХРОНИКА

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ XVI ЕЖЕГОДНОГО НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО СЕМИНАРА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ “АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ” С КОНКУРСОМ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

М.С. Хлынин, Ю.В. Саушкина

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии”, Томск
E-mail: mskhlynin@mail.ru

REPORT ON HOLDING THE XVI ANNUAL RESEARCH AND PRACTICE SEMINAR OF YOUNG SCIENTISTS “HIGHLIGHTS IN EXPERIMENTAL AND CLINICAL CARDIOLOGY” WITH YOUNG SCIENTISTS COMPETITION

M.S. Khlynin, Yu.V. Saushkina

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

1 апреля 2016 г. в НИИ кардиологии проводился XVI Ежегодный научно-практический семинар молодых ученых “Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии” с конкурсом молодых ученых.

Приказом директора института была создана конкурсная комиссия в следующем составе:

а) для оценки устных докладов:

- председатель: чл.-корр. РАН С.В. Попов (Томск);
- члены жюри: академ. РАН Р.С. Карпов (Томск), чл.-корр. РАН Ю.Б. Лишманов (Томск), проф. Е.В. Григорьев (Кемерово), д.м.н. Ю.В. Семенова (Северск), проф. Л.Н. Маслов (Томск), проф. С.А. Афанасьев (Томск), проф. В.А. Марков (Томск), проф. Е.Н. Павлюкова (Томск), проф. В.Ф. Мордовин (Томск), проф. В.Ю. Усов (Томск), проф. Ю.Ю. Вечерский (Томск), проф. И.В. Плотникова (Томск);

б) для оценки стендовых докладов:

- сопредседатели: проф. В.В. Рябов (Томск), д.м.н. А.А. Бощенко (Томск);
- члены жюри: проф. Е.В. Григорьев (Кемерово), проф. И.Н. Смирнова (Томск), д.м.н. И.А. Трубачева (Томск), д.м.н. А.В. Врублевский (Томск), д.м.н. К.В. Завадовский (Томск), д.м.н. А.В. Евтушенко (Томск), д.м.н. Е.В. Гракова (Томск), д.м.н. Я.Д. Анфиногенова (Томск), к.м.н. Т.Е. Суслова (Томск), к.м.н. Д.С. Кондратьева (Томск), к.м.н. Н.В. Нарыжная (Томск).

Всего молодыми специалистами из Томска, Новосибирска, Волгограда, Кемерово было представлено 32 постерных (I тур) и 8 устных (II тур) докладов.

Работы молодых ученых оценивались по балльной шкале, включающей следующие аспекты:

- актуальность проводимых исследований;
- методологический уровень работы;
- методический уровень работы;
- практическая значимость;
- теоретическая значимость;
- научная новизна исследования;
- оригинальность работы;
- соответствие результатов работы современным тенденциям развития науки;
- ответы на вопросы, умение вести дискуссию;
- логика изложения доклада, убедительность рассуждений; оригинальность мышления;
- представление работы (имеются: введение, цель работы, постановка задачи, решение поставленных задач, выводы);
- культура речи и культура полемики, общая эрудиция;
- личный вклад автора.

Ставшие традиционными встречи (это уже XVI Семинар молодых ученых) пользуются большой популярностью и приносят реальную пользу молодым специалистам в развитии исследовательского потенциала. Очень важна в этом плане конкурсная составляющая конференции, позволяющая выбрать наиболее перспективных исследователей для продолжения обучения в ординатуре и аспирантуре на базе НИИ кардиологии, который является ведущим научным учреждением кардиологического профиля в регионе Сибири и Дальнего Востока. В НИИ

кардиологии активно развиваются научные направления по эпидемиологии, профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сердечно-сосудистой хирургии, экспериментальной кардиологии. Приоритетной является также детская кардиология, которая по результативности своей работы соперничает со столичными научными центрами. По всем этим направлениям молодые ученые выступили со своими сообщениями.

Большинство участников конференции – это ординаторы, аспиранты и соискатели, которые делают только первые шаги в науке. Для их профессионального роста были важны и задаваемые вопросы, и обсуждения самих сообщений.

XVI Ежегодный научно-практический семинар молодых ученых “Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии” с конкурсом молодых ученых проходил в два этапа: I тур (постерная сессия) был направлен на то, чтобы отобрать самые актуальные и оригинальные работы, которые будут представлены уже в виде устных докладов во II туре семинара.

В области сердечно-сосудистой хирургии интересные данные привели Е.А. Александрова (Томск), доклад которой был посвящен роли эргоспирометрии в клинической практике при хирургическом лечении пациентов с ишемической кардиомиопатией. К.А. Смышляев (Томск) представил отдаленные результаты сочетанной миоэктоми с пластикой митрального клапана у больных обструктивной гипертрофической кардиомиопатией. Доклад Д.К. Шишковой (Кемерово) был посвящен исследованию биodeградируемых матриц, изготовленных для сердечно-сосудистой хирургии.

В области лучевой и функциональной диагностики были представлены интересные доклады, в том числе посвященные скинтиграфической оценке резерва миокардиального кровотока у пациентов с многососудистым поражением коронарных артерий (А.В. Мочула, Томск); динамике параметров механики левого желудочка после стентирования коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца (Н.Н. Гладких, Томск); перфузионной компьютерной томографии в оценке состояния церебральной гемодинамики у пациентов ИБС,

перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения (Ю.М. Портнов, Кемерово) и т.д.

Вопросы экспериментальной кардиологии были отражены в выступлении Е.С. Прокрудиной (Томск), которая доложила результаты исследований устойчивости митохондрий миокарда к ишемическому-реперфузионному повреждению сердца у крыс, адаптированных к хронической гипоксии. Доклад А.В. Мухомедзянова (Томск) был посвящен способности агонистов к-опиоидных рецепторов U-50.488 имитировать феномен ишемического посткондиционирования сердца.

Вызывало интерес сообщение об особенностях микроциркуляторных нарушений у больных хронической сердечной недостаточностью и сопутствующим сахарным диабетом II типа, представленное М.А. Косивцовой (Волгоград).

Ряд работ томичей был посвящен хирургии детей с врожденными пороками сердца: о рутинном использовании разгрузочной фенестрации при операциях тотального кавопульмонального соединения сообщила Е.С. Кавардакова; оценку уровня биохимических маркеров сердечной недостаточности у детей с функционально единственным желудочком сердца после операции Фонтена с экстракардиальным кондуитом провела А.А. Тупикина и т.д.

По результатам II тура семинара первого места была удостоена работа, посвященная молекулярно-клеточной патологии и генодиагностике “Роль полиморфных вариантов HLA-DRB1* в развитии врожденных пороков сердца” А.В. Цепочкиной (НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово).

Второе место жюри присвоило Н.Н. Гладких (НИИ кардиологии, Томск), которая провела анализ динамики параметров механики левого желудочка после стентирования коронарных артерий у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Эта тема находится в русле ее исследований, и научные поиски, которыми аспирантка занимается под руководством д.м.н., профессора Е.Н. Павлюковой (отделение атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца), уже положены в основу написания кандидатской диссертации.



Третье призовое место жюри присвоило Д.К. Шишковой (НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово) за научную работу, посвященную исследованию биодegradуемых матриц, изготовленных для сердечно-сосудистой хирургии. Сообщение вызвало неподдельный интерес и заслужило особого внимания аудитории.

В прениях была дана высокая оценка представленным докладам, отмечен высокий методический и научный уровень работ молодых ученых. Победители конкурса молодых ученых были награждены ценными призами.

Кроме того, в рамках семинара состоялось заседание, на котором молодые ученые из Кемерово и Томска доложили результаты своих исследовательских работ. Особого внимания аудитории заслужил лекционный доклад Натальи Соницовой (Испания), посвященный практическому применению генетики при наследственных кардиоваскулярных заболеваниях.

Работа XVI Ежегодного научно-практического семинара молодых ученых “Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии” с конкурсом молодых ученых признана удовлетворительной.

ОТЧЕТ О ПРОВЕДЕНИИ X РЕГИОНАЛЬНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ “КЛИНИЧЕСКАЯ ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ АРИТМОЛОГИЯ”

Р.Е. Баталов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение “Научно-исследовательский институт кардиологии”, Томск
E-mail: romancer@cardio.tsu.ru

REPORT ON HOLDING X REGIONAL RESEARCH AND PRACTICE CONFERENCE WITH INTERNATIONAL ATTENDANCE “CLINICAL ELECTROPHYSIOLOGY AND INTERVENTIONAL ARRHYTHMOLOGY”

R.E. Batalov

Federal State Budgetary Scientific Institution “Research Institute for Cardiology”, Tomsk

27–29 апреля 2016 г. на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт кардиологии” совместно с Всероссийским обществом по клинической электрофизиологии, аритмологии и электрокардиостимуляции была проведена X Региональная научно-практическая конференция с международным участием “Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология”.

В работе конференции приняли участие отечественные и иностранные специалисты, ученые и практические врачи из городов центральной России, Западной и

Восточной Сибири (всего 287 человек, в том числе 84 иногородних участника из Москвы, Санкт-Петербурга, Новосибирска, Красноярска, Астрахани, Архангельска, Хабаровска, Кемерово, Екатеринбурга, Чебоксар, Барнаула, Омска, Тюмени, Нижнего Новгорода, Краснодара, Ханты-Мансийска и 3 иностранных участника из Польши, Чехии, Казахстана).

На форуме обсуждались вопросы патогенеза, клинической электрофизиологии, течения и исходов различных тахикардий и тахиаритмий, возможности электрокардиостимуляции сердца в лечении сердечной недостаточности, пороков и ишемической болезни сердца, различные аспекты медикаментозного, катетерного и хирургического лечения аритмий, их преимущества и недостатки, а также показания к проведению электрокардиостимуляции и ее эффективность, профилактика тромбоэмболических осложнений. Основными задачами конференции являлись обмен передовыми методиками с коллегами, знакомство с новыми техническими разработками, обсуждение вопросов использования и расширения технических возможностей работающих аппаратов с представителями фирм-производителей, обучение врачей практического здравоохранения основам аритмологических знаний (показания и противопоказания к различным видам диагностики и лечения аритмий, в том числе и





хирургического).

Открыли конференцию академик РАН, профессор Р.С. Карпов и член-корреспондент РАН, профессор С.В. Попов.

В своих приветственных выступлениях они отметили важность и актуальность проведения подобных конференций и пожелали участникам форума плодотворной работы. В своей пленарной лекции из центра телемедицины Института хирургии им. А.В. Вишневского А.Ш. Ревитшвили (Москва) широко осветил гибридные технологии в лечении тахикардий. К.В. Давтян (Москва) рассказал о катетерном лечении фибрилляции предсердий, возможностях радиочастотной и криоабляции.

М. Худзик (Польша) провел практический курс для врачей-кардиологов по анализу ЭКГ. С.Е.Мамчур (Кемерово) подробно рассказал об эффективности радиочастотной и криоабляции фибрилляции предсердий, основываясь на опыте двух центров. Й. Каутцнер (Чехия) в прямой трансляции поделился мнением о патофизиологии фибрилляции предсердий и подходах к ее диагностике и лечению.

Второе заседание открыл Б.А. Татарский (Санкт-Петербург) с лекцией о хронической болезни почек и фибрилляции предсердий, а также аспектах антикоагулянтной терапии. Сообщение М.Ю. Гилярова (Москва) было посвящено принципам непрерывной антикоагуляции у пациентов с фибрилляцией предсердий. С.Р. Гиляревский (Москва) рассказал о роли новых антикоагулянтов в профилактике эмболии с точки зрения клинического фар-

маколога. В сообщении Е.В. Горбуновой (Кемерово) прозвучала информация о путях повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца. Продолжил заседание Г.В. Колунин (Тюмень) сообщением об оптимальных методах абляции фибрилляции предсердий, обеспечивающих максимальную эффективность. Э.А. Иваницкий (Красноярск) рассказал о выборе первичной процедуры абляции изолированной фибрилляции предсердий. О.В. Сапельников (Москва) выступил с докладом: "Персистирующая форма фибрилляции предсердий, что делать?" Завершая заседание, А.А. Спиридонов (Москва) представил сведения о постоянном телемониторинге пациентов и интеграции медицинских данных.

Третье заседание открыл М. Худзик (Польша) лекцией о современных возможностях предотвращения риска внезапной сердечной смерти в практике общего врача.

Актуально прозвучало сообщение Д.С. Лебедева (Санкт-Петербург) об электрофизиологических подходах в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью. Н.М. Неминуший (Москва) прочитал лекцию о возможности минимизации электрошоковой терапии в современных имплантируемых кардиовертерах-дефибрилляторах. С докладом о сроках службы имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов выступила О.В. Костылева (Москва). А.А. Спиридонов (Москва) рассказал о применении имплантируемых устройств с возможностями для проведения магнитно-резонансного исследования и удаленного телемониторинга у пациентов с сердечной недостаточностью. О тактике лечения



идиопатических желудочковых аритмий сообщил Д.А. Царегородцев (Москва), а Р.Б. Татарский (Санкт-Петербург) дополнил его аспектами терапии постинфарктных желудочковых тахикардий. О возможностях ультразвукового анатомического картирования для аблации желудочковых тахикардий рассказал С.Е. Мамчур (Кемерово). Д.Н. Хомутинин (Тюмень) сообщил об удалении эндокардиальных электродов, а А.Я. Косоногов (Нижний Новгород) поделился опытом клиники при возникновении электродного сепсиса. Завершил заседание В.Б. Куликов (Москва) сообщением о новых технологиях в производстве электрокардиостимуляторов.

Четвертое заседание открыл Н.Л. Шариков (Ханты-Мансийск) сообщением об особенностях кровоснабжения предсердий и синоатриального узла у пациентов с различными формами фибрилляции предсердий. Э.А. Иваницкий (Красноярск) рассказал об аблации типичного трепетания предсердий без использования флюороскопии и навигационных катетеров. А.Ю. Дмитриев (Красноярск) сообщил об эффективности использования метода контактной аблации при изоляции устьев легочных вен у пациентов с постаблационными рецидивами аритмии. А.Н. Туров (Новосибирск) доложил о необходимости проведения чреспищеводного электрофизиологического исследования у пациентов с пароксизмальными тахикардиями. Д.А. Заманов (Красноярск) рассказал о ренальной денервации в сочетании с изоляцией устьев легочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертензией. Ю.В. Саушкина (Томск) доложила о применении гамма-сцинтиграфии с метайодбензилгуанидином-йод 123 в оценке эффективности интервенционного лечения фибрилляции предсердий. Продолжила заседание Н.Ю. Хорькова (Тюмень) сообщением о антитромботической терапии при катетерной аблации фибрилляции предсердий. Ю.Н. Ильюшенкова (Томск) доложила о возможностях однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в диагностике латентного миокардита у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий. Т.В. Филиппова (Барнаул) рассказала об аритмиях у больных старших возрастных групп с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца в контексте вегетативного дисбаланса. Завершил заседание А.Н. Туров (Новосибирск) своим сообщением о динамике желудочковых аритмий после коронарной ангиопластики у пациентов с хронической формой ишемической болезни сердца.

В ходе конференции состоялись интерактивные курсы для специалистов по клинической и интервенционной аритмологии.

Интерактивный курс от компании BIOTRONIK (модераторы: Ш.Р. Сафин, А.А. Спиридонов, Москва) позволил ознакомиться с новыми технологиями многополюсной стимуляции, рекомендациями по отбору и безопасному проведению магнитно-резонансной томографии пациентам с МРТ-совместимыми устройствами, возможностями современных систем для ресинхронизирующей терапии сердца.

На интерактивном курсе от компании Boston Scientific (модератор: О.В. Костылева, Москва) и Medtronic (модератор: Н.М. Неминуший, Москва) были проведены разборы интересных клинических случаев и возможности программирования имплантируемых устройств.

В ходе интерактивного курса от компании BiosenseWebster (И. Севрюкова, Москва) была проведена практическая работа с использованием различных режимов радиочастотной аблации.

Широкое обсуждение получили вопросы медикаментозного и хирургического лечения аритмий, до- и послеоперационного ведения пациентов, отдаленного наблюдения за пациентами. Активное участие в дискуссии приняли участники конференции.

Материалы X Региональной научно-практической конференции с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология» опубликованы в сборнике, включающем 18 статей и 15 тезисов докладов.

Партнерами мероприятия выступили компании, среди которых ведущие мировые и российские производители медицинских приборов, оборудования и лекарственных препаратов: Cardiomedics, Импланта, BIOTRONIK, Boston Scientific, Medtronic, Biosense Webster, Юнона Холдинг, Элестим-Кардио, Pfizer, Кардиоэлектроника, Техинвестмед, Bayer Health Care, Roche AMYCARD, TIS и др.

По окончании конференции все делегаты получили сертификаты участника, а специалистам, прослушавшим курс лекций по антиаритмической и антикоагулянтной терапии фибрилляции предсердий, были выданы сертификаты специализации на рабочем месте.

По мнению всех участников, в том числе и зарубежных гостей, X Региональная научно-практическая конференция с международным участием «Клиническая электрофизиология и интервенционная аритмология» соответствовала самым высоким стандартам организации подобных мероприятий. Встреча специалистов сыграла большую роль в обучении и совершенствовании знаний практических врачей, что, безусловно, будет способствовать улучшению качества медицинской помощи пациентам с нарушениями ритма сердца.



ЮБИЛЕИ

УДК 616-12 (092) (511.16)

АЛЕКСАНДР ТРОФИМОВИЧ ТЕПЛЯКОВ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

A.T. TEPLYAKOV: THE 75th ANNIVERSARY

В мае 2016 г. свой 75-летний юбилей отметил Александр Трофимович Тепляков – врач-кардиолог высшей аттестационной категории, доктор медицинских наук, профессор (1991), действительный член Международной Академии Информатизации (1999), Заслуженный деятель науки РФ (2001).

А.Т. Тепляков является представителем выдающейся томской терапевтической научной школы профессора Б.М. Шершев-

ского, известного блестящими работами по патологии малого круга кровообращения. С 1981 г. по настоящий день врачебная, научная и научно-организационная деятельность профессора А.Т. Теплякова неразрывно связана с Научно-исследовательским институтом кардиологии, где он бессменно работает руководителем отделения сердечной недостаточности.

Круг его научных интересов велик. Александр Трофимович активно занимается разработкой новых методов лечения и профилактики ишемической болезни сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, отягощенного сердечной недостаточностью, изучением фундаментальных аспектов патофизиологии, клинической фармакологии, ангиологии и кардиохирургии.

Под руководством А.Т. Теплякова выполнен большой цикл работ по патогенезу, ранней диагностике, медикаментозному и немедикаментозному лечению хронической сердечной недостаточности. В 2004 г. А.Т. Тепляковым совместно с профессором Н.В. Куликовой издана уникальная монография “Экология среды обитания и патология сердца”, в которой обобщается влияние важнейших экологических факторов (включая метеоро- и геофизические) в условиях Сибири на ухудшение здоровья больных ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью.

Разработаны новые научно обоснованные подходы в стратегии реабилитации больных хронической сердечной недостаточностью после перенесенного коронарного шунтирования и эндоваскулярной реваскуляризации. По итогам многолетней работы в 2003, 2006 и 2013 гг. совместно с сотрудниками отделения сердечной недостаточности (С.Е. Мамчур, Е.В. Гракова), а также отделения сердечно-сосудистой хирургии (Ш.Д. Ахмедов, Ю.Ю. Вечерский) изданы три монографии: “Клиническая диагностика ишемической дисфункции при минимально инвазивной реваскуляризации миокарда”, “Коронарное шунтирование: оптимизация восстановительного лечения” и “Хроническая сердечная недостаточность. Эффективность реваскуляризации ишемизированного миокарда”.

Особое внимание уделяется разработке новой оригинальной гипотезы “цитокиновой модели” сердечной недостаточности и концепции “Диастолической сердечной недостаточности”. В результате многолетних исследований установлены принципиально новые научные факты, свидетельствующие о том, что в особой когорте больных со стенозирующим коронарным атеросклерозом выявляется повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ФНОб, являющихся чувствительными маркерами повышенного риска коронарного тромбоза или рестенозирования стентов после эндоваскулярной коронарной реваскуляризации. Итогом этого этапа научной работы стали две монографии, изданные в сотрудничестве как с сотрудниками отделения, так и учеными СибГМУ: “Диастола сердца. Физиология и клиническая патофизиология” и “Цитокиновая экспрессия, иммунная активация и защита органов-мишеней”.

Одним из научных направлений исследований последних лет, проводимых научной группой под руководством Александра Трофимовича, является изучение роли нейрогормональных, молекулярно-генетических и иммунно-метаболических механизмов развития хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным ремоделированием сердца. По этим актуальным аспектам издан целый ряд научных трудов: коллективная монография “Коронарная и сердечная недостаточность” под редакцией академика РАН Р.С. Карпова, “Реабилитация больных хронической сердечной недостаточностью”

и совместные с профессором С.Д. Маянской, С.Н. Шиловым и Е.Н. Березиковой монографии “Молекулярно-генетические механизмы развития сердечной недостаточности. Новые персонифицированные технологии в медицине” и “Сердечная недостаточность. Клинико-генетические и молекулярные аспекты ишемического ремоделирования и апоптоза миокарда в развитии сердечной недостаточности. Инновационная стратегия персонифицированной диагностики и лечения”.

За период трудовой деятельности Александром Трофимовичем подготовлено и опубликовано более 20 монографий и учебных пособий, 4 руководства для врачей, более 530 научных работ по актуальным вопросам кардиологии (из них 170 статей в отечественной центральной и зарубежной печати), получено 2 авторских свидетельства и 14 патентов РФ на изобретения. Под руководством профессора А.Т. Теплякова защищено 14 докторских и 51 кандидатская диссертации.

В отделении, руководимом А.Т. Тепляковым, прошли важные для науки и практики здравоохранения испытания целого ряда различных групп препаратов: суперселективных α_1 -адреноблокаторов (конкор, беталок-ЗОК, небиволол), ингибиторов АПФ, блокаторов АТ₁-рецепторов АТ II, блокаторов в-окисления свободных жирных кислот, статинов, иммуномодуляторов нового поколения.

Александр Трофимович входит в состав редакционных советов журналов, рекомендуемых ВАК: “Бюллетень сибирской медицины”, “Комплексные проблемы сердеч-

но-сосудистых заболеваний”, а также является членом двух диссертационных советов: Д 208.096.2 СибГМУ (14.00.05 – внутренние болезни) и Д 001.0036.01 НИИ кардиологии (14.00.06 – кардиология).

Александр Трофимович – победитель конкурса 2007 г. на назначение стипендии губернатора Томской области. Отдельно хочется отметить важную роль юбиляра в подготовке высококвалифицированных специалистов и крупных ученых для региона Сибири и Дальнего Востока. В отделении сердечной недостаточности подготовлена целая когорта специалистов кардиологов-реабилитологов высочайшего класса.

Сердечно поздравляем уважаемого юбиляра с днем рождения! Желаем не сдаваться годам, быть веселым, жизнерадостным, радоваться каждому дню, улыбкам детей, внуков, быть им полезным, передавая свой жизненный опыт! Вы много и честно работали, и Ваш труд стал достойным вкладом в становление и развитие нашей страны. Вы продолжаете оставаться движущей силой для всех, кто Вас знает и любит. Здоровья, любви, ярких жизненных впечатлений, пусть жизнь играет красками и с каждым годом прибавляет мудрости и опыта, но не убавляет здоровья и сил! С юбилеем, дорогой наш Александр Трофимович!

Сотрудники отделения сердечной недостаточности НИИ кардиологии, ученики, редакция журнала “Сибирский медицинский журнал”.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

Авторские права и ответственность

Настоящие Правила разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации.

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

Условия публикации статьи

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

Технические требования к оформлению статьи

1. Текст

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

– «Times New Roman», размер шрифта – 14, цвет-автор (черный), масштаб – 100%, смещение и кернинг отсутствуют, анимация не используется.

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

2. Иллюстрации

- При наличии в статье таблиц, рисунков и формул в тексте должны содержаться ссылки на их нумерацию в круглых скобках.

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

3. Ссылки

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

Примеры оформления литературы:

Статьи:

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

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

Монографии:

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

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

Материалы конференций:

Шмелева В.М., Гуржий А.А., Рыбакова Л.П. Оксидантный “стресс” – основа эндотелиальной дисфункции

при гипергомоцистеинемии // Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии: сб. матер. III Всерос. науч. конф. – М., 2007. – С. 262–263.

Авторефераты диссертаций:

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

Электронный ресурс:

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

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

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

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

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

Порядок представления и рецензирования рукописей

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

уровню, новизне, глубине исследования, а также формальной стороне), автору направляется мотивированный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.

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

Авторская этика

1. Отделять оригинальные данные и гипотезы от данных и гипотез других авторов, а также ваших собствен-

ных ранее опубликованных данных. Пользоваться ссылками. При свободном цитировании и пересказе своими словами ссылаться на источник. При дословном цитировании текста заключать его в кавычки, иначе он будет расцениваться как плагиат.

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

Условия публикации статей в Сибирском медицинском журнале

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

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

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

СТАТЬИ АСПИРАНТОВ ПУБЛИКУЮТСЯ БЕСПЛАТНО

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.



ST. JUDE MEDICAL

ДОСТАВЛЯЕМАЯ
ЭНЕРГИЯ ЗАРЯДА –
40 ДЖОУЛЕЙ

АНТИТАХИКАРДИТИЧЕСКАЯ
СТИМУЛЯЦИЯ
ДО И ВО ВРЕМЯ
ЗАРЯДА

МОНИТОРИНГ
НАКОПЛЕНИЯ
ЖИДКОСТИ В ЛЕГКИХ



Продукция для аритмологии
St. Jude Medical

ЗАО "ИМПЛАНТА"

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

Тел: +7 (495) 234 9119

www.implanta.ru



ST. JUDE MEDICAL

Therapy™ Cool Flex™

Управляемый орошаемый катетер

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



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

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

Выпускающие редакторы:

И.А. Трубачева
О.М. Рудникович

Номер готовили:

Я.Д. Анфиногенова
Н.Н. Исаева

На первой странице обложки помещен портрет бывшего студента медицинского факультета Императорского Томского университета (1897–1899), в дальнейшем выдающегося организатора здравоохранения, академика и первого президента АМН СССР (1944–1946)
Николая Ниловича Бурденко (1876–1946)

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

Оригинал-макет выполнен Издательством “СТТ”

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина 15^б-1
Тел.: (3822) 421-455
E-mail: stt@sttonline.com

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

Бумага Select. Гарнитура GaramondNarrowC.

Отпечатано: Издательство “СТТ” и полиграфические партнеры,
г. Томск, 634028, пр. Ленина 15^б-1. Заказ № 601.