

«Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии».
XIX Всероссийский научно-практический семинар молодых ученых
(Томск, 5 июня 2019 года). Материалы

Topical Issues of Experimental and Clinical Cardiology Proceedings
of the 19th All-Russian Research and Practice Seminar of Young Scientists
Tomsk

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

**TOPICAL ISSUES OF EXPERIMENTAL
AND CLINICAL CARDIOLOGY PROCEEDINGS
OF THE 19TH ALL-RUSSIAN RESEARCH AND PRACTICE
SEMINAR OF YOUNG SCIENTISTS**

Tomsk, 2019

Российская академия наук
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр»
Российской академии наук
Научно-исследовательский институт кардиологии

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ».**
**ХІХ ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР
МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ**

Томск, 2019

УДК 616.1:612.17](045)

ББК 54.10я43

А 437

А 437 «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии». XIX Всероссийский научно-практический семинар молодых ученых (Томск, 5 июня 2019 года). Материалы/Под ред. д.м.н. Бощенко А.А. – Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2019. – 94 с.

Редакционная коллегия: Карпов Ростислав Сергеевич (академик РАН, д.м.н., проф.), Гарганеева Алла Александровна (д.м.н.), Васильцева Оксана Ярославна (д.м.н.), Завадовский Константин Валерьевич (д.м.н.), Мордовин Виктор Федорович (д.м.н., проф.), Маслов Леонид Николаевич (д.м.н., проф.), Пекарский Станислав Евгеньевич (д.м.н.), Рябов Вячеслав Валерьевич (д.м.н.), Сваровская Алла Юрьевна (д.м.н.), Евтушенко Владимир Валерьевич (к.м.н.), Кондратьева Дина Степановна (к.м.н.), Сулова Татьяна Евгеньевна (к.м.н.).

Ответственный секретарь редакционной коллегии – Киргизова М.А. (к.м.н.), председатель совета молодых ученых НИИ кардиологии.

ISBN 978-5-6042745-1-4

Вниманию читателей представлены материалы XIX Всероссийского научно-практического семинара молодых ученых (Томск, 5 июня 2019 года). Материалы представлены по трем разделам: фундаментальные исследования в кардиологии, клинические исследования и клинические случаи. Для специалистов в области кардиологии, терапии, а также для аспирантов клинических ординаторов и студентов старших курсов мед. вузов.

УДК 616.1:612.17](045)

ISBN 978-5-6042745-1-4

© НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

Раздел 1. Фундаментальные исследования в кардиологии	7
ВЛИЯНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ПОКРЫТИЯ НА ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ХИРУРГИЧЕСКОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА <i>Т.Н. Акентьева</i>	7
ВОЗМОЖНОСТИ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ В ОБРАТНО-РАССЕЯННЫХ ЭЛЕКТРОНАХ ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОАНАТОМИИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ <i>Л.А. Богданов</i>	9
ПОЛИМОРФИЗМ HLA-G 3'UTR 14-BP INS/INS У ДЕТЕЙ СО СПОРАДИЧЕСКИМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА БЕЗ ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ <i>Н.С. Деева, А.В. Цепокина, А.В. Шабалдин, С.А. Шмулевич, Е.В. Шабалдина</i>	15
АССОЦИАЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ПАПИЛЛЯРНЫХ МЫШЦ С ГЕОМЕТРИЕЙ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ ФОРМЕ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ (по данным трехмерной реконструкции митрального клапана) <i>А.Ф. Канев</i>	18
ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С «ИДИОПАТИЧЕСКОЙ» ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ <i>А.Е. Шелемехов, Р.Е. Баталов, С. Ю. Усенков, Е.А. Арчаков, А.М. Гусакова, Ю.В. Роговская</i>	21
ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ЭНДОТЕЛИОТОКСИЧНОСТИ КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОНОВ <i>Д.К. Шишкова</i>	27
КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ БИОНЫ – СВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПЕРФОСФАТЕМИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ <i>Д.К. Шишкова, А.Г. Кутихин</i>	31
Раздел 2. Клинические исследования в кардиологии	35
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛОУМЕТРИИ КОРОНАРНЫХ ШУНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА <i>Б.А. Базарбекова, А.С. Пряхин</i>	35
ЭПИКАРДИАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, КАРДИОФИБРОЗ И ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ <i>Е.В. Белик, О.В. Груздева, Ю.А. Дылева, Е.Г. Учасова, Д.А. Бородкина, Н.К. Брель</i>	39
ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КЛОПИДОГРЕЛОМ ПАЦИЕНТОВ РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ, СТЕНТИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА <i>Е.М. Зеленская</i>	43
АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ <i>М.А. Киргизова, О.Р. Эшматов, Ю.И. Богданов, Р.Е. Баталов</i>	46
СВЯЗЬ МРТ-ПРИЗНАКОВ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ СО СТЕПЕНЬЮ СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ <i>В.А. Личикаки, В.Ф. Мордовин, С.Е. Пекарский, Т.М. Рипп, А.Ю. Фальковская, Е.С. Ситкова, И.В. Зюбанова, А.Е. Баев, А.Е. Сухарева</i>	50
ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ОСОБЕННОСТЯМИ ПОРАЖЕНИЯ КОРОНАРНОГО РУСЛА И МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА <i>А.Н. Мальцева</i>	55
ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ CA(2+)-АТФАЗЫ SERCA2A И РИАНОДИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА <i>Э.Ф. Муслимова</i>	58
ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНЫХ РЕЖИМОВ НА РЕЗУЛЬТАТ РЕКОНСТРУКЦИИ АНЕВРИЗМ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ С ПЛАСТИКОЙ ДУГИ ПО МЕТОДИКЕ HEMI-ARCH <i>Э.Л. Сондуев</i>	62
БИОМАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ <i>А.Д. Худякова, Н.А. Ковалькова, Е.В. Каштанова, Л.В. Щербакова, Ю.И. Рагино</i>	66

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПРЕДИКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ <i>А.Р. Шаббаев</i> 70	Раздел 3. Клинические случаи 80
ВОЗМОЖНОСТИ НАГРУЗОЧНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ ТОМОВЕНТРИКУЛОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ <i>В.В. Шипулин</i> 76	РЕЗЕКЦИЯ АНЕВРИЗМЫ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТА СПУСТЯ ШЕСТЬ ЛЕТ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ <i>М.С. Баяндин, А.Н. Казанцев, Р.Ю. Лидер, Н.Н. Бурков</i> 80
	ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ <i>И.М. Окунев</i> 82
	СЛОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕДКИХ КАРДИОМИОПАТИЙ <i>А.В. Отт</i> 86

Раздел 1

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

УДК 615.468.6:615.273:577.11] 616.12-089

ВЛИЯНИЕ АНТИТРОМБОТИЧЕСКОГО ПОКРЫТИЯ НА ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНЫЕ СВОЙСТВА ХИРУРГИЧЕСКОГО ШОВНОГО МАТЕРИАЛА

Акентьева Т.Н.

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

Развитие послеоперационных осложнений в сердечно-сосудистой хирургии нередко связано с хирургическим шовным материалом. Модификация полипропиленовой нити раствором биополимера и гепарина может стать перспективным решением в повышении тромборезистентных свойств шовного материала. Полученные результаты показали, что модифицированный шовный материал позволяет уменьшить количество адгезированных белков, делая слой белка более равномерным и компактным.

При оценке влияния шовного материала на агрегацию тромбоцитов крови было выявлено заметное снижение максимума агрегации после контакта с модифицированной нитью. Таким образом, можно сделать вывод, что модификация хирургического шовного материала биополимером и гепарином повышает тромборезистентные свойства нити.

Ключевые слова: шовный материал, сосудистая хирургия, тромбоз, гепарин.

EFFECTS OF ANTITHROMBOTIC COATING ON THROMBORESISTANT PROPERTIES OF SURGICAL SUTURE MATERIAL

Akentyeva T.N.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

The development of postoperative complications in cardiovascular surgery may be associated with surgical suture material. Modification of a polypropylene thread with a solution of biopolymer and heparin may be a promising alternative in improving its

thromboresistant properties. The results showed that modified suture material reduces the amount of adhered proteins, making its layer more uniform and compact. A significant decrease in the platelet aggregation maximum after contacting with the modified thread

has been found. Thus, we can conclude that the modification of surgical suture material with biopolymer and heparin improves its thromboresistant properties.

Артериальные тромбозы являются серьезным осложнением после реконструктивных операций на сосудах. Одной из возможных причин развития послеоперационных осложнений является реакция на используемый хирургический шовный материал [1–4]. Ответная реакция тромбоцитов на повреждения сосудистой стенки и шовный материал опасна тем, что именно она служит пусковым механизмом процесса тромбообразования. Воздействовать на степень агрегации тромбоцитов в зоне сосудистого анастомоза возможно путем нанесения покрытия на шовный материал, обладающего выраженными антитромботическими свойствами.

Цель. Оценка влияния нанесенного покрытия на тромборезистентные свойства шовного материала.

Материал и методы. В качестве шовного материала использовали нить на основе полипропилена Prolene 6,0 (Ethicon, США). Для покрытия применяли сополимер полигидроксibuтират/оксивалерат с молекулярной массой 2307 кДа, синтезированный в Институте биохимии и физиологии микроорганизмов им. Г.К. Скрыбина РАН (г. Пущино, Московская область), в качестве лекарственного вещества, оказывающего тромборезистентный эффект, использовали нефракционированный гепарин («Белмедпрепараты», Беларусь).

Изменение тромборезистентных свойств шовного материала в зоне сосудистого анастомоза после контакта с донорской кровью оценивали при помощи сканирующей электронной микроскопии – S3400N (Hitachi, Япония) и по количеству адсорбированных протеинов методом иммуноферментного анализа. Изучение агрегационной активно-

Keywords: suture material, vascular surgery, thrombosis, heparin.

сти тромбоцитов в зоне сосудистого анастомоза проводили при помощи анализатора агрегации – 4004 (APACT, Беларусь). Обработку полученных данных проводили общепринятыми статистическими методами с помощью программы «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., USA). Статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. При изучении зоны анастомоза методом сканирующей электронной микроскопии было выявлено более равномерное расположение белкового слоя при использовании модифицированного шовного материала. На нити, покрытой гепарином, белковый слой располагался компактно, более тонким слоем, без утолщений и сгустков, при этом зона анастомоза, выполненная немодифицированным шовным материалом, была покрыта толстым слоем белка, который имел рыхлую структуру, располагался неравномерно с зонами утолщения. Кроме того, в зоне с немодифицированным шовным материалом присутствовали трансформированные эритроциты (эхиноциты), чье появление свидетельствует о неблагоприятном влиянии хирургической нити.

Оценка количественного и качественного состава адсорбированных протеинов крови на поверхности образцов, выполненных модифицированным и немодифицированным шовным материалом, показала, что модификация поверхности нити гепарином повышает тромборезистентные свойства шовного материала: через 30 мин контакта образцов с кровью суммарное количество адсорбированных протеинов в зоне анастомоза, выполненного модифицированным Prolene, составила 541,68 мкг/см², что

на 48% ниже, чем в зоне анастомоза с немодифицированной нитью – 1041,22 мкг/см², при $p < 0,05$. Результаты идентификации адсорбированных белков методом иммуноферментного анализа показали, что в зоне анастомозов, выполненных модифицированной нитью, адсорбируется фибриногена меньше на 29,59% (36,23 мкг/см² – нить без модификации и 25,51 мкг/см² – модифицированная гепарином), D-Dimer – на 70,38% (11,41 мкг/см² – нить без модификации и 3,88 мкг/см² – модифицированная гепарином).

Оценка агрегации тромбоцитов после контакта с модифицированным и немодифицированным шовным материалом показала, что шовный материал способен провоцировать повышение агрегационных свойств тромбоцитов. Максимум агрегации тромбоцитов, не контактировавших с шовным материалом, не превышал нормально-го уровня и составил 55,48 (55,39–55,62)%. При этом образцы, выполненные немодифицированной нитью, увеличили максимум агрегации тромбоцитов до 73,59 (73,37–91,42)%. Модификация хирургической нити раствором гепарина позволила заметно снизить уровень агрегации тромбоцитов, который составил 40,13 (40,09–55,16)%.

Вывод. Модификация хирургического шовного материала раствором биополиме-

ра и гепарина позволяет повысить тромбо-резистентные свойства нити.

Литература

1. Bae S., DiBalsi M.J., Meilinger N. et al. Heparin-eluting Electrospun Nanofiber Yarns for Antithrombotic Vascular Sutures // ACS Applied Materials Interfaces. – 2018. – Vol. 10 (10). – P. 8426–8435. – DOI: org/10.1021/acsami.7b14888.
2. Gasbarro V., Traina L., Mascoli F. et al. Absorbable suture material in carotid surgery // Vasa. – 2015. – Vol. 44 (6). – P. 451–457. – DOI: org/10.1024/0301-1526/a000468.
3. Lock A.M., Gao R., Naot D. et al. Induction of immune gene expression and inflammatory mediator release by commonly used surgical suture materials: an experimental in vitro study // Patient Safety in Surgery. – 2017. – Vol. 11. – P. 16. – DOI: org/10.1186/s13037-017-0132-2.
4. Tiwari A., Cheng K.S., Salacinski H. et al. Improving the patency of vascular bypass grafts: the role of suture materials and surgical techniques on reducing anastomotic compliance mismatch // EJVES. – 2003. – Vol. 25 (4). – P. 287–295. – DOI: org/10.1053/ejvs.2002.1810.

Сведения об авторе

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

E.mail: t.akentyeva@mail.ru.

УДК 616.133.213

ВОЗМОЖНОСТИ СКАНИРУЮЩЕЙ ЭЛЕКТРОННОЙ МИКРОСКОПИИ В ОБРАТНО-РАССЕЯННЫХ ЭЛЕКТРОНАХ ДЛЯ ОЦЕНКИ МИКРОАНАТОМИИ КРОВЕНОСНЫХ СОСУДОВ

Богданов Л.А.

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

Цель. Изучить возможности применения оригинального метода длительной

постфиксации тканей в тетраоксиде осмия и контрастирования уранилацетатом и ци-

тратом свинца с последующей заливкой в эпоксидную смолу для исследования гистологических и гистопатологических особенностей кровеносных сосудов.

Материал и методы. В качестве эталонных объектов исследования были выбраны аорта крысы и эксплантированный стент после этапной хирургической коррекции тетрады Фалло. После суточной фиксации в 10% формалине сосуды были контрастированы 2% тетраоксидом осмия, дегидратированы посредством воздействия спиртов возрастающей концентрации, дополнительно контрастированы 2% уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу, пропитаны смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon-Araldite в соотношении 1:1 и заключены в вышеуказанную эпоксидную смолу с последующей шлифовкой и полировкой полимеризованных эпоксидных блоков. Далее проводилось напыление эпоксидных блоков смесью золота и палладия и собственно визуализация образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратном-рассеянных электронах.

Результаты. Вышеописанная методика позволила обеспечить сохранность гистоархитектоники и визуализировать с увеличением до пяти тысяч раз все основные структуры внутри сосудов (эндотелиальные клетки, эластические волокна, слои гладкомышечных клеток, фибробласты, клетки периваскулярной жировой ткани, vasa vasorum, лимфоидные фолликулы). Кроме того, в отличие от стандартного подхода, данная методика позволяет проводить полноценный анализ тканей, содержащих цельнометаллические имплантаты или массивные кальцификаты.

Заключение. Описанная методика может быть предложена для апробации в функциональных исследованиях по оценке физиологической и патологической неоваскуляризации, а также воспаления в адвентиции и периваскулярной жировой ткани.

Ключевые слова: аорта, стенты, эпоксидная смола, vasa vasorum, неоваскуляризация.

BACKSCATTERED SCANNING ELECTRON MICROSCOPY: A NOVEL APPROACH TO ASSESS HISTOLOGY AND HISTOPATHOLOGY OF BLOOD VESSELS

Bogdanov L.A.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Aim. To study the technical possibility of employing the original technique of long-term osmium tetroxide postfixation and uranyl acetate/lead citrate counterstaining followed by embedding specimens into epoxy resin for the investigation of histological and histopathological features of the blood vessels.

Materials and Methods. The study was carried out on rat abdominal aorta and stent excised during total surgical correction of Fallot's tetralogy. After the 24-hour fixation in 10% neutral phosphate buffered formalin, samples were stained with 2% osmium

tetroxide, dehydrated in ascending ethanol series, counterstained with 2% uranyl acetate and Reynolds' lead citrate, impregnated into the mixture of acetone with epoxy resin Epon-Araldite with ratio of 1:1, and embedded into fresh epoxy resin with the following grinding and polishing of polymerised epoxy resin blocks. Sputter coated (gold and palladium) samples were visualised by backscattered scanning electron microscopy.

Results. Our technique retained integrity of the blood vessels, preserving all vascular layers, and allowed visualisation of all vessel structures

(endothelial cells, elastic fibers, smooth muscle cell layers, fibroblasts, perivascular adipose tissue cells, vasa vasorum, and lymphoid follicles) at x5000 magnification. In addition, it was possible to differentiate even small caliber vasa vasorum from lymphoid follicles. The developed technique considerably expanded quality of visualization as compared to the conventional approach not permitting quantitative analysis of vasa vasorum and lymphoid follicles. Further, it made possible to

analyse tissues containing metal implants or large amounts of calcified tissue without their disintegration.

Conclusion. Our technique may be suggested for the evaluation of physiological and pathological neovascularisation and assessment of adventitial and perivascular inflammation.

Keywords: aorta, stents, epoxy resin, vasa vasorum, neovascularization.

Актуальность. Несмотря на многообразие способов обработки биоптатов после их получения (заливка в парафин с последующей резкой на микротоме, заливка в криосреду с дальнейшей резкой на криотоме, резка незамороженных и нефиксированных тканей на вибраторе) [1–3], остается открытым вопрос оптимального способа получения изображений для анализа тканей, содержащих цельнометаллические конструкции и кальциевые депозиты, а также для анализа определенных гистопатологических феноменов (к примеру, неоваскуляризации или воспаления внешней оболочки сосудов – адвентиции и периваскулярной (околососудистой) жировой ткани) [4]. Примерами тканей с металлическими имплантатами являются сосудистая ткань вокруг эксплантированных стентов или ткань вокруг имплантированных металлических пластин [5, 6].

Цель. Изучить возможности применения оригинального метода длительной постфиксации тканей в тетраоксиде осмия и контрастирования уранилацетатом и цитратом свинца с последующей заливкой в эпоксидную смолу для исследования гистологических и гистопатологических особенностей кровеносных сосудов.

Материал и методы. В качестве объектов исследования были выбраны брюшная аорта крысы (самец линии Wistar возрастом 3 мес. с массой тела 300 г) и эксплантированный стент после этапной хирургической

коррекции тетрады Фалло (девочка, 3 мес.). У ответственных представителей пациента предварительно было получено информированное согласие на участие в исследовании. После суточной фиксации в 10% забуференном формалине сосуды были контрастированы 2% тетраоксидом осмия в течение 72 ч с однократной сменой раствора через первые 24 ч, дегидратированы посредством воздействия спиртов возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%-й этанол, 99,7% изопропанол), дополнительно контрастированы 2% уранилацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу, пропитаны смесью ацетона с эпоксидной смолой Epon-Araldite в соотношении 1:1) и заключены в вышеуказанную эпоксидную смолу с последующей шлифовкой и полировкой полимеризованных эпоксидных блоков до собственно образца. Далее проводилось напыление эпоксидных блоков смесью золота и палладия и собственно визуализация образцов при помощи сканирующей электронной микроскопии в обратно-рассеянных электронах с напряжением 10 кВ (Hitachi-S-3400N).

Результаты и обсуждение. Визуализация стенки брюшной аорты крыс позволила успешно выделить ядра эндотелиальных клеток, имеющих классическую веретеновидную форму, четко прокрашенные эластические волокна, разграничивающие слои меди и отграничивающие ее от интимы и адвентиции, и ядра гладкомышечных

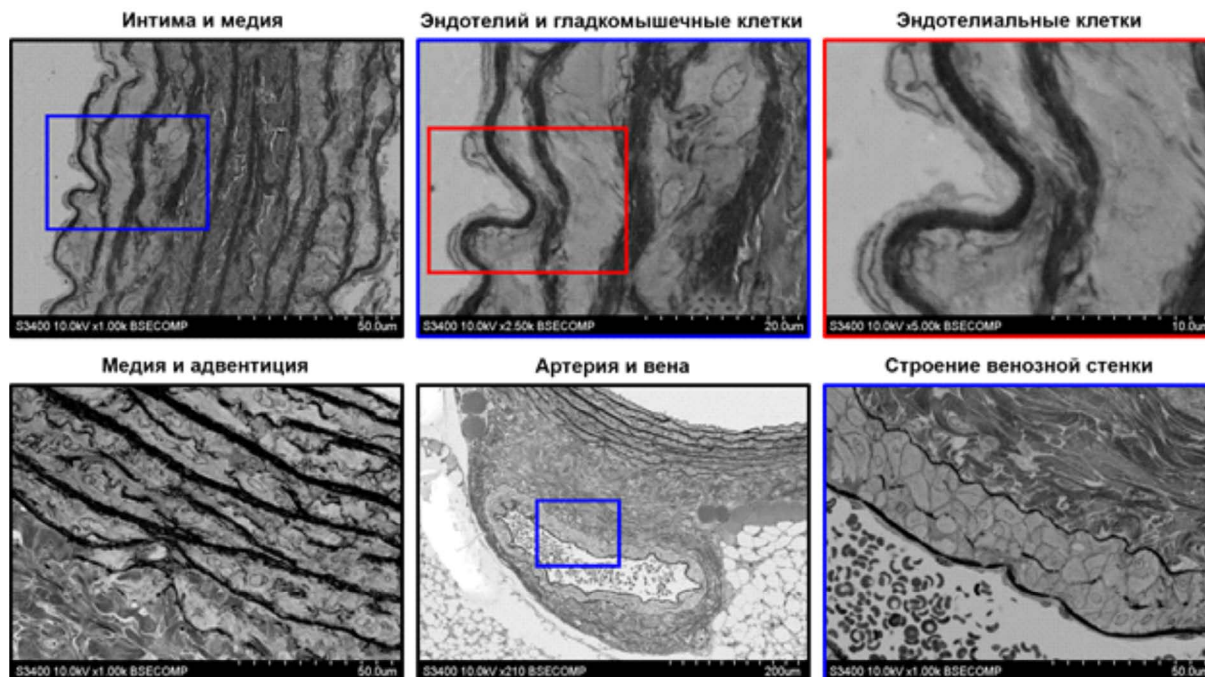


Рис. 1. Визуализация стенки брюшной аорты крыс: дифференцировка артерии и вены

клеток продолговатой или округлой формы (рис. 1). При этом структура коллагеновых волокон адвентиции была легко отличима от эластических волокон медиа и периваскулярной жировой ткани (рис. 1). Различное строение средней оболочки артерий и вен (последние характеризовались присутствием лишь наружной и внутренней эластической мембраны без множественных слоев эластических волокон между ними, а также четко прокрашенными плазматическими мембранами гладкомышечных клеток полигональной формы) было четко визуализируемо и позволило дифференцировать сосуды артериального и венозного типа (рис. 1). Структура отдельных клеток (ядра и цитоплазма, а также плазматическая мембрана у некоторых типов клеток) была ясно видна на увеличении от 2500 до 5000 раз.

Высокое качество визуализации сосудистой стенки позволило продолжить анализ на уровне отдельных структур внутри самих артерий и вен и окружающей их периваскулярной жировой ткани – кровоснабжающих их *vasa vasorum* и отвечающих за воспа-

лительный ответ на повреждение сосудистой стенки лимфоидных фолликулов. *Vasa vasorum* в адвентиции и периваскулярной жировой ткани были определяемы и детально характеризовались с увеличением до 5000 раз (рис. 2). Вследствие малого калибра они могли состоять лишь из эндотелиальных клеток и базальной мембраны; их также можно было различить по эритроцитам в сосудистом просвете (рис. 2). Последнее было характерно и для питающих лимфоидные фолликулы центральных капилляров, однако отличительной особенностью лимфоидных фолликулов было то, что они характеризовались скоплением клеток вокруг капилляров, а также выраженной соединительнотканной оболочкой (рис. 2).

Важным достоинством разработанного метода является то, что он позволяет визуализировать окружающую цельнометаллические имплантаты ткань. Широко применяемым в клинической медицине примером таких тканей является окружающая стенты сосудистая ткань, которая может частично оставаться на стенте в случае необходимо-

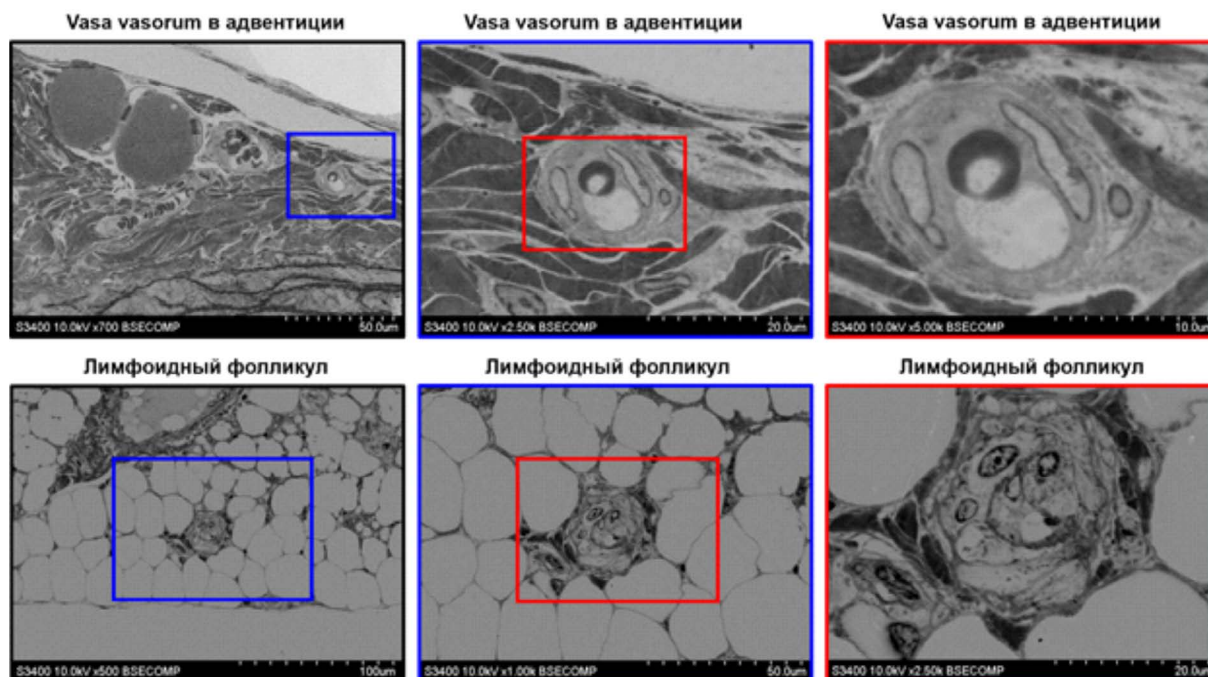


Рис. 2. Визуализация vasa vasorum и лимфоидных фолликулов

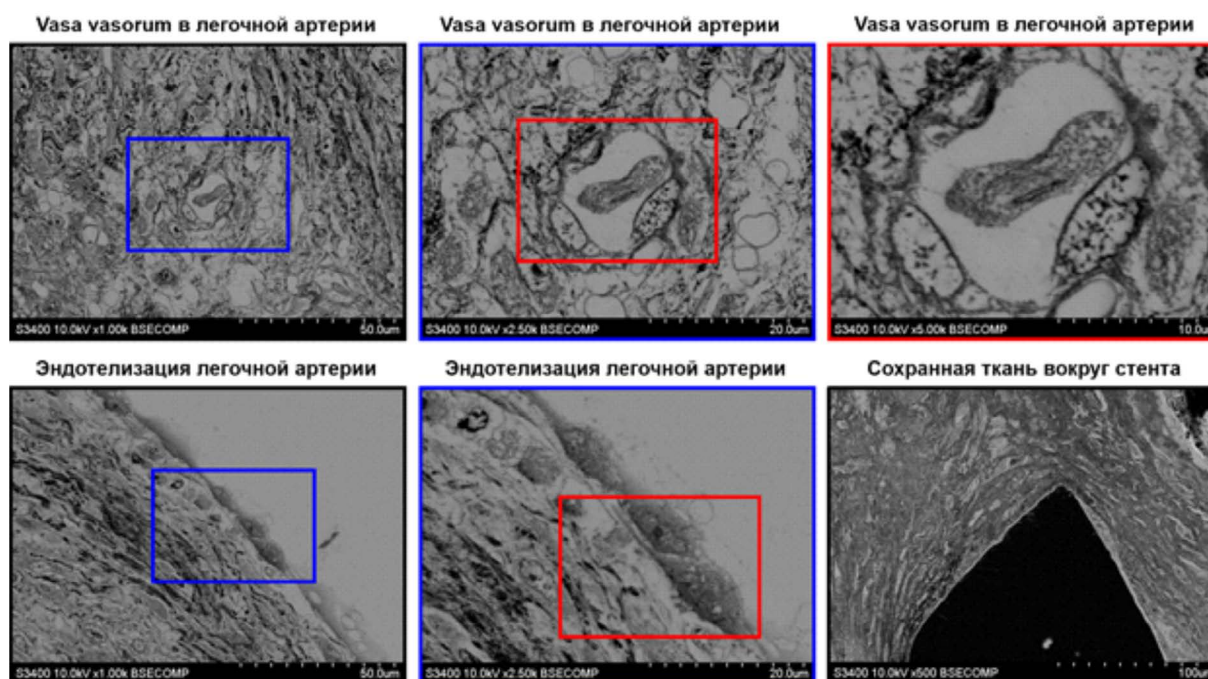


Рис. 3. Визуализация сосудистой ткани вокруг стента

сти его эксплантации. К примеру, при двух-этапной хирургической коррекции тетрады Фалло неоваскуляризация тканей легочной артерии при извлечении стента может отражать темпы ее роста, необходимого для легочной перфузии [7]. Заключение

подобного стента в эпоксидную смолу по описываемой методике позволило успешно визуализировать vasa vasorum, которые представляли собой сформированный эндотелиальными клетками сосуд округлой формы с выраженным просветом, хотя их

строение у детей несколько отличается от такового у взрослых (рис. 3). Кроме того, отчетливо наблюдался сохранный эндотелий легочной артерии (рис. 3). Ткани вокруг цельнометаллических стоек стента также были сохранными и представляли собой соединительнотканную капсулу (рис. 3).

Важно отметить, что, как и при стандартной гистологической резке, при которой вид располагаемых на стекле срезов зависит от равномерности их распределения по ткани, вид получаемого при обработке ткани по описываемой методике изображения существенно зависит от глубины шлифовки. В то же время это в принципе дает возможность маневра при постепенном шлифовании образца, в то время как при серийной резке (микротомном аналоге постепенного шлифования, заключающемся в равномерном распределении срезов по всей толщине блока по стеклу) материал теряется необратимо, и гистологическое решение нужно принимать мгновенно.

Заключение. Разработанный оригинальный метод «полного гистологического цикла» (обработка ткани – окрашивание – визуализация) позволяет получать качественные изображения нормальных (на примере брюшной аорты крысы) или патологически измененных тканей (на примере стентированной легочной артерии). Практическим применением его в лабораторной практике может быть анализ эндотелизации (либо целостности эндотелия), неоваскуляризации или формирования новой отвечающей за иммунный ответ ткани; кроме того, данный метод в принципе позволяет проводить общий гистологический анализ тканей, содержащих цельнометаллический имплантат или массивный эктопический кальцификат, без их извлечения и повреждения ткани.

Литература

1. Timmermans F.J., Otto C. Contributed review: Review of integrated correlative light and electron microscopy // *Rev. Sci. Instrum.* – 2015. – Vol. 86 (1). – P. 011501. – DOI: 10.1063/1.4905434.
2. Combs C.A., Shroff H. Fluorescence Microscopy: A Concise Guide to Current Imaging Methods // *Curr. Protoc. Neurosci.* – 2017. – Vol. 79. – P. 2.1.1–2.1.25. – DOI: 10.1002/cpns.29.
3. Ryan J., Gerhold A.R., Boudreau V. et al. Introduction to Modern Methods in Light Microscopy // *Methods Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 1563. – P. 1–15. – DOI: 10.1007/978-1-4939-6810-7_1.
4. Mukhamadiyarov R.A., Sevostyanova V.V., Shishkova D.K. et al. Grinding and polishing instead of sectioning for the tissue samples with a graft: Implications for light and electron microscopy // *Micron.* – 2016. – Vol. 85. – P. 1–7. – DOI: 10.1016/j.micron.2016.03.005.
5. Лотков А.И., Матвеева В.Г., Антонова Л.В. и др. Основные направления модификации поверхности металлических эндоваскулярных стентов в решении проблемы рестенозов (обзор часть 1) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2017. – № 6(1). – С. 122–130. [Lotkov A.I., Matveeva V.G., Antonova L.V. et al. Surface modification of bare-metal stents for preventing restenosis (part 1) // *Kompleksnie problemi serdechno-sosudistih zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* – 2017. – Vol. 6 (1). – P. 122–130 (in Russ.).]
6. Лотков А.И., Матвеева В.Г., Антонова Л.В. и др. Основные направления модификации поверхности металлических эндоваскулярных стентов в решении проблемы рестенозов (обзор часть 2) // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2017. – Vol. 6 (3). – С. 131–142. [Lotkov A.I., Matveeva V.G., Antonova L.V. et al. Surface modification of bare-metal stents for preventing restenosis (part 2) // *Kompleksnie problemi serdechno-sosudistih zabolevaniy = Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* – 2017. – Vol. 6(3). – P. 131–142. – DOI: 10.17802/2306-1278-2017-6-3-131-142] (in Russ.).]
7. Нохрин А.В., Тарасов Р.С., Мухамадияров Р.А., Барбараш Л.С. Этапный подход: стентирование выводного отдела правого желудочка с последующей радикальной коррекцией тетрады Фалло у маловесных детей – непосредственные и отдаленные результаты // *Детские болезни сердца и сосудов.* – 2017. – № 14(2). – С. 90–100. [Nokhrin A.V., Tarasov R.S., Mukhamadiyarov R.A., Barbarash L.S. Staged approach: stenting of right ventricular outflow tract followed by tetralogy of Fallot definitive repair in low birthweight children – immediate and long-term results // *Detskie bolezni serdtsa i sosudov = Pediatric Cardiovascular Diseases.* – 2017. – Vol.

14(2). – P. 90–100. – DOI: 10.24022/1810-0686-2017-14-2-90-100] (in Russ.).

Сведение об авторе

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных

аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: bogdanovleone@gmail.com

УДК: 616.127:575.1

ПОЛИМОРФИЗМ HLA-G 3'UTR 14-BP INS/INS У ДЕТЕЙ СО СПОРАДИЧЕСКИМИ ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА БЕЗ ХРОМОСОМНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Деева Н.С.^{1,2}, Цепочкина А.В.¹, Шабалдин А.В.^{1,2}, Шмелевич С.А.³, Шабалдина Е.В.²

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кемерово

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша», Кемерово

Работа посвящена изучению роли гена HLA-G 3'UTR в развитии врожденных пороков сердца. В исследование включено 14 детей с тетрадой Фалло и 103 условно-здоровых ребенка. Типирование HLA-G 3'UTR проводили с помощью амплификации полиморфных участков генов методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР), в соответствии с протоколом производителя (Applied Biosystems,

USA) с дальнейшей детекцией результатов в полиакриламидном геле. В результате исследования установлено, что группе детей с тетрадой Фалло гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins встречался статистически значимо чаще, по сравнению с группой контроля.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, генетика, HLA-G 3'UTR.

THE HLA-G 3'UTR 14-BP INS / INS POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH SPORADIC CONGENITAL HEART DISEASES WITHOUT CHROMOSOMIC DISEASES

Deeva N.S.^{1,2}, Tsepokina A.V.¹, Shabaldina E.V.¹, Shabaldin A.V.^{1,2}, Shmulevich S.A.³

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo

³ Municipal Budgetary Healthcare Institution Kemerovo Cardiology Dispensary

The work was devoted to the study of the role of the HLA-G 3'UTR gene in the development

of congenital heart defects. The study included 14 children with Fallot's tetrad and 103

healthy children. Typing of HLA-G 3'UTR was performed using amplification of polymorphic regions of genes by the method of allele-specific polymerase chain reaction (PCR), in accordance with the manufacturer's protocol (Applied Biosystems, USA), with further detection of the results in a polyacrylamide

gel. Based on results of the study, homozygous genotype HLA-G 3'UTR 14-bp ins / ins was found to be statistically significantly more frequent in the group of children with tetralogy of Fallot compared to the control group.

Keywords: congenital heart diseases, genetics, HLA-G 3'UTR.

Актуальность. Во всем мире, в частности в России, врожденные пороки сердца (ВПС) являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в детском возрасте. Показано, что их удельный вес среди врожденной патологии превышает 50% [1, 2]. При этом более 80% ВПС являются спорадическими (без семейной истории) и не связаны с хромосомными заболеваниями [3]. Известно, что кардиогенез приходится на 2–7-ю неделю развития эмбриона. Именно в этот период идет активное взаимодействие полуаллогенного эмбриона с материнским иммунным окружением, в результате которого беременность либо прерывается, либо сохраняется [4]. Активность воспалительного процесса в системе «мать-эмбрион/плод» может трансформироваться в тератогенез сердечно-сосудистой системы.

Важной молекулой, которая ограничивает это воспаление, является эмбриональная HLA-G, которая блокирует киллерные рецепторы (KIR2DL4 и ILT-2) маточных иммунокомпетентных лимфоцитов (натуральных киллеров и натуральных Т-киллеров).

В данной работе спорадические ВПС анализируются с точки зрения воздействия альтерирующего компонента иммунного воспаления в микроокружении эмбриона, которое возникает при конфликте по HLA в системе «мать-эмбрион/плод» и оказывает тератогенное действие на сердечно-сосудистую систему. Данный иммунный конфликт может быть индуцирован унаследованием плодом гомозиготного генотипа HLA-G 3'UTR 14-bp ins/ins.

Цель. Изучить роль гена HLA-G 3'UTR

14-bp в формировании спорадических врожденных пороков сердца без хромосомных заболеваний.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово). Все участники исследования подписывали информированное согласие на участие. Обследовано 14 детей с диагнозом тетрада Фалло, который этиологически не связан с хромосомными заболеваниями (основная группа) и 103 неродственных донора (контрольная группа).

Материалом для исследования послужила геномная ДНК, выделенная из лимфоцитов периферической крови методом фенол-хлороформной экстракции. Амплификацию полиморфных участков генов проводили методом аллель-специфичной полимеразной цепной реакции в соответствии с протоколом производителя (Applied Biosystems, USA) с дальнейшей электрофоретической детекцией результатов в 7,5% полиакриламидном геле. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Равновесие Харди-Вайнберга определяли при помощи критерия хи-квадрат Пирсона. Для оценки риска вычислялось отношение шансов (OR) и 95% доверительный интервал к нему (CI). Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование показало, что распределение генотипов HLA-G 3'UTR (14-bp del/del; 14-bp ins/ins; del/ins) детей обеих групп не отклонялось от расчетных величин, по-

лученных по уравнению Харди-Вайнберга. Выявлено, что в основной группе детей с ВПС достоверно чаще встречался гомозиготный генотип HLA-G 3'UTR ins/ins по отношению к контрольной группе (5,48 против 3,84%, $p < 0,05$; OR=3,57; 95% CI=1,51–8,44).

При гомозиготном генотипе плода HLA-G 3'UTR ins/ins происходит удлинение на 14 bp длины 3' UTR, что приводит к уменьшению устойчивости транслируемой РНК к действию ферментов РНКаз. Снижение экспрессии молекулы HLA-G на клетках эмбриона сведет к минимуму блокирование киллерных рецепторов (KIR2DL4 и ILT-2), что повлечет за собой атаку эмбриона NK-лимфоцитами матки [5]. Декомпенсация конфликта в системе «мать-эмбрион/плод» приведет к запуску иммунного воспаления, альтерирующий компонент которого может оказывать тератогенное действие и приводить к развитию ВПС.

Выводы. В данной работе установлена положительная ассоциация гомозиготного генотипа HLA-G 3'UTR ins/ins с риском формирования спорадического ВПС без хромосомных заболеваний.

Литература

- Hinton R.B. Genetic and environmental factors contributing to cardiovascular malformation: a unified approach to risk // J. Am. Heart Assoc. – 2014. – Vol. 3. – P. e000292.
- Белозеров Ю.М., Брегель Л.В., Субботин В.М. Распространенность врожденных пороков сердца у детей на современном этапе // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – № 6. – С. 7–11. [Belozerov Yu.M., Bregel L.V., Subbotin V.M. Prevalence of congenital heart defects in children at the present stage // Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii = Russian journal of Perinatology and Pediatrics. – 2014. – Vol. 6. – P. 7–11] (in Russ.).
- Yu D., Feng Y., Yang L. et al. Maternal socioeconomic status and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of 33 studies / Wallace G.R., ed. – PLoS One. – 2014. – Vol. 9(10). – P. e111056.
- Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Роль нарушений продукции цитокинов в генезе плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь // Мед. иммунол. – 2014. – № 16 (6). – С. 539–550. [Gazieva I.A., Chistyakova G.N., Remizova I.I. The role of cytokine production disorders in the genesis of placental insufficiency and early reproductive loss // Meditsinskaya immunologiya = Medical immunology. – 2014. – Vol. 16 (6). – P. 539–550. – DOI: 10.15789 / 1563-0625-2014-6-539-550] (in Russ.).
- Mandò Ch., Pileri P., Mazzocco M. I. et al. Maternal and fetal HLA-G 14 bp gene polymorphism in pregnancy-induced hypertension, preeclampsia, intrauterine growth restricted and normal pregnancies // The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – 2016. – Vol. 29 (9). – P. 1509–1515.

Сведения об авторах

Деева Надежда Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: Weit2007@yandex.ru

Анна Викторовна Цепоккина, младший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: annacepokina@mail.ru

Шабалдин Андрей Владимирович, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: Weit2007@yandex.ru

Шмулевич Светлана Александровна, канд. мед. наук, заведующая детским отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»

E-mail: smulsa@kemcardio.ru

Шабалдина Елена Викторовна, д-р мед. наук, заведующая кафедрой, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

E-mail: Weit2007@yandex.ru

УДК: 616.126.42-009.54:616.124.2-007.271

**АССОЦИАЦИЯ ДИСФУНКЦИИ ПАПИЛЛЯРНЫХ МЫШЦ С ГЕОМЕТРИЕЙ
МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА ПРИ ОБСТРУКТИВНОЙ ФОРМЕ
ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ
(по данным трехмерной реконструкции митрального клапана)**

Канев А.Ф.

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

Цель. Оценить взаимосвязь контрактильности папиллярных мышц (ПМ) с показателями объемной модели митрального клапана (МК) у больных обструктивной формой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Материал и методы. Анализ взаимосвязей выполнен у 63 больных ГКМП (возраст $54,8 \pm 11,9$ лет) с градиентом обструкции в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) более 30 мм рт. ст. в покое. Контрактильность ПМ оценена из трансторакального доступа с последующим постпроцессинговым анализом с использованием технологии Speckle tracking Imaging для определения деформации (Strain) обеих ПМ. Трехмерная визуализация МК в реальном масштабе времени осуществлена из чреспищеводного доступа с последующей постпроцессинговой реконструкцией МК.

Результаты. Деформация заднемедиальной ПМ (ЗПМ) отсутствовала у 28,6% пациентов, деформация переднебоковой ПМ (ППМ) – у 14,3% больных. Величина деформации ЗПМ коррелировала с пиковым и средним градиентами обструкции в ВОЛЖ,

переднелатеральным-заднемедиальным и комиссуральным диаметрами фиброзного кольца (ФК), площадью передней створки (ПС), длинами передней и задней линий смыкания створок МК. Деформация ППМ коррелировала с объемом и фракцией объема тентинга. Предикторами дисфункции ЗПМ были пиковый и средний градиенты в ВОЛЖ, переднезадний и переднелатеральный-заднемедиальный диаметры ФК, площадь ПС, длина передней линии смыкания створок, высота и фракция объема тентинга. Площадь передней створки МК более $8,3 \text{ см}^2$ с чувствительностью 0,83 и специфичностью 0,95 свидетельствовала в пользу дисфункции ЗПМ.

Вывод. Ремоделирование МК при ГКМП ассоциировано с развитием дисфункции ЗПМ.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, папиллярные мышцы, обструкция выводного отдела левого желудочка, 2D speckle tracking imaging, геометрия митрального клапана, трехмерная количественная реконструкция митрального клапана.

ASSOCIATION BETWEEN THE FUNCTION OF PAPILLARY MUSCLES AND MITRAL VALVE GEOMETRY IN HYPERTROPHIC OBSTRUCTIVE CARDIOMYOPATHY (AS ASSESSED BY 3D MITRAL VALVE RECONSTRUCTION ANALYSIS)

Kanev A.

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

Aim: To evaluate relationships between papillary muscles (PM) contractility and indices of three-dimensional (3D) mitral valve (MV) model in hypertrophic obstructive cardiomyopathy (HOCM).

Material and Methods. Analysis was performed in 63 patients with HOCM (age of $54,8 \pm 11,9$ years) and left ventricular outflow tract (LVOT) gradient >30 mmHg. Function of PM was assessed with transthoracic echocardiography using 2D speckle tracking imaging. 3D MV quantification was performed based on the 3D transesophageal echocardiography data.

Results. In the study population, posteromedial PM (PPM) strain was absent in 28,6%; anterolateral PM (APM) strain was absent in 14,3% of patients. The values of PPM strain correlated with peak and mean LVOT gradients, anterolateral-posteromedial and

commissural annular diameters, anterior leaflet area, and anterior and posterior closure line lengths. The values of APM strain correlated with tenting volume and tenting volume fraction. Peak and mean LVOT gradients, anterolateral-posteromedial and anteroposterior diameters, anterior leaflet area, and tenting height and volume fraction were predictors of PPM dysfunction. Anterior leaflet area greater than $8,3 \text{ cm}^2$ predicted PPM dysfunction with sensitivity of 0,83 and specificity of 0,95.

Conclusion. MV remodeling in HOCM was associated with the development of PPM dysfunction.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, papillary muscles, left ventricular outflow tract obstruction, 2D speckle tracking imaging, mitral valve geometry, three-dimension quantitative mitral valve reconstruction.

Изменения митрального клапана (МК) при гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) являются одними из важнейших фенотипических проявлений этого заболевания [1]. Установлено, что геометрия МК предопределяет развитие обструкции выводного отдела левого желудочка (ВОЛЖ) [2]. Неизвестно, оказывают ли влияние морфофункциональные характеристики МК на функционирование другой структуры митрального аппарата – папиллярные мышцы (ПМ).

Цель. Оценить взаимосвязь контрактильности ПМ с показателями объемной модели МК у больных обструктивной фор-

мой гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП).

Материал и методы. Анализ взаимосвязей выполнен у 63 больных ГКМП (возраст $54,8 \pm 11,9$ лет) с градиентом обструкции в выводном отделе левого желудочка (ВОЛЖ) более 30 мм рт. ст. в покое [3]. Из исследования исключались пациенты, имевшие значимые ($>50\%$) стенозы коронарных артерий по данным коронарной ангиографии, первичную патологию клапанов сердца, инфаркт миокарда в анамнезе, фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ) менее 50%.

Оценка деформации папиллярных мышц. Визуализация папиллярных мышц (ПМ) осу-

ществлялась с помощью стандартной эхокардиографии из трансторакального доступа. Заднемедиальную папиллярную мышцу (ЗПМ) визуализировали на уровне 5-камерной позиции, переднебоковую папиллярную мышцу (ППМ) – из модифицированной 2-камерной или 4-камерной позиции. В ходе постпроцессинговой обработки в режиме off-line на рабочей станции EchoPac версии 113 (GE Healthcare) с помощью технологии «след пятна» (Speckle Tracking Imaging – 2D Strain) рассчитывали деформацию (Strain) ПМ. За нормальные значения принимали величину деформации менее $-18,0\%$ (в абсолютных значениях). Если деформация имела положительные значения, говорили об отсутствии контрактильности ПМ.

3D реконструкция митрального клапана. Трехмерная чреспищеводная эхокардиография выполнялась с помощью матриксного датчика 6VT-D с максимальной визуализацией ВОЛЖ, МК и аортального клапана и восходящего отдела аорты [3, 4]. Трехмерная реконструкция МК с последующим количественным анализом была выполнена в режиме off-line с применением опции “Valve” на Echowp с использованием версий 113.1 и 202. После компьютерной обработки автоматически формировалась трехмерная модель МК, вычислялись 28 показателей геометрии фиброзного кольца (ФК) и створок МК. Анализ включал оценку ФК МК (переднезадний диаметр, передне-латеральный-заднемедиальный диаметр, индекс сферичности, непланарный угол, периметр, площадь, комиссуральный диаметр), створок МК (площади передней створки (ПС) и задней створки (ЗС), высота и объем коаптации створок, длины передней и задней линии смыкания створок), аортально-митральный угол и динамические значения (смещение, скорость движения ФК, фракция объема тентинга, фракция площади ФК).

Статистика. Анализ взаимосвязей проводили с помощью рангового коэффициен-

та корреляции Спирмена. Для выявления предикторов дисфункции ПМ использовали ROC-анализ.

Результаты и обсуждение. Положительная деформация ППМ была зарегистрирована у 9 (14,3%), ЗПМ – у 18 (28,6%) пациентов, что свидетельствовало об отсутствии контрактильности ПМ. Деформация ЗПМ коррелировала с переднезадним ($r=0,43$; $p=0,02$) и комиссуральным ($r=0,42$; $p=0,02$) диаметрами ФК, площадью ПС ($r=0,49$; $p=0,008$), длинами передней ($r=0,48$; $p=0,01$) и задней ($r=0,39$; $p=0,04$) линий смыкания створок МК. Деформация ППМ коррелировала с объемом ($r=0,40$; $p=0,05$) и фракцией объема ($r=-0,49$, $p=0,02$) тентинга створок МК.

Дисфункция ЗПМ была взаимосвязана с переднезадним (AUC 0,82; 95% ДИ 0,66–0,98; $p=0,03$) и передне-латерально-заднемедиальным (AUC 0,83; 95% ДИ 0,62–1,0; $p=0,049$) диаметрами ФК, площадью ПС (AUC 0,91; 95% ДИ 0,74–1,0; $p=0,02$), длиной передней линии смыкания створок (AUC 0,88; 95% ДИ 0,73–1,0; $p=0,01$), высотой (AUC 0,83; 95% ДИ 0,62–1,0; $p=0,05$) и фракцией объема (AUC 0,83; 95% ДИ 0,50–1,0; $p=0,02$) тентинга. Отсутствие контрактильности ЗПМ наблюдалось при площади ПС МК более $8,3 \text{ см}^2$ (чувствительность 0,83, специфичность 0,95).

До настоящего времени вклад ПМ в развитие обструкции ВОЛЖ и митральной регургитации оценивали с позиций их морфологии [4]. Действительно, при различных патологических состояниях, именно смещение ПМ приводит к нарушению геометрии МК и, как следствие, возникновению МР [5]. ГКМП, в свою очередь, характеризуется многообразными изменениями структуры створок и ФК МК [1]. Это, вероятно, способно изменить условия функционирования ПМ, которые осуществляют поддержание непрерывности между ФК МК и миокардом ЛЖ и играют роль своего рода «поглотителя механического стресса» [6]. Работа в более

напряженных условиях, в конечном счете, может привести к развитию дисфункции ПМ, что, в свою очередь, способно усугубить обструкцию ВОЛЖ и МР. Другой возможной причиной нарушения контрактильной функции ПМ при ГКМП может быть развитие изменений миокарда, характерных для этого заболевания (фиброз, микроциркуляторная дисфункция, утрата волокнами миокарда нормальной ориентации). Проблема дисфункции ПМ при ГКМП требует более глубокого изучения.

Заключение. Ремоделирование МК при ГКМП ассоциировано с развитием дисфункции ЗПМ. Дисфункция ЗПМ ассоциирована с площадью ПС МК более 8,3 см².

Литература / References

1. Kaple R.K., Murphy R.T., DiPaola L.M. et al. Mitral valve abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic features and surgical outcomes // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85 (5). – P. 1527–1535. – DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.061.
2. Kim D.H., Handschumacher M.D., Levine R.A. et al. In vivo measurement of mitral leaflet surface area and subvalvular geometry in patients with asymmetrical septal hypertrophy: insights into the mechanism of outflow tract obstruction // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122 (13). – P. 1298–1307.
3. Elliot P.M., Anastakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the task force for the diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy of the European society of cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2014. – Vol. 35 (39). – P. 2733–2779.
4. Teo E.P., Teoh J.G., Hung J. Mitral valve and papillary muscle abnormalities in hypertrophic obstructive cardiomyopathy // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2015. – Vol. 30 (5). – P. 475–482.
5. Dal-Bianco J.P., Levine R.A. Anatomy of the mitral valve apparatus: role of 2D and 3D echocardiography // *Cardiol. Clin.* – 2013. – Vol. 31 (2). – P. 151–164.
6. Joudinaud T.M., Kegel C.L., Flecher E.M. et al. The papillary muscles as shock absorbers of the mitral valve complex. An experimental study // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 32 (1). – P. 96–101.

Сведения об авторе

Канев Александр Федорович, аспирант отделения хронической ишемической болезни сердца и атеросклероза Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: alexkanev92@gmail.com

УДК 616-002.2

ДИАГНОСТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С «ИДИОПАТИЧЕСКОЙ» ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

Шелемехов А.Е., Баталов Р.Е., Усенков С.Ю., Арчаков Е.А., Гусакова А.М., Роговская Ю.В.

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

Одной из возможных причин развития фибрилляции предсердий (ФП), при условии явного отсутствия других, является воспалительные изменения миокарда. Диагностические возможности определения признаков воспаления в миокарде, в том числе и миокардитов, ограничены в виду низкой специфичности существующих биохимических маркеров, а проведение эндо-

миокардиальной биопсии (ЭМБ) не всегда возможно, что в свою очередь снижает возможность своевременно и точно установить диагноз. Поэтому имеет смысл проводить поиск новых маркеров воспаления в миокарде для неинвазивной диагностики воспалительных изменений. В исследование включены пациенты с «идиопатической» формой ФП. Всем пациентам выполнена

ЭМБ и проведено иммуноферментный анализ (ИФА) исследование периферической крови для определения уровней биохимических маркеров воспаления (Антитела к тяжелым цепям миозина, миозин связывающий белок C, ST2, интерлейкин-33). Результаты ИФА исследования крови соотнесены с данными ЭМБ. Дополнительно оценено влияние назначенной терапии на динамику показателей. Согласно полученным результатам, у всех пациентов с «иди-

опатической» ФП по данным ЭМБ выявлены воспалительные (активный лимфоцитарный миокардит и инфильтрация иммунокомпетентными клетками) и фиброзные изменения. Определены высокие уровни маркеров воспаления, не отличающиеся между группами. Назначение лечения существенно не влияет на динамику показателей.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, миокардит, фиброз, диагностика.

DIAGNOSIS OF INFLAMMATORY MYOCARDIAL CHANGES IN PATIENTS WITH «IDIOPATHIC» FORM OF ATRIAL FIBRILLATION

Shelemehov A.E., Batalov R.E., Usenkov S.Y., Archakov E.A., Gusakova A.M., Rogovskaya Yu.V.

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

One of the possible causes of atrial fibrillation (AF), in the absence of others, is inflammatory changes in the myocardium. Diagnostic capabilities to determine signs of inflammation in the myocardium, including myocarditis, are limited due to the low specificity of existing biochemical markers, and endomyocardial biopsy (EMB) is not always possible, which in turn reduces the ability to timely and accurately diagnose. Therefore, it makes sense to search for new markers of inflammation in the myocardium for non-invasive diagnosis of inflammatory changes. The study included patients with «idiopathic» form of atrial fibrillation. All patients underwent EMB and carried out the ELISA study of the peripheral blood to determine the levels of biochemical markers of inflammation (Antibodies to heavy

chains of myosin, myosin binding protein C, ST2, interleukin-33). The results of the ELISA blood tests are correlated with the data of EMB. In addition, the influence of prescribed therapy on the dynamics of indicators was evaluated. According to the results obtained in all patients with «idiopathic» AF according to EMB revealed inflammatory (active lymphocytic myocarditis and infiltration of immunocompetent cells) and fibrous changes, while determining the levels of biochemical parameters identified high levels of inflammation markers, but do not differ between groups. The appointment of treatment does not significantly affect the dynamics of indicators.

Keywords: atrial fibrillation, myocarditis, fibrosis, diagnosis.

Актуальность. Фибрилляция предсердий (ФП) – одна из наиболее часто встречающихся предсердных тахикардий, не являясь жизнеугрожающей аритмией, в 2 раза увеличивает смертность, риск ишемического инсульта и внезапной сердечной смерти [1–4].

Этиология и патогенез ФП остаются не до конца изученными, у части пациентов с верифицированной ФП не удается установить основное заболевание, которое могло привести к развитию аритмии, поэтому данная форма аритмии носит название идиопатическая [5].

Одной из возможных причин развития ФП, при условии явного отсутствия других, является воспалительные изменения миокарда. Одной из возможных причин развития ФП является воспаление тканей сердца. По данным одной из первых работ (Frustaci A., Chimenti C. et al., 1997) воспалительные изменения при ФП встречаются в 66% случаев, причем у 25% пациентов определяется активный миокардит. В дальнейшем множество авторов изучали воспалительный процесс при ФП, но не оценивалась динамика воспалительных изменений после проведенного лечения [6]. Диагностические возможности определения признаков воспаления в миокарде, в том числе и миокардитов, ограничены в виду низкой специфичности существующих биохимических маркеров, а проведение эндомиокардиальной биопсии (ЭМБ) не всегда возможно, что в свою очередь снижает возможность своевременно и точно установить диагноз. Поэтому имеет смысл проводить поиск новых маркеров воспаления в миокарде для неинвазивной диагностики.

Наличие воспалительных изменений в миокарде при ФП оценивалось с помощью исследования биохимических показателей: С-реактивный белок, антитела к кардиомиоцитам и проводящей системе, фактор некроза опухоли α , антинуклеарный фактор, интерлейкин-1 β . В результате исследований получены достоверные данные о повышении показателей воспалительных маркеров, но большинство исследуемых параметров не являлись специфичными для миокарда. «Золотым стандартом» диагностики воспалительных изменений в миокарде остается ЭМБ, по результатам которой в соответствии с Даласскими критериями возможно установить миокардит или его отсутствие. В соответствии с рекомендациями по проведению ЭМБ ФП неустановленной этиологии относится к III классу показаний для ее проведения [7].

Сократительная способность является

одной из основных функций миокарда. К ее нарушению приводит повреждение компонентов сократительной структуры, таких как миозин-связывающий белок С и тяжелые и легкие цепи миозина. Вклад неоднородности белков саркомера в сократительную функцию миокарда и его регуляцию был подробно изучен [8, 9]. По результатам исследований было доказано, что при негативном изменении функции белков сократительных структур происходит нарушение глобальной сократимости за счет разобщения и дискоординации работы саркомеров, ухудшаются процессы фосфолирирования/дефосфолирирования, освобождаются ионы Ca^{2+} , что приводит к нарушению регуляции мышечных сокращений. Образование антител к тяжелым цепям миозина приводит к развитию дилатационной кардиомиопатии, но данный биохимический показатель не исследовался при ФП. С-белок рассматривается в качестве потенциального диагностического биомаркера инфаркта миокарда и прогностического маркера сердечной недостаточности, но при воспалительных изменениях миокарда он не изучался [10–15].

В патогенезе развития и прогрессирования ФП большую роль играет фиброз, который может развиваться в результате как длительной ишемии тканей сердца, так и при наличии воспалительного процесса. Новым маркером, используемым для оценки развития фиброза, является стимулирующий фактор роста 2 (ST2), но этот параметр оценивался в рамках исследования ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности, а при ФП и воспалении нет [16]. Вместе с тем имеются данные о прямой корреляции количества интерлейкина-33 (ИЛ-33), который обладает иммунорегуляторными и кардиопротективными свойствами и задействован в сердечном сигнальном пути [16, 17], и ST2 с выраженностью воспаления и последующего фиброза тканей сердца, поэтому имеет

место актуальность возможного исследования данных показателей у пациентов с ФП и выявленным воспалением в миокарде [18].

Цель. Оценить значимость новых биохимических маркеров воспаления в миокарде в диагностике миокардита.

Материал и методы. Обследованы 37 пациентов в возрасте от 28 до 63 лет (средний возраст – $41,4 \pm 9,1$ лет). Данных за воспалительные заболевания и состояния, которые были бы причиной развития аритмии (в т.ч. ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, тиреотоксикоз, ревматизм, клапанные пороки и т.д.), выявлено не было, и единственным клиническим признаком заболевания была ФП, аритмический анамнез составил $4,8 \pm 4,0$ лет. Всем пациентам во время проведения интервенционного лечения по поводу ФП взята ЭМБ из верхушки, межжелудочковой перегородки и выводного отдела правого желудочка. Проведено гистологическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов на определение антигенов вирусов герпеса 1, 2 и 6 типов, Эбштейн-Барра, аденовируса, энтеровируса, цитомегаловируса, парвовируса. Степень активности воспалительного процесса согласно критериям Cristina Basso et al, 2012 г. Произведен забор крови для определения биохимических маркеров методом иммуноферментного анализа (анти-тела к тяжелым цепям миозина, миозин связывающий белок C, ST2, интерлейкин-33).

Забор крови проводили натошак из локтевой вены методом венепункции в специальную стерильную вакуумную систему «BD Vacutainer®» с активатором свертывания. Полученные образцы инкубировали при комнатной температуре 30–45 мин, после чего в течение 15 мин центрифугировали при скорости 3000 об/мин. Полученную сыворотку декантировали в одноразовые пластиковые пробирки и подвергали заморозке и хранению в температурных условиях при -40°C .

Определение концентрации миозин

связывающего белка (сердечная форма) выполняли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «MYBPC3» (Cloud-Clone Corp., США). Результаты измерения выражали в нг/мл.

Определение содержания β -тяжелой цепи миозина 7 проводили методом твердофазного конкурентного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «MYH7» (Qayeebio, Китай). Результаты измерения выражали в нг/мл.

Определение уровня интерлейкина-33 выполняли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-системы «Human IL-33 Platinum ELISA» (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Результаты измерения выражали в пг/мл.

Для количественного измерения концентрации стимулирующего фактора роста ST2 в сыворотке крови использовали набор «Presage® ST2 Assay» (Critical Diagnostics, США), основанный на «сэндвич» иммуноферментном анализе в микропланшетном формате. Результаты измерения выражали в нг/мл. 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 (Австрия).

Всем пациентам назначалась иммуномодулирующая и противовирусная терапия по схеме. Через 6 мес. наблюдения была повторно выполнена ЭМБ, гистологическое и иммуногистохимическое исследования, повторное исследование крови для определения уровней биохимических маркеров.

Результаты и обсуждение. По результатам ЭМБ активный лимфоцитарный миокардит (АЛМ) выявлен у 25 (67,6%) пациентов, у 12 (32,4%) – лимфоцитарная инфильтрация (ЛИ). Степень активности воспалительного процесса 5 выявлена у 1 (4%), 4 – у 4 (16%), 3 – у 5 (12%), 2 – у 9 (36%), 1 – у 6 (25,9%). Концентрация маркеров у пациентов с АЛМ

составила в среднем: антитела к тяжелым цепям миозина (МУН7) – 136,7 [124,3;146,5] мкг/мл, миозин-связывающего белка С (МУВРС3) – 0,42 [0,29;1,14] мкг/мл, ST2 – 27 [22,9;35,9] нг/мл, интерлейкина-33 (IL-33) – 0,32 [0,25;0,52] пг/мл. Среди пациентов с ЛИ: МУН7 – 151,1 [128,4;326] мкг/мл, МУВРС3 – 0,37 [0,24;0,48] мкг/мл, ST2 – 23,2 [20,3;28,1] нг/мл, IL-33 – 0,29 [0,21;0,43] пг/мл. Значение большинства показателей были выше у пациентов с АЛМ, кроме МУН7, но статистически значимых различий не получено. Через 6 мес. в среднем у пациентов с АЛМ, получавших лечение, отмечено снижение уровней: ST2 до 26,4 нг/мл ($p=0,03$), МУВРС3 – 0,36 мкг/мл ($p=0,001$), повысился уровень МУН7 до 140,5 мкг/мл ($p=0,02$) и IL-33 до 0,33 пг/мл. Среди пациентов с АЛМ, не получавших лечение, снизились показатели: МУВРС3 – 0,32 мкг/мл, МУН7 – 130,2 мкг/мл, IL-33 – 0,31 пг/мл, уровень ST2 увеличился в среднем до 33,0 нг/мл. У пациентов с ЛИ, получавших терапию миокардита, снизились показатели МУВРС3 – 0,28 мкг/мл, МУН7 – 130,3 мкг/мл, IL-33 – 0,27 пг/мл, уровень ST2 увеличился до 24,6. У тех пациентов с ЛИ, кто не получал терапию, снизились показатели МУВРС3 – 0,17 мкг/мл ($p=0,04$), МУН7 – 124,9 мкг/мл, увеличились ST2 – 27,8 нг/мл и IL-33 – 0,34 пг/мл. Статистических различий между пациентами, получившими и не получившими терапию, не получено. ROC-анализ не показал высокой статистически значимой диагностической ценности биохимических маркеров воспаления в определении АЛМ на данной выборке пациентов.

Выводы. Согласно полученным данным у всех пациентов с «идиопатической» ФП по данным ЭМБ выявлены воспалительные и фиброзные изменения. У пациентов определяются высокие уровни биохимических маркеров воспаления, но не отличаются между группами. Назначение лечения существенно не влияет на динамику показателей.

Литература

1. Ардашев А.В., Желяков Е.Г., Долгушина Е.А. и др. Радиочастотная катетерная абляция хронической формы фибрилляции предсердий методом изоляции легочных вен и анатомической модификации субстрата аритмии // Кардиология. – 2008. – № 12. – С. 34–41 [Ardashev A., Zhelyakov E.G., Dolgushina E.A. et al. Radiofrequency catheter ablation of chronic atrial fibrillation with pulmonary veins isolation and anatomical modification of arrhythmogenic substrate // Kardiologiya = Cardiology. – 2008. – Vol. 12. – P. 34–41] (in Russ.).
2. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 38 (7). – P. 2893–2962. – DOI:10.1093/eurheartj/ehw313.
3. Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П. и др. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий (Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ). – Москва: «ПРОФМЕДФОРУМ», 2012. – 112 с. [Sulimov V.A., Golitsyn S.P., Panchenko E.P. et al. Diagnosis and treatment of atrial fibrillation (recommendations of RKO, VNOA, AF). – Moscow: «PRIMEFORM», 2012. – 112 p.] (in Russ.).
4. Филатов А.Г., Тарашвили Э.Г. Эпидемиология и социальная значимость фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2012. – № 2. [Filatov A. G., Tarashvili E. G. Epidemiology and social significance of atrial fibrillation // Annali aritmologii = Annals of Arrhythmology. – 2012. – Vol. 2] (in Russ.).
5. Lvy S., Maarek M., Coumel P. et al. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study // Circulation. – 1999. – Vol. 99. – P. 3028–3035. – DOI: 10.1161/01.CIR.99.23.3028.
6. Носкова М.В. Воспаление и инфекция – нераспознанные причины возникновения фибрилляции предсердий // Анналы аритмологии. – 2006. – № 2. – С. 47–52. [Noskova M. V. Inflammation and infection – unrecognized causes of atrial fibrillation // Annali aritmologii = Annals of Arrhythmology. – 2006. – Vol. 2. – P. 47–52] (in Russ.).
7. Терещенко С.Н., Арутюнов Г.П., Гиляревский С.Р. и др. Диагностика и лечение миокардитов: клинические рекомендации // Евразийский кардиологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 5–17 [Tereshchenko S.N., Arutyunov G.P., Gilyarevskii S.R. et al. The Clinical Guidelines on Myocarditis Diagnostics and Treatment //

- Evrasijskij kardiologičeskij zhurnal = Eurasian J. Cardiology. – 2015. – Vol. 3. – P. 5–17] (in Russ.).
8. Щепкин Д.В. Исследование вклада сердечного миозин-связывающего белка-С во взаимодействие сократительных белков миокарда: автореф. ...к-та мед. наук / Д.В. Щепкин. – Екатеринбург, 2011. – 26 с.
 9. Гусев Н.Б. Молекулярные механизмы мышечного сокращения // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – № 6 (8). – С. 52–58. [Gusev N. B. Molecular mechanisms of muscle contraction // Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal = Soros educational journal. – 2000. – Vol. 6 (8). – P. 52–58] (in Russ.).
 10. Okagaki T., Weber F.E., Fischman D.A. et al. The major myosin-binding domain of skeletal muscle MyBP-C (C protein) resides in the COOH-terminal, immunoglobulin C2 motif // J. Cell Biol. – 1993. – Vol. 123 (3). – P. 619–626.
 11. Squire J.M., Luther P.K., Knupp C.. Structural Evidence for the Interaction of C-protein (MyBP-C) with Actin and Sequence Identification of a Possible Actin-binding Domain // J. of Molecular Biol. – 2003. – Vol. 331(e 3). – P. 713–724. – DOI:10.1016/S0022-2836(03)00781-2.
 12. Whitten A., Jeffries C., Harris C., Trehwella J. Cardiac myosin-binding protein C decorates F-actin: Implications for cardiac function // PNAS. – 2008. – Vol. 105. – P. 18360–18365. – DOI: 1073/pnas.0808903105.
 13. Previs M.J., Michalek A.J., Warshaw D.M. Molecular modulation of actomyosin function by cardiac myosin-binding protein C. // Pflugers Arch. – 2014. – Vol. 466(3). – P. 439–444. – DOI:10.1007/s00424-013-1433-7.
 14. Sadayappan S., de Tombe P.P. Cardiac myosin binding protein-C as a central target of cardiac sarcomere signaling: a special mini review series // Pflugers Arch. – 2013. – Vol. 466(2). – P. 195–200. –DOI:10.1007/s00424-013-1396-8.
 15. Govindan S., McElligott A., Muthusamy S. et al. Cardiac myosin binding protein-C is a potential diagnostic biomarker for myocardial infarction // JMCC. – 2012. – Vol. 52, Issue 1. – P. 154–164. – DOI:10.1016/j.jmcc.2011.09.011.
 16. Shah R.V., Januzzi J.L. ST2: a novel remodeling biomarker in acute and chronic heart failure // Curr. Heart Fail. Rep. – 2010. – Vol. 7. – P. 9–14. – DOI:10.1007/s11897-010-0005-9.
 17. Gadina M., Jefferies C. IL-33: A Sheep in Wolf's Clothing? // Science's STKE. signal transduction knowledge environment. – 2007. – Vol. 31. – DOI: 10.1126/stke.3902007pe31.
 18. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J. et al. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system // J. Clin. Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 1538–1549. – DOI:10.1172/JCI30634
- Сведения об авторах**
Шелемехов Алексей Евгеньевич, аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук кардиологии
E-mail: SmartSokol@mail.ru
- Баталов Роман Ефимович**, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru
- Усенков Станислав Юрьевич**, врач рентген-эндоваскулярных методов диагностики и лечения отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: sturus@rambler.ru
- Арчаков Евгений Александрович**, младший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: aea_cardio@mail.ru
- Гусакова Анна Михайловна**, канд. фармацевтических наук, научный сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: mag_a@mail.ru
- Роговская Юлия Викторовна**, кандидат мед. наук, заведующая патологоанатомическим отделением Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: pathan@cardio-tomsk.ru

УДК 616-092.4

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СУБСТРАТА ЭНДОТЕЛИОТОКСИЧНОСТИ
КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫХ БИОНОВ****Шишкова Д.К.**

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

Одним из недавно открытых триггеров атеросклероза являются кальций-фосфатные бионы (КФБ), представляющие собой минерало-органические частицы диаметром до 500 нм, которые формируются в крови человека при превышении нормальных концентраций ионов кальция и фосфора и/или снижении уровня антикальцифицирующих белков, главным образом фетуина-А и альбумина. Нашей научной группой было показано, что КФБ выделяются из 75% атеросклеротических бляшек крупных артерий человека, после образования в крови поглощаются эндотелиальными клетками,

вызывают их смерть путем апоптоза, способствуют синтезу провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8 и индуцируют гипертрофию интимы брюшной аорты крыс. Таким образом, КФБ обладают выраженной токсичностью для эндотелия, однако ряд патофизиологических аспектов и молекулярные механизмы проатеросклеротического действия КФБ все еще остаются неизвестными, что не позволяет сформировать полное представление об их патогенном действии.

Ключевые слова: атеросклероз, бионы, наночастицы, бафиломицин А1.

**MORPHOLOGICAL SUBSTRATE OF ENDOTHELIAL TOXICITY
OF CALCIUM PHOSPHATE BIONS****Shishkova D.K.**

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Among the recently discovered triggers of atherosclerosis, there are calcium phosphate bions (CPB), mineralo-organic nanoparticles of up to 500 nm diameter which are formed in human blood under an increase in serum calcium and phosphorus levels and/or under a decrease in serum levels of anti-calcification proteins, particularly, fetuin-A and albumin. Our group previously showed that CPB can be isolated from 75% of human atherosclerotic plaques and can be internalized by the endothelial cells, promoting their apoptosis, stimulating production of

pro-atherosclerotic cytokines IL-6 and IL-8, and inducing hyperplasia of the inner arterial layer (intima) in vivo. Therefore, we found that CPB elicit endothelial toxicity that defines their pathogenic effects. However, a number of pathophysiological aspects and molecular mechanisms of pro-atherosclerotic effects characteristic of CPB still remain unclear. This significantly limits our understanding of CPB pathogenic action.

Keywords: atherosclerosis, bions, nanoparticles, bafilomycin A1.

Актуальность. Благодаря многочисленным клиническим исследованиям известно, что повышенный уровень кальция и фосфора в крови ассоциирован с атеросклерозом и его клиническими проявлениями, такими как ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу и заболевания периферических артерий [1–3]. В то же время пониженный уровень белков, отвечающих за выведение избыточного количества ионов кальция и фосфора из крови, таких как фетуин-А и альбумин, ассоциирован с повышенным риском развития ишемической болезни сердца [4, 5].

Одним из механизмов поддержания фосфорно-кальциевого гомеостаза является образование кальций-фосфатных бионов (КФБ), представляющих собой кристаллические частицы губчатой структуры диаметром ≤ 500 нм, состоящие из гидроксиапатита, карбонат-гидроксиапатита и белков ингибиторов эктопической кальцификации – альбумина и фетуина-А [6, 7]. При избытке ионов кальция и фосфора или нарушении их выведения из биологических жидкостей КФБ способны накапливаться в организме человека [6], что было доказано нашей группой [7]. Таким образом, при нарушении фосфорно-кальциевого гомеостаза процесс формирования КФБ, с одной стороны, защищает организм от массивной кальцификации средней оболочки артерий (медии), а с другой, КФБ вызывают гибель эндотелиальных клеток в культуре, способствуют выделению ими провоспалительных цитокинов интерлейкина-6 и интерлейкина-8 [7], а также индуцируют гипертрофию интимы [7, 8] и воспаление адвентиции [9] брюшной аорты крыс линии Wistar.

Однако несмотря на доказанную в экспериментах специфичность токсического действия КФБ (в сравнении с магний-фосфатными бионами (МФБ) на эндотелий [7–9], морфологический субстрат этого эффекта остается неизвестным.

Цель. Изучить механизм специфичной токсичности КФБ для эндотелия на субклеточном уровне.

Материал и методы. КФБ синтезированы путем добавления растворов CaCl_2 и Na_2HPO_4 в среду DMEM, содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки (итоговая концентрация солей в среде – 3 мМ). МФБ синтезированы путем добавления растворов MgCl_2 и Na_2HPO_4 в среду DMEM, содержащую 10% фетальной бычьей сыворотки (итоговая концентрация – 20 мМ). Суспензии бионов получали путем суточного культивирования при 37 °С, ультрацентрифугирования и растворения в однократном фосфатно-солевом буфере (1хФСБ) до оптической плотности на длине волны 650 нм в 0,08–0,10, которая является минимально измеримой концентрацией бионов в растворе. Для проведения экспериментов использована культура иммортализованных венозных эндотелиальных клеток человека линии EA.hy 926 и культура иммортализованных лимфатических эндотелиальных клеток мыши линии 2H-11 (American Tissue Culture Collection, CRL-2163). Анализ интернализации бионов клетками проводили посредством конфокальной микроскопии (LSM 700, Carl Zeiss), для чего осадок КФБ после ультрацентрифугирования ресуспендировали в альбумине, меченном флуоресцеинизотиоцианатом, с последующей инкубацией и отмывкой в 1хФСБ. Меченые КФБ и 1хФСБ в качестве контроля добавляли к клеткам линии EA.hy 926, на 1, 2 или 4 ч с последующим добавлением лизосомального красителя LysoTracker Red, ядерного красителя Hoechst 33342. Анализ влияния ацидификации лизосом на цитотоксичность КФБ в сравнении с МФБ и 1хФСБ проводили на культуре клеток линии EA.hy 926 с/ без добавления специфичного ингибитора вакуолярной H^{+} -АТФазы бафиломицина А1. Оценку пролиферации и жизнеспособности клеток оценивали колориметрически путем добавления реактива ab112118

(Abcam) на 4 или 24 ч. Для оценки перехода ионов кальция из лизосом в цитозоль к клеткам линии EA.hy 926 вносили суспензию КФБ или 1хФСБ на 1, 2 или 4 ч с добавлением флюоресцентного детектора ионов кальция Fluo-3 AM, лизосомального красителя LysoTracker Red и ядерного красителя Hoechst 33342 с последующей конфокальной микроскопией. Методом иммуноблоттинга определяли экспрессию расщепленной каспазы-3 (cleaved caspase-3, cCasp-3) и расщепленной поли (АДФ-рибоза) полимеразы (cleaved poly (ADP-ribose) polymerase, cPARP-1). Для этого к культурам клеток линии 2Н-11 на 24 ч добавляли МФБ, КФБ или 1хФСБ. Количественный анализ снимков хемилюминесцентных гелей проводили при помощи стандартного алгоритма в программе ImageJ (National Institutes of Health). Статистический анализ проводили с использованием программы GraphPad Prism 7 (GraphPad Software).

Результаты и обсуждение. Посредством конфокальной микроскопии выявлено, что через один час после добавления КФБ происходит их интернализация эндотелиальными клетками, причем отмечается их ко-локализация с лизосомами. Было предположено, что КФБ, попадая в кислую среду лизосом, растворяются и способствуют пермеабиллизации лизосомальной мембраны, что в результате приводит к активации белков каспаз и запуску программируемой клеточной смерти.

Воздействие бафиломицином А1 (соединением, ингибирующим вакуолярную H⁺-АТФазу [10], выравняющим рН между кислой средой лизосом (рН 4,5–5,0) и физиологической средой цитоплазмы (рН 7,4) [11]) частично спасало эндотелиальные клетки от гибели, вызванной КФБ, независимо от времени воздействия (4 или 24 ч) и дозы (0,1 или 1 микромоль). Экспозиция МФБ, состоящими из магний фосфат гидрата (высокорастворим в сравнении с гидроксипатитом КФБ), не оказывало эндо-

телиотоксического действия независимо от добавления бафиломицина А1.

Через 4 ч после добавления КФБ к эндотелиальным клеткам наблюдалось смещение флюоресцентно детектируемых ионов кальция из лизосом в цитозоль. Было предположено, что гибель эндотелиальных клеток связана именно с растворением КФБ и сопутствующим высвобождением ионов кальция из лизосом в цитозоль (триггеров повышения проницаемости внешней мембраны митохондрий, приводящим к активации каспазы-3, запускающей клеточную смерть [12]), а не с возможным осмотическим шоком, который возникал бы независимо от типа растворенных частиц из-за градиента ионов кальция (Ca²⁺) или магния (Mg²⁺) между лизосомами и цитозолем. Уровни расщепленных форм как каспазы-3, так и ее субстрата – поли-(АДФ-рибоза)-полимеразы – увеличивались в несколько раз через 4 ч после добавления КФБ, но не МФБ или 1хФСБ, что свидетельствует о КФБ лизосомально-опосредованной гибели клеток.

Выводы. КФБ, растворяясь в лизосомах, инициируют гибель эндотелиальных клеток вследствие массивного выделения в цитоплазму ионов кальция, которые опосредованно активируют каспазы. В то же время, МФБ не вызывают токсических эффектов, так как магний фосфат гидрат более растворимое соединение, чем гидроксипатит, и не содержит в своем составе значительного количества ионов кальция (Ca²⁺), которое могло бы выделяться в цитоплазму при растворении в лизосомах. Данный факт доказывает специфичность эндотелиотоксического действия КФБ.

Литература

1. Lind L., Skarfors E., Berglund L. et al. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years // J. Clin. Epidemiol. – 1997. – Vol. 50 (8). – P. 967–973. – DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00104-2.

2. Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156 (3). – P. 556-563. – DOI: 10.1016/j.ahj.2008.05.016.
 3. Larsson T.E., Olauson H., Hagström E. et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community // *Arterioscle. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 333-339. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.196675.
 4. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321 (7255). – P. 199-204. – DOI: 10.1136/bmj.321.7255.199.
 5. Sun Z.L., Xie Q.Y., Guo G.L., Ma K., Huang Y.Y. Serum fetuin-A levels in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 691540. – DOI: 10.1155/2014/691540.
 6. Wu C.Y., Young L., Young D. et al. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (9). – e75501. – DOI: 10.1371/journal.pone.0075501.
 7. Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A. et al. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 27255. – DOI: 10.1038/srep27255.
 8. Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* – 2017. – № (1):9. – С. 2-101. [Kutikhin A.G., Sinitsky M.Yu., Ponasenko A.V. The role of mutagenesis in the development of atherosclerosis // *Kompleksnie problemi serdechno-sosudistih zabolevaniy* = Complex problems of cardiovascular diseases. – 2017. – Vol. (1). – P. 92-101. – DOI: org/10.17802/2306-1278-2017-1-92-101] (in Russ.).
 9. Шишкова Д.К., Великанова Е.А., Кривкина Е.О. и др. Кальций-фосфатные бионы специфично индуцируют гипертрофию поврежденной интимы у крыс // *Российский кардиологический журнал.* – 2018. – № 23 (9). – С. 33-38. [Shishkova D.K., Velikanova E.A., Krivkina E.O. et al. Calcium-phosphate bions do specifically induce hypertrophy of damaged intima in rats // *Rossiiskij kardiologicheskij zhurnal* = Russian Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 23 (9). – P. 33-38. – DOI: 10.15829/1560-4071-2018-9-33-38] (in Russ.).
 10. Bowman E.J., Siebers A., Altendorf K. Bafilomycins: a class of inhibitors of membrane ATPases from microorganisms, animal cells, and plant cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1988. – Vol. 85 (21). – P. 7972-7976. – DOI: 10.1073/pnas.85.21.7972.
 11. Yoshimori T., Yamamoto A., Moriyama Y. et al. Bafilomycin A1, a specific inhibitor of vacuolar-type H(+)-ATPase, inhibits acidification and protein degradation in lysosomes of cultured cells // *J. Biol. Chem.* – 1991. – Vol. 266 (26). – P. 17707-17712.
 12. Kumar S., Kasseckert S., Kostin S. et al. Ischemic acidosis causes apoptosis in coronary endothelial cells through activation of caspase-12 // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 73 (1). – P. 172-180. – DOI: 10.1016/j.cardiores.2006.09.018.
- Сведения об авторе**
Шишкова Дарья Кирилловна, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»
E-mail: shishkovadk@gmail.com

УДК 616-092.4

КАЛЬЦИЙ-ФОСФАТНЫЕ БИОНЫ – СВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПЕРФОСФАТЕМИЕЙ И АТЕРОСКЛЕРОЗОМ

Шишкова Д.К., Кутихин А.Г.

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

Причиной абсолютного большинства (>70%) смертей от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является атеросклероз, характеризующийся постепенным формированием бляшек в артериальной стенке, а также повышенным содержанием в сыворотке крови ионов кальция и фосфора или пониженным уровнем антикальцифицирующих белков. При критическом увеличении или разрыве бляшки объем поступающей к органам и тканям крови оказывается недостаточным для их адекватного функционирования, что клинически проявляется ишемической болезнью сердца (ИБС), острым нарушением мозгового кровообращения по ишемическому типу и заболеваниями периферических артерий. В качестве одного из механизмов поддержания минерального

баланса крови выступает образование кальций-фосфатных бионов (КФБ), которые, с одной стороны, защищают сосуды от кальцификации меди, а с другой – обладают токсическим действием на эндотелий. КФБ выделяются из 75% атеросклеротических бляшек крупных артерий человека, процесс их формирования был выявлен *in vitro*, но в то же время не было ни одного исследования, подтверждающего клиническую релевантность феномена формирования КФБ путем перенасыщения сыворотки крови солями кальция и фосфора у условно здоровых доноров, пациентов с ИБС и больных терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН).

Ключевые слова: атеросклероз, бионы, наночастицы, фетуин-А, альбумин.

CALCIUM PHOSPHATE BIONS: THE LINK BETWEEN HYPERPHOSPHATEMIA AND ATHEROSCLEROSIS

Shishkova D.K., Kutikhin A.G.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

The majority (>70%) of cardiovascular deaths are caused by atherosclerosis, frequently accompanied by elevation of serum calcium and phosphate and/or reduction of calcification inhibitors. Plaque rupture provokes acute ischemic event, clinically manifesting as coronary artery disease, ischemic stroke, and peripheral artery disease. Calcium phosphate bions (CPB), protecting blood vessels from medial calcification, evince endothelial toxicity

and can be isolated from 75% of human atherosclerotic plaques. Despite several lines of evidence clearly demonstrate endothelial toxicity of CPB *in vitro* and *in vivo*, clinical studies of this phenomenon in healthy blood donors, patients with coronary artery disease, and those with end-stage renal disease are lacking.

Keywords: atherosclerosis, bions, nanoparticles, fetuin-A, albumin.

Актуальность. Из эпидемиологических исследований известно, что ишемическая болезнь сердца, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу и заболевания периферических артерий, являющиеся клиническими проявлениями атеросклероза, ассоциированы с перенасыщением крови ионами кальция и фосфора [1–3]. Кроме того, сниженный уровень ингибиторов эктопической кальцификации фетуина-А и альбумина в крови также ассоциирован с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС) [4, 5]. Процесс, регулирующий минеральный гомеостаз в организме, заключается в формировании КФБ – кристаллических частиц гидроксиапатита и карбонат-гидроксиапатита 80–500 нм в диаметре, образующихся при перенасыщении сыворотки ионами кальция и фосфора, и включающих в себя такие белки, как альбумин и фетуин-А [6–8]. Таким образом, при избытке ионов кальция и фосфора или нарушении их выведения КФБ способны накапливаться в крови человека [7, 8]. Поскольку, являясь фактором риска развития атеросклероза, повышенный уровень ионов кальция и фосфора в крови также приводит к формированию КФБ, нами была выдвинута гипотеза о триггерной роли КФБ в развитии атеросклероза путем повреждения ими эндотелия [8]. Ранее сферические наночастицы гидроксиапатита были идентифицированы в коронарных артериях и аорте пациентов с атеросклерозом [9], а также аорте и подвздошных артериях больных с уремией, являющейся фактором риска развития атеросклероза [10, 11]. Клиническая значимость феномена образования КФБ в крови также обусловлена повышенной склонностью сыворотки крови пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) и больных артериальной гипертензией к формированию КФБ в сравнении с сывороткой условно здоровых доноров крови [12]. Кроме того, повышенная склонность сыворотки

крови к формированию КФБ ассоциирована с неблагоприятным прогнозом у пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4-й стадий [13], а также у больных терминальной ХПН [14], включая перенесших трансплантацию почки [15, 16]. При этом пациенты с увеличенной склонностью сыворотки крови к формированию КФБ характеризуются повышенным риском смерти как от всех, так и отдельно от сердечно-сосудистых причин [15, 16], а также повышенным риском развития инфаркта миокарда и заболеваний периферических артерий [14]. Практически все клинические исследования относительно формирования КФБ в крови основаны на оценке скорости их трансформации из аморфных сферических в высококристаллические полиморфные структуры, что сопровождается резким повышением оптической плотности [14, 16]. Однако феномен такой трансформации был выявлен лишь *in vitro*, и ничего подобного не было обнаружено в клинических образцах сосудистых и почечных тканей [9, 17]. Поэтому наиболее целесообразным с точки зрения оценки клинической значимости формирования КФБ в крови представляется оценка общей склонности сыворотки крови к формированию КФБ.

Цель. Проанализировать склонность сыворотки крови к формированию КФБ при различных заболеваниях.

Материал и методы. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (Кемерово) с обязательным предоставлением письменного информированного согласия субъектов на участие в исследовании. В анализ были включены 26 образцов сыворотки крови больных терминальной ХПН отдельно до и отдельно после гемодиализа, 27 образцов сыворотки крови пациентов с ИБС, т.е. с коронарным атеросклерозом, и 53 образца сыворотки крови условно здоровых доноров, хранившиеся в банке биоматериала НИИ КПССЗ. К 100 мкл сыворотки добавлялись равные

концентрации солевых растворов CaCl_2 и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ с итоговой концентрацией данных солей в сыворотке после их добавления в 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 или 20 миллимоль. После 24-часовой инкубации в физиологических условиях (37 °C, 5% CO_2 , высокая влажность) проводили измерение оптической плотности на длине волны 650 нм в сравнении с той же самой сывороткой без добавления кальция и фосфора. ИБС диагностировалась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов. Терминальная ХПН определялась по скорости клубочковой фильтрации <15 мл/мин/1,73 м² (по формуле MDRD), что требовало проведения гемодиализа.

Результаты и обсуждение. С целью изучения клинической значимости феномена формирования КФБ возрастающие концентрации CaCl_2 и $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ были добавлены в сыворотку крови здоровых доноров. После 24-часовой инкубации почти половина образцов показала увеличение оптической плотности, характерное для образования КФБ, после добавления всего лишь 0,5 мМ солей кальция и фосфатов. Концентрация солей в 2 мМ была порогом, после которого у всех пациентов наблюдалось образование КФБ. Чтобы проверить, склонна ли кровь пациентов с ИБС к образованию КФБ (что соответствовало бы гипотезе о триггерной роли этих частиц в развитии атеросклероза), этот анализ был повторен на: (1) отдельной группе здоровых доноров крови, (2) пациентах, перенесших коронарное шунтирование в результате ИБС, и (3) пациентах с терминальной ХПН до и после гемодиализа. Сыворотка крови пациентов с ИБС показала значительную склонность к образованию КФБ по сравнению со здоровыми субъектами после добавления CaCl_2 и Na_2HPO_4 . По сравнению со здоровыми донорами пациенты после гемодиализа имели высокую склонность сыворотки крови к формированию КФБ, что указывает на необратимое влияние хронической болезни

почек на склонность сыворотки к формированию КФБ.

Выводы. Было выявлено, что больные терминальной ХПН и пациенты с ИБС обладают повышенной склонностью сыворотки крови к формированию КФБ по сравнению с условно здоровыми субъектами, что позволяет предположить клиническую релевантность КФБ.

Литература

1. Lind L., Skarfors E., Berglund L. et al. Serum calcium: a new, independent, prospective risk factor for myocardial infarction in middle-aged men followed for 18 years // *J. Clin. Epidemiol.* – 1997. – Vol. 50 (8). – P. 967–73. – DOI: 10.1016/S0895-4356(97)00104-2.
2. Foley R.N., Collins A.J., Ishani A. et al. Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156 (3). – P. 556–63. – DOI: 10.1016/j.ahj.2008.05.016.
3. Larsson T.E., Olauson H., Hagström E. et al. Conjoint effects of serum calcium and phosphate on risk of total, cardiovascular, and noncardiovascular mortality in the community // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30 (2). – P. 333–339. – DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.196675.
4. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses // *BMJ.* – 2000. – Vol. 321 (7255). – P. 199–204.
5. Sun Z.L., Xie Q.Y., Guo G.L. et al. Serum fetuin-A levels in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis // *Biomed. Res. Int.* – 2014. – P. 691540. – DOI: 10.1155/2014/691540.
6. Heiss A., Pipich V., Jähnen-Dechent W., Schwahn D. Fetuin-A is a mineral carrier protein: small angle neutron scattering provides new insight on Fetuin-A controlled calcification inhibition // *Biophys. J.* – 2010. – Vol. 99 (12). – P. 3986–95. – DOI: 10.1016/j.bpj.2010.10.030.
7. Wu C.Y., Young L., Young D. et al. Bions: a family of biomimetic mineralo-organic complexes derived from biological fluids // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8 (9). – e75501. – DOI: 10.1371/journal.pone.0075501.
8. Kutikhin A.G., Velikanova E.A., Mukhamadiyarov R.A. et al. Apoptosis-mediated endothelial toxicity but not direct calcification or functional

- changes in anti-calcification proteins defines pathogenic effects of calcium phosphate bions // Scientific Reports. – 2016. – Vol. 6. – P. 27255. – DOI: 10.1038/srep27255.
9. Bertazzo S., Gentleman E., Cloyd K.L. et al. Nano-analytical electron microscopy reveals fundamental insights into human cardiovascular tissue calcification // Nat. Mater. – 2013. – Vol. 12 (6). – P. 576–583.
10. Schlieper G., Grottemeyer D., Aretz A. et al. Analysis of calcifications in patients with coral reef aorta // Ann. Vasc. Surg. – 2010. – Vol. 24 (3). – P. 408–414.
11. Schlieper G., Aretz A., Verberckmoes S.C. et al. Ultrastructural analysis of vascular calcifications in uremia // J. Am. Soc. Nephrol. – 2010. – Vol. 21 (4). – P. 689–696.
12. Pruijm M., Lu Y., Megdiche F. et al. Serum calcification propensity is associated with renal tissue oxygenation and resistive index in patients with arterial hypertension or chronic kidney disease // J. Hypertens. – 2017. – Vol. 35 (10). – P. 2044–2052. – DOI: 10.1097/HJH.0000000000001406.
13. Smith E.R., Ford M.L., Tomlinson L.A. et al. Serum calcification propensity predicts all-cause mortality in predialysis CKD // J. Am. Soc. Nephrol. – 2014. – Vol. 25 (2). – P. 339–348. – DOI: 10.1681/ASN.2013060635.
14. Pasch A., Block G.A., Bachtler M. et al. Blood calcification propensity, cardiovascular events, and survival in patients receiving hemodialysis in the EVOLVE trial // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2017. – Vol. 12 (2). – P. 315–322. – DOI: 10.2215/CJN.04720416.
15. Keyzer C.A., de Borst M.H., van den Berg E. et al. Calcification propensity and survival among renal transplant recipients // J. Am. Soc. Nephrol. – 2016. – Vol. 27 (1). – P. 239–48. – DOI: 10.1681/ASN.2014070670.
16. Dahle D.O., sberg A., Hartmann A. et al. Serum calcification propensity is a strong and independent determinant of cardiac and all-cause mortality in kidney transplant recipients // Am. J. Transplant. – 2016. – Vol. 16 (1). – P. 204–212. – DOI: 10.1111/ajt.13443.
17. Wong T.Y., Wu C.Y., Martel J. et al. Detection and characterization of mineralo-organic nanoparticles in human kidneys // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 15272. – DOI: 10.1038/srep15272.

Сведения об авторах

Шишкова Дарья Кирилловна, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: shishkovadk@gmail.com

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной и клинической кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

E-mail: antonkutikhin@gmail.com

Раздел 2

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В КАРДИОЛОГИИ

УДК 616.12-005.4-089

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФЛОУМЕТРИИ КОРОНАРНЫХ ШУНТОВ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Базарбекова Б.А., Пряхин А.С.

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

Материал и методы. В данное исследование включены 25 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу ишемической болезни сердца. Проведена флоуметрическая и ангиографическая оценка 59 коронарных шунтов.

Результаты. В первую группу по кровотокам вошли 10 графтов, во вторую группу – 49 графтов. Анализ Каплана-Мейера показал, что вероятность отсутствия окклюзии в

18-месячном послеоперационном периоде составляет в I группе по кровотокам – 66,6%, во II группе – 88,2%. Анализ Каплана-Мейера показал, что вероятность отсутствия окклюзии в 18-месячном послеоперационном периоде составляет в I группе по P_i – 56,2%, во II группе по P_i – 83,1%.

Ключевые слова: флоуметрия шунтов, ишемическая болезнь сердца.

FIRST EXPERIENCE WITH CORONARY SHUNT FLOWMETRY IN CORONARY BYPASS SURGERY IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Bazarbekova B.A., Pryakhin A.S.

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

Material and Methods. This study included 25 patients who underwent surgical treatment for coronary heart disease. A flowometric and angiographic assessment of 59 coronary shunts was performed.

Results. The first group included 10 grafts based on blood flow (blood flow <20 mL/m

or peripheral resistance (P_i) >5); the second group comprised 49 grafts (blood flow >20 mL/m or P_i <5). Based on the values of blood flow, Kaplan-Meier analysis showed that the probability of lack of occlusion in the 18-month postoperative period was 66,6% in Group I and 88,2% in Group II. Based on the values of P_i , analysis of Kaplan-Meier showed that the

probability of the absence of occlusion in the 18-month postoperative period was 56,2% in group I and 83,1% in group II.

Введение: Несмотря на впечатляющие успехи, достигнутые за последние десятилетия в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), она по-прежнему занимает ведущие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения развитых стран и является одной из самых актуальных проблем здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения данное заболевание является причиной смерти более 7 млн. человек в год, и предполагается, что к 2020 г. этот показатель увеличится вдвое [1].

В современных условиях главную роль в лечении ИБС играют чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) и открытая хирургическая реваскуляризация миокарда. От качества наложенных аортокоронарных шунтов напрямую зависят как непосредственные результаты операции, так и отдаленный прогноз, качество жизни и показатели выживаемости.

Коронарная флоуметрия (TTFM – transit time flow measurement) позволяет выявить несостоятельность шунта на интраоперационном этапе, отличается безопасностью, простотой и быстротой получения результатов. Кроме того, несмотря на то, что послеоперационная ангиография остается «золотым стандартом» в оценке состояния шунтов, существует мнение, что использование флоуметрии позволяет прогнозировать проходимость графтов в отдаленном периоде [1–3].

Анализ отдаленных результатов коронарного шунтирования показал, что одной из основных причин рецидива стенокардии, инфаркта миокарда, необходимости повторных операций являлись стенозы и окклюзии коронарных шунтов [4, 5]. По данным многих авторов, несостоятельность коронарных шунтов можно выявить во время

Keywords: shunt flowmetry, ischemic heart disease.

операции у 4–12% пациентов [6]. На момент выписки из стационара этот показатель достигает 5–20% и возрастает до 30% в течение первого года [7].

Согласно рекомендациям EACTS/ESC, технически неадекватным графтом является шунт с показателями TTFM: средняя объемная скорость кровотока ниже 20 мл/мин и периферическое сопротивление выше 5 Ед (класс 1, уровень доказательности В) [10].

Однако вопрос о правильной интерпретации результатов TTFM и предикторах окклюзии коронарных шунтов остается открытым, и в настоящее время отсутствуют универсальные показатели TTFM и однозначные предикторы окклюзии коронарных шунтов, необходимые для прогнозирования проходимости графтов в послеоперационном периоде.

Цель исследования. Оценить ангиографическую состоятельность и выявить флоуметрические предикторы окклюзии коронарных шунтов в среднесрочном (18 мес.) периоде при хирургическом лечении ишемической болезни сердца (ИБС).

Материал и методы. В данное ретроспективное одноцентровое исследование включены 25 пациентов, которым выполнялось хирургическое лечение по поводу ИБС. Средний возраст составил 61,2 [56; 63] лет. Период наблюдения в среднем составил 19,7 мес. Интраоперационно производилась оценка состоятельности коронарных шунтов с помощью метода TTFM, а также проводился ангиографический контроль состоятельности коронарных шунтов в среднесрочном послеоперационном периоде путем проведения МСКТ-коронарошунтографии. Флоуметрическая оценка кровотока проводилась по следующим параметрам: средняя объемная скорость кровотока (Q_{mean}), периферическое сопро-

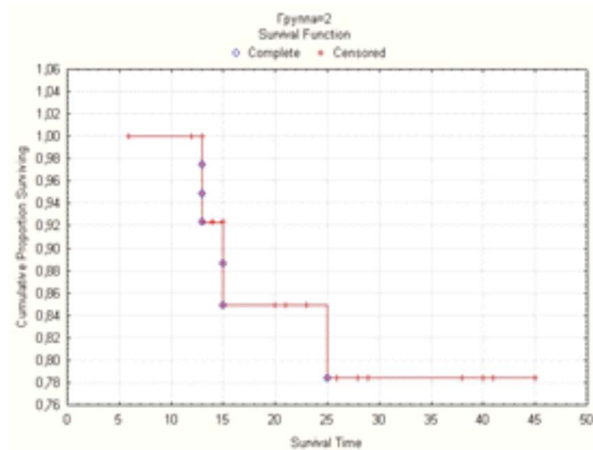
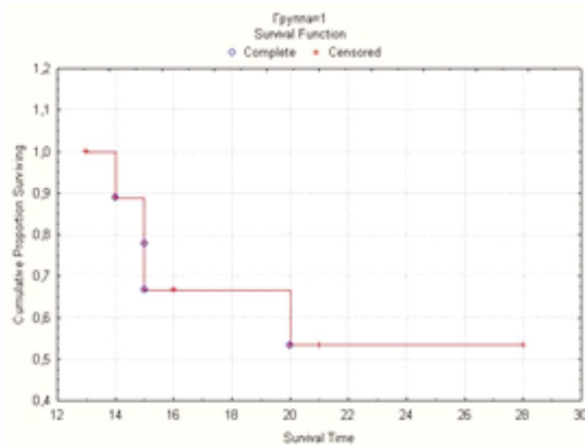


Рис. 1. Показатели вероятности отсутствия окклюзии коронарных шунтов в группах сравнения в отдаленном послеоперационном периоде

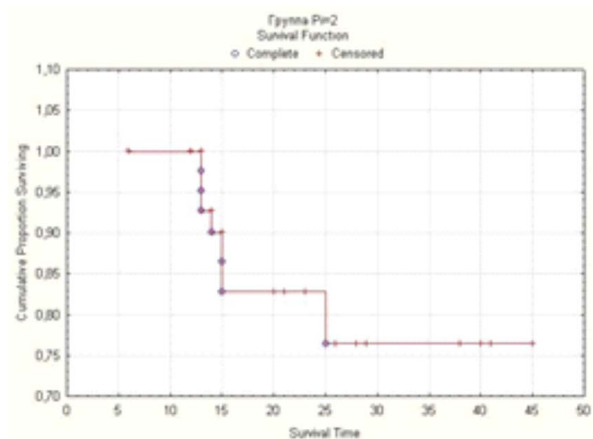
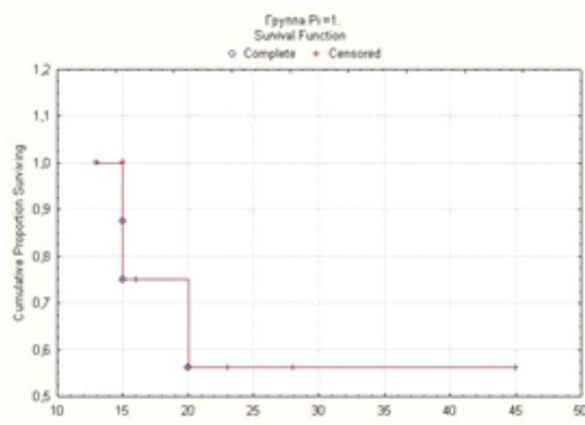


Рис. 2. Показатели вероятности отсутствия окклюзии коронарных шунтов в группах сравнения в зависимости от периферического сопротивления (Pi) в отдаленном послеоперационном периоде

тивление (P_i); изучены ангиографические показатели: степень проксимального стеноза шунтированной коронарной артерии (КА), диаметр шунтированной КА. Проведена флоуметрическая и ангиографическая оценка 59 коронарных шунтов. Коронарные шунты были разделены согласно рекомендациям EACTS/ESC на две группы: Группа I – коронарные шунты с кровотоком до 20 мл/м, либо P_i более 5 и группа II – с кровотоком более 20 мл/м, либо P_i менее 5.

Результаты и обсуждение. В первую группу по кровотокам вошло 10 графтов, во вторую группу – 49 графтов. Средняя объемная скорость кровотока в группе I составила 16 [12; 18] мл/мин, в группе II – 39,5 [31; 60,5] мл/мин.

Анализ Каплана-Мейера (рис. 1) показал, что вероятность отсутствия окклюзии в 18-месячном послеоперационном периоде составляет в I группе по кровотокам – 66,6%, во II группе по кровотокам – 88,2%.

Показатели периферического сопротивления в группе I составили 6,9 [6,7; 8,7], в группе II – 2,65 [2; 3,6] мл/мин. Анализ Каплана-Мейера (рис. 2) показал, что вероятность отсутствия окклюзии в 18-месячном послеоперационном периоде составляет в I группе по P_i – 56,2%, во II группе по P_i – 83,1%.

Выводы

1. Флоуметрическая оценка состоятельности коронарных шунтов является простым и неинвазивным методом для стра-

тификации риска окклюзии коронарных шунтов в среднесрочном послеоперационном периоде после операций коронарного шунтирования.

2. Показатель периферического сопротивления является более важным предиктором окклюзии коронарных шунтов, чем средняя объемная скорость кровотока в среднесрочном периоде наблюдения.

Литература / References

1. Базылев В.В., Немченко Е.В., Павлов А.А., Карнахин В.А. Показатели интраоперационной флоуметрии, определяющие проходимость графтов в отдаленном периоде после реваскуляризации правой коронарной артерии // *Ангиол. и сосуд. хирургия*. – 2016. – № 22 (2). – С. 60–66. [Bazylev V.V., Nemchenko E.V., Pavlov A.A., Karhunen V.A. Indicators of intraoperative flowmetry, defining the patency of the grafts in the late postoperative period after revascularization of the right coronary artery // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and vascular surgery*. – 2016. – Vol. 22 (2). – P. 60–66] (in Russ.).
2. Tokuda Y., Song M.H., Oshima H. et al. Predicting midterm coronary artery bypass graft failure by intraoperative transit time flow measurement // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86. – P. 532–536.
3. D'Ancona G., Karamanoukian H.L., Ricci M. et al. Graft revision after transit time flow measurement in off-pump coronary artery bypass grafting // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2000. – Vol. 17. – P. 287–293.
4. Alderman E.L., Levy J.H., Rich J.B. et al. Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the international Multicenter Aprotinin Graft Patency Experience (IMAGE) trial // *J. Thoracic Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 116 (5). – P. 716–730.
5. Базылев В.В., Россейкин Е.В., Микуляк А.И. Интраоперационная оценка комpositных шунтов с помощью метода ультразвуковой доплеровской флоуметрии // *Ангиол. и сосуд. хирургия*. – 2013. – № 19 (2). – С. 41–46. [Bazylev V.V., Rosseikin E.V., Mikulyak A.I. Intraoperative assessment of composite shunts using ultrasound Doppler flowmetry // *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. – 2013. – Vol. 19 (2). – P. 41–46] (in Russ.).
6. Alexander J.H., Hafley G., Harrington R.A. et al. Efficacy and safety of edifoligide, an E2F transcription factor decoy, for prevention of vein graft failure following coronary artery bypass graft surgery: PREVENT IV: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2005. – Vol. 294 (19). – P. 2446–2454.
7. Leacche M., Balaguer J.M., Byrne J.G. Intraoperative grafts assessment // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 21 (3). – P. 207–212.
8. Jokinen J.J., Werkkala K., Vainikka T. et al. Clinical value of intra-operative transit time flow measurement for coronary artery bypass grafting: a prospective angiography-controlled study // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 39. – P. 918–923.
9. Kieser T.M., Rose S., Kowalewski R. et al. Transit-time flow predicts outcomes in coronary artery bypass graft patients: a series of 1000 consecutive arterial grafts // *Eur. J. Cardio-Thoracic Surg.* – 2010. – Vol. 38 (2). – P. 155–162.
10. Kolh P., Wijns W., Danchin N. et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – Vol. 38 (Suppl). – S1–S52.

Сведения об авторах

Базарбекова Ботажан, ординатор отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: botazhan.bazarbekova@yandex.ru

Пряхин Андрей Сергеевич, аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: Andrew.prk@mail.ru

УДК: 616.12-008.313:616.127-006.327-085

ЭПИКАРДИАЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ ТКАНЬ, КАРДИОФИБРОЗ И ЦИРКУЛИРУЮЩИЕ МАРКЕРЫ ФИБРОЗА МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ВИСЦЕРАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

Белик Е.В.¹, Груздева О.В.^{1,2}, Дылева Ю.А.¹, Учасова Е.Г.¹, Бородкина Д.А.³, Брель Н.К.¹

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

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Кемеровской области «Кемеровская областная клиническая больница» имени С.В. Беляева, областной диабетологический центр, Кемерово

Цель. Изучить взаимосвязь толщины эпикардиальной жировой ткани со степенью фиброза миокарда через год после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) и биологическими маркерами фиброза миокарда в зависимости от наличия висцерального ожирения (ВО).

Материал и методы. Обследованы 88 пациентов с ИМ, которые по факту наличия ВО поделены на две группы. Наличие ВО и процент фиброза миокарда через год после ИМ определяли МРТ. Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли концентрацию COL 1, PICP и PIIINP в сыворотке крови пациентов на 1-е сутки ИМ и через 1 год. Результаты проанализированы при помощи Statistica 9.0.

Результаты. При наличии ВО наблюдалось увеличение толщины эпикардиальной жировой ткани (ЭЖТ), развитие кардиофиброза через 1 год и повышение концентрации COL 1, PICP, PIIINP в остром периоде ИМ. Толщина ЭЖТ прямо коррелирует с концен-

трацией маркеров фиброза миокарда как на 1-е сутки ИМ, так и через год. Выявлены прямые зависимости между процентом кардиофиброза и COL 1, PICP, PIIINP на 1-е сутки ИМ для обеих групп, через год после ИМ данная взаимосвязь сохранялась только у лиц с ВО ($r=0,54$, $p=0,01$; $r=0,33$, $p=0,00$; $r=0,51$, $p=0,01$).

Выводы. Наличие ВО у пациентов с ИМ взаимосвязано с увеличением толщины ЭЖТ, развитием кардиофиброза через год после перенесенного ИМ, а также с повышенными концентрациями COL 1, PICP, PIIINP в остром периоде ИМ и через год после перенесенного ИМ. Кроме того, толщина ЭЖТ находится в прямой зависимости от степени ВО, а концентрации COL 1, PICP и PIIINP – от величины ЭЖТ.

Ключевые слова: эпикардиальная жировая ткань, фиброз миокарда, циркулирующие маркеры фиброза миокарда, висцеральное ожирение.

EPICARDIAL ADIPOSE TISSUE, CARDIAC FIBROSIS AND CIRCULATING MARKERS OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND VISCERAL OBESITY

Belik E.V.¹, Gruzdeva O.V.^{1,2}, Dileva Y.A.¹, Uchasova E.G.¹, Borodkina D.A.³, Brel N.K.¹

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

² Kemerovo State Medical University, Kemerovo

³ Autonomous Public Healthcare Institution of the Kemerovo Region, Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Regional Center for Diabetes, Kemerovo

Aim. To study the relationship of the thickness of epicardial adipose tissue (EAT) with the degree of myocardial fibrosis one year after myocardial infarction (MI) and biological markers of myocardial fibrosis depending on the presence of visceral obesity (VO).

Material and Methods. A total of 88 patients with myocardial infarction were examined and divided into two groups based on the presence of visceral obesity. The presence of VO and the percentage of myocardial fibrosis one year after MI were determined by MRI. The ELISA was used to determine the concentration of COL 1, PICP, and PIIINP in the serum of patients at day 1 and 1 year after MI. Results were analyzed using Statistica 9.0.

Results. In the presence of VO, an increase in the thickness of EAT, the development of cardiac fibrosis after 1 year, and the increases in the concentrations of COL 1, PICP, PIIINP in the acute period of MI were observed. The thickness of EAT directly correlated with

the concentration of myocardial fibrosis markers both at day 1 of MI and one year later. Direct correlations were found between the percentage of cardiac fibrosis and COL 1, PICP, PIIINP on day 1 of MI for both groups. One year after MI, these relationships were maintained only in persons with VO ($r = 0,54$, $p=0.01$; $r=0,33$, $p=0,00$; $r=0,51$, $p=0,01$).

Conclusions. The presence of VO in patients with MI was associated with an increase in the thickness of EAT, the development of cardiac fibrosis one year after suffering MI, as well as with the elevated concentrations of COL 1, PICP, PIIINP in the acute period and one year after MI. In addition, the thickness of EAT directly depended on the degree of VO; the concentrations of COL 1, PICP, and PIIINP depended on the value of EAT.

Keywords: epicardial adipose tissue, myocardial fibrosis, circulating markers of myocardial fibrosis, visceral obesity.

Актуальность. Несмотря на достижения и успехи современной кардиологии, при многих сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ), в том числе ишемической болезни сердца (ИБС), выявляется кардиофиброз, являющийся основной причиной смертности и инвалидизации пациентов после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Висцеральная жировая ткань (ВЖТ), особенно эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ), принимает непосредственное участие в раз-

витии многих патологических процессов, в том числе в прогрессировании фиброза миокарда (ФМ) [1]. Известно, что при ФМ наблюдается повышенный синтез коллагена I и III типа при снижении их распада, в результате чего повышается жесткость миокарда [2], а пропептиды проколлагена I (PIP) и III (PIIIP) типа могут служить достоверными маркерами синтеза и расщепления коллагена [3]. Проведенные ранее исследования демонстрируют, что у пациентов с

хронической сердечной недостаточностью (ХСН) наблюдаются повышенные уровни PICP и PIIINP [4]. В связи с чем определенный клинический интерес представляет изучение взаимосвязи ЭЖТ и циркулирующих маркеров фиброза миокарда со степенью фиброза миокарда через год после перенесенного ИМ в зависимости от наличия висцерального ожирения.

Цель. Изучение взаимосвязи толщины ЭЖТ со степенью фиброза миокарда через год после перенесенного ИМ и биологическими маркерами фиброза миокарда в зависимости от наличия висцерального ожирения.

Материал и методы. Обследованы 88 пациентов, перенесших ИМ. Толщину жировой ткани абдоминальной области на 12-е сутки ИМ и процент ФМ через год после перенесенного ИМ определяли методом магнитно-резонансной томографии (МРТ) на МР-томографе ExelartAtlas 1.5. По факту наличия висцерального ожирения (ВО) пациенты поделены на две группы, первую составили пациенты с площадью ВЖТ более 130 см^2 ($n=59$), вторую без ВО – площадь ВЖТ менее 130 см^2 ($n=29$). На 1-е сутки ИМ и через год у всех пациентов в сыворотке крови определяли концентрацию коллагена I типа (COL 1), С-терминального пропептида проколлагена I типа (PICP) и N-терминального пропептида проколлагена III (PIIINP), используя иммуноферментный анализ. Полученные результаты были проанализированы с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 9.0.

Результаты и обсуждение. У лиц с ВО толщина ЭЖТ левого желудочка (ЛЖ) была в 1,75 раза, а правого (ПЖ) – в 1,43 раза больше, чем у пациентов без ВО. Через год после перенесенного ИМ развитие кардиофиброза чаще регистрировалось у пациентов с ВО (27 против 21%, $p=0,03$). Хотя среднее значение кардиофиброза в исследуемых группах статистически не различалось (10,1% у пациентов с ВО и 12,9% – у лиц без ВО,

$p=0,89$), у больных с ВО чаще отмечался кардиофиброз менее 5% миокарда (33,3%, $n=19$), а у пациентов без ВО – поражение более 20% площади миокарда (15,5%, $n=5$). Повреждение миокарда на фоне острого ИМ при наличии ВО на госпитальном периоде характеризуется более высокими концентрациями COL 1 (29065 пг/мл), PICP (638 нг/мл) и PIIINP (31431 пг/мл), и превышает показатели пациентов без ВО в 2,15, 1,07 и 1,19 раза соответственно, что согласуется с данными литературы [5, 6]. Через год после коронарного события концентрация COL 1 в обеих группах снизилась по сравнению с острым периодом ИМ (в 1,68 раза у лиц без ВО и 2,75 раза при наличии с ВО), однако она продолжала оставаться выше у лиц с ВО в 1,4 раза. Концентрация PICP достоверно не изменялась на всем периоде наблюдения в исследуемых группах, а содержание PIIINP снижалось только в группе пациентов без ВО.

Данные корреляционного анализа подтверждают наличие ассоциации между формированием кардиофиброза и исследуемыми параметрами. В группе пациентов с ВО установлено наличие прямой корреляционной связи между величиной площади ВЖТ и ЭЖТ ЛЖ ($r=0,26$, $p=0,02$), ПЖ ($r=0,26$, $p=0,01$). Толщина ЭЖТ ЛЖ находилась в прямой связи с концентрацией биологических маркеров фиброза миокарда у пациентов с ВО: ЭЖТ ЛЖ – COL 1 (1 сутки: $r=0,73$, $p=0,01$; 1 год: $r=-0,84$, $p=0,001$); ЭЖТ ЛЖ – PICP (1-е сутки: $r=0,63$, $p=0,01$; 1 год: $r=0,57$, $p=0,03$) и ЭЖТ ЛЖ – PIIINP (1-е сутки: $r=0,61$, $p=0,03$; 1 год: $r=0,31$, $p=0,01$).

Выявлены прямые связи между процентом кардиофиброза и концентрациями COL 1, PICP, PIIINP в обеих группах пациентов на 1-е сутки ИМ (с ВО: $r=0,29$, $p=0,01$; $r=0,63$, $p=0,00$; $r=0,64$, $p=0,01$; без ВО: $r=0,22$, $p=0,03$; $r=0,75$, $p=0,01$; $r=0,79$, $p=0,01$). Через год после ИМ данная взаимосвязь сохранялась только для пациентов с ВО ($r=0,54$, $p=0,01$; $r=0,33$, $p=0,00$; $r=0,51$, $p=0,01$). На-

личие ассоциации между концентраций маркеров фиброза миокарда и величиной ВЖТ также было подтверждено данным корреляционного анализа: ВЖТ – COL 1 (1-е сутки: $r=0,39$, $p=0,01$; 1 год: $r=0,28$, $p=0,04$); ВЖТ – PICP (1-е сутки: $r=0,31$, $p=0,01$; 1 год: $r=0,56$, $p=0,03$) и ВЖТ– PIIINP (1-е сутки: $r=0,21$, $p=0,03$; 1 год: $r=0,26$; $p=0,03$).

Поскольку известно, что ЭЖТ оказывает непосредственное влияние на прилегающий миокард посредством синтеза провоспалительных цитокинов и адипокинов, способствующих развитию и прогрессированию кардиофиброза, что в дальнейшем ведет к хронической сердечной недостаточности (ХСН) и ухудшению прогноза для данной категории больных, ЭЖТ может представлять собой потенциальную мишень для терапевтического воздействия. Кроме того, основываясь на обнаруженных прямых корреляциях ЭЖТ и маркеров фиброза миокарда уже на 1-е сутки ИМ, можно предположить их возможное использование в качестве потенциальных маркеров при скрининге и диагностике развития ФМ.

Выводы. Таким образом, наличие ВО у пациентов с ИМ взаимосвязано с увеличением толщины ЭЖТ, развитием кардиофиброза через год после перенесенного ИМ, а также с повышенными концентрациями COL 1, PICP, PIIINP в остром периоде ИМ и через год после перенесенного ИМ. Кроме того, толщина ЭЖТ находится в прямой зависимости от степени ВО, а концентрации COL 1, PICP и PIIINP – от величины ЭЖТ.

Литература / References

1. Wu Y., Zhang A., Hamilton D.J. et al. Epicardial Fat in the Maintenance of Cardiovascular Health // *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. – 2017. – Vol. 13 (1). – P. 20-4. – DOI:10.14797/mdcj-13-1-20.
2. Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Косарева С.Н. и др. Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы // *Терапевт. архив*. – 2017. – № 89 (1). – С. 88–93. – DOI: 10.17116/terarkh201789188-93. [Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Kosareva S.N. et al. Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem // *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive*. – 2017. – Vol. 89 (1). – P. 88–93. – DOI: 10.17116/terarkh201789188-93] (in Russ.).
3. Lopez B., Gonzalez A., Ravassa S. et al. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis // *JACC*. – 2015. – Vol. 65 (22). – P. 2449–2456. – DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026.
4. An Z., Yang G., Zheng H. et al. Biomarkers in patients with myocardial fibrosis // *Open Life Sci.* – 2017. – Vol. 12. – P. 337–344. – DOI: org/10.1515/biol-2017-0039.
5. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure // *JACC*. – 2004. – Vol. 43. – P. 2028–2035. – DOI:10.1016/j.jacc.2003.12.05240.
6. Querejeta R., Varo N., Lopez B. et al. Serum carboxy-terminal pro-peptide procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 1729–1735. – DOI: 10.1161/01.cir.101.14.1729.

Сведения об авторах

Белик Екатерина Владимировна, младший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: sionina.ev@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна, д-р мед. наук, заведующая лабораторией исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», доцент кафедры патологической физиологии, медицинской и клинической биохимии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: o_gruzdeva@mail.ru.

Дылева Юлия Александровна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний, Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: dyleva87@yandex.ru

Учасова Евгения Геннадьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории ис-

следований гомеостаза отдела диагностики сердечно-сосудистых заболеваний Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: g.uchasova@yandex.ru

Бородкина Дарья Андреевна, канд. мед. наук, врач-эндокринолог ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» имени С.В. Бе-

ляева, областной диабетологический центр

E-mail: alpheia@mail.ru.

Брель Наталья Константиновна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: brel.n.k@mail.ru

УДК 615.035.1

ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ КЛОПИДОГРЕЛОМ ПАЦИЕНТОВ РУССКОЙ И БУРЯТСКОЙ НАЦИОНАЛЬНОСТИ, СТЕНТИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Зеленская Е.М.

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

Пациенты, перенесшие стентирование коронарных сосудов (СКС) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС), имеющие хотя бы один минорный аллель CYP2C19*2 или CYP2C19*3, имеют более высокий риск тромбоза установленного стента в течение 30 дней после вмешательства, чем пациенты, имеющие обычный генотип. Так, встречаемость аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 составляет у европеоидов и негроидов 1–8% и 13–23% у азиатов, и это является существенным для гетерогенной популяции Сибири. У пациентов-носителей минорного аллеля CYP2C19*17 чаще встречаются малые и большие кровотечения на фоне приема клопидогрела, что делает его менее

безопасным для применения у таких пациентов. По данным литературы, у европеоидов этот аллель встречается с частотой 17–27%, среди азиатов – с частотой 0,4–4% по разным данным. В статье приведена оценка частоты встречаемости пациентов-носителей редких аллелей гена CYP2C19 русской и бурятской национальности, перенесших СКС по поводу ОКС, а также оценка клинических исходов на фоне лечения клопидогрелом.

Ключевые слова: клопидогрел, CYP2C19, фармакогенетика, буряты, осложнения после стентирования коронарных сосудов.

ASSESSMENT OF CLINICAL OUTCOMES OF THE CLOPIDOGREL TREATMENT IN RUSSIAN AND BURYAT PATIENTS STENTED FOR ACUTE CORONARY SYNDROME

Zelenskaya E.M.

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk

Patients, carriers of at least one minor CYP2C19 * 2 or CYP2C19 * 3 allele,

undergoing coronary artery stenting for acute coronary syndrome (ACS) have a higher risk

of thrombosis in a placed stent within 30 days after the intervention compared with patients with ordinary genotype. The occurrence of CYP2C19 * 2 and CYP2C19 * 3 alleles is 1–8% for Caucasians and Negroids and 13–23% for Asians, and this is essential for the heterogeneous population of Siberia. Patients carrying a minor CYP2C19 * 17 allele are more likely to have small and large bleedings while receiving clopidogrel, which makes it less safe for use in these patients. According to various literature sources, this allele occurs with

frequencies of 17–27% among Caucasians and 0.4–4% among Asians. The article presents an assessment of the frequencies of occurrence of carrying rare alleles of the CYP2C19 gene in Russian and Buryat patients who underwent coronary artery stenting for ACS, as well as the assessment of clinical outcomes during treatment with clopidogrel.

Keywords: clopidogrel, CYP2C19, pharmacogenetics, Buryats, complications after coronary stenting.

Цель. Сравнение частоты встречаемости различных неблагоприятных исходов у пациентов русской и бурятской национальностей перенесших стентирование коронарных сосудов (СКС) по поводу острого коронарного синдрома (ОКС) и принимающих клопидогрел, с учетом носительства редких аллелей гена CYP2C19, влияющих на метаболизм препарата.

Материал и методы. В исследование включены 125 европеоидов и 60 бурят, поступивших по экстренным показаниям для чрескожного вмешательства по поводу ОКС и СКС, принимающих клопидогрел в течение исследования. Пациенты проходят 4 визита (при поступлении, 48 ± 6 ч после стентирования, день выписки из стационара и 30 ± 3 суток после стентирования) для оценки конечных точек эффективности и безопасности. Для сравнительного анализа конечных точек пациенты стратифицированы по носительству аллеля CYP2C19*2, CYP2C19*3 и CYP2C19*17. В качестве конечной точки эффективности выступает определенный или вероятный тромбоз коронарного стента по критериям Academic Research Consortium. В качестве конечной точки безопасности выступают большие, клинически значимые и малые кровотечения по шкале Bleeding Academic Research Consortium. Сбор данных на визитах 1–3 проведен в форме осмотра, на визите 4 – в форме телефонного контакта.

Результаты и обсуждение. Количество пациентов-носителей хотя бы одного минорного аллеля CYP2C19*2 достоверно не отличалось среди русских и бурят ($OR=1,320$, $CI [0,636-2,741]$, $p>0,05$). Хотя бы один минорный аллель CYP2C19*3 достоверно чаще встречался среди пациентов бурятской национальности ($OR=8,928$, $CI [2,575-26,744]$, $p<0,001$), а хотя бы один минорный аллель CYP2C19*17 – у пациентов русской национальности ($OR=2,296$, $CI [1,124-4,693]$, $p=0,013$).

Проведена оценка клинических исходов. Частота встречаемости любых неблагоприятных явлений, связанных с приемом клопидогрела достоверно не отличалась и составила 18,3% среди русских пациентов и 15,2% среди бурят. ($\chi^2=0.293$, $p=0.589$).

Выявлены различия у пациентов русской и бурятской национальности по частоте возобновления ангинозных болей после СКС, не повлекшие за собой значимого ухудшения самочувствия пациента и не потребовавшие госпитализации. Среди бурят данную жалобу предъявило 2% пациентов, а среди русских – 0% ($\chi^2=4,212$, $p=0,041$).

Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с неэффективностью приема клопидогрела (верифицированный тромбоз установленного стента, возможный тромбоз установленного стента, новые симптомы ишемии в покое, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) по

типу ишемического инсульта (ИИ) достоверно не отличалась и составила 6,6% среди русских пациентов и 8,0% среди бурят ($\chi^2=0,103$, $p=0,749$).

Частота серьезных нежелательных явлений, связанных с безопасностью приема клопидогрела (кровотечения по шкале BARC 3–5, в том числе кишечные кровотечения, ОНМК по типу геморрагического инсульта (ГИ), достоверно не отличалась и составили 3,3% среди русских пациентов и 4% среди бурят ($\chi^2=0,049$, $p=0,824$).

Частота нежелательных явлений, связанных с безопасностью приема клопидогрела (кровотечения по шкале BARC 1, в том числе появление кровоточивости десен, носовых кровотечений, не требующих вмешательства врача и др.), достоверно не отличалась, и составили 5% среди русских пациентов и 5,7% среди бурят ($\chi^2=0,029$, $p=0,866$).

Таким образом, было показано, что среди пациентов бурятской национальности чаще встречается минорный вариант CYP2C19*3, ассоциированный, по данным литературы, с риском тромбоза стента [1–5] на фоне приема клопидогрела по поводу СКС; реже встречается минорный вариант CYP2C19*17, ассоциированный с более частым возникновением кровотечений. У бурят также достоверно чаще встречается возобновление ангинозных болей в течение 3 дней после СКС, не повлекших за собой значимого ухудшения самочувствия пациента и не потребовавших госпитализации, что приравнено в исследовании к возможной неэффективности клопидогрела. Так, встречаемость аллелей CYP2C19*2 и CYP2C19*3 составляет у европеоидов и негроидов 1–8% и 13–23% у азиатов [6], и это является существенным для гетерогенной популяции Сибири [7, 8]. По данным литературы, у европеоидов этот аллель встречается с частотой 17–27%, среди азиатов – с частотой 0,4–4% по разным данным [9]

Выводы. Среди пациентов бурятской национальности отмечена более высо-

кая частота встречаемости хотя бы одного минорного аллеля CYP2C19*3. Носители аллельного варианта CYP2C19*17 среди бурят встречаются гораздо реже, чем среди русских. Таким образом, на основании генетического тестирования у пациентов бурятской национальности можно прогнозировать более частое возникновение тромботических осложнений на фоне приема клопидогрела после стентирования коронарных сосудов, чем у русских [2, 8, 9]. Это подтверждается при анализе клинических исходов.

Литература / References

1. Mega J.L., Simon T., Collet J.P. et al. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis // JAMA. – 2010. – Vol. 304 (1). – P. 1821–1830.
2. Bauer T., Bouman H.J., van Werkum J.W. et al. Impact of CYP2C19 variant genotypes on clinical efficacy of antiplatelet treatment with clopidogrel: systematic review and meta-analysis // BMJ. – 2011. – Vol. 343. – d4588. – DOI: org/10.1136/bmj.d4588.
3. Tabata N., Hokimoto S., Akasaka T. et al. Patients with both CYP2C19 loss-of-function allele and peripheral endothelial dysfunction are significantly correlated with adverse cardiovascular events following coronary stent implantation // J. Cardiol. – 2016. – Vol. 67 (1). – P. 104–109. – DOI: org/10.1016/j.jjcc.2015.03.010.
4. Zabalza M., Subirana I., Sala J. et al. Meta-analyses of the association between cytochrome CYP2C19 loss- and gain-of-function polymorphisms and cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease treated with clopidogrel // Heart. – 2012. – Vol. 98 (2). – P. 100–108. – DOI: org/10.1136/hrt.2011.227652.
5. Martínez-Quintana E., Rodríguez-González F., Medina-Gil J.M. et al. CYP2C19 activity and cardiovascular risk factors in patients with an acute coronary syndrome // Med. Clin. (Barc.) – 2017. – May 1. – pii: S0025-7753(17)30240-3. DOI: org/10.1016/j.medcle.2017.02.030.
6. Santos P.C.J.L., Soares R.A.G., Santos D.B.G. CYP2C19 and ABCB1 gene polymorphisms are differently distributed according to ethnicity in the Brazilian general population BMC Medical Genetics 2011, 12:13 <http://www.biomedcentral.com/1471-2350/12/13>.

7. Makeeva O, Stepanov V, Puzyrev V, et al. Global pharmacogenetics: genetic substructure of Eurasian populations and its effect on variants of drug-metabolizing enzymes // Pharmacogenomics J. – 2008. – Vol. 9(7). – P. 847–68. – DOI: 10.2217/14622416.9.7.847.
9. Mirzaev K.B., Zelenskaya E.M., Barbarash O.L. et al. CYP2C19 polymorphism frequency in Russian patients in Central Russia and Siberia with acute coronary syndrome // Pharmgenomics Pers. Med. – 2017. – Vol. 10. – P. 107–114. – DOI: 10.2147/PGPM.S126305.
9. Fricke-Galindo I., Céspedes-Garro C., Rodrigues-Soares F. et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations // Pharmacogenomics J. – 2016. – Vol. 16(2). – P. 113–23. – DOI:10.1038/tpj.2015.70.

Сведения об авторе

Зеленская Елена Михайловна, младший научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН

E-mail: helenzlnsk@gmail.com

УДК 616.12-008.313.2-089

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Киргизова М.А., Эшматов О.Р., Богданов Ю.И., Баталов Р.Е.

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

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования, составляет 6,1%. Учитывая высокий риск развития ишемического инсульта, ежедневный прием антикоагулянтов является ключевым аспектом в профилактике тромбоэмболических осложнений. Цель исследования: оценка клинической эффективности и безопасности назначения антикоагулянтной терапии в составе тройной антитромботической терапии.

Материал и методы. В исследование включено 44 пациента за период с 2014 по 2016 гг. (36 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 44 до 77 лет (средний возраст – $63,5 \pm 7,8$ лет) с ишемической болезнью сердца и показаниями к реваскуляризации миокарда, с персистирующей ($n=33$) и длительно персистирующей формами ФП ($n=11$). Для стратификации риска возникновения инсульта у пациентов с ФП использовалась шкала CHA2DS2-VASc (в среднем, $3,8 \pm 1,1$), ри-

ска кровотечения – HAS-BLED (в среднем, $2,1 \pm 0,7$). Все пациенты получали антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений: непрямой антагонист витамина К (варфарин) или новые оральные антикоагулянты (ривароксабан, дабигаатран, апиксабан).

Результаты. По данным представленного наблюдательного исследования на ограниченной выборке пациентов на фоне приема новых оральных антикоагулянтов в составе антитромботической терапии после коронарного шунтирования и хирургической эпикардальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши левого предсердия, у больных наблюдалась меньшая частота развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений (32 против 7%) по сравнению с пациентами, получавшими варфарин.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, коронарное шунтирование, антикоагулянтная терапия.

ANTICOAGULATION THERAPY IN ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS AFTER CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

Kirgizova M.A., Eshmatov O.R., Bogdanov Y.I., Batalov R.E.

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

The prevalence of atrial fibrillation (AF) among patients referred for coronary bypass surgery is 6.1%. Given the high risk of ischemic stroke, daily intake of anticoagulants is a key aspect in the prevention of thromboembolic complications.

Objective. To evaluate the clinical efficacy and safety of anticoagulant therapy in triple antithrombotic therapy.

Material and Methods. The study included 44 patients for the period from 2014 to 2016 (36 men and 8 women) aged 44 to 77 years (mean age $63,5 \pm 7,8$) with coronary heart disease and indications for myocardial revascularization, with persistent ($n=33$) and long-term persistent forms of atrial fibrillation ($n=11$). To stratify the risk of stroke in patients with AF, the CHA₂DS₂-VASc scale (average $3,8 \pm 1,1$) and the risk of

bleeding (average $2,1 \pm 0,7$) were used. All patients received anticoagulants to prevent thromboembolic complications: indirect antagonist of vitamin K (warfarin) or new oral anticoagulants (rivaroxaban, dabigatran, apixaban).

Results. According to the presented observational study on a limited sample of patients on the background of taking new oral anticoagulants as part of antithrombotic therapy after coronary bypass surgery and surgical epicardial radiofrequency isolation of pulmonary veins and the roof of the left atrium, patients had a lower incidence of bleeding and thromboembolic complications (32 % vs. 7%) compared with patients receiving warfarin.

Keywords: atrial fibrillation, coronary bypass surgery, anticoagulant therapy.

Введение. Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) среди пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования (КШ), составляет 6,1%, что в абсолютных цифрах исчисляется десятками тысяч пациентов [1]. Учитывая высокий риск развития ишемического инсульта, ежедневный прием антикоагулянтов является ключевым аспектом в профилактике тромбозомболических осложнений. Внедрение в повседневную клиническую практику новых оральных антикоагулянтов (НОАК) – дабигатрана, ривароксабана, апиксабана – открывает новые перспективы безопасного ведения пациентов с антиагрегантной и антикоагулянтной терапией у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и ФП после реваскуляризации миокарда [2–4]. По результатам последних опубликованных

исследований (PIONEER AF, REDUAL PCI, AUGUSTUS) доказана безопасность и эффективность НОАК в качестве компонента двойной или тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ИБС, перенесших чрескожное коронарное вмешательство [3, 4]. В то же время результаты исследований по применению НОАК у пациентов с ИБС и ФП после КШ пока не опубликованы. В российских рекомендациях (Рекомендации РКО, АССХ, 2012) в составе двойной или тройной антитромботической терапии у пациентов с ФП и ИБС, перенесших КШ, можно использовать только варфарин [1]. Остается нерешенным вопрос безопасности и эффективности использования НОАК у данной когорты пациентов.

Цель. Оценка клинической эффективности и безопасности назначения анти-

коагулянтной терапии в составе тройной антитромботической терапии, а именно изучение частоты развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП после прямой реваскуляризации миокарда.

Материал и методы. В исследование включено 44 пациента за период с 2014 по 2016 гг. (36 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 44 до 77 лет (средний возраст – $63,5 \pm 7,8$ лет) с ИБС и показаниями к реваскуляризации миокарда, с персистирующей ($n=33$) и длительно персистирующей формами ФП ($n=11$). Критерии включения в исследование: наличие у пациента по данным электрокардиографии (ЭКГ) и суточного мониторирования ЭКГ ФП, отсутствие признаков воспаления по данным обследования, наличие трехсосудистого поражения по данным коронарографии, наличие показаний для проведения прямой реваскуляризации и радиочастотной абляции (РЧА) ФП. Критерии исключения: противопоказания для проведения прямой реваскуляризации и РЧА, отказ пациента от операции. У всех пациентов антиаритмическая медикаментозная терапия была неэффективна. После операции пациенты получали антиаритмические препараты (III класса) в средних терапевтических дозировках. Для стратификации риска возникновения инсульта у пациентов с ФП использовалась шкала CHA₂DS₂-VASc (в среднем $3,8 \pm 1,1$), риска кровотечения – HAS-BLED (в среднем $2,1 \pm 0,7$). Пациенты были с сохранной либо умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка ($59 \pm 6,5\%$), средний размер левого предсердия составлял $43,7 \pm 3,5$ мм, по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и чреспищеводного ЭхоКГ у пациентов на момент включения в исследование внутрисердечного тромбоза не выявлено. Все пациенты получали антикоагулянты для профилактики тромбоэмболических осложнений: непрямой антагонист витамина К (варфарин) или НОАК (ривароксабан, дабигатран, апиксабан). Пациентам,

принимавшим варфарин, на момент выписки из стационара подобрана оптимальная доза препарата, рекомендован контроль МНО 1 раз в 4 недели амбулаторно. Контрольное обследование, проведенное через 12, 24 мес. после выписки из стационара, прошли 40 пациентов (91%). Во время визита оценивался сердечный ритм по ЭКГ и 24-часовому холтеровскому мониторингу ЭКГ, проводился анализ медицинской документации, анализ записей ЭКГ за текущий период наблюдения. Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ STATISTICA for Windows ver 10.0. Первичные конечные точки: рецидивы ФП, зарегистрированные на ЭКГ. Вторичные конечные точки: тромбоэмболические осложнения (инсульт, системная эмболия), геморрагические осложнения (кровотечения различных локализаций).

Результаты. На госпитальном этапе рецидивы ФП в раннем послеоперационном периоде зарегистрированы у 24 пациентов (40%). Все пароксизмы были купированы медикаментозной кардиоверсией. Осложнение в виде кровотечения в раннем послеоперационном периоде зарегистрировано у двух пациентов (4%), что потребовало ревизии в первые сутки после операции и переливания свежезамороженной плазмы. Источником кровотечения являлась коллатераль левой внутренней грудной артерии.

Через 12 и 24 мес. после включения в исследование путем телефонного интервью пациентов либо их родственников установлен жизненный статус (жив/умер) 40 пациентов (91%). Летальных случаев в течение 6 и 12 мес. наблюдения зарегистрировано не было, через 24 мес. после операции умерли 2 пациента (причина одного летального случая – острый инфаркт миокарда, второго – рак предстательной железы с множественным метастазированием). Тридцать восемь пациентов были приглашены на контрольное обследование через 24 мес. после операции.

Через 12 мес. после вмешательства синусовый ритм сохранялся у 35 пациентов (79%). Через 24 мес. только у 10 больных (23%) после КШ и хирургической эпикардальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши левого предсердия не было рецидива ФП.

В течение 24 мес. антикоагулянтную терапию принимали 32 пациента (72%). Восемь пациентов после выписки отказались принимать варфарин в связи с невозможностью контроля МНО и НОАК, связанной с финансовыми ограничениями, и продолжили принимать двойную дезагрегантную терапию. При этом у одного пациента, принимающего двойную антиагрегантную терапию, в течение срока наблюдения при обследовании выявлен тромбоз ушка левого предсердия, затем пациент стал принимать ривароксабан 20 мг/сут. У одного больного на фоне двойной антиагрегантной терапии было желудочно-кишечное кровотечение, не потребовавшее гемотрансфузии. Девятнадцать пациентов (43%) принимали варфарин в течение 24 мес. после операции, однако целевые уровни МНО (более 60% времени в терапевтическом диапазоне) были достигнуты лишь у 7 пациентов. У 1 больного (8%), принимающего варфарин без достижения целевого диапазона МНО, при обследовании перед повторным катетерным лечением ФП выявлен тромбоз ушка левого предсердия. Два пациента (16%), получающие варфарин, в течение 24 мес. перенесли острое нарушение мозгового кровообращения. На фоне приема варфарина (без регулярного контроля МНО) у одного пациента (8%) было желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее госпитализации в специализированное отделение и курса консервативной терапии. Всем пациентам, перенесшим тромбоэмболические и геморрагические осложнения, на фоне неадекватного приема варфарина при контрольном визите был рекомендован переход на НОАК. В течение первого года после опера-

ции 5 больных принимали ривароксабан, 4 – дабигатран, 4 – апиксабан. На фоне приема дабигатрана у одного больного (7%) наблюдалось желудочно-кишечное кровотечение, потребовавшее проведения консервативной терапии в стационаре. Других нежелательных явлений на фоне приема НОАК не наблюдалось. Восемь пациентов продолжили принимать НОАК в течение 24 мес. после операции, 6 из них повторно поступали в НИИ кардиологии для интервенционного лечения ФП, проводилось чреспищеводное ЭхоКГ, по результатам которого данных за внутрисердечный тромбоз не выявлено. Пятеро пациентов прекратили прием НОАК в связи с финансовыми ограничениями.

Выводы. По результатам представленного наблюдательного исследования на ограниченной выборке пациентов на фоне приема НОАК в составе антитромботической терапии после КШ и хирургической эпикардальной радиочастотной изоляции легочных вен и крыши левого предсердия у больных наблюдалась меньшая частота развития кровотечений и тромбоэмболических осложнений по сравнению с пациентами, получавшими варфарин. Безусловно, клинические исследования с большим количеством пациентов в этом направлении являются перспективными.

Литература / References

1. Бокерия Л.А., Аронов Д.М., Барбараш О.Л. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика // Кардиосоматика. – 2016. – № 7(3–4). – С. 5–71. [Bokeria L.A., Aronov D.M., Barbarash O.L. et al. Russian clinical guidelines. Coronary bypass surgery in patients with coronary heart disease: rehabilitation and secondary prophylaxis // KardioSomatika = CardioSomatics. – 2016. – Vol. 7(3–4). – P. 5–71] (In Russ.).
2. Напалков Д.А., Соколова А.А., Родионов А.В. Фибрилляция предсердий и ишемическая болезнь сердца: Как сочетать антиагрегантную и антикоагулянтную терапию в зависимости от клинической ситуации? // Рациональная фар-

- макотерапия в кардиологии. – 2016. – № 12 (2). – С. 191–195. – DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195. [Napalkov D.A., Sokolova A.A., Rodionov A.V. Atrial fibrillation and ischemic heart disease: how to combine antiplatelet and anticoagulant therapy, depending on the clinical situation? // Ratsionalnaya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 191–195. – DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-191-195] (In Russ.).
3. Steffel J., Verhamme P., Potpara T.S. et al. The 2018 European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (16). – P. 1330–1393. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
 4. Valgimigli M., Bueno H., Byrne R.A. et al. ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2018. – Vol. 39 (3). – P. 213–260. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx419.

Сведения об авторах

Киргизова Марина Александровна, канд.

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

E-mail: kirsay@yandex.ru

Эшматов Отабек Рахимджанович, клинический ординатор отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: atabek_eshmatov@mail.ru

Богданов Юрий Игоревич, врач по рентгеноваскулярной диагностике и лечению отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru

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

E-mail: romancer@cardio-tomsk.ru

УДК 616.136.7:616.12:612.82-008.331.1

СВЯЗЬ МРТ-ПРИЗНАКОВ ГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ СО СТЕПЕНЬЮ СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ

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

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

Цель. Выявить связь антигипертензивного эффекта ренальной денервации с признаками гипертензивной энцефалопатии по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга.

Материал и методы: В исследование включены 109 пациентов (средний возраст – 54,9±7,3 лет) с артериальной гипертен-

зией (АГ), резистентной к медикаментозной терапии. Всем пациентам проводилось офисное измерение артериального давления (АД), суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и МРТ головного мозга исходно и через 6 мес. после ренальной денервации.

Результаты. Динамика снижения офисного систолического АД (САД) через 6 мес. после ренальной денервации составила $-29,2 \pm 24,9$ мм рт. ст. По данным СМАД САД снизилось на $11,6 \pm 18,5$ мм рт. ст. Расширение тел боковых желудочков мозга выявлено у 44,8% больных, расширение субарахноидальных пространств – у 60% больных. Сочетанная патология выявлена у 3% пациентов. Обнаружена взаимосвязь между уровнем офисного АД, измеренного до проведения ренальной денервации, и признаками внутричерепной гипертензии по данным МРТ головного мозга. Также отмечена положительная корреляционная связь между динамикой снижения офисного систолического АД и наличием расширенных боковых желудочков головного мозга до проведения ренальной денервации ($r=0,29$;

$p=0,01$). Зависимости антигипертензивного эффекта проведенного вмешательства от других структурных проявлений церебрососудистой недостаточности выявлено не было.

Выводы. Высокий уровень исходного офисного АД является маркером более тяжелого повреждения головного мозга. Наличие у пациента изолированного расширения боковых желудочков головного мозга является предиктором более выраженного антигипертензивного эффекта ренальной денервации.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, ренальная денервация, артериальное давление, гипертензивная энцефалопатия, церебропротективная эффективность.

THE RELATIONSHIP OF MRI-SIGNS OF HYPERTENSIVE ENCEPHALOPATHY WITH THE DEGREE OF REDUCTION IN BLOOD PRESSURE AFTER RENAL DENERVATION

Lichikaki V.A., Mordovin V.F., Pekarskiy S.E., Ripp T.M., Falkovskaya A.Yu., Sitkova E.S., Zyubanova I.V., Baev A.E., Syhareva A.E.

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

Objective. To identify the relationship of antihypertensive effect of renal denervation with signs of hypertensive encephalopathy according to brain magnetic resonance imaging (MRI).

Material and Methods. The study included 109 patients with resistant hypertension. All patients underwent office arterial blood pressure measurements, 24-hour blood pressure monitoring, and MRI of the brain before and 6 months after renal denervation.

Results. The dynamics of reduction of office blood pressure 6 months after renal denervation was $-29,2 \pm 24,9$ mmHg. According to 24-hour blood pressure monitoring, systolic blood pressure decreased by $11,6 \pm 18,5$

mmHg. Expansion of the lateral ventricular bodies of the brain was observed in 44.8% patients. Expansion of subarachnoid spaces was found in 60% patients. The combined pathology was revealed in 3% of patients. The relationship between the level of office blood pressure measured before renal denervation and signs of intracranial hypertension according to brain MRI was found. There was also a positive correlation between the dynamics of reduction of office systolic blood pressure and the presence of dilated lateral ventricles of the brain before renal denervation ($r=0,29$, $p=0,01$). There was no dependence of the antihypertensive effect of the intervention on other structural manifestations of

cerebrovascular insufficiency.

Conclusions. The high level of initial office blood pressure is a marker of more severe brain damage. The presence of an isolated expansion of the lateral ventricles of the brain in

the patient is a predictor of a more pronounced antihypertensive effect of renal denervation.

Keywords: resistant arterial hypertension, renal denervation, arterial pressure, hypertensive encephalopathy, cerebroprotective efficacy.

Введение. Формирование цереброваскулярных осложнений ввиду стойкого повышения уровня артериального давления (АД) у больных с артериальной гипертензией (АГ) сопряжено с высоким риском смертности и инвалидизации населения. Согласно некоторым клиническим исследованиям, при снижении уровня АД под влиянием адекватной антигипертензивной терапии уменьшается степень ишемического повреждения головного мозга, выраженность перивентрикулярного отека, а также снижается прогрессирование ликвородинамических изменений [1, 2]. В 8,9–12,8% всех случаев АГ диагностируется резистентный характер гипертензии, сопровождающийся сохранением высоких цифр АД на фоне многокомпонентной схемы медикаментозного лечения, включающей диуретики [3]. Одним, наиболее обсуждаемым методом лечения резистентной АГ является ренальная денервация, основанная на снижении симпатической активности нервной системы, приводящий к снижению уровня АД [4].

Цель. Выявить связь антигипертензивного эффекта ренальной денервации с признаками гипертензивной энцефалопатии по данным МРТ головного мозга.

Материал и методы: В исследование включены 109 пациентов (средний возраст – $54,9 \pm 7,3$ лет) с АГ, резистентной к медикаментозной терапии. Всем пациентам проводилось офисное измерение АД, суточное мониторирование АД (СМАД) и МРТ головного мозга исходно и через 6 мес. после ренальной денервации. В исследование не включались пациенты с симптоматическим характером гипертензии,

выраженным атеросклерозом почечных артерий, анафилактическими реакциями на рентген-контрастные препараты в анамнезе, а также с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Медикаментозная терапия каждого включенного в исследование пациента представляла собой комбинацию из трех и более антигипертензивных препаратов, исходное количество которых по группе составляла $4,07 \pm 1,07$. Среднее количество постоянно принимаемых препаратов на протяжении всего исследования не изменялось ($p > 0,05$). Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 10.0. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова-Смирнова. 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 критерия Манна-Уитни. С учетом ограничений сравнительного метода использовался метод расчета коэффициентов парных корреляций Пирсона, а при ненормальном распределении переменных – коэффициент корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение: По результатам СМАД исходный уровень среднесуточного систолического АД (САД) в среднем по группе составил $158,8 \pm 15,6$ мм рт. ст., ди-

Таблица 1

Динамика показателей офисного АД и СМАД после ренальной денервации

Показатели	Исход	6 мес.	p
Офисное САД, мм рт. ст.	172,2±20,9	149,2±21,8	<0,001
Офисное ДАД, мм рт. ст.	98,4±16,2	85,8±17,2	<0,001
Средне-суточное САД, мм рт. ст.	158,8±15,6	148,5±17,5	<0,001
Средне-суточное ДАД, мм рт. ст.	89,9±15,1	84,4±15,5	<0,001
Средне-дневное САД, мм рт. ст.	162,4±16,0	150,5±18,1	<0,001
Средне-дневное ДАД, мм рт. ст.	93,6±15,6	86,8±16,2	<0,001
Средне-ночное САД, мм рт. ст.	151,8±17,7	143,1±19,2	<0,001
Средне-ночное ДАД, мм рт. ст.	82,7±15,8	78,1±15,5	0,001

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

астолического АД (ДАД) 89,9±15,1 мм рт. ст. После проведения ренальной денервации наблюдался выраженный антигипертензивный эффект проведенного эндоваскулярного метода лечения резистентной гипертензии, сопровождающийся значимым снижением уровня САД и ДАД через 6 и 12 мес. после денервации, прогрессивно нарастающий к концу исследования (табл. 1). Динамика снижения офисного САД через 6 мес. составила – 29,2±24,9 мм рт. ст. По дан-

Таблица 2

Связь между исходным офисным уровнем САД и структурными признаками гипертензивной энцефалопатии по данным МРТ

Показатели	r	p
Оф САД – расширение тел БЖ	0,23	0,02
Оф САД – расширение СП	0,21	0,02
Оф САД – сочетанное расширение БЖ и СП	0,21	0,03
Оф САД – ПВО	0,25	0,01
дОфСАД – расширение тел БЖ	0,29	0,01
дОфСАД – расширение СП	0,08	0,46
дОфСАД – сочетанное расширение БЖ и СП	0,19	0,09
дОфСАД – ПВО	0,06	0,59

Примечание: БЖ – боковые желудочки, СП – субарахноидальные пространства, ПВО – перивентрикулярный отек.

ным СМАД САД снизилось на –11,6±18,5 мм рт. ст.

По данным МРТ головного мозга оценивалось наличие у пациентов признаков гипертензивной энцефалопатии до проведения ренальной денервации. Расширение тел боковых желудочков мозга было выявлено у 35 больных (44,8%), расширение субарахноидальных пространств – у 47 больных (60%). Сочетанная патология отмечена у 27 пациентов (3%). Согласно результатам выполненного корреляционного анализа, выявлена взаимосвязь между уровнем офисного АД, измеренного до проведения ренальной денервации, и признаками внутричерепной гипертензии по данным МРТ головного мозга. Также отмечена положительная корреляционная связь между динамикой снижения офисного САД и наличием расширенных боковых желудочков головного мозга по данным МРТ, выполненной до проведения ренальной денервации ($r=0,29$; $p=0,01$). Зависимости антигипертензивного эффекта проведенного вмешательства от других структурных проявлений церебро-

сосудистой недостаточности выявлено не было (табл. 2).

Ни у одного пациента, вошедшего в исследование, не было зафиксировано нежелательных побочных эффектов, связанных с проведением ренальной денервации. Отрицательной динамики уровня креатинина крови или признаков стенозирования почечных артерий после аблации не выявлено.

Выводы. Результаты нашего исследования свидетельствуют о выраженном антигипертензивном эффекте ренальной денервации, проявляющемся в снижении как офисных цифр АД, так и среднесуточных показателей мониторингирования давления. Высокий уровень исходного офисного АД является маркером более тяжелого повреждения головного мозга. Наличие у пациента изолированного расширения боковых желудочков головного мозга является предиктором более выраженного антигипертензивного эффекта ренальной денервации.

Литература / References

1. Leeuw F.E., Groot J.C., Oudkerk M. et al. Atrial fibrillation and the risk of cerebral white matter lesions // *Neurology*. – 2000. – Vol. 54 (9). – P. 1795–1801. – DOI: 10.1212/WNL.54.9.1795.
2. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besancon V., Levy C. Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. The EVA MRI Cohort // *Neurology*. – 2001. – Vol. (7). – P. 921–926.
3. Kjeldsen S.E. et al. Renal sympathetic denervation in the aftermath of Symplicity HTN-3 // *Blood Press*. – 2014. – Vol. 23 (5). – P. 256–261.
4. Пекарский С.Е., Мордовин В.Ф., Варваренко В.И. и др. Транскатетерная денервация почечных артерий у пациентов с резистентной артериальной гипертензией: проспективное исследование эффективности и безопасности // *Артериальная гипертензия*. – 2012. – № 18 (5). – С. 429–434. [Pekarskiy S.E., Mordovin V.F., Varvarenko V.I. et al. Transcatheter renal denervation in patients with resistant arterial hypertension: follow-up study of efficiency and safety // *Arterialnaya gipertenziya = Arterial Hypertension*. – 2012. – Vol. 18 (5). – P. 429–434] (In Russ.).

Сведения об авторах

Личикаки Валерия Анатольевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертоний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: manankovalera@mail.ru

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

E-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

Пекарский Станислав Евгеньевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертоний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: pekarski@cardio-tomsk.ru

Рипп Татьяна Михайловна, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальных гипертоний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru

Фальковская Алла Юрьевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертоний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Ситкова Екатерина Сергеевна, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения артериальных гипертоний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: chekruzhova@mail.ru

Зюбанова Ирина Владимировна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения артериальных гипертоний Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: zyubanovaiv@mail.ru

Баев Андрей Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий отделением радиохирургических методов диагностики и лечения Научно-исследовательского института кардиологии, Томский наци-

ональный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук

E-mail: stent111@mail.ru

Сухарева Анна Евгеньевна, канд. мед. наук,
младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики

и лечения Научно-исследовательского института
кардиологии, Томский национальный исследова-
тельный медицинский центр Российской акаде-
мии наук

E-mail: doctor-anyuta@mail.ru

УДК 616.124.2

ВЗАИМООТНОШЕНИЯ МЕЖДУ ОСОБЕННОСТЯМИ ПОРАЖЕНИЯ КРОНАРНОГО РУСЛА И МИОКАРДИАЛЬНОЙ ПЕРФУЗИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Мальцева А.Н.

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

Перфузионная сцинтиграфия миокарда (ПСМ) и мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ-КА) относятся к основным неинвазивным методам диагностики ишемической болезни сердца (ИБС), с помощью которых выявляют пациентов с наибольшим риском развития инфаркта миокарда и последующей смерти от возникших осложнений. Ранняя диагностика ишемии, по данным ПСМ, и стенозирующего коронарного атеросклероза, по МСКТ-КА, определяет адекватную консервативную или хирургическую тактику лечения, что влияет на продолжительность и качество жизни пациента. Стоит отметить, что в то время как МСКТ-КА дает возможность оценить анатомию коронарных артерий (КА), степень стенозирования и морфологию атеросклеротических изменений,

то ПСМ направлена на оценку перфузии и сократимости миокарда левого желудочка [1]. В то же время, не всегда есть возможность выполнить пациенту оба исследования, что связано с организационными и т.п. причинами или соображениями снижения лучевой нагрузки. Таким образом, актуальным направлением лучевой диагностики является изучение взаимоотношения между особенностями поражения коронарного русла и миокардиальной перфузией, а также поиск дополнительных КТ-критериев в наибольшей степени ассоциированных с ишемией.

Ключевые слова: перфузионная сцинтиграфия миокарда, мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, ишемическая болезнь сердца.

RELATIONSHIPS BETWEEN THE PECULIARITIES OF CORONARY BED LESIONS AND MYOCARDIAL PERFUSION IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Maltseva A.N.

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

Coronary computed tomography
angiography (CCTA) is a well-established

method of coronary atherosclerosis diagnosis,
but it does not allow to identify myocardial

ischemia. Currently, myocardial perfusion imaging (MPI) is the most common method to identify myocardial ischemia. This method is also useful for prognosis of major adverse cardiac events and contributes to determining adequate treatment, which is important for the health of patients. In most cases, it is difficult to perform CCTA and myocardial perfusion imaging in the same patient due to organizational and logistic reasons or

radiation exposure. Therefore, the study of the relationships between CCTA and MPI findings as well as search for additional CT-criteria associated with ischemia to the maximum extent represent a relevant area of diagnostic radiology.

Keywords: myocardial perfusion imaging, coronary computed tomography coronary angiography, coronary artery disease, coronary atherosclerosis.

Цель. У пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) необходимо изучить взаимоотношения между выраженностью коронарного атеросклероза и показателями нарушения миокардиальной перфузии.

Материал и методы. Все пациенты, вошедшие в исследование, находились в стационаре НИИ кардиологии Томского НИМЦ с целью подтверждения диагноза стабильной ИБС либо по поводу лечения уже установленной болезни. Критерии включения в исследование: отсутствие в анамнезе инфаркта миокарда, реваскуляризации и аллергии на йодсодержащие контрастные вещества. Всем пациентам была выполнена совмещенная мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий (МСКТ-КА) и перфузионная сцинтиграфия миокарда (PCM) с ^{99m}Tc -метоксиизобутилизонитрилом (^{99m}Tc -MIBI) по двухдневному протоколу нагрузка/покой [2]. В качестве нагрузки был использован комбинированный стресс-тест: физическая нагрузка (25 Вт) на велоэргометре, в сочетании с внутривенным введением аденозинтрифосфата (в дозе 140 мг/кг/мин) в конце 2-й мин теста [3]. Исследования были выполнены на гибридном однофотонно-эмиссионном и рентгеновском компьютерном томографе GE Discovery NM/CT 570c (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA). Полученные изображения PCM были обработаны в специализированной программе Corridor 4DM SRECT

(University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA). По данным PCM определяли стандартные индексы нарушения перфузии при выполнении нагрузочной пробы Summed Stress Score (SSS) и площадь дефекта перфузии – Total Stress Extent (TSE), в покое Summed Rest Score (SRS) и площадь дефекта перфузии – Total Rest Extent (TRE), а также их разницу Summed Difference Score (SDS), протяженность интактного миокарда Extent Normal myocardium (TENorm), стабильного миокарда Extent Fixed Defect (TEFix) и преходящего дефекта перфузии Extent Reversible Defect (TERrv) [4, 5]. По данным МСКТ-КА определяли количественные показатели: максимальный процент стенозирования (%), общий индекс положительного ремоделирования, общую протяженность атеросклеротических бляшек (мм), индекс общего коронарного кальция, суммарное стенозирование во всех пораженных артериях по диаметру (%) и площади (мм²). Качественные показатели: факт наличия стеноза $\geq 50\%$ в КА, тип бляшки (мягкотканная, кальцинированная, смешанная), расположение бляшки относительно КА (эксцентрическое, полуциркулярное, циркулярное). Дополнительно для каждого пациента были рассчитаны интегральные индексы тяжести коронарного атеросклероза: Segment Involvement Score (сумма всех сегментов со стенозированием) и Segment Stenosis Score (сумма баллов в каждом сегменте со стенозированием). Согласно SyntaxScore II был

рассчитан интегральный индекс поражения КА – Syntax Score, при котором каждому сегменту со стенозированием $\geq 50\%$ был присвоен соответствующий коэффициент [6]. Статистический анализ был выполнен в программах Statistica 10.0 (StatSoft. Inc. USA) и Stata 14.2 (StataCorp, USA).

Результаты и обсуждение. Согласно критериям включения в исследование были отобраны 68 пациентов (42 мужчины, 26 женщин), средний возраст которых составил 63 (56;68) лет. В первую группу вошли 23 пациента с выраженными дефектами перфузии на нагрузке $SSS \geq 9$: 15 мужчин, 8 женщин, средний возраст 61 (55;64) лет. Вторую группу составили 45 пациентов с $SSS < 9$: 27 мужчин, 18 женщин, средний возраст 63 (57;69) лет. Показатели миокардиальной перфузии в первой и во второй группах достоверно различались: SSS 11,0(9,0;15,0) и SSS 4,0(2,0;6,0), TSE 30,0(22,0;39,0) и TSE 7,0(4,0;15,0), SRS 4,0(3,0;4,0) и SRS 0,0(0,0;2,0), TRE 11,0(7,0;18,0) и TRE 2,0(0,0;9,0), SDS 9,0(7,0;12,0) и SDS 3,0(2,0;4,0), $TENorm$ 70,0(61,0;78,0) и $TENorm$ 87,0(22,0;94,0), $TEFix$ 3,0(1,0;10,0) и $TEFix$ 0,0(0,0;2,0), $TERrv$ 25,0(18,0;35,0) и $TERrv$ 3,0(0,0;7,0) соответственно. По данным МСКТ-КА было выявлено 47 атеросклеротических измененных (68%) и 22 нормальных артерии (32%) в первой группе; 86 (63%) пораженных и 49 (37%) нормальных артерий во второй группе. Группы пациентов имели статистически значимые различия по критерию Mann-Whitney ($p < 0,05$) по следующим КТ-характеристикам: максимальный процент стенозирования 90,0(50,0;100,0) и 40,7(30,0;54,5); Segment Stenosis Score 10,0(4,0;19,0) и 6,0(2,0;9,0); Syntax Score 5,0(2,0;14,0) и 0,0(0,0;2,0); суммарное стенозирование во всех пораженных артериях по диаметру в % 207,4(75,0;343,0) и 105,7(35,2;172,2); в первой и второй группах соответственно. Исходя из этого, можно сделать вывод, что для пациентов со значимыми дефектами миокардиальной

перфузии характерно более выраженное обструктивное поражение КА. По критериям Pearson Chi-square и точному критерию Fisher группы статистически значимо различались ($p < 0,05$) по факту наличия стеноза $\geq 50\%$ (в первой группе 18 пациентов из 23 (78,26%), во второй 18 пациентов из 45 (40,0%)), а также по наличию циркулярно расположенных бляшек (в первой группе 27 бляшек (22,41%), во второй 12 бляшек (8,33%)). При выполнении однофакторного логистического анализа было установлено, что статистически значимыми предикторами развития ишемии являлись следующие КТ-признаки: максимальный процент стенозирования (ОШ 1,04; ДИ 1,02–1,06; $p = 0,0001$); Syntax Score (ОШ 1,32; ДИ 1,12–1,56; $p = 0,01$); суммарное стенозирование по диаметру в % (ОШ 1,01; ДИ 1,00–1,01; $p = 0,02$); Segment Stenosis Score (ОШ 1,14; ДИ 1,04–1,25; $p = 0,04$); факт наличия стеноза $\geq 50\%$ (ОШ 5,4; ДИ 1,69–17,16; $p = 0,004$); циркулярное расположение бляшки (ОШ 3,35; ДИ 1,69–6,61; $p = 0,0001$). По результатам ROC-анализа площади под кривой (AUC) данных показателей составили: максимальный процент стенозирования – 0,78 ($p = 0,0001$), Syntax Score – 0,77 ($p = 0,0001$), суммарное стенозирование по диаметру в % – 0,70 ($p = 0,006$), Segment Stenosis Score – 0,69 ($p = 0,008$), факт наличия стеноза $\geq 50\%$ – 0,69 ($p = 0,0009$), циркулярное расположение бляшки – 0,59 ($p = 0,0001$). Также был проведен многофакторный логистический анализ, по результатам которого использование комбинации нескольких КТ-признаков коронарного атеросклероза не приводило к статистически значимому улучшению прогностической модели. Для оценки влияния степени стенозов КА на показатели миокардиальной перфузии, пациенты были подразделены на 3 группы: с незначимыми ($< 40\%$), пограничными (40–69%) и значимыми ($\geq 70\%$) стенозами. По критерию Mann-Whitney ($p < 0,05$) статистически значимо третья группа отличалась от первой

по всем показателям кроме TEFix; третья от второй по всем кроме SRS, TRE, TEFix, т.е. по показателям, отражающим стресс-индуцированную ишемию. По результатам ROC-анализа AUC всех показателей ПСМ была статистически значимо выше 0,5 (кроме TRE и TEFix). При корреляционном анализе интегральные индексы коронарного атеросклероза Segment Involvement Score и Segment Stenosis Score показали средней силы отрицательную корреляцию с TENorm, а в третьей группе Segment Stenosis Score имел средней силы корреляцию с SSS и SDS, а также слабой силы корреляцию с TSE.

Выводы. Таким образом, при анализе влияния КТ-признаков коронарного атеросклероза на состояние миокардиальной перфузии было установлено, что наиболее значимой детерминантой ишемии является максимальный процент стенозирования КА. При этом дополнительные КТ-признаки не оказывали влияния на выраженность нарушения миокардиальной перфузии левого желудочка. Наибольшие различия между группами пациентов с наличием незначимых, пограничных и значимых стенозов КА продемонстрировали показатели, отражающие площадь стресс-индуцированного дефекта перфузии. Между показателями миокардиальной перфузии и выраженностью атеросклеротического поражения КА существуют слабой и средней степени корреляционные связи. Это связано с тем, что ПСМ и МСКТ-КА предоставляют различную информацию о состоянии КА – физиологического и анатомического характера, соответственно.

Литература

1. Завадовский К.В., Саушкин В.В., Гракова Е.В. и др. Состояние миокардиальной перфузии у пациентов с ангиографически незначимыми, пограничными и значимыми стенозами коронарных артерий // REJR. – 2017. – № 7 (4). – С. 39–54. [Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Grakova E.V. et al. The state of myocardial perfusion in patients with angiographically insignificant, borderline and significant coronary artery stenosis // Rossiyskiy elektronniy zhurnal luchevoy diagnostiki = REJR. – 2017. – Vol. 7 (4). – P. 39–54. – DOI: 10.21569 / 2222-7415-2017-7-4-39-54] (in Russ.).
2. Завадовский К.В., Гуля М.О., Саушкин В.В. и др. Совмещенная однофотонная эмиссионная и рентгеновская компьютерная томография сердца: методические аспекты // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – № 97 (4). – С. 235–242. [Zavadovsky K.V., Gulya M.O., Saushkin V.V. et al. Combined one-photon emission and X-ray computed tomography of the heart: methodological aspects // Vestnik rentgenologii i radioologii = Vestnik rentgenologii i radioologii. – 2016. – Vol. 97 (4). – P. 235–242] (in Russ.).
3. Henzlova M.J., Duvall W.L., Einstein A.J. et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers // J. Nucl. Cardiol. – 2016. – Vol. 23. – P. 606–639.
4. Prasad M., Slomka P.J., Fish M. et al. Improved quantification and normal limits for myocardial perfusion stress-rest change // J. Nucl. Med. – 2010. – Vol. 51 (2). – P. 204–209. – DOI: 10.2967/jnumed.109.067736.1.
5. Ficaro E.P., Lee B.C., Kritzman J.N., Corbett J.R. Corridor4DM: the Michigan method for quantitative nuclear cardiology // J. Nucl. Cardiol. – 2007. – Vol. 14 (4). – P. 455–465. – DOI:10.1016/j.nuclcard.2007.06.006.
6. Nashef S.A., Roques F., Sharples L.D. et al. EuroSCORE II // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2012. – Vol. 41 (4). – P. 734–744. – DOI: 10.1093/ejcts/ezs043.

Сведения об авторе

Мальцева Алина Николаевна, клинический ординатор лаборатории радионуклидных методов исследования Научно-исследовательского института кардиологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук

E-mail: maltseva.alina.93@gmail.com

УДК 612.171.7; 577.29

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ЭКСПРЕССИЯ ГЕНОВ $\text{Ca}(2+)$ -АТФАЗЫ SERCA2A И РИАНОДИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**Муслимова Э.Ф.**

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

Цель. Оценить экспрессию генов $\text{Ca}(2+)$ -АТФазы SERCA2a (ATP2A2) и рианодинных рецепторов (RYR2) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от клинической картины заболевания.

Материал и методы. В исследование включены 75 больных ИБС, осложненной ХСН. Уровень экспрессии ATP2A2 и RYR2 оценивался с применением стандартной кривой в модификации Pfaffl. В качестве референсных были использованы гены глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы GAPDH и бета-актина ACTB.

Результаты. Уровень экспрессии гена ATP2A2 оказался сопоставим у пациентов с ХСН, функциональный класс (ФК) I, II, III. Но выявлено повышение уровня экспрессии гена ATP2A2 при сахарном диабете 2-го типа ($p=0,002$ для ATP2A2/GAPDH и $p=0,049$ при ATP2A2/ACTB) и снижение при

гипертрофии левого желудочка ($p=0,027$ для ATP2A2/GAPDH и $p=0,021$ для ATP2A2/ACTB). При наличии сахарного диабета также повышался уровень относительной экспрессии RYR2/GAPDH ($p=0,009$), а при утяжелении ФК ХСН экспрессия RYR2/GAPDH снижалась ($p=0,023$).

Выводы. Уровень экспрессии гена $\text{Ca}(2+)$ -АТФазы SERCA2a ATP2A2 снижался при гипертрофии левого желудочка. Экспрессия гена рианодинных рецепторов RYR2 оказалась снижена у больных ХСН ФК III. При сахарном диабете имело место повышение экспрессии генов ATP2A2 и RYR2, что, вероятно, имеет компенсаторный характер.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер 17-04-01450).

Ключевые слова: сердечная недостаточность, экспрессия генов, рианодинные рецепторы, $\text{Ca}(2+)$ -АТФаза.

RELATIVE EXPRESSION OF $\text{Ca}(2+)$ -ATPASE SERCA2A AND RYANODINE RECEPTORS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC GENESIS**Muslimova E.F.**

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

Purpose. To assess the expression of the $\text{Ca}(2+)$ -ATPase SERCA2a (ATP2A2) and ryanodine receptors (RYR2) genes in patients with chronic heart failure (CHF) against the

background of coronary artery disease (CAD), depending on the clinical picture.

Material and Methods. The study included 75 patients with CAD complicated by CHF.

The expression levels of ATP2A2 and RYR2 were estimated using a standard curve in the modification of Pfaffl. As reference genes, glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) and beta-actin (ACTB) genes were used.

Results. The expression levels of the ATP2A2 gene were comparable in patients with CHF FC I, II, and III. However, an increase in the expression level of the ATP2A2 gene in type 2 diabetes mellitus ($p=0,002$ for ATP2A2/GAPDH and $p=0,049$ with ATP2A2/ACTB) and a decrease in the expression level in left ventricular hypertrophy ($p=0,027$ for ATP2A2/GAPDH and $p=0,021$ for ATP2A2/ACTB) were found. In the presence of diabetes mellitus, the level of relative expression of RYR2/GAPDH

($p=0,009$) also increased, and when CHF FC was higher, the expression of RYR2/GAPDH decreased ($p=0,023$).

Conclusion. The expression level of the Ca(2+)-ATPase SERCA2a ATP2A2 gene decreased in the presence of left ventricular hypertrophy. Gene expression of ryanodine receptors RYR2 was reduced in patients with CHF FC III. In diabetes mellitus, there were increases in the expression of the ATP2A2 and RYR2 genes, which probably had a compensatory character.

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (number 17-04-01450).

Keywords: heart failure, gene expression, ryanodine receptors, Ca(2+)-ATPase.

Цель. Оценить экспрессию генов Ca(2+)-АТФазы SERCA2a (ATP2A2) и риа-нодиновых рецепторов (RYR2) у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) в зависимости от клинической картины заболевания.

Материал и методы. В исследование включены 75 больных ИБС, осложненной ХСН. Возраст в выборке составил 66 (55; 69) лет. Для описания выраженности симптомов ХСН использована классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), учитывающая влияние заболевания сердца на ограничение физической активности пациента [1]. Пациентам была выполнена операция коронарного шунтирования, в рамках которого были получены образцы миокарда.

Образцы миокарда разрушали с помощью гомогенизатора TissueLyser LT (QIAGEN, США), РНК выделяли с помощью коммерческого набора RNeasy Fibrous Tissue Mini Kit (QIAGEN, США), для синтеза кДНК использовали реактивы RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit (Thermo Scientific, США). Полимеразную цепную реакцию в режиме реаль-

ного времени проводили на амплификаторе LightCycler 96 (Roche) с использованием праймеров, разработанных ООО «ДНК-Синтез» (Россия). Уровень экспрессии генов ATP2A2 и RYR2 оценивался с применением стандартной кривой в модификации Pfaffl. В качестве референсных были использованы гены глицеральдегид-3-фосфат-дегидрогеназы GAPDH и бета-актина ACTB.

Статистический анализ данных проводился с помощью стандартного пакета программ SPSS версии 13 (IBM, США). Для анализа количественных данных использовали тест Манна-Уитни или тест Краскела-Уоллиса для трех независимых групп с поправкой Бонферрони. Результаты представляли в виде медианы и интерквартильного размаха Me (Q1; Q3), где Me – медиана, Q1 и Q3 – 25-й и 75-й перцентили. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение. Известно, что ХСН характеризуется рассогласованием процессов электромеханического сопряжения кардиомиоцитов, обусловленным нарушением функции саркоплазматического ретикулума и внутриклеточного обмена ионов

Ca(2+). Функционирование Ca(2+)-транспортирующей системы напрямую зависит от содержания и активности Ca(2+)-АТФазы SERCA2а, осуществляющей обратный захват ионов из миоплазмы, и рианодинных рецепторов, освобождающих Ca(2+) из внутриклеточного депо [2]. Нарушение работы SERCA2а и RYR2 служит субстратом для формирования и прогрессирования сердечной недостаточности [3; 4]. При этом содержание Ca(2+)-транспортирующих белков определяется экспрессией соответствующих генов, которая может меняться в зависимости от различных факторов.

Согласно полученным результатам, относительный уровень экспрессии гена ATP2A2 между больными с ХСН разного функционального класса (ФК) был сопоставимым как в случае оценки относительно GAPDH ($p=0,815$), так и ACTB ($p=0,793$). Уровень ATP2A2/GAPDH и ATP2A2/ACTB у больных ХСН ФК I ($n=4$) составил 1,20 (0,72; 1,24) и 1,35 (0,82; 3,99), при ХСН ФК II ($n=46$) – 0,91 (0,41; 1,40) и 1,94 (0,82; 3,55), при ХСН ФК III ($n=25$) – 0,99 (0,46; 1,43) и 1,45 (0,96; 2,67) соответственно. Однако обнаружено, что при гипертрофии левого желудочка уровень экспрессии гена ATP2A2 снижался ($p=0,027$ для ATP2A2/GAPDH и $p=0,021$ для ATP2A2/ACTB). Так, у 19 пациентов с гипертрофией левого желудочка экспрессия гена ATP2A2/GAPDH и ATP2A2/ACTB составила 0,55 (0,27; 1,02) и 1,16 (0,66; 1,90), а у 56 пациентов без гипертрофии левого желудочка экспрессия была 1,02 (0,49; 1,48) и 2,28 (1,06; 3,54) соответственно.

Кроме того, уровень относительной экспрессии гена ATP2A2 повышался при сахарном диабете 2-го типа (СД2), как при обсчете относительно GAPDH ($p=0,002$), так и ACTB ($p=0,045$). Уровень ATP2A2/GAPDH и ATP2A2/ACTB у пациентов с СД 2 ($n=25$) был 1,306 (0,903; 1,475) и 2,626 (1,237; 3,554), а у пациентов без гипергликемии ($n=39$) – 0,518 (0,318; 1,156) и 1,117 (0,730; 2,634) соответственно.

Известно, что при диабетической кардиомиопатии расстраивается внутриклеточный транспорт Ca(2+) вследствие нарушения работы Ca(2+)-транспортирующих белков. Но есть данные, что у некоторых больных ИБС при небольшом стаже СД2 формируется более адекватная адаптивная реакция с сохранением содержания Ca(2+)-АТФазы саркоплазматического ретикулума [5]. Возможно, более высокая экспрессия гена ATP2A2 при СД2, выявленная в нашей выборке, как раз имеет компенсаторный характер.

При СД2 также наблюдался более высокий уровень относительной экспрессии RYR2/GAPDH ($p=0,009$), что может являться компенсаторным ответом на увеличение экспрессии ATP2A2. Уровень экспрессии RYR2/GAPDH составил 1,101 (0,654; 1,802) против 0,360 (0,221; 0,796) у пациентов без СД2 и нарушения толерантности к глюкозе. Кроме того, наблюдалась зависимость между утяжелением ФК ХСН и снижением уровня экспрессии RYR2/GAPDH ($p=0,023$). Уровень RYR2/GAPDH у больных ХСН ФК I составил 1,345 (1,060; 1,673), при ФК II наблюдалось снижение экспрессии – 0,625 (0,274; 1,101), и ФК III отмечались наименьшие значения – 0,291 (0,172; 0,651).

Выводы. Уровень экспрессии гена Ca(2+)-АТФазы SERCA2а ATP2A2 снижался при гипертрофии левого желудочка. Экспрессия гена рианодинных рецепторов RYR2 оказалась снижена у больных ХСН ФК III. При СД2 имело место повышение экспрессии генов ATP2A2 и RYR2, что, вероятно, имеет компенсаторный характер.

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (номер 17-04-01450).

Литература

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика

- тика и лечение // Кардиология. – 2018. – № 58 (6S). – С. 8–158. – DOI: 10.18087/cardio.2475. [Mareev V.Y., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment // Kardiologiya = Cardiology. – 2018. – Vol. 58 (6S). – P. 8–158] (In Russ.). – DOI: 10.18087/cardio.2475.
2. Lehnart S.E., Maier L.S., Hasenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial contractility depression in the failing heart // Heart Fail. Rev. – 2009. – Vol. 14. – P. 213–224. – DOI: 10.1007/s10741-009-9146-x.
 3. Sakata S., Lebeche D., Sakata Y. et al. Transcoronary gene transfer of SERCA2a increases coronary blood flow and decreases cardiomyocyte size in a Type 2 diabetic rat model // AJP Heart Circ. Physiol. – 2007. – Vol. 292 (2). – H1204 – H1207. – DOI: 10.1152/ajpheart.00892.2006.
 4. Broun M.J., Wambolt R., Luciani D.S. et al. Cardiomyocyte ATP production, metabolic flexibility, and survival require calcium flux through cardiac ryanodine receptors in vivo // J. Biol. Chem. – 2013. – Vol. 288. – P. 18975–18986. – DOI: 10.1074/jbc.M112.427062.
 5. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Канев А.Ф., Козлов Б.Н. Сохранение содержания Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикула кардиомиоцитов в ишемизированном миокарде при небольшом сроке заболевания сахарным диабетом // Российский кардиологический журнал. – 2014. – № 116 (12). – С. 59–63. – DOI: 10.15829/1560-4071-2014-12-59-63 [Kondratyeva D.S., Afansyev S.A., Kanev A.F., Kozlov B.N. Maintenance of Ca^{2+} -ATP-ase amount in sarcoplasmic reticulum cardiomyocytes in ischemic myocardium during short duration of diabetes mellitus course // Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 12. – P. 59–63] (In Russ.). – DOI: 10.15829/1560-4071-2014-12-59-63.

Сведения об авторе

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

E-mail: muslimovef@yandex.ru

УДК 616.13-007.64-089

ВЛИЯНИЕ ТЕМПЕРАТУРНЫХ РЕЖИМОВ НА РЕЗУЛЬТАТ РЕКОНСТРУКЦИИ АНЕВРИЗМ ВОСХОДЯЩЕЙ АОРТЫ С ПЛАСТИКОЙ ДУГИ ПО МЕТОДИКЕ HEMI-ARCH

Сондуев Э.Л.

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

Цель. В сравнительном аспекте оценить эффективность и безопасности «легкой» (29–30 °C) гипотермии с антеградной перфузии головного мозга при циркуляторном аресте во время реконструкции восходящей аорты и дуги по методике hemi-arch.

Материал и методы. В исследование включен 121 пациент с аневризмой восходящего отдела аорты без расслоения, которым в плановом порядке выполнено протезирование восходящей аорты и дуги по

методике hemi-arch в условиях гипотермии с антеградной перфузии головного мозга и циркуляторного ареста. Пациенты были разделены на две сопоставимые группы в соответствии с температурным режимом: 1-я группа – пациенты, прооперированные в условиях «легкой» гипотермии (29–30 °C), n=30, 2-я группа – пациенты, прооперированные в условиях «умеренной» гипотермии (25–28 °C), n=91.

Результаты. В раннем послеоперацион-

ном периоде частота кардиальных событий в I и II группах составила 0 и 1 (1,1%) случаев ($p=0,5$), потребность в рестернотомии – в 1 (3,3%) и 6 (6,5%) случаев ($p=0,5$). Полиорганная недостаточность по 1 (1,1%) случаю в обеих группах. В 1 (3,3%) случае потребовался гемодиализ, в группе «легкая» гипотермия. Неврологических осложнений выявлено не было. Послеоперационная госпитальная летальность в 1-й группе составила 2 (2,2%) случая, причиной смерти стали периоперационный инфаркт миокарда и

полиорганная недостаточность.

Вывод. Протезирование восходящей аорты и дуги по методике hemi-arch относительно безопасна при уровне гипотермии 29–30 °C в условиях антеградной перфузии головного мозга и циркуляторного ареста. Не сопровождается расширением спектра осложнений.

Ключевые слова: гипотермия, антеградная перфузия головного мозга, циркуляторный арест, дуга аорты.

THE EFFECT OF TEMPERATURE REGIMES ON THE RESULT OF RECONSTRUCTION OF ASCENDING AORTA ANEURYSMS USING HEMI-ARCH TECHNIQUE

Sonduev E.L.

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

Aim. To comparatively evaluate the efficacy and safety of mild (29–30 °C) hypothermia with antegrade cerebral perfusion during circulatory arrest in reconstruction of the ascending aorta and the aortic arch using the hemi-arch method.

Material and Methods. The study included 121 patients with aneurysm of the ascending aorta without dissection, who received routine reconstruction of the ascending aorta and the aortic arch using the hemi-arch method under conditions of hypothermia with antegrade brain perfusion and circulatory arrest. The patients were divided into two comparable groups according to the temperature regime: group 1 comprised patients operated under conditions of mild hypothermia (29–30 °C), $n=30$; group 2 comprised patients operated under conditions of moderate hypothermia (25–28 °C), $n=91$.

Results. In the early postoperative period, the incidence rates of cardiac events were 0 and 1 (1,1%) cases ($p=0,5$) in groups I

and II, respectively; the rates of the need for resternotomy were 1 (3,3%) and 6 (6,5%) cases ($p=0,5$), respectively. Multi-organ insufficiency occurred in 1 (1,1%) case in each group. Hemodialysis was required in the group of mild hypothermia in 1 (3,3%) case. Neurological complications have been identified. Postoperative hospital mortality in group 1 occurred in 2 (2,2%) cases where perioperative myocardial infarction and multiple organ failure were the causes of death.

Conclusion. Hemi-arch repair of the ascending aorta and aortic arch was relatively safe at the level of hypothermia of 29–30 °C under conditions of antegrade cerebral perfusion and circulatory arrest. This procedure is not accompanied by expansion of the spectrum of complications.

Keywords: hypothermia, antegrade cerebral perfusion, circulatory arrest, aortic arch.

Актуальность. В настоящее время гипотермия с антеградной перфузией головного мозга при циркуляторном аресте стала предпочтительной стратегией церебральной защиты для операций дуги аорты во многих аортальных центрах [1–5]. В связи с улучшением техники операции, методов защиты головного мозга, способствовало использование более высоких гипотермических температур. Стимулом для этого является минимизация неблагоприятных последствий глубокой гипотермии, которая включает в себя продолжительный период искусственного кровообращения, что приводит к усилению системного воспалительного ответа и последующему увеличению риска кровотечений и дисфункции органов [6].

Материал и методы. В исследование включен 121 пациент с аневризмой восходящего отдела аорты без расслоения, которым в плановом порядке выполнено протезирование восходящей аорты и дуги по методике hemi-arch в условиях гипотермии с антеградной перфузией головного мозга и циркуляторного ареста. Пациенты были разделены на две группы, в соответствии с температурными режимами гипотермии: 1-я группа – 30 пациентов, прооперированные в условиях «легкой» гипотермии (29–30 °C), 2-я группа – 91 пациент, прооперированные в условиях «умеренной» гипотермии (25–28 °C). Статистически значимых различий по возрасту, ИМТ, полу, сопутствующей патологии, размерами аневризмы аорты и сочетанными хирургическими процедурами между группами не было (табл. 1).

Статистический анализ полученных результатов проведен с использованием пакета статистических программ Statistica 10.0 (USA). В связи с распределением данных, не подчиняющимся нормальному закону, использовались непараметрические методы статистики с расчетом: медианы – Ме с интерквартильным размахом (25 и 75 перцентиль, %), а также в численных значениях

Таблица 1
Предоперационные показатели

Показатели	«легкая» гипотермия n=30	«умеренная» гипотермия n=91	p
Возраст, лет	57,5 [51,2; 65]	59 [52;65]	0,6
ИМТ	25,7 [24,2; 30,4]	27,2 [24,4; 30,8]	0,39
Мужской пол, n(%)	24 (80%)	58(63,7%)	0,09
Корень аорты, (мм)	42,5 [39; 47,5]	45 [40; 50,5]	0,35
Восходящая аорта, (мм)	51,5 [48; 56]	51 [47,7; 54,2]	0,53
Дуга аорты, (мм)	31 [27,2; 33]	31 [29; 34]	0,28

Примечание: ИМТ – индекс массы тела.

и процентах. Достоверность различий независимых величин определяли по критерию Манна–Уитни. Межгрупповое сравнение категориальных величин проводилось с использованием теста χ^2 или с помощью точного теста Фишера. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Временные характеристики операции в группе «легкой» гипотермии были менее продолжительными. Время искусственного кровообращения у пациентов с «легкой» гипотермией (110 [99; 135] мин), а в группе с «умеренной» гипотермией (130 [110; 177,5] мин, $p=0,01$), соответственно продолжительность операции в группе «легкой» гипотермии было короче, чем в группе «умеренной» гипотермии (240 [210; 270] против 300 [240; 360], $p=0,01$). В то же время, длительность сердечного ареста была сопоставима (табл. 2).

Продолжительность искусственной вентилиции легких (ИВЛ) у пациентов с «легкой» гипотермией значительно короче (11[7;16] ч) по сравнению с «умеренной» гипотермией (18[10;24,5] ч; $p=0,001$), а также более

Таблица 2
Временные характеристики оперативного лечения

Показатели (мин.)	«легкая» гипотермия n=30	«умеренная» гипотермия n=91	p
Время ИК	110 [99; 135]	130 [110; 177,5]	0,01
Сердечный арест	80 [75; 103]	90 [70; 123]	0,4
ЦА с АПГМ	15 [13; 15]	16 [15; 20]	0,01
Время операции	240 [210; 270]	300 [240; 360]	0,01

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ЦА – циркуляторный арест, АПГМ – антеградная перфузия головного мозга.

короткое пребывание в палате интенсивной терапии (2[2;3] против 3[2;4], $p=0,01$).

В структуре послеоперационных осложнений у пациентов группы «умеренной» гипотермии периоперационный инфаркт миокарда был отмечен у 1 (1,1%) пациента, у пациентов с «легкой» гипотермией кардиальных осложнений не наблюдалось. Рестернотомия по поводу кровотечения в первые сутки наблюдалась чаще в группе с «умеренной» гипотермией, но статистически незначимая (1(3,3%) случаев против 6 (6,5%), $p=0,5$). Синдром полиорганной недостаточности был выявлен по 1 (1,1%) случаю в обеих группах. В 1 (3,3%) случае в группе «легкая» гипотермия потребовался гемодиализ, обусловленный явлением острой почечной недостаточностью, чего не было в другой группе пациентов. Неврологических осложнений ни у одного пациента выявлено не было. Госпитальная летальность в группе с «умеренной» гипотермией составила 2 (2,2%) случаев, причиной смерти стали периоперационный инфаркт миокарда и полиорганная недостаточность, в группе с «легкой» гипотермией летальных исходов во время госпитализации не было (табл. 3).

Выводы. Анализ исследования показал, что у пациентов, перенесших операцию при

более высоких температурах (29–30 °C), было значительно короче время искусственного кровообращения ($p=0,01$), продолжительность операции ($p=0,01$) и длительность ИВЛ после операции ($p=0,001$), что опосредованно сокращало продолжительность пребывания в палате интенсивной терапии ($p=0,01$). При сравнении госпитальной летальности у пациентов с «умеренной» гипотермией (2,2%) и с «легкой» гипотермией (0%) разница не достигла статистического порога значимости ($p=0,4$).

В заключение следует отметить, что проводимое исследование подтверждает безопасность стратегии с использованием «легкой» гипотермии во время циркуляторного ареста при реконструкции восходящей аорты и дуги по типу *hemi-arch*. При сравнении с группой пациентов, «умеренной» гипотермии, статистической значимой разницы в госпитальной летальности и неврологического дефицита не наблюдалось. Отсутствие неврологических нарушений у пациентов, перенесших реконструкцию при температуре 29–30 °C, позволяет предположить, что «легкая» гипотермия обеспечивает адекватную неврологическую защиту.

Литература

1. Бокерия Л.А., Гарманов С.В. Хирургическое лечение аневризм восходящего отдела и дуги аорты в условиях селективной антеградной перфузии головного мозга // *Анналы хирургии*. – 2013. – № 3. – С. 23–29. [Bockeria L.A., Garmanov S.V. Surgical treatment of ascending aneurysms and aortic arch in conditions of selective antegrade perfusion of the brain // *Annaly khirurgii = Annals of surgery*. – 2013. – Vol. 3. – P. 23–29] (in Russ.).
2. Yan T.D., Bannon P.G., Bavaria J. et al. Consensus on hypothermia in aortic arch surgery // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 2 (2). – P. 163–168. – DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2013.03.03
3. Leshnower B.G., Myung R.J., Kilgo P.D. et al. Moderate hypothermia and unilateral selective antegrade cerebral perfusion: a contemporary cerebral protection strategy for aortic arch surgery // *Ann. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 90. – P. 547–554.

4. Minatoya K., Ogino H., Matsuda H. et al. Evolving selective cerebral perfusion for aortic arch replacement: high flow rate with moderate hypothermic circulatory arrest // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 86. – P. 1827–1831.
 5. Козлов Б.Н., Панфилов Д.С., Пономаренко И.В., и др. Антеградная перфузия головного мозга через брахицефальный ствол при операциях на дуге аорты // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2015. – № 81 (1). – С. 30–34. [Kozlov B.N., Panfilov D.S., Ponomarenko I.V., et al. Antegrade perfusion of the brain through the brachiocephalic trunk during aortic arch operations // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and cardiovascular surgery. – 2015. – Vol. 81 (1). – P. 30–34] (in Russ.).
 6. Bradley G., Leshnower M.D., Richard J. et al. Hemiarch Replacement at 28 °C: An Analysis of Mild and Moderate Hypothermia in 500 Patients // Ann. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 93. – P. 1910–1916.
- Сведения об авторе**
Сондеев Эрдэни Леонидович, аспирант отделения сердечно-сосудистой хирургии научно-исследовательского института, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E.mail: Erdeniooo@mail.ru

УДК 616-06

БИОМАРКЕРЫ РАННЕЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Худякова А.Д., Ковалькова Н.А., Каштанова Е.В., Щербакова Л.В., Рагино Ю.И.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

В статье представлены данные по изучению свойств симметричного диметиларгинина (СДМА), уромодулина, ретинол-связывающего белка-4 (РСБ-4), трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF- 1) и ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) при артериальной гипертензии (АГ) и сниженной функции почек. Полученные результаты позволяют рассма-

тривать СДМА, уромодулин, РСБ-4 в качестве маркеров ранней дисфункции почек при АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, дисфункция почек, симметричный диметиларгенин, уромодулин, ретинол-связывающий белок-4, трансформирующий фактор роста бета 1, ингибитор активатора плазминогена-1.

BIOMARKERS OF EARLY RENAL DYSFUNCTION IN HYPERTENSION

Khudyakova A.D., Kovalkova N.A., Kashtanova E.V., Shcherbakova L.V., Ragino Yu.I.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

The article presents data on the study of the properties of symmetric dimethylarginine (SDMA), uromodulin, retinol-binding protein-4

(RBP-4), transforming growth factor beta 1 (TGF- 1), and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in hypertension and reduced kidney

function. The obtained results allow us to consider SDMA, uromodulin, and RPB-4 as markers of early renal dysfunction in hypertension.

Keywords: arterial hypertension, kidney

Актуальность. Артериальная гипертензия (АГ) на сегодняшний день остается самым распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы, являясь ведущим фактором риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сердечной недостаточности, поражения почек [1]. На сегодняшний день к одним из основных маркеров повреждения почек относят снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), микроальбуминурию. Однако в основном они отражают поражение гломерулярного аппарата, что происходит на более поздних стадиях повреждения почки [2]. Особое значение приобретает поиск биомаркеров почечного повреждения, способных выявлять начальные изменения почечной ткани при АГ.

Перспективными маркерами повреждения почек, по данным мировой литературы, являются: симметричный диметиларгенин (СДМА), уромодулин, ретинол-связывающий белок-4 (РСБ-4), трансформирующий фактор роста бета (TGF- β 1), ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1).

Цель. Оценить значимость биомаркеров почечного повреждения (СДМА, уромодулин, РСБ-4, ИАП-1 и TGF- β 1) в качестве маркеров ранней дисфункции почек при АГ у лиц трудоспособного возраста.

Материал и методы. На базе Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН» в течение 2013–2016 гг. проведено одномоментное популяционное обследование населения одного

dysfunction, symmetric dimethylarginine, uromodulin, retinol-binding protein-4, transforming growth factor- β 1, plasminogen activator inhibitor-1.

из типичных районов г. Новосибирска в рамках бюджетной темы по ГЗ № 0324-2018-0001, при поддержке биоресурсных коллекций по ГЗ № 0324-2017-0048. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом. Для построения случайной выборки была использована база Территориального Фонда ОМС. Были обследованы 1074 человек, из них 468 мужчин (43,6%) и 606 женщин (56,4%). АГ у респондентов регистрировали при уровнях систолического АД ≥ 140 мм рт. ст. и/или диастолического ≥ 90 мм рт. ст. (РМОАГ, 2013 г.). Расчет СКФ производился по формуле CKD-EPI. Снижение СКФ регистрировалось при СКФ менее 90 мл/мин/1,73 см². Из общей выборки были сформированы 4 группы: 1-я группа – лица с АГ и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 2-я группа – АГ и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см²; 3-я группа – АД < 140/90 мм рт. ст. и СКФ < 90 мл/мин/1,73 см²; 4-я группа – АД < 140/90 мм рт. ст. и СКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 см². Количество респондентов в 1-й группе составило 38 человек (19 мужчин и 19 женщин), 2-я, 3-я, 4-я группы (контрольные группы) были сопоставимы по полу, возрасту, количеству респондентов 1-й группы. У респондентов из всех групп в сыворотке крови были исследованы уровни креатинина, СДМА, уромодулин, РСБ-4, TGF- β 1, ИАП-1.

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием пакета программ SPSS (версия 11.0). Ввиду неправильного распределения показателей были использованы непараметрические методы статистического анализа: Me [25; 75] – медиана, 1-й и 3-й квартили; тест Манна-Уитни для двух независимых выборок. Ассоциация признаков оценива-

Таблица 1
Средние значения биомаркеров (М [25; 75]) по группам

Биомаркеры	Группа 1 АГ и СКФ<90	Группа 2 АГ и СКФ≥90	Группа 3 АД<140/90 и СКФ<90	Группа 4 АД<140/90 и СКФ ≥90
СДМА, мкмоль/л	1,3 [1,08; 2,01]	1,19 [0,93; 1,45]	1,33 [0,84;1,8]	1,24 [1,0;1,9]
Уромодулин, нг/мл	164,86 [130,32;230,76]	175,19 [112,66;216,57]	175,44 [150,32;203,01]	188,90 [94,08;315,87]
РСБ-4, мкг/мл	88,64 [80,95;107,05]	87,07 [80,59;94,36]	85,17 [77,02;90,53] *	80,05 [72,02;88,96] *
ИАП-1, нг/мл	162,99 [136,25;180,61]	163,09 [132,03;179,77]	150,71 [131,36;175,62]	162,04 [133,11;186,57]
TGF-β1, нг/мл	23156,49 [13649,24;40142,85]	16978,80 [9020,79;36,238,10]	15989,40 [8331,24;25643,24]	21431,09 [12426,01;39160,49]

Примечание: * – достоверность различий по отношению к соответствующему показателю 1-й группы (тест Манна-Уитни).

лась с помощью корреляционного анализа (Стьюдента). За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения. Были изучены средние значения потенциальных биомаркеров дисфункции почек при АГ по выделенным группам (табл. 1).

Как видно из таблицы 1, максимальные значения СДМА определялись в 1-й и 3-й группах (группы со снижением СКФ). Статистически значимых различий между группами получено не было, вероятнее всего, вследствие небольшого числа наблюдений. В 1-й группе была выявлена статистически значимая корреляционная связь между СДМА и СКФ ($r = -0,324$; $p = 0,050$). В 1-й группе зарегистрированы минимальные значения уромодулина, в 4-й группе – максимальные (табл. 1). Уровень РСБ-4 оказался наибольшим в 1-й группе, наименьшим – в 4-й группе (табл. 1). Также была выявлена статистически значимая корреляционная связь РСБ-4 с СДМА в 3-й группе ($r = 0,400$; $p = 0,017$), 4-й группе ($r = 0,403$; $p = 0,018$), в 1-й группе – определена тенденция ($r = 0,289$; $p = 0,088$). Изучение аналогичных показателей (сравнение средних значений,

корреляционные связи) ИАП-1 и TGF-β1 не обнаружило данных за возможность их использования в качестве маркеров ранней дисфункции почек при АГ.

Полученные нами данные согласовывались с данными зарубежных исследований. Так, в метаанализе 18 клинических исследований с участием 2136 пациентов была показана сильная корреляция концентрации СДМА с клиренсом инулина [3]. Определено, что содержание в крови уромодулина (гликопротеин, продуцируемый толстым восходящим отделом петли Генле и начальной частью извитого дистального канальца) имело прямую корреляцию со СКФ, средним дневным АД и обратную – с выраженностью атрофии канальцев, концентрацией в крови креатинина [4]. Ранее было показано, что уровень РСБ-4 значительно повышался при гипертонической нефропатии [5].

Закключение. Результаты выполненного исследования позволяют рассматривать СДМА, уромодулин, РСБ-4 в качестве маркеров ранней дисфункции почек при АГ.

Литература

1. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность ФР сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции

- больных артериальной гипертонией // Кардиология. – 2014. – № 10. – С. 4–12 [Chazov I.E., Gernakov Yu.V., Oshepkova E.V. et al. Prevalence of RF for cardiovascular diseases in the Russian population of patients with arterial hypertension // Kardiologiya = Cardiology. – 2014. – Vol. 10. – P. 4–12] (in Russ.).
2. Singer E., Markó L., Paragas N. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications // Acta Physiol (Oxf). – 2013. – Vol. 4. – P. 63–72.
 3. Kielstein J.T., Salpeter S.R., Bode-Boeger S.M. et al. Symmetric dimethylarginine as endogenous marker of renal function – a meta-analysis // Nephrol.Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21 (9). – P. 2446–2451.
 4. Смирнов А.В., Хасун М., Каюков И.Г. и др. Уромодулин и выраженность тубулоинтерстициальных повреждений у пациентов с нефропатиями // Нефрология. – 2015. – № 2. – С. 49–54 [Smirnov A.V., Hasun M., Kayukov I.G. et al. Uromodulin and the severity of tubulointerstitial lesions in patients with nephropathy // Nefrologiya = Nephrology. – 2015. – Vol. 2. – P. 49–54] (in Russ.).
 5. Blumczynski A., So tysiak J., Lipkowska K. et al. Hypertensive nephropathy in children – do we diagnose early enough? // Blood Press. – 2012. – Vol. 4. – P. 233–234.

Сведения об авторах

Худякова Алена Дмитриевна, аспирант лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

E-mail: alene.elene@gmail.com

Ковалькова Наталья Алексеевна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

E-mail: terap2000@yandex.ru

Каштанова Елена Владимировна, д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

E-mail: elekastanova@yandex.ru

Щербак Лилия Валерьевна, старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

E-mail: 9584792@mail.ru

Рагино Юлия Игоревна, член-корр. РАН, д-р мед. наук, врио руководителя Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

E-mail: ragino@mail.ru

УДК 616.13-004.6-089

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ПРЕЦЕРЕБРАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПРЕДИКТОРЫ ИШЕМИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Шабает А.Р.

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

Цель. Выявить предикторы прогрессирования прецеребрального атеросклероза (ПЦАС) у пациентов в отдаленном периоде после коронарного шунтирования.

Материал и методы. За период с 2006 по 2017 гг. выполнено 97 каротидных эндартерэктомий пациентам с коронарным шунтированием (КШ) в анамнезе. Критерии включения в исследование: 1. КШ в анамнезе. 2. Отсутствие гемодинамически и клинически значимых (свыше 60%) стенозов внутренних сонных артерий (ВСА) на момент выписки после КШ. В группу контроля вошли 447 пациентов без прогрессирования ПЦАС в отдаленном периоде после КШ.

Результаты. Пациентам, перенесшим КШ и исходно имеющим незначимые стенозические поражения ВСА, необходим особый тщательный мониторинг прогрессирования ПЦАС, а также назначение оптимальной медикаментозной терапии, направленной на профилактику ишемического инсульта. Наиболее угрожаемыми по прогрессированию ПЦАС после операции КШ являются пациенты с фибрилляцией пред-

сердий (ФП) (ОШ=1,97; 95%ДИ 1,04–3,73), наличием окклюзии стента в анамнезе (ОШ=7,89; 95%ДИ=2,3–27,0), хроническая ишемия головного мозга (ХИГМ) II или III ст. (ОШ=2,45; 95%ДИ=1,9–42,3), хроническая почечная недостаточность (ХПН) (ОШ=15,8; 95%ДИ=5,04–49,5).

Заключение. Выявлено, что большинство предикторов, вызывающих неблагоприятные ишемические события в головном мозге и миокарде, действуют опосредованно через развитие ФП. Доказано, что хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), являясь протективным фактором в отношении прогрессирования предикторов прецеребрального атеросклероза (ПЦАС) (ОШ=0,2; 95%ДИ=0,04 – 0,96), являясь малой мощной предиктора летального исхода в отдаленном периоде наблюдения после КШ.

Ключевые слова: прецеребральный атеросклероз, коронарное шунтирование, прогрессирование стенозов сонных артерий, каротидная эндартерэктомия.

PROGRESSION OF PRECEREBRAL ATHEROSCLEROSIS AND PREDICTORS OF ISCHEMIC COMPLICATIONS IN CARDIAC SURGERY PATIENTS

Shabaev A.R.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Aim. To identify predictors of progression of precerebral atherosclerosis (PCAS) in patients in the long-term after coronary bypass surgery.

Material and methods. During the period from 2006 to 2017, 97 carotid endarterectomy procedures were performed in patients with

coronary artery bypass grafting (CABG) in past history. Criteria for inclusion in the study were as follows: (1) CABG in past history; (2) the absence of hemodynamically and clinically significant (over 60%) stenosis of internal carotid arteries (ICA) at the time of discharge after CABG. The control group included 447 patients without PCAS progression in the long-term after CABG.

Results. Patients who underwent CABG and initially had insignificant stenotic lesions of the ICA needed especially careful monitoring of the PCAS progression, as well as the administration of optimal drug therapy aimed at ischemic stroke prevention. The most threatening progression of PCAS after CABG surgery occurred in patients with atrial fibrillation (AF) (OR=1,97, 95% CI 1,04–3,73), presence of stent occlusion in the anamnesis

(OR=7,89, 95% CI=2,3–27,0), degree II or III chronic brain ischemia (CBI) (OR=22,45, 95% CI=11,9–42,3), and chronic kidney disease (CKD) (OR=15,8, 95% CI=5,04–49,5).

Conclusion. Data demonstrated that the majority of predictors causing adverse ischemic events in the brain and myocardium acted indirectly through the development of atrial fibrillation. The study provided evidence that chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was a protective factor in regard to PCAS progression (OR=0,2, 95% CI=0,04–0,96), being a mask of a powerful predictor of fatal outcome in the long-term follow-up period after CABG.

Keywords: precerebral atherosclerosis, coronary bypass, progression of stenoses of carotid arteries, carotid endarterectomy

Ишемический инсульт является одним из частых осложнений в отдаленном периоде после коронарного шунтирования (КШ) и связан с высокими показателями смертности. Частота острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) после КШ колеблется от 1,4 до 3,8% [1]. Известно, что прогрессирование стеноза сонной артерии является одним из главных факторов риска развития ишемического инсульта. Отрицательная динамика, отражающая прогрессирование атеросклероза во внутренней сонной артерии (ВСА), может являться важным индикатором, свидетельствующим о выраженности факторов сердечно-сосудистого риска и о снижении комплаентности пациентов к назначенной терапии. Большинство гемодинамически незначимых стенозов ВСА бессимптомны и нередко манифестирует лишь при достижении степени субокклюзии и/или окклюзии. По данным ряда авторов годовой темп прогрессирования стеноза может достигать порядка 16% [2]. Несмотря на то, что механизмы прогрессирования атеросклероза брахиоцефальных артерий (БЦА) довольно детально изучены,

в литературе имеется дефицит данных, касающихся частоты и основных предикторов прогрессирования прецеребрального атеросклероза (ПЦАС) в отдаленном периоде у пациентов после КШ.

Материал и методы. За период с 2006 по 2017 гг. выполнено 97 каротидных эндартерэктомий (КЭЭ) пациентам с КШ в анамнезе. Критерии включения в исследование: 1. КШ в анамнезе. 2. Отсутствие гемодинамически и клинически значимых (свыше 60%) стенозов ВСА на момент выписки после КШ; В группу контроля вошли 447 пациентов без прогрессирования ПЦАС в отдаленном периоде после КШ. Общий срок наблюдения за пациентами с прогрессированием ПЦАС составил $76,1 \pm 23,7$ мес., без прогрессирования – $81,5 \pm 15,2$ мес. ($p=0,68$). Контрольные точки оценивались в период между КШ и КЭЭ в основной группе и в течение всего периода наблюдения в контрольной группе. Под контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий, как повторная незапланированная реваскуляризация миокарда, инфаркт миокарда (ИМ) и острое нарушение

ние мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака (ОНМК/ТИА). Выраженность коронарного атеросклероза рассчитывалась при помощи интерактивного калькулятора SYNTAX (<http://www.rnoik.ru/files/syntax>) Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна–Уитни. При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Относительный риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий был рассчитан с использованием показателя ОШ. С целью выявления факторов риска развития неблагоприятного исхода и смерти в отдаленном периоде проведена бинарная логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов (stepwise logistic regression). Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoftInc., США).

Результаты и обсуждение. Группы были несопоставимы по большинству клинико-демографических факторов. Пациенты с прогрессированием ПЦАС превосходили контрольную группу по частоте чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), окклюзии стента в коронарной артерии в анамнезе, наличию постинфарктного атеросклероза (ПИКС), а также по целому ряду значимой коморбидной патологии: хроническая почечная недостаточность (ХПН), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), ОНМК/ТИА в анамнезе. Фракция выброса левого желудочка по результатам эхокардиографии находилась в пределах нормы. В свою очередь по основным ангиографическим и периперационным характеристикам группы оказались полностью сопоставимыми, за исключением наличия более частого изолированного поражения ствола левой коронарной артерии (СтЛКА) среди больных с ПЦАС. В период наблюдения между КШ до контрольной точки значимой разницы в раз-

витии неблагоприятных событий в коронарном русле получено не было. Группы статистически сопоставимы по частоте развития ИМ и выполнения повторной незапланированной реваскуляризации миокарда. Однако у пациентов с прогрессированием ПЦАС значимо чаще выявлялось развитие ОНМК по ишемическому типу ($p=0,000$), развитие окклюзии ВСА ($p=0,000$), формирование нестабильной атеросклеротической бляшки ($p=0,000$). В результате проведенного статистического анализа были выявлены факторы риска, значимо влияющие на прогрессирование прецеребрального атеросклероза, предикторы развития летального исхода, ОНМК, ИМ.

В представленном исследовании выявлено, что такое неблагоприятное кардиоваскулярное событие, как ОНМК/ТИА, значимо чаще ($p=0,000$) выявляется в группе ПЦАС. С одной стороны, это объясняется, в большей степени, нарастанием стеноза ВСА ($p=0,000$), увеличением количества больных с нестабильной атеросклеротической бляшкой ($p=0,0001$), формированием окклюзии ВСА с контралатеральной стороны ($p=0,0001$). С другой стороны – негативным влиянием ФП, что явилось существенным фактором, влияющим на развитие ПЦАС (ОШ=1,97; 95%ДИ 1,04–3,73). Многочисленные исследования неоднократно подтверждали независимую связь между послеоперационной ФП и развитием ишемических осложнений в головном мозге (ГМ). Так, Lahtinen J. установил, что ФП после КШ предшествует ОНМК в 36,5% [3]. В работе MatNew J.P., изучивший 4657 исходов КШ, выявил, что ФП является независимым предиктором неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде наблюдения [3].

Таким образом, нарастание ПЦАС не всегда может быть основной причиной развития ишемического ОНМК в ГМ у больных с КШ в анамнезе [4]. По данным одного из исследований, при наличии двухсторонних

стенозов ВСА среди больных в отдаленном периоде после КШ, у 11,2% пациентов возникло ОНМК [5].

В то же время результаты нашей работы продемонстрировали, что наличие окклюзии ВСА с контралатеральной стороны, а также поражение ВСА с 2 сторон значимо повышает риск развития ОНМК, что также прослеживается при наличии нестабильной атеросклеротической бляшки. Важно подчеркнуть прогностическую значимость наличия выраженной хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) у этих больных.

По данным литературы эта патология рассматривается как хронически текущее сосудистое заболевание ГМ, проявляющееся расстройством его функций, уменьшением кровоснабжения и отражающееся в сосудистых когнитивных расстройствах [6]. В проведенном исследовании пациенты с субокклюзией и контралатеральной окклюзией ВСА характеризовались наличием ХИГМ II–III степени, что значимо повышало риск развития ОНМК и прогрессирования ПЦАС по сравнению с пациентами с менее выраженной ХИГМ. Таким образом, по наличию высокой степени ХИГМ можно судить о нарушении коллатеральной компенсации мозгового кровотока, а также о возможном наличии бессимптомного атеросклеротического поражения интра- и экстракраниальных артерий. Известно, что у пациентов с КШ в анамнезе такой параметр, как степень стеноза сонных артерий напрямую коррелирует с выраженностью поражения коронарного русла. Зная динамику нарастания последнего, можно не только прогнозировать развитие неблагоприятных ишемических событий в церебральном бассейне, но и оценивать риск развития повторного инфаркта миокарда [7].

В нашем исследовании, больные с прогрессированием ПЦАС по большинству показателей коронарографии были сопоставимы с группой сравнения. Однако такая комбинация пораженных коронарных арте-

рий (КА), как СтЛКА + две или три КА явились протективной в отношении развития ПЦАС. Это можно связать с тем, что для трети пациентов (27,8%) достоверно чаще ($p=0,0016$), чем в группе сравнения, вмешательство на сердце было повторным, при этом десяти больным (10,3%) КШ выполнялось на фоне окклюзии стента, что также отмечалось статистически чаще ($p=0,000$), чем у пациентов без прогрессирования ПЦАС в отдаленном периоде наблюдения.

Таким образом, с одной стороны группа пациентов с прогрессированием ПЦАС характеризовалась более осложненным течением коронарного атеросклероза, а наличие такого фактора, как окклюзия стента в КА в анамнезе, в несколько раз увеличивало риск прогрессирования ПЦАС. С другой стороны, тяжелое коронарное поражение в виде СтЛКА + 3 КА, как правило, является финалом длительно прогрессирующего атеросклероза. Возвращаясь к идее о корреляции между выраженностью коронарного и церебрального атеросклероза, можно предположить, что если стенозы сонных артерий не манифестировали параллельно с тяжелым поражением КА, то вероятность прогрессирования ПЦАС в данной ситуации невысокая. Поэтому в отношении прогрессирования ПЦАС комбинация СтЛКА + 2 или 3 КА может стать протективной, что и было подтверждено в нашем исследовании ($ОШ=0,29$; $95\%ДИ=0,11–0,76$), но в отношении развития ИМ этот предиктор по-прежнему остается одним из ключевых факторов риска ($ОШ=2,43$; $95\%ДИ=1,08–5,48$). Исходя из данных нашего исследования, пациенты с ПЦАС относительно контрольной группы больных характеризуются более тяжелым коморбидным фоном, включающим избыточную массу тела, ХПН, ХОБЛ, СД [8].

Рядом авторов отмечено, что у больных с сочетанием ишемической болезни сердца (ИБС) и СД некоронарный атеросклероз прогрессирует гораздо агрессивнее, чем у пациентов без нарушений углеводного

обмена. А факт наличия периферического атеросклероза является важным предиктором развития осложнений после КШ [8]. Наперекор выше сказанному, находкой настоящего исследования явилось то, что наличие ХОБЛ стало протективным фактором (ОШ=0,2; 95%ДИ 0,04–0,96) в отношении прогрессирования ПЦАС. Однако известно, что ХОБЛ – это тяжелая коморбидная патология, негативно влияющая на ближайшую и отдаленную выживаемость пациентов после КШ [9]. В частности, ХОБЛ является независимым фактором развития ФП. В одном из крупномасштабных ретроспективных исследований у пациентов с ХОБЛ риск развития ФП был в 4 раза выше, чем у больных без респираторной патологии [10]. Поэтому негативные эффекты ХОБЛ реализуются не только через механизмы гипоксии, гиперкапнии, ацидоза, воспаления, вегетативной дисфункции и легочной гипертензии, но и посредством ишемических осложнений, связанных с последствиями ФП. В этом ключе можно сделать вывод, что больные с ХОБЛ и ФП имеют гораздо меньшую выживаемость, чем пациенты без данной патологии. Изначально группа пациентов без ПЦАС статистически значимо превышала вторую группу по частоте выявления ХОБЛ ($p=0,0087$) и ФП ($p=0,015$). Можно предположить, что такие больные не доживают до момента нарастания ПЦАС. Поэтому в нашем исследовании ХОБЛ стал протективным фактором по отношению к прогрессированию ПЦАС. При анализе предикторов осложнений отдаленного периода наблюдения такие факторы, как наличие аневризмы левого желудочка, фракция выброса менее 50% и пережатие ВСА более 40 мин, повышали риски развития всех неблагоприятных ишемических событий в несколько раз.

Данные показатели, безусловно, коррелируют со степенью интраоперационной гипоксии, а также с выраженностью коронарного атеросклероза и технической сложностью операции, что может проявляться

неврологическим дефицитом и ишемическими событиями в головном мозге и сердце. При этом, анализируя предикторы развития ИМ в отдаленном периоде после КШ, необходимо отметить, что реваскуляризация миокарда в анамнезе, а также высокий балл по шкале SYNTAX score в сочетании со сниженной фракцией выброса левого желудочка значимо увеличивали риск осложнений в коронарном бассейне в несколько раз. По данным литературы, основной причиной ИМ у пациентов после операции КШ является развитие стенозов в шунтах или их окклюзия в результате технических погрешностей при наложении анастомозов, избыточной пролиферации гладкомышечных клеток неоинтимы, что провоцируется повреждением эндотелия сосуда в результате выполнения анастомозов, а также в связи с прогрессированием процесса дегенерации шунтов и прогрессирования атеросклероза. Помимо этого, известным фактором, увеличивающим риск ИМ и смерти после операции КШ, является сниженная фракция выброса левого желудочка, что нашло отражение и в настоящем исследовании. Как уже было отмечено выше, балл по шкале SYNTAX score ≥ 33 является фактором риска развития ИМ в отдаленном периоде наблюдения после КШ (ОШ=4,1; 95%ДИ=2,1–8,03). Однако в результате проведенного анализа установлено, что балл по шкале SYNTAX score ≥ 33 также является предиктором формирования ОНМК (ОШ=1,86; 95%ДИ=1,03 – 3,39) в данной выборке больных. Показатель SYNTAX отражает тяжесть и диффузность коронарного атеросклероза, поэтому его связь с развитием ИМ не вызывает сомнения. Однако влияние высокого балла по шкале SYNTAX score, а значит и тяжелого многососудистого поражения миокарда на частоту развития ОНМК в отдаленном периоде после КШ вызывает дискуссию. В ряде исследований установлена и доказана связь между выраженным коронарным атеросклерозом и высокой частотой развития

ФП. Таким образом, влияние показателя SYNTAX на частоту ОНМК опосредовано через триггерную взаимосвязь между ишемией миокарда и ФП.

Заключение. Таким образом, пациентам, перенесшим КШ и исходно имеющим незначимые стенотические поражения ВСА, необходим особо тщательный мониторинг прогрессирования ПЦАС, а также назначение оптимальной медикаментозной терапии, направленной на профилактику ишемического инсульта. Наиболее угрожаемыми по прогрессированию ПЦАС после операции КШ являются пациенты с ФП (ОШ=1,97; 95%ДИ 1,04–3,73), наличием окклюзии стента в анамнезе (ОШ=7,89; 95%ДИ=2,3–27,0), ХИГМ II или III ст. (ОШ=22,45; 95%ДИ=11,9–42,3), ХПН (ОШ=15,8; 95%ДИ=5,04–49,5). Выявлено, что большинство предикторов, вызывающих неблагоприятные ишемические события в ГМ и миокарде, действуют опосредованно через развитие ФП. Доказано, что ХОБЛ, являясь протективным фактором в отношении прогрессирования ПЦАС (ОШ=0,2; 95%ДИ=0,04–0,96), является маской мощного предиктора летального исхода в отдаленном периоде наблюдения после КШ. Тем не менее, требуется дальнейшее изучение данной выборки больных для анализа наиболее отдаленных результатов лечения.

Литература

1. Lee E.J., Choi K.H., Ryu J.S. et al. Stroke risk after coronary artery bypass graft surgery and extent of cerebral artery atherosclerosis // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57 (18). – P. 1811–1818. – DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.026.
2. Dolz S., Górriz D., Tembl J. et al. Circulating microRNAs as novel biomarkers of stenosis progression in asymptomatic carotid stenosis // *Stroke.* – 2017. – Vol. 48 (1). – P. 10–16. – DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013650.
3. Hogue C.W., Gottesman R.F., Joshua Stearns. Mechanisms of cerebral injury from cardiac surgery // *Crit Care Clin.* – 2008. – Vol. 24(1). – 83–ix. – DOI: 1016/j.ccc.2007.09.004.
4. Banach M., Rysz J., Drozd J.A. et al. Risk factors of atrial fibrillation following coronary artery bypass grafting: a preliminary report // *Circ. J.* – 2006. – Vol. 70. – P. 438–441.
5. Marui A., Okabayashi H., Komiya T. et al. Impact of occult renal impairment on early and late outcomes following coronary artery bypass grafting // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 17 (4). – P. 638–643.
6. Ismail M.F., El-Mahrouk A.F., Hamouda T.H. et al. Factors influencing postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump coronary artery bypass grafting, single center experience // *J Cardiothorac Surg.* – 2017. – Vol. 12 (1). – P. 40. – DOI: 10.1186/s13019-017-0609-1.
7. Cerit L., Duygu H., Gulsen K. et al. Is SYNTAX score predictive of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery? // *KCJ.* – 2016. – Vol. 46 (6). – P. 798–803.
8. Geçmen Ç., Babür Güler G., Erdoğan E. et al. SYNTAX score predicts postoperative atrial fibrillation in patients undergoing on-pump isolated coronary artery bypass grafting surgery // *Anatol. J Cardiol.* – 2016. – Vol. 16 (9). – P. 655–661. – DOI: 10.5152/AnatolJCardiol.2015.6483.
9. Sianos G., Morel M.A., Kappetein A.P. et al. The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease // *EuroIntervention.* – 2005. – Vol. 1. – P. 219–227.
10. Cerit L., Duygu H., Gulsen K. et al. Is SYNTAX score predictive of atrial fibrillation after on-pump coronary artery bypass graft surgery? // *KCJ.* – 2016. – Vol. 46 (6). – P. 798–803.

Сведения об авторе

Шабает Амин Рашитович, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: neirohirurgi@yandex.ru/

УДК 616.127- 008.1-089

**ВОЗМОЖНОСТИ НАГРУЗОЧНОЙ РАДИОНУКЛИДНОЙ
ТОМОВЕНТРИКУЛОГРАФИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ТЕЧЕНИЯ
РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ
С ИШЕМИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ**

Шипулин В.В.

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

Целью данного исследования являлась оценка возможностей радионуклидной томовентрикулографии в предоперационной оценке показателей сократительного резерва, а также в прогнозировании течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП). В исследование был включен 31 пациент с установленным диагнозом ИКМП. Всем пациентам перед операцией была проведена радионуклидная томовентрикулография (РТВГ) в покое и на фоне возрастающий фармакологической нагрузки допамином в дозе 5/10/15 мкг/кг/мин. После комплексной кардиохирургической

коррекции пациенты были разделены на две группы в зависимости от течения раннего послеоперационного периода. При сравнении предоперационных результатов нагрузочной РТВГ между группами были выявлены достоверные различия в показателях функции правого желудочка, оцененных при исследовании в состоянии покоя, а также показатели объемов и индексы левого желудочка – на фоне фармакологического стресс-теста.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ишемическая кардиомиопатия, радионуклидная томовентрикулография, ядерная медицина.

**THE VALUE OF STRESS GATED BLOOD POOL SPECT IN PREDICTION
OF THE COURSE OF EARLY POSTOPERATIVE PERIOD IN PATIENTS
WITH ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY**

Shipulin V.V.

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

The purpose of the study was to assess the severity of early postoperative status in patients with ischemic cardiomyopathy (ICM) based on preoperative gated blood pool SPECT (GBPS) results. A total of 31 patients with ICM were enrolled in this study. Prior to surgical intervention, all patients underwent GBPS at rest and during the intravenous infusion of increasing doses of dopamin according to the

protocol of 5/10/15 µg/kg/min. The duration of each step was 5 minutes. The patients were divided into 2 groups depending on the course of the early postoperative period. The right ventricular parameters showed their prognostic significance only when measured at rest examinations. At the same time, stress examination revealed a significant prognostic importance of the left ventricular volumes and

indices in comparison with the corresponding values at rest.

Keywords: heart failure, ischemic cardiomyopathy, gated blood pool SPECT, nuclear medicine.

Актуальность. Так как у части пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) в отдаленном послеоперационном периоде происходит повторное ремоделирование сердца и прогрессирование сердечной

недостаточности, имеется потребность в разработке новых критериев отбора пациентов для кардиохирургической коррекции данной патологии. Радионуклидная томо-вентрикулография (РТВГ) – метод оценки

Таблица 1
Различия между группами в предоперационных показателях РТВГ

Показатели	1 gr	2gr	p (U-test)	OR	CI	Chi2	p
ФВ ЛЖ (%) покой	22(16; 33)	28 (26; 32)	0,013	0,851	0,759 0,953	9,48	0,005
КДО ПЖ покой (мл)	197 (158; 285)	146 (123; 220)	0,030	1,007	0,999 1,015	3,72	0,060
КСО ПЖ покой (мл)	128(69; 211)	79 (47; 117)	0,020	1,010	1,001 1,019	5,73	0,022
ФВ ПЖ покой(%)	38 (27; 52)	44 (36; 64)	0,025	0,962	0,926 0,998	4,54	0,042
МСН ПЖ покой (КДО/с)	1,14 (0,63;1,48)	1,24 (0,92;1,76)	0,029	0,257	0,077 0,850	5,92	0,027
ССН/3 ПЖ покой (КДО/с)	0,59 (0,39;1,02)	0,8 (0,62; 1,24)	0,004	0,110	0,020 0,630	7,99	0,130
КДИ ЛЖ покой (мл/м ²)	114 (102; 140)	102 (80; 122)	0,047	1,023	1,002 1,045	5,70	0,026
SD ЛЖ покой (град)	54 (51; 63)	48 (31; 60)	0,037	1,042	1,004 1,082	5,45	0,029
Mean ПЖ покой (град)	148 (140; 161)	137 (131; 146)	0,012	1,027	0,992 1,063	2,66	0,123
Bandwidth ЛЖ покой (град)	222 (192;246)	192 (129; 222)	0,022	1,011	1,000 1,022	4,96	0,039
ФВ ЛЖ 3 ступень (%)	29 (21; 34)	33 (30; 35)	0,047	0,918	0,844 0,998	4,31	0,046
ПЖ КДО 3 ступень (мл)	197 (173; 278)	157 (124; 219)	0,017	1,010	1,001 1,019	5,51	0,025
ЛЖ КДИ 3 ступень (мл/м ²)	161 (139; 181)	139 (115; 163)	0,047	1,018	1,003 1,045	4,94	0,034
ЛЖ КСИ 3 ступень (мл/м ²)	106 (94; 143)	92 (75; 114)	0,013	1,024	1,003 1,045	6,58	0,019
СИ ЛЖ 3 ступень (мл/м ²)	1,2 (1,0; 1,3)	1,4 (1,1; 1,7)	0,006	0,070	0,010 0,520	8,28	0,009

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ФВ – фракция выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; КДИ – конечный диастолический индекс; КСИ – конечный диастолический индекс; СИ – сердечный индекс; МСН – максимальная скорость наполнения; ССН/3 – средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы; Mean – среднее время сокращения наибольшего объема миокарда; Bandwidth – ширина фазовой диаграммы.

сократительной функции сердца, сопоставимый с МРТ в аспекте точности определения объемов и глобальной сократимости желудочков, обладающий хорошей воспроизводимостью и низкой операторзависимостью [1–5].

Цель. Целью исследования являлось сопоставление течения раннего послеоперационного периода у пациентов с ишемической кардиомиопатией (ИКМП) с данными предоперационной нагрузочной РТВГ.

Материал и методы. В исследование был включен 31 пациент (29 мужчин, 2 женщины) с ИКМП. Средний возраст пациентов составил $60,4 \pm 6,3$ лет. Критерии включения в исследование были следующими: фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) меньше либо равная 40%. Конечный систолический индекс ЛЖ равный или превышает 60 мл/м² (по данным эхокардиографии). Перед хирургическим вмешательством всем пациентам была проведена нагрузочная РТВГ в условиях функционального покоя и на фоне внутривенной инфузии возрастающих доз допмина по протоколу 5/10/15 мкг/кг/мин. Продолжительность каждой ступени равнялась 5 мин. Для ЛЖ и правого желудочка (ПЖ) сердца рассчитывали показатели конечно-систолического (КДО) и конечно-диастолического (КДО) объемов, фракция выброса (ФВ), максимальные скорости изгнания и наполнения, а также индексы диссинхронии (SD, histogram bandwidth, entropy). После операции пациенты были разделены на 2 группы. Группа 1 (n=11) с осложненным течением раннего послеоперационного периода (смерть, внутриаортальная балонная контрпульсация, инотропная поддержка более 5 дней с необходимостью пребывания в отделении анестезиологии и реанимации) и группа 2 с неосложненным послеоперационным течением (n=20).

Результаты и обсуждение. При сравнении предоперационных показателей РТВГ в покое, значимые различия между группами (по критерию Манна-Уитни, $p < 0,05$),

представлены в таблице 1. Логистический регрессионный анализ показал, что большинство указанных параметров позволяют прогнозировать осложненное течение раннего послеоперационного периода: значения ПЖ показали прогностическую значимость только при исследовании в состоянии покоя. В то же время исследование на фоне стресс-теста выявило прогностическое значение объемных и индексированных показателей левого желудочка.

Выводы. Объемы ЛЖ и ПЖ, а также параметры, характеризующие их сократительную способность, полученные с помощью нагрузочной РТВГ, связаны с течением раннего послеоперационного периода у пациентов с ИКМП. Таким образом, нагрузочная РТВГ может быть полезна при предоперационной оценке данных пациентов.

Литература

1. Завадовский К.В., Ковалев И.А., Чернышев А.А. и др. Возможности радионуклидной томовентрикулографии в оценке механической диссинхронии миокарда и внутрисердечной гемодинамики при желудочковых аритмиях у детей // Вестник аритмологии. – 2010. – № 60. – С. 37–42 [Zavadovsky K.V., Kovalev I.A., Chernyshev A.A. et al. Potentialities of quantitative blood pool single photon emission computed tomography for assessment of mechanic myocardial dyssynchrony and intracardiac hemodynamics in ventricular arrhythmias in pediatric patients // Vestnik aritmologii = Journal of arrhythmology. – 2010. – Vol. 60. – P. 37–42] (in Russ.).
2. Завадовский К.В., Саушкин В.В., Панькова А.Н., Лишманов Ю.Б. Методические особенности выполнения, обработки результатов и интерпретации данных радионуклидной равновесной томовентрикулографии // Радиология – практика. – 2011. – № 6. – С. 75–83 [Zavadovskiy K.V., Saushkin V.V., Pankova A.N., Lishmanov Yu. B. Methodological features of gated blood pool spect data acquisition, imaging processing and results interpretation // Radiologiya – praktika = Radioigy – practice. – 2011. – Vol. 6. – P. 75–83] (in Russ.).
3. Завадовский К.В., Саушкин В.В., Лишманов Ю.Б. Возможности методов лучевой диагностики в оценке гемодинамики и сократимости миокарда при желудочковых

- нарушениях ритма сердца // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2015. – № 2. – С. 58–65 [Zavadovskiy K.V., Saushkin V.V., Lishmanov Yu.B. Capabilities of radiodiagnostic techniques for evaluating myocardial hemodynamics and contractility in ventricular arrhythmias // Vestnik rentgenologii i radioologii = Vestnik rentgenologii i radioologii. – 2015. – Vol. 2. – P. 58–65] (in Russ.).
4. Лишманов Ю.Б., Завадовский К.В., Ефимова И.Ю. и др. Возможности ядерной медицины в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Сиб. мед. ж. – 2015. – № (30) 2. – С. 21–29 [Lishmanov Yu.B.1, Zavadovsky K.V., Efimova N.Yu. et al. Prospects of nuclear medicine for the diagnosis of cardiovascular diseases // Sibirskiy meditsinskiy zhurnal = Siberian Medical Journal. – 2015. – Vol. (30) 2. – P. 21–29] (in Russ.).
 5. Zavadovsky K.V., Saushkin V.V., Lishmanov Y.B. et al. Radionuclide assessment of cardiac function and dyssynchrony in children with idiopathic ventricular tachycardia // Pacing and Clinical Electrophysiology. – 2016. – Vol. (39) 11. – P. 1213–1224. – DOI: 10.1111/pace.12948.
- Сведения об авторе**
Шипулин Владимир Владимирович, аспирант лаборатории радионуклидных методов исследования Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
E-mail: shipartphoto@gmail.com

Раздел 3. Клинические случаи

УДК:616.132.2-089

РЕЗЕКЦИЯ АНЕВРИЗМЫ ОБЩЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ У ПАЦИЕНТА СПУСТЯ ШЕСТЬ ЛЕТ ПОСЛЕ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРЭКТОМИИ

Баяндин М.С.¹, Казанцев А.Н.², Лидер Р.Ю.¹, Бурков Н.Н.²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Кемерово

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Кемеровской области
«Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени
академика Л.С. Барбараша», Кемерово

Представлены результаты успешного хирургического лечения крайне редкой патологии – аневризма заплаты в отдаленном периоде после классической каротидной эндартерэктомии. Была выполнена резекция аневризмы с пластикой артерий заплатой из ксеноперикарда. Сделано заключе-

ние о том, что данный вид вмешательства является эффективным способом лечения. Выделены основные причины возможного развития данной патологии.

Ключевые слова: каротидная эндартерэктомия, отдаленный период, псевдоаневризма.

GENERAL CAROTID ARTERY ANEURYSM RESECTION IN A PATIENT SIX YEARS AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY

Bayandin M.S.¹, Kazantsev A.N.², Lider R.YU.¹, Burkov N.N.²

¹Kemerovo state medical university, Kemerovo

²Municipal Budgetary Healthcare Institution Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo

The results of successful surgical treatment of an extremely rare pathology – an aneurysm of the patch in a remote period after the classical carotid endarterectomy are presented. A resection of an aneurysm with plastic arteries by a xenopericardium patch was performed.

It was concluded that this type of intervention is an effective method of treatment. The main reasons for the possible development of this pathology are identified.

Keywords: carotid endarterectomy, long-term period, pseudoaneurysm.

Введение. В настоящее время каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) с пластикой артерии заплатой является наиболее распространенным способом реваскуляризации головного мозга у пациентов со стенотическими поражениями сонных артерий [1]. Среди осложнений отдаленного периода выделяют развитие острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), инфаркт миокарда (ИМ), рестеноз и псевдоаневризму зоны реконструкции [2]. Наиболее редким из них является формирование псевдоаневризмы, выявляющейся в 1% наблюдений. Среди причин выделяют инфицирование операционной раны, травматизацию шеи, врожденную слабость соединительной ткани и т.д. Срок формирования аневризмы колеблется от двух недель до десяти лет, что объясняется не только разными индуцирующими факторами, но и бессимптомным течением, а также неявкой больного на запланированное контрольное обследование после операции. В действующих российских рекомендациях по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий (БЦА) нет четких указаний на выбор способа коррекции данного состояния [3, 4]. Как правило, метод реконструкции определяется на основании опыта оперирующего хирурга, анатомических особенностях поражения [4, 5]. Наиболее распространенным является хирургическая резекция, достигающая в разных клиниках 80%, более редко применяется эндоваскулярный подход [1–3].

В настоящей работе представлен случай успешной резекции псевдоаневризмы у пациента спустя шесть лет после КЭЭ.

Клинический случай. Мужчина, 58 лет. В 2012 г. перенес КЭЭ слева. За весь послеоперационный период на контрольное обследование не являлся, продолжал курить, не принимал холестеринснижающие препараты. Год назад появилось пульсирующее образование в области послеоперационного рубца. Пациенту выполнена мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией (МСКТ-АГ) БЦА, по данным

которой: в проксимальном сегменте ВСА выраженное расширение луковицы до 3 сантиметров относительно дистального русла, протяженность 3,4 см. Пристеночные тромботические наложения дистальнее расширения, локальный стеноз не более 20% с признаками подрытости контура, выраженный кальциноз.

Пациенту выполнено хирургическое вмешательство: резекция аневризмы сонных артерий (ОСА-ВСА) с пластикой заплатой из ксеноперикарда «КемПериплас» (ЗАО «НеоКор», г. Кемерово). Интраоперационно: аневризма диаметром до 3 см располагается в пределах старой заплаты (бифуркация ОСА-ВСА), первичный сосудистый шов постоятелен. Из полости аневризмы удалены пристеночные тромботические массы. Старая заплата иссечена. Выполнена пластика артерий заплатой из ксеноперикарда. Время пережатия сонных артерий составило 40 мин. Защита головного мозга осуществлялась при помощи повышения артериального давления на основании показателей измерения ретроградного давления инвазивным методом.

Послеоперационный период протекал без особенностей. По данным контрольной МСКТ АГ: зона реконструкции состоятельна, сонные артерии проходимы.

Пациент выписан на 7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

По данным гистологического исследования определяется выраженная инфильтрация макрофагами в зоне перехода атеросклеротической бляшки в заплату с продолжающимся деструктивным процессом; кальциноз и дезорганизация волокон коллагена заплаты.

Заключение. Описанный механизм развития псевдоаневризмы области реконструкции сонных артерий подтверждает концепцию того, что заплата из ксеноперикарда может подвергаться выраженным

деструктивным процессам на фоне дисбаланса между синтезом неознотелия и ее дегенерацией. Проведенная реконструкция брахиоцефального бассейна позволила профилактировать развитие осложнений заболевания у крайне сложного для курации пациента.

Литература / References

1. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н. и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндалтерэктомии в гибридном и поэтапном режимах // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – № 25 (1). – С. 101–107. [Kazantsev A.N., Tarasov R.S., Burkov N. N. et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and step-by-step modes. Angiologiya i sjudistaya hirurgiya = Angiology and vascular surgery. – 2019. – Vol. 25 (1). – P. 101–107.]
2. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н. и др. Госпитальные результаты каротидной эндалтерэктомии в зависимости от различной выраженности контралатерального поражения // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 10. – С. 61–68. [Tarasov R.S., Kazantsev, A.N., Burkov N.N. et al. in-Hospital results of carotid endarterectomy depending on various intensities of the contralateral lesion. p Khirurgiya. Zhurnal imeni B.F. Pirogova = Surgery. Magazine them. N. And. Pirogov. – 2018. – Vol. 10. – P. 61–68.]
3. Бурков Н.Н., Казанцев А.Н., Ануфриев А.И. и др. Каротидная эндалтерэктомия справа и эндалтерэктомия из устья левой позвоночной артерии у пациента с аномальным строением виллизиева круга и мультифокальным атеросклерозом // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2018. – № 11 (3). – С. 78–82. [Burkov N.N., Kazantsev A.N., Anufriev A.I. et al. Carotid endarterectomy endarterectomy on the right and from the left vertebral artery in a patient with anomalous structure willisau circle and multifocal atherosclerosis. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and cardiovascular surgery. – 2018. – Vol. 11 (3). – P. 78–82.]
4. Барбараш Л.С., Тарасов Р.С., Казанцев А.Н. и др. Факторы неблагоприятного прогноза различных хирургических стратегий лечения пациентов с сочетанным поражением коронарных и брахиоцефальных артерий в отдаленном послеоперационном периоде // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2017. – Vol. 10 (2). – P. 22–39. [Barbarash L.S., Tarasov R.S., Kazantsev A.N. et al. Factors of unfavorable prognosis of various surgical strategies of treatment of patients with combined lesions of coronary and brachycephalic arteries in the remote postoperative period // Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya = Cardiology and cardiovascular surgery. – 2017. – Vol. 10 (2). – P. 22–39.]
5. Nazarenko M.S., Sleptcov A.A., Lebedev I.N. et al. Genomic structural variations for cardiovascular and metabolic comorbidity // Scientific Reports. – 2017. – Vol. 7. – P. 41268.

Сведения об авторах

Баяндин Максим Сергеевич, студент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: maks1016mina@yandex.ru

Казанцев Антон Николаевич, сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Бурков Николай Николаевич, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

E-mail: burkovn79@mail.ru

УДК 616.12-008.46

ПЕРИПАРТАЛЬНАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ**Окунев И.М.**

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

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) – редкое и жизнеугрожающее заболевание с высоким риском летального исхода, дебютирующее в околородовый период у ранее здоровых женщин. Настороженность и своевременное оказание помощи позволит сохранить жизнь не только матери, но и ребенка. Настоящая работа представляет собой описание клинического случая перипартальной кардиомиопатии у пациентки 29 лет в раннем послеродовом периоде. В описанном случае у пациентки

не было кардиоваскулярных факторов риска, кроме единственного триггера – беременности.

Вывод. Данный клинический случай призван обратить внимание коллег на необходимость настороженности в отношении данной патологии у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: перипартальная кардиомиопатия, кардиомиопатия, сердечная недостаточность.

PERIPARTUM CARDIOMYOPATHY**Okunev I.M**

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

Peripartum cardiomyopathy (PCMP) is a rare and life-threatening disease with a high risk of death, making its debut in the periparturient period in previously healthy women. Alertness and timely assistance will save the life not only of the mother, but also of the child. This work presents a description of the clinical case of peripartum cardiomyopathy in a 29-year-old patient in the early postnatal

period. In the described case, the patient had no cardiovascular risk factors, except for a single trigger – pregnancy.

Conclusion. This clinical case is to draw attention to the need for alertness in relation to this pathology in women of reproductive age.

Keywords: peripartum cardiomyopathy, cardiomyopathy, heart failure.

Перипартальная кардиомиопатия (ПКМП) является редкой разновидностью дилатационной кардиомиопатии (ДКМП), поражающей преимущественно здоровых женщин на последнем мес. беременности и до пятого мес. после родов включительно. Распространенность этого заболевания до 0,1% от всех беременностей, а летальность составляет от 5 до 32% случаев [1, 2].

Процедуры, методы и современное ведение пациентов с данной патологией. Критерии диагноза: возникновение симптомов сердечной недостаточности в последний мес. беременности или первые 5 мес. после родов, ЭхоКГ признаки (ФВ менее 45%, КДР ЛЖ >2,7 см/м²), МРТ сердца (подтверждение снижения сократительной способности сердца и его дилатации), отсутствие других

причин [3]. Лабораторные критерии: повышение уровня натрийуретических пептидов (BNP, NT-proBNP), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ).

Современное ведение пациентов с данной патологией. Немедикаментозное лечение: ограничение поваренной соли до 2 г в сутки, ограничение жидкости до 2 л, умеренная двигательная активность (если она возможна). Медикаментозное лечение для компенсированной формы ПКМП: β -блокаторы (карведилол, метопролол), вазодилататоры (гидралазин), сердечные гликозиды (дигоксин), тиазидные диуретики (гидрохлортиазид), низкомолекулярный гепарин при фракции выброса левого желудочка менее 35%, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамириприл, лизиноприл), сартаны (кандесартан, валсартан), петлевые диуретики (фуросемид), антагонисты альдостерона (спиронолактон) [4–6].

Медикаментозное лечение для декомпенсированной формы ПКМП: петлевые диуретики (фуросемид), вазодилататоры (нитроглицерин), кардиотонические препараты (милринон, добутамин), минимальные дозы кардиоселективных β -блокаторов с последующим титрованием (карведилол, метопролол), низкомолекулярный гепарин (для профилактики тромбоэмболических осложнений при активной диуретической терапии), антагонисты альдостерона (спиронолактон), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл, рамириприл, лизиноприл), сартаны (кандесартан, валсартан) [4–7].

Описание клинического случая: Пациентка Н., 29 лет 25.01.2019 поступила в Кемеровский кардиологический диспансер им. академика Л.С. Барбараша с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, приступы удушья в горизонтальном положении, надсадный кашель, сердцебиение и общую слабость.

Объективно: общее состояние средней степени тяжести, обусловлено сердечной недостаточностью (СН). Сознание ясное. Телосложение пропорциональное. Рост 170 см. Вес 72 кг. ИМТ = 24,9 кг/м². Нормотермия. Кожные покровы бледного цвета, чистые, нормальной влажности, теплые. Сыпь отсутствует. Подкожно-жировой слой выражен умеренно. Отеки голеней и стоп. Костно-мышечная система без патологии. Дыхание через нос свободное. Грудная клетка правильной формы, равномерно участвует в акте дыхания с частотой 19 в мин. Дыхание ослаблено в нижних отделах. Тоны сердца ритмичные, приглушены с частотой 118 уд./мин. АД 152/113 мм рт. ст.

Из анамнеза: наследственный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) не отягощен. 08.01.19 г. успешное естественное родоразрешение (3 родов, 6 беременностей), 14.01.19 г. выписана из роддома, 18.01.19 г. появились симптомы: кашель, одышка, отеки стоп, снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН). С 23.01.2019 г. ухудшение состояния в виде нарастания одышки, отеков, вызвала бригаду скорой медицинской помощи (БСМП), была госпитализирована в дежурное пульмонологическое отделение. Проведено обследование: тромбоциты 590*10⁹/л, Hb – 98 г/л, МСКТ ОГК – двусторонний гидроторакс. ЭхоКГ: ФВ-42%, относительная недостаточность митрального клапана (МК) (III ст.), трикуспидального клапана (ТК) (II ст.), систолическое давление легочной артерии (ДЛАСист) – 60 мм. рт. ст. АД: 145/90 мм. рт. ст. (рис. 1, рис. 2).

В ходе госпитализации проведено обследование: общий анализ крови (ОАК): лейкоциты 13,5*10⁹/л (N 4,0–9,0), Hb – 88 (N 120–160) г/л., тромбоциты 780*10⁹/л (N 170–350), СОЭ – 41 мм/ч (N 0–20). БАК: Сыв. железо – 4,5 (N 9–23,3) мкмоль/л., NT-proBNP пг/мл – 321 (N 0–125) ЛДГ – 530 Е/л (N до 450), ГГТ – 65 Е/л (N 7–32) СРБ – 2 мг/л (N 0–5) ЭКГ: синусовый ритм с частотой 119

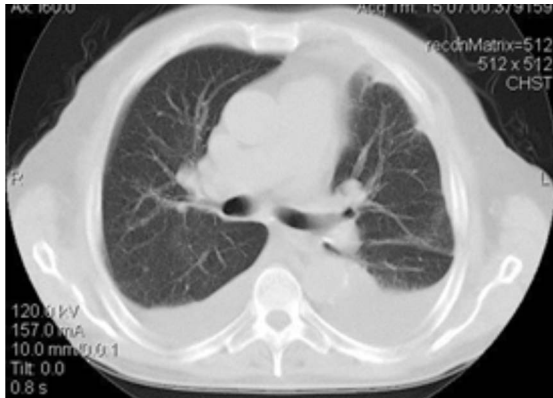


Рис. 1. Мультифазная компьютерная томография легких. Картина двустороннего гидроторакса



Рис. 2. Пленка ЭКГ. Картина синусовой тахикардии

уд./мин. Холтеровское мониторирование сердечного ритма: ритм синусовый, 2 предсердные экстрасистолы, средняя частота 93 уд./мин. УЗИ плевральных полостей: двусторонний гидроторакс до 5,9 см. МРТ сердца с контрастированием: отсутствие убедительных данных в пользу миокардита.

Дифференциальная диагностика. Учитывая возраст, отсутствие кардиальных факторов риска, отягощенного наследственного анамнеза по ССЗ, принято решение в дифференциальную диагностику данного заболевания включить послеродовой сепсис как фактор миокардита, способный запустить процессы ДКМП. Посев крови трехкратно – кровь стерильна. Мазок из носа – микрофлоры не выявлено. Мазок из зева – *St. Viridans* 105, *C. Albicans* 105 – что расценено как безопасное носительство. Прокальцитонин-овый тест $<0,5$ ng/mL (N менее 0,1). УЗИ молочных желез – состояние на фоне лактации. УЗИ матки и придатков: УЗ-признаки послеродовой субинволюции тела матки. В

круг дифференциальной диагностики КМП вошел гипотериоз: ТТГ – 1,8 мМЕ/л (N 0,4–4,2), Т4 св. – 22,6 пмоль/л (N 10,3–24,5). УЗИ щитовидной железы и паращитовидных желез: без патологии. Перенесенный накануне пациенткой сильный физический и эмоциональный стресс позволил нам добавить в круг дифференциальной диагностики диагноз кардиомиопатии Такоцубо, но он был исключен в виду отсутствия клинических, лабораторных и инструментальных подтверждений. Учитывая время манифестации заболевания и его клинику, отсутствие прочих причин возникновения заболевания, на основе клинических, инструментальных, лабораторных показателей выставлен диагноз перипартальная кардиомиопатия. В лечение в стационаре входили препараты, рекомендуемые для лечения ХСН с учетом тенденции пациентки к гипотонии, для купирования отеочного синдрома [4–7]. Карведилол 3,125 мг 2 раза в сутки, периндоприл 1,25 мг вечером, спиронолактон 25 мг 2 раза в день, фуросемид 20 мг в/в струйно 2 раза в день. (диуретическая терапия отеочного синдрома), эноксипарин натрия 0,4 мг п/к 2 раза в сутки. (для профилактики тромбоэмболических осложнений), омепразол 20 мг на ночь (гастропротекция), каберголин 25 мг 2 раза в день на 3 дня, окситоцин в/м 2,5 МЕ 2 раза в день на 3 дня (подавление лактации, ускорение инволюции матки), железа сульфат + аскорбиновая кислота 320 мг + 60 мг 2 раза в сутки (коррекция анемического синдрома).

За время лечения купирована сердечная астма, отеочный синдром, гидроторакс, увеличилась ТФН, достигнуты целевые цифры АД, исключен септический процесс, отмечается положительная динамика в пользу ремоделирования миокарда (табл. 1). Дальнейшую оценку качества жизни и трудоспособности целесообразно оценивать в отдаленном периоде, в зависимости проявления заболевания.

Польза представления данного случая

Таблица 1
Динамика ЭхоКГ показателей за время госпитализации

Дата	ФВ (%)	КДР (см)	КСР (см)	ЛП (см)	ПП (см)	МК (степень регургитации)	ТК (степень регургитации)	ДЛА-сист. (мм рт.ст.)	УО (мл)
25.01.19 г.	43	6	4,7	5,2	4,2*5,4	III	II	60	78
31.01.19 г.	46	6	4,6	4,5	4,1*5	II–III	I–II	46	83
07.02.19 г.	48	6,1	4,6	4,6	4,2*5,1	I–II	I–II	43	90

для реальной клинической практики. Перипартальная кардиомиопатия – редкая тяжелая форма экстрагенитальной патологии, приводящая к развитию застойной СН, может сопровождаться тромбоэмболическими осложнениями, жизнеугрожающими нарушениями ритма и часто заканчивается летальным исходом. Своевременная диагностика и правильно выбранная тактика лечения может не только спасти материнскую жизнь, но и улучшить прогноз. Данный клинический случай призывает рассматривать таких пациенток в неотложном мультидисциплинарном порядке (кардиолог, реаниматолог, гинеколог). От этого зависит не только дальнейшее качество жизни пациентки, но всей семьи в целом.

Литература

1. Tidswell M. Peripartum cardiomyopathy // Crit. Care Clin. – 2004. – Vol. 20. – P. 777–788.
2. Sliwa K., Skudicky D., Bergemann A. et al. Peripartum cardiomyopathy: analysis of clinical outcome, left ventricular function, plasma levels of cytokines and Fas/APO-1 // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 35 (3). – P. 701–705.
3. Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on Peripartum Cardiomyopathy // Eur.J. Heart Fail. – 2010. – Vol. 12 (8). – P. 767–778.
4. Pearson G., Veille J., Rahimtoola S. et al. Peripartum cardiomyopathy: National Heart, Lung, and Blood Institute and Office of Rare Diseases (National Institutes of Health) workshop recommendations and review // JAMA. – 2000. – Vol. 283 (9). – P. 1183–1188.
5. Jessup M., Abraham W., Casey D. et al. 2009 Focused update: ACCF/AHA guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53 (15). – P. 1343–1382.
6. Carlin A.J., Alfievic Z., Gyte M.L. Interventions for treating peripartum cardiomyopathy to improve outcomes for women and babies // Cochrane Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. (9). – CD008589. – DOI:10.1002/14651858.CD008589.pub2.
7. Heart Failure Society of America. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline // J. Card. Fail. – 2006. – Vol. 12 (1). – P. 10–38.

Сведения об авторе

Окунев Игорь Михайлович, врач – стажер Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л.С. Барбараша»

E.mail: element.of.rf42@gmail.com

УДК 616.127

СЛОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕДКИХ КАРДИОМИОПАТИЙ**Отт А.В.**

КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», Барнаул

Амилоидоз сердца относится к редким заболеваниям. Вместе с тем, ранняя диагностика данной патологии имеет ключевое значение в успехе лечения. AL – амилоидоз (первичный системный амилоидоз) — системное заболевание, при котором происходит отложение в тканях нерастворимого фибриллярного белка, амилоида, образующегося за счет избыточной продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) клональными плазматическими клетками, является наиболее частым кардиотропным типом амилоидоза. Для диагностики данного типа амилоидоза проводят иммунохимическое исследование сыворотки крови на СЛЦ иммуноглобулинов. Золотым стандартом диагностики является биопсия миокарда, однако ее проведение ограничено в связи с инвазивностью,

сложностью проведения, отсутствием квалифицированных специалистов. Ранним косвенным прогностическим маркером амилоидоза сердца является выявление диастолической дисфункции миокарда по рестриктивному типу, сопряженной с наличием выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), увеличением объема левого предсердия, широко доступным в клинической практике методом ЭхоКГ. Зачастую роль диастолической дисфункции в развитии кардиальной патологии остается недооцененной врачами первичного звена, что приводит к ошибкам и поздней диагностике заболевания, отрицательно влияет на прогноз.

Ключевые слова: кардиомиопатии, болезни накопления.

THE COMPLEXITY OF THE EARLY DIAGNOSIS OF RARE CARDIOMYOPATHY**Ott A.V.**

Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul

Amyloidosis of the heart is a rare disease. However, early diagnosis of this pathology is key to the success of treatment. AL – amyloidosis (primary systemic amyloidosis) – a systemic disease in which insoluble fibrillar protein, amyloid, which is formed due to the excess production of free light chains of immunoglobulins (FLC) by clonal plasma cells, is deposited in tissues, is the most frequent cardiotropic type of amyloidosis. To diagnose this type of amyloidosis, an immunochemical study of blood serum at the FLC of immunoglobulins is carried out. The

gold standard for diagnosis is myocardial biopsy, but its implementation is limited due to invasiveness, complexity, and lack of qualified specialists. An early indirect prognostic marker of cardiac amyloidosis is the identification of restrictive-type diastolic dysfunction associated with the presence of severe left ventricular myocardial hypertrophy (LVH), an increase in the volume of the left atrium, which is widely available in clinical practice by the method of echoCG. Often, the role of diastolic dysfunction in the development of cardiac pathology remains underestimated by primary

care physicians, which leads to errors and late diagnosis of the disease, adversely affecting the prognosis.

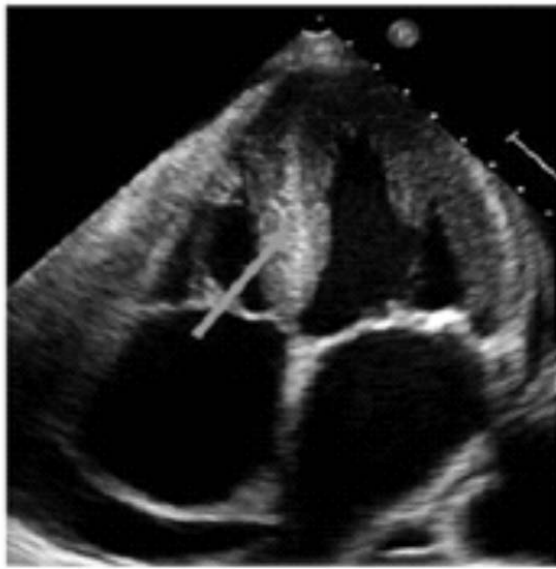
Клинический случай. Пациентка – С., 56 лет, доставлена в приемное отделение Алтайского краевого кардиологического диспансера (Барнаул). При поступлении жалобы: на одышку при минимальных нагрузках, усиливающуюся в положении лежа на спине; чувство тяжести в правом подреберье. Объективный статус: состояние тяжелое, акроцианоз. Отеки нижних конечностей до паховых складок, плотные. Частота дыхания – 22 в мин, дыхание везикулярное, при аускультации ослаблено в нижних отделах с обеих сторон, больше слева. Соп: Аускультативно: 1-й тон сердца ослаблен. Частота сердечных сокращений (ЧСС) – 85 уд./мин, артериальное давление (АД) – 90/60 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный, напряжен, увеличен в объеме за счет асцита. Печень увеличена, выступает из-под нижнего края реберной дуги на 3–5 см, край печени эластичный, ровный, несколько уплотнен. Лабораторно: Общий анализ крови (без патологических отклонений). Общий анализ мочи (повышенное количество белка до 3,7 г/л). Суточная протеинурия: диурез – 3,5 л, белок – 570 мг/сут. (значительное повышение). Биохимический анализ крови: повышение уровня креатинина до 103 мкмоль/л (СКД-EPI – 52 мл/мин/1,73 м²), гипопроteinемия (общий белок 46 г/л), гипоальбуминемия (альбумин – 27,3 г/л), увеличение печеночных трансаминаз (АСТ) – 47,2 е/л, (АЛТ) – 49,3 е/л. Значимое повышение NT-proBNP (2500 нг/л). Инструментально: ЭКГ: синусовый ритм с частотой сердечных сокращений (ЧСС) 84 уд./мин. ЭОС вертикально. Гипертрофия левого предсердия. Нарушение фазы реполяризации по передней боковой области и нижней стенке левого желудочка (ЛЖ). Электрическая систола должная. P-0,08, PQ-0,16, QRS-

Keywords: cardiomyopathy, disease accumulation.

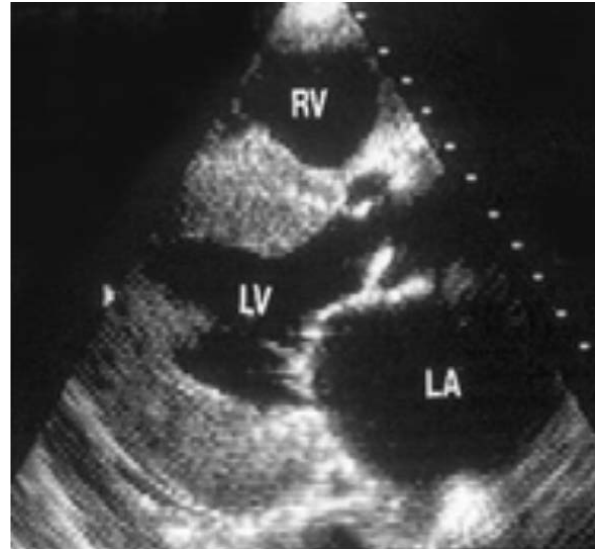
0,08,QT-0,36. УЗИ плевральных полостей: справа 300 мл свободной жидкости. Слева большое количество +единичные тонкие нити фибрина 1200 мл. Rg ОГК: В легких без очаговых и инфильтративных теней. Легкие фиброзы. В синусе слева жидкость до VII ребра. Сердце расширено в поперечнике. По УЗИ органов брюшной полости: гепатомегалия. Признаки портальной гипертензии. Асцит.

Таким образом, у пациентки на момент поступления наблюдались признаки декомпенсации сердечной недостаточности по двум кругам кровообращения, нефротический синдром. Была проведена ЭхоКГ: Умеренное увеличение левого предсердия (ЛП – 52 мм), небольшое снижение сократимости ЛЖ, фракция выброса (ФВ) – 54,55 %), увеличение правого предсердия (ПП) – 63x49 мм), небольшая недостаточность на аортальном, митральном и трикуспидальном клапанах, повышение давления в легочной артерии (СД в ЛА– 44 мм рт. ст.), выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выходного отдела ЛЖ (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) – 18 мм, толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) – 19 мм. Индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ 256,582 г\м²). Нарушение диастолической функции ЛЖ доплер-методом по рестриктивному типу (E\A=2,78). Минимальное количество жидкости в полости перикарда: за ЗСЛЖ–2мм, за ПП – 6 мм (рис. 1).

У пациентки наблюдался самый неблагоприятный тип диастолической дисфункции (рестриктивный), при котором нарушен процесс расслабления миокарда левого желудочка, что приводит к перегрузке объемом левого предсердия, а затем и правых отделов сердца с формированием легочной гипертензии и прогрессированием право-



А.



Б.

Рис. 1. Апикальная (А) и парастеральная (Б) длинная ось левого желудочка
Примечание: RV – правый желудочек, LV – левый желудочек, LA – левое предсердие.
Стрелкой указана выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки.
Также отмечается специфический блеск миокарда.

желудочковой недостаточности, что проявлялось у пациентки портальной гипертензией, асцитом.

Анамнез заболевания. С начала лета 2016 г. стала отмечать снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН), появление одышки при ранее привычных физических нагрузках, перебои в работе сердца. В сентябре 2016 г. была направлена терапевтом на дообследование к кардиологу по месту жительства. По данным суточного холтеровского мониторирования ЭКГ от 09.2016 г. ритм синусовый с частотой в среднем 67 уд./мин. Зарегистрированы единичные наджелудочковые экстрасистолы, частые одиночные желудочковые экстрасистолы (1200/сут). Эпизод желудочковой тахикардии длительностью до 3 с с частотой 125 уд./мин. Ишемических изменений сегмента ST не выявлено. По результатам лабораторных анализов: ОАК, ОАМ, БАК – патологии не выявлено. Была проведена ЭхоКГ: Небольшое увеличение левого предсердия (ЛП – 41 мм), сократительная функция миокарда ЛЖ в пределах нормы

(ФВ – 75%), небольшое увеличение правого предсердия, небольшая недостаточность на аортальном, митральном и трикуспидальном клапанах, давление в легочной артерии в пределах нормы (СД в ЛА – 22 мм рт. ст.), выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выходного отдела ЛЖ (толщина МЖП – 17 мм, толщина ЗСЛЖ – 17 мм. ИММ ЛЖ 219,928 г/м²). Диастолическая функция миокарда ЛЖ не оценивалась. По результатам проведенных обследований, учитывая отсутствие анамнеза артериальной гипертензии (АГ), был выставлен клинический диагноз: гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выходного отдела ЛЖ (ВОЛЖ). Частая желудочковая экстрасистолия (ЖЭС). Неустойчивые пароксизмы желудочковой тахикардии (ЖТ) по ХМЭКГ. Даны рекомендации: беталок 30 мг утром с контролем ХМЭКГ, ЭхоКГ через 3–6 мес. Дообследование у пульмонолога по месту жительства (по поводу симптомов одышки). Одышка сохранялась. Через 4 мес. появились отеки нижних конечностей, которые стали нарастать, увеличение жи-

вота в объеме, чувство тяжести в правом подреберье. Повторно обратилась в поликлинику по месту жительства. Проведено УЗИ ОБП: гепатомегалия. Диффузно-неоднородные изменения структуры синусов и умеренные изменения паренхимы почек. Асцит. Была госпитализирована в гастроэнтерологическое отделение для дообследования. Лабораторно: ОАК без патологии. ОАМ – повышение белка до 2 г/л, суточная протеинурия: белок – 320 мг/сут. БАК: повышение креатинина – 105,7 мкмоль/л СКФ (СКД-EPI – 51 мл/мин/1,73м²), незначительная гипопротеинемия (общий белок) – 58,2 г/л, гипоальбуминемия – 30,4 г/л, незначительное повышение печеночных трансаминаз (АСТ) – 42,2 е/л, (АЛТ) – 44,3 е/л. Проводилось дообследование с целью уточнения этиологии асцита: по данным МСКТ ОБП: гепатомегалия. Объемное образование S6 печени (mts?). Диффузные изменения структуры поджелудочной железы. Асцит. Альфа-фетопротеин 5 Ед/мл в пределах нормы. Пункция брюшной полости через задний свод влагалища – единичные лейкоциты, АК не обнаружены. Дуплекс вен брюшной полости: признаки портальной гипертензии. RRS: хронический комбинированный геморрой, компенсация. Биопсия: хронический неактивный колит. ФГДС: слизистая доступных осмотру участков желудка умеренно, неравномерно гиперемирована. Слизистая видимых отделов двенадцатиперстной кишки умеренно гиперемирована. Заключение: гастродуоденит. Консультация онколога: данные за онкопатологию сомнительны. Больше данных за гемангиому S6 печени. Дообследование в онкодиспансере после выписки. Проведена ЭхоКГ: Умеренное расширение левого (52 мм) и правого предсердия (60x59 мм). Выраженная концентрическая ГЛЖ. Небольшое снижение глобальной сократимости ЛЖ (ФВ по Тейхольцу 57%, по Симпсону 53%). Небольшая легочная гипертензия (СД в ЛА – 38 мм). Небольшое количество жидкости в по-

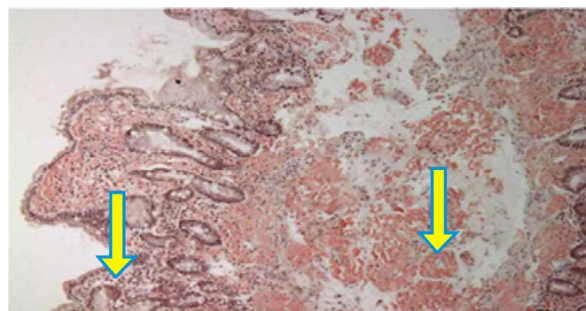


Рис. 2. Гистологическое исследование биопсийного материала ДПК на амилоидоз

лости перикарда. Нарушение диастолической функции ЛЖ по рестриктивному типу. Пациентка была переведена в кардиологическое отделение для дообследования. По результатам обследований, проведенных нами выше, с учетом наличия диастолической дисфункции по рестриктивному типу, утолщение и специфический блеск миокарда по данным ЭхоКГ, прогрессирующий нефротический синдром, у пациентки была заподозрена болезнь накопления. Была проведена ФГДС с прицельной биопсией и иммуногистохимическим исследованием. В результате обследования выявлено скопление гранул амилоида в собственной пластинке ДПК и периваскулярно (рис. 2).

При проведении иммунохимического исследования было выявлено повышение СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентки. На основании полученных клинико-лабораторных данных и результатов биопсии, больной был выставлен клинический диагноз: Основной: Первичный AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца, почек, желудочно-кишечного тракта. Осложнения: НК II Б ФК III, ХБП С3а А3.

Лечение AL-амилоидоза является трудоемким, включает полихимиотерапию на основе хин-гамина, колхицина, сочетание мелфалана (алкеран) и преднизолона, а также симптоматическую терапию диастолической сердечной недостаточности. Пациентку нашей клиники спасти не удалось в связи с поздней диагностикой заболевания.

Проблемами диагностики заболевания являются неспецифичность развивающихся симптомов, редкая встречаемость и отсутствие врачебной настороженности, неправильная интерпретация результатов обследования.

Заключение. Несмотря на большие научные достижения современной кардиологии, диагностика заболеваний, скрывающихся под маской диастолической сердечной недостаточности, остается сложной. Вместе с тем, от своевременной установки правильного диагноза зачастую зависит результат лечения.

При выявлении диастолической дисфункции у пациентов по данным ЭхоКГ не-

обходимо иметь врачебную настороженность в отношении диагностики болезней накопления и проводить дополнительные обследования.

Литература

1. Шилов Е.М. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 346 с. [Shilov E.M. Nephrology: study guide for postgraduate education. – M.: GEOTAR-Media. – 2007. – 346 p.]

Сведения об авторе

Отт Анна Владимировна, канд. мед. наук, врач-кардиолог Алтайского краевого кардиологического диспансера

E-mail: ott-88@mail.ru

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ АВТОРОВ

Акентьева Т.Н.	7	Мордовин В.Ф.	50
Арчаков Е.А.	21	Муслимова Э.Ф.	58
Баев А.Е.	50	Окунев И.М.	82
Базарбекова Б.А.,	35	Отт А.В.	86
Баталов Р.Е.	21, 46	Пекарский С.Е.	50
Баяндин М.С.	80	Пряхин А.С.	35
Белик Е.В.	39	Рагино Ю.И.	66
Богданов Л.А.	9	Рипп Т.М.	50
Богданов Ю.И.	46	Роговская Ю.В.	21
Бородкина Д.А.	39	Ситкова Е.С.	50
Брель Н.К.	9	Сондуев Э.Л.	62
Бурков Н.Н.	80	Сухарева А.Е.	50
Груздева О.В.	39	Усенков С. Ю.	21
Гусакова А.М.	21	Учасова Е.Г.	39
Деева Н.С.	15	Фальковская А.Ю.	50
Дылева Ю.А.	39	Худякова А.Д.	66
Зеленская Е.М.	43	Цепокина А.В.	15
Зюбанова И.В.	50	Шабает А.Р.	70
Казанцев А.Н.	80	Шабалдин А.В.	15
Канев А.Ф.	18	Шабалдина Е.В.	15
Каштанова Е.В.	66	Шелемехов А.Е.	21
Киргизова М.А.	46	Шипулин В.В.	76
Ковалькова Н.А.	66	Шишкова Д.К.	27, 31
Кутихин А.Г.	31	Шмулевич С.А.	15
Лидер Р.Ю.	80	Щербакова Л.В.	66
Личикаки В.А.	50	Эшматов О.Р.	46
Мальцева А.Н.	55		

НАУЧНОЕ ИЗДАНИЕ

**«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ
И КЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ».
XIX ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ СЕМИНАР МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ
(ТОМСК, 5 ИЮНЯ 2019 ГОДА).
МАТЕРИАЛЫ**

Дизайн, верстка – И.Ю. Иванова
Редактор – И.Ю. Иванова

НИИ кардиологии, Томский НИМЦ
г. Томск, 634012, ул. Киевская, 111 а
тел.: +7 (3822) 55-83-67
e-mail: cardio@cardio-tomsk.ru

Электронное издание
94 с.