



ISSN 2410- 5155 (Online), ISSN 2311- 4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 5 №1 / 2018

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто





ISSN 2410-5155 (Online), ISSN 2311-4495 (Print)

Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 5 №1 / 2018

Фундаментальная медицина
Сердечно-сосудистые заболевания
Эндокринология
Нейронауки
Педиатрия и детская хирургия
Неонатология
Лучевая диагностика
Акушерство и гинекология
Онкология
Гематология

Главный редактор
Академик РАН
Е.В. Шляхто

**Национальный медицинский
исследовательский центр им. В. А. Алмазова
Министерства здравоохранения Российской Федерации**



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Е. В. Шляхто

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

А. О. Конради

М. М. Галагудза

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Н. А. Смолина

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

С. В. Анисимов (Санкт-Петербург)
Е. И. Баранова (Санкт-Петербург)
Е. Р. Баранцевич (Санкт-Петербург)
Т. В. Вавилова (Санкт-Петербург)
А. В. Васильев (Москва)
М. Л. Гордеев (Санкт-Петербург)
Е. Н. Гринёва (Санкт-Петербург)
А. А. Жлоба (Санкт-Петербург)
А. Ю. Зарицкий (Санкт-Петербург)
Э. Э. Звартау (Санкт-Петербург)
Д. О. Иванов (Санкт-Петербург)

М. А. Карпенко (Санкт-Петербург)
Э. В. Комличенко (Санкт-Петербург)
А. А. Костарева (Санкт-Петербург)
Д. С. Лебедев (Санкт-Петербург)
Ю. Б. Лишманов (Томск)
О. М. Моисеева (Санкт-Петербург)
А. О. Недошивин (Санкт-Петербург)
И. Л. Никитина (Санкт-Петербург)
Е. В. Пармон (Санкт-Петербург)
Д. В. Рыжкова (Санкт-Петербург)

**ЧЛЕНЫ МЕЖДУНАРОДНОГО
РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА**

Ж. Бакс (Нидерланды)
Р. Феррари (Италия)
Р. Хельманн (Германия)
Г. Ханссон (Швеция)
Д. Керр (США)
Ж. Массард (Франция)
Б. Ольшанский (США)
М. Орлов (США)
Т. Сейерсен (Швеция)
Г. Сёберг (Швеция)
О. Содер (Швеция)
Т. Сили-Торок (Нидерланды)
Я. Вааге (Норвегия)
Э. К. Айламазян (Санкт-Петербург)
В. Н. Анисимов (Санкт-Петербург)
В. Г. Баиров (Санкт-Петербург)
В. С. Баранов (Санкт-Петербург)
О. А. Беркович (Санкт-Петербург)
Л. А. Бокерия (Москва)
В. Н. Васильев (Санкт-Петербург)
Т. Д. Власов (Санкт-Петербург)
А. Я. Гудкова (Санкт-Петербург)
Е. З. Голухова (Москва)
И. В. Гурьева (Москва)
А. С. Галявич (Казань)
С. Л. Дземешкевич (Москва)
Д. В. Дупляков (Самара)
И. Е. Зазерская (Санкт-Петербург)
Е. В. Заклязьминская (Москва)
А. М. Караськов (Новосибирск)
Р. С. Карпов (Томск)
В. М. Кутузов (Санкт-Петербург)
В. В. Ломиворотов (Новосибирск)
Ю. М. Лопатин (Волгоград)
В. А. Мазурок (Санкт-Петербург)
А. С. Максимов (Санкт-Петербург)
Л. Н. Маслов (Томск)
А. Л. Маслянский (Санкт-Петербург)
Г. А. Мельниченко (Москва)
В. М. Моисеенко (Санкт-Петербург)
И. А. Наркевич (Санкт-Петербург)
И. В. Поддубный (Москва)
Е. А. Покушалов (Новосибирск)
В. П. Пузырёв (Томск)
В. А. Ткачук (Москва)
С. В. Сидоркевич (Санкт-Петербург)
Г. Н. Салогуб (Санкт-Петербург)
В. В. Фадеев (Москва)
В. А. Цырлин (Санкт-Петербург)

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати.
Свидетельство о рег. ПИ № ФС77-56793 от 29.01.2014 г.
Журнал включен в Российский индекс научного цитирования

Периодичность — 6 выпусков в год

Тираж — 1100 экземпляров

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова

18+

Издательство «ФОНД АЛМАЗОВА»

Адрес: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

Телефон издательства: +7(812)702-37-16

Подача рукописей и переписка с авторами, размещение рекламы и подписка —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Подписка по каталогу агентства «Роспечать»: подписной индекс 57996

Архив номеров: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396

http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

Все права защищены. © 2018.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов

**V. A. Almazov National
Medical Research Centre
Ministry of Health of the Russian Federation**

**EDITOR-IN-CHIEF**

E. Shlyakheto

VICE -EDITORS

A. Konradi

M. Galagudza

TECHNICAL EDITOR

N. Smolina

EDITORIAL BOARD

S. Anisimov (Saint-Petersburg)
E. Baranova (Saint-Petersburg)
E. Barancevich (Saint-Petersburg)
T. Vavilova (Saint-Petersburg)
A. Vasiliev (Moscow)
M. Gordeev (Saint-Petersburg)
E. Grineva (Saint-Petersburg)
A. Zhloba (Saint-Petersburg)
A. Zaritskiy (Saint-Petersburg)
E. Zvartau (Saint-Petersburg)
D. Ivanov (Saint-Petersburg)

M. Karpenko (Saint-Petersburg)
E. Komlichenko (Saint-Petersburg)
A. Kostareva (Saint-Petersburg)
D. Lebedev (Saint-Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
O. Moiseeva (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (Saint-Petersburg)
I. Nikitina (Saint-Petersburg)
E. Parmon (Saint-Petersburg)
D. Ryzhkova (Saint-Petersburg)

MEMBERS**OF THE INTERNATIONAL
EDITORIAL BOARD**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
R. Hehlmann (Germany)
G. Hansson (Sweden)
K. David (USA)
G. Massard (France)
B. Olshansky (USA)
M. Orlov (USA)
T. Sejersen (Sweden)
G. Sjöberg (Sweden)
O. Söder (Sweden)
T. Szili-Torok (Netherlands)
J. Vaage (Norway)
E. Aylamazyan (Saint-Petersburg)
V. Anisimov (Saint-Petersburg)
V. Bairov (Saint-Petersburg)
V. Baranov (Saint-Petersburg)
O. Berkovich (Saint-Petersburg)
L. Bokeria (Moscow)
V. Vasiliev (Saint-Petersburg)
T. Vlasov (Saint-Petersburg)
A. Gudkova (Saint-Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
I. Gurieva (Moscow)
A. Galyavich (Kazan)
S. Dzemeshevich (Moscow)
D. Duplyakov (Samara)
I. Zazerskaya (Saint-Petersburg)
E. Zaklyazminskaya (Moscow)
A. Karaskov (Novosibirsk)
R. Karpov (Tomsk)
V. Kutuzov (Saint-Petersburg)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)
V. Mazurok (Saint-Petersburg)
A. Maksimov (Saint-Petersburg)
L. Maslov (Tomsk)
A. Maslyanskiy (Saint-Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
V. Moiseenko (Saint-Petersburg)
I. Narkevich (Saint-Petersburg)
I. Poddubniy (Moscow)
E. Pokushalov (Novosibirsk)
V. Puzyrev (Tomsk)
V. Tkachuk (Moscow)
S. Sidorkevich (Saint-Petersburg)
G. Sologub (Saint-Petersburg)
V. Fadeev (Moscow)
V. Tsyrlin (Saint-Petersburg)

Journal is registered in State Committee for Publishing of the Russian Federation.
Certificate of registration. ПИ № ФС77-56793 on 29.01.2014
The Journal is included in the Russian Citation Index

Periodicity — 6 issues per year
Edition 1100 copies

Distribution to specialists.

Make-up — L. P. Popova

18+

Publisher «ALMAZOV FOUNDATION »

Address: 197341, Saint-Petersburg, Akkuratova str. 2

Tel.: +7(812)702-37-16

Manuscript submission and correspondence with authors,
advertising and subscription —

e-mail: bulleten@almazovcentre.ru

Subscription on catalogue of Rospechat agency: index 57996

Archive: http://www.almazovcentre.ru/?page_id=20396
http://elibrary.ru/title_about.asp?id=50986

All rights reserved. © 2018.

Full or partial reproduction of materials printed in journal is allowed by the written permission of publisher.

Editors accept no responsibility for the content of advertising materials.

СОДЕРЖАНИЕ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

5 Чернявский М.А., Гусев А.А., Далматова А.Б., Мазуренко С.И., Чернов А.В., Чернова Д.В.
ОРГАНИЗАЦИЯ КОМАНДНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. ОПЫТ ФГБУ “НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА”

15 Лясникова Е.А., Улитин А.М., Тишкова В.М., Куулар А.А., Муравьев А.С., Козырева А.А., Вахрушев Ю.А., Иванов С.Г., Костарева А.А., Ситникова М.Ю.
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ И ПРОГНОЗОМ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

25 Алексеева Д.Ю., Великанов А.А., Солнцев В.Н.
МЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПСИХОГЕННЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

НЕВРОЛОГИЯ И НЕЙРОХИРУРГИЯ

36 Федоров Е.В., Морозов А.А., Латыпов А.К., Дон О.А., Ким А.В.
ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ВЕНТРИКУЛОАТРИАЛЬНОМ ЛИКВОРНОМ ШУНТИРОВАНИИ У ДЕТЕЙ С ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ

ОНКОЛОГИЯ

44 Зрелов А.А., Мацко М.В., Мацко Д.Е., Улитин А.Ю., Бакшеева А.О., Скляр С.С., Имянитов Е.Н., Тастанбеков М.М.
ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ (KI-67) И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) В ГЕМИСТОЦИТАРНЫХ АСТРОЦИТОМАХ

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

53 Агарков М.В., Воробьевский Д.А., Осадчий А.М., Павлова Н.Е., Власенко С.В., Козлов К.Л., Мамаева О.П., Хильчук А.А., Щербак С.Г., Сарана А.М., Лебедева С.В., Белокопытов И.Ю., Шендеров С.В., Курникова Е.А.
ТРАНСТОРАКАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ДОПЛЕРОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРТЕРИИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МГНОВЕННОГО БЕЗВОЛНОВОГО СООТНОШЕНИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ПАЦИЕНТКИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

5 Chernyavskiy M.A., Gusev A.A., Dalmatova A.B., Mazurenko S.I., Chernov A.V. Chernova D.V.
ORGANIZATION OF MULTIDISCIPLINAR APPROACH IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

15 Lyasnikova E. A., Ulitin A. M., Tishkova V. M., Kuular A. A., Muraviev A. S., Kozyreva A. A., Vahrushev Yu.A, Ivanov S.G., Kostareva A.A., Sitnikova M. Yu.
GENETIC DETERMINANTS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF POSTINFARCTION REMODELING AND CHRONIC HEART FAILURE

25 Alekseeva D.Yu., Velikanov A.A., Solntsev V.N.
THE ROLE OF THE MENTAL STRESS-TESTS IN THE EXAMINATION OF PATIENTS WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIA

NEUROLOGY AND NEUROSURGERY

36 Fedorov E.V., Morozov A.A., Latypov A.K., Don O.A., Kim A.V.
INTRAOPERATIVE ECHOCARDIOGRAPHY IN VENTRICULAR LIQUOR SHUNTING IN CHILDREN WITH HYDROCEPHALUS

ONCOLOGY

44 Zrelov A.A., Matsko M.V., Matsko D.E., Ulitin A.Yu., Baksheeva A.O., Skliar S.S., Imyanitov E.N., Tastanbekov M.M.
THE PROLIFERATIVE ACTIVITY (KI-67) AND THE LEVEL OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) GENE EXPRESSION IN GEMISTOCYTIC ASTROCYTOMAS

CLINICAL CASE

53 Agarkov M.V., Vorobevskii D.A., Osadchii A.M., Pavlova N.E., Vlasenko S.V., Kozlov K.L., Mamaeva O.P., Khilchuk A.A., Sherbak S.G., Sarana A.M., Lebedeva S.V., Belokopytov I.Y., Shenderov S.V., Kurnikova E.A.
TRANSTHORACIC COLOR (DOPPLER) ULTRASOUND OF LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY AS ALTERNATIVE TO IMMEDIATE INSTANT WAVE-FREE RATIO FOR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ELDERLY PATIENTS

ОРГАНИЗАЦИЯ КОМАНДНОГО ПОДХОДА В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ. ОПЫТ ФГБУ «НМИЦ ИМ. В.А. АЛМАЗОВА»

Чернявский М.А., Гусев А.А., Далматова А.Б., Мазуренко С.И., Чернов А.В., Чернова Д.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Чернявский Михаил Александрович
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: machern@mail.ru
Статья поступила в редакцию 03.12.2017
и принята к печати 19.03.2018

Резюме

Цель исследования: оценить эффективность комплексного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в условиях одного медицинского центра за одну госпитализацию.

Материалы и методы: с начала работы научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (с января 2017 по октябрь 2017), придерживаясь мультидисциплинарного подхода, пролечено 28 пациентов с ишемической и нейроишемической формами синдрома диабетической стопы. У 24 из них были трофические язвы на стопах. Средний ЛПИ составил 0.44 (от 0,2 до 0,9). Лечение проходило в три этапа. Первый этап проходил в отделении эндокринологии Центра и заключался в обследовании и подготовке пациентов к реваскуляризации. Выполнялось дообследование на предмет значимых сопутствующих заболеваний, коррекция гликемического профиля, компенсация других поздних осложнений СД и купирование системного воспаления. На втором этапе лечение пациентов проходило в отделении сосудистой и гибридной хирургии, где выполнялась непосредственно реконструкция артерий нижних конечностей. После операции пациенты продолжали лечение в отделении эндокринологии Центра, где осуществлялся контроль гликемии, коррекция терапии сахарного диабета, выполнялись санации язв и органосохраняющие пластические операции на стопе. Оценивалось изменение выраженности болевого синдрома, динамика заживления язв, перспективы сохранения конечности.

Результаты и обсуждение: для оценки уровня и распространения сосудистого поражения на догоспитальном этапе выполнялась МСКТ- или рентген-контрастная ангиография артерий нижних конечностей. В большинстве случаев наблюдалась дистальная форма атеросклероза с преимущественным поражением подколленно-берцового сегмента. Эндоваскулярное лечение выполнено 23 (82%) больным, 4 пациентам (14%) выполнены открытые вмешательства. В одном случае применён гибридный подход. Все эндоваскулярные и гибридные операции выполнялись в условиях гибридной операционной под местной анестезией. В раннем послеоперационном периоде у 79% пациентов достигнуто клиническое улучшение в виде купирования явлений критической ишемии конечности, болей покоя, положительной динамики заживления трофических язв. Семерым пациентам (25%) потребовалась расширенная некрэктомия в пределах стопы с пластикой местными тканями. В отдалённом периоде (от 3-х до 8-и мес.) наблюдения один летальный исход, вследствие инфаркта миокарда, ампутаций не было. У 85% пациентов полное или частичное заживление язвы.

Выводы: комплексное мультидисциплинарное лечение пациентов с синдромом диабетической стопы в условиях одного медицинского учреждения способствует индивидуальному подходу к каждому пациенту и улучшению качества оказанной медицинской помощи.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, баллонная ангиопластика, критическая ишемия.

Для цитирования: Чернявский М.А., Гусев А.А., Далматова А.Б., Мазуренко С.И., Чернов А.В., Чернова Д.В. Организация командного подхода в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. Опыт ФГБУ «НМИЦ им. В.А. АЛМАЗОВА». Трансляционная медицина. 2018; 5 (1): 5–14.

ORGANIZATION OF MULTIDISCIPLINAR APPROACH IN TREATMENT OF PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

Chernyavskiy M.A., Gusev A.A., Dalmatova A.B., Mazurenko S.I.,
Chernov A.V., Chernova D.V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Mikhail A. Chernyavskiy
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: machern@mail.ru

Received 03 December 2018; accepted 19
March 2018.

Abstract

Objective: to evaluate the effectiveness of complex treatment of patients with diabetic foot syndrome in the conditions of one health centre per one hospitalization.

Design and methods: from January to October 2017 at the research Department of vascular and interventional surgery Almazov National Medical Research Centre, adhering to a multidisciplinary approach, treated 28 patients with ischemic and neuroischemic diabetic foot syndrome. 24 of them had diabetic ulcers. The average ABI amounted to 0.44 (0.2 to 0.9). The treatment took place in three stages. The first phase consisted in the examination and preparation of patients for vascular revascularization in the Department of endocrinology of the Centre. Examination for significant comorbidities, correction of glycemic profile, compensation for other late complications of diabetes and relief of systemic inflammation were performed. In the second phase the patients were in the Department of vascular and hybrid surgery where the performed reconstruction of the lower limb arteries. After revascularization, patients continued treatment at the Department of endocrinology of the Centre, which was corrected of treatment of diabetes, was performed sanation of ulcers and plastic surgery of the foot. Estimated change in the severity of pain, the dynamics of the healing of ulcers, the prospect of saving the limb.

Results and discussion: to assess the level and distribution of vascular lesions in the prehospital phase was performed by CT-A or digital angiography of lower limb arteries. In most cases, was detected distal form of atherosclerosis with a primary lesion of the popliteal-tibial segment. Endovascular treatment was performed 23 (82%) patients, 4 (14%) underwent open intervention. In one case, was applied a hybrid approach. All endovascular and hybrid operations were performed in a hybrid operating room under local anesthesia. In the early postoperative period in 79 % of patients achieved clinical improvement in the relief of symptoms of critical limb ischemia, rest pain, positive dynamics of the healing of trophic ulcers. Seven patients (25%) underwent extended necrectomy within the foot with the plastic of local tissues. In the long term (from 3 to 8 months) of observations one death due to myocardial infarction, amputations were not. 85% of patients had complete or partial healing of the ulcer.

Conclusion: complex multidisciplinary treatment of patients with diabetic foot syndrome in the conditions of one medical centre promotes an individual approach to each patient and improves the quality of medical care.

Key words: diabetic foot syndrome, balloon angioplasty, critical limb ischemia.

For citation:

Chernyavskiy M.A., Gusev A.A., Dalmatova A.B., Mazurenko S.I., Chernov A.V., Chernova D.V.
Organization of multidisciplinary approach in treatment of patients with diabetic foot syndrome.
Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2018; 5 (1): 5–14. (In Russ.)

Список сокращений.

АД – артериальное давление, ГБ – гипертоническая болезнь, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс, МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография, ОБА – общая бедренная артерия, ПБА – поверхностная бедренная артерия, СД – сахарный диабет, СДС – синдром диабетической стопы. ХОЗАНК – хронические облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей.

Введение

Сахарный диабет (СД) является одним из наиболее распространённых хронических инвалидирующих заболеваний во всём мире. На 2011 год насчитывалось более 350 млн. больных (6,6% всего населения планеты) [1]. Причем, согласно прогнозам, к 2035 году это значение вырастет до 592 млн., а среди причин смертности СД выйдет на 7-е место [2]. Согласно данным российского регистра больных сахарным диабетом на конец 2016 года в РФ только зарегистрировано 4,35 млн. больных (более 3% населения) [3]. По мере роста общей продолжительности жизни и совершенствования методов лечения СД, ежегодно увеличивается число пациентов с, так называемыми, поздними осложнениями диабета. Среди них особое место занимает синдром диабетической стопы (СДС), который объединяет патологические изменения периферической нервной системы, артериального и микроциркуляторного русла, костно-суставного аппарата стопы, представляющие непосредственную угрозу для развития язвенно-некротических процессов и гангрены стопы. [3]. Согласно статистике, трофические язвы стоп в течение жизни беспокоят до 25% больных СД. Частота больших ампутаций при этом достигает 16,5 на 10000 больных [4]. По распространённости превалирует нейропатическая форма (в 70% случаев). Ишемическая и нейроишемическая формы встречаются значительно реже (10% и 20% соответственно) [5], однако именно на них приходится подавляющее число всех ампутаций.

Нельзя не отметить колоссальный экономический вред СДС. Так в Великобритании на одного пациента с инфицированными язвами стоп в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями артерий нижних конечностей (ХОЗАНК) тратится до 17000 евро [4]. В 2003 г. в РФ общие прямые затраты на лечение СД по расчётам составили 8518,2 млн. долларов США, при этом 92% ресурсов тратились на лечение не основного заболевания а его осложнений [6].

Ещё одной проблемой является наличие почти у каждого пациента СД значимой сопутствующей

патологии, увеличивающей риски лечения и ухудшающей прогноз. Так к возрасту 40 лет у 40-50% больных развивается по меньшей мере одно сердечно-сосудистое заболевание [3]. Более 50% на момент диагностики СД уже имеют ишемическую болезнь сердца (ИБС), а смертность при развитии острого коронарного синдрома у пациентов с СД выше в 2-3 раза. Гипертоническая болезнь (ГБ) встречается более чем у 90% пациентов, избыточная масса тела и ожирение у 60%,. Распространённость ХОЗАНК составляет 35%, церебрального атеросклероза 44%. Почти у всех пациентов ко времени диагностики СДС имеются и другие поздние осложнения диабета: ретинопатия – 37%, нефропатия – 37%, полинейропатия – 80%. [7].

Таким образом не вызывает сомнений необходимость согласованного командного подхода к лечению пациентов с СДС с привлечением широкого круга специалистов (эндокринологов, неврологов, подиатров, ортопедов, ангиохирургов, кардиологов и т.д.) на базе многопрофильного лечебного учреждения с широкими диагностическими и лечебными возможностями. Такая концепция приводит к созданию так называемых «Diabetic foot team». Это позволяет оптимизировать расходы системы здравоохранения и в наиболее короткие сроки осуществлять необходимые лечебные действия.

Цель исследования: оценить эффективность комплексного лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в условиях одного медицинского центра за одну госпитализацию.

Материалы и методы

С января по октябрь 2017 г. в соответствии с концепцией мультидисциплинарного подхода в НМИЦ им. В.А.Алмазова были пролечены 28 пациентов с установленным диагнозом СДС (ишемическая и нейроишемическая формы). Отбор пациентов на госпитализацию осуществлялся в ходе работы отборочной комиссии в составе эндокринологов и сосудистых хирургов. Критерии отбора включали наличие у пациента сахарного диабета первого или второго типов, критической ишемии нижней конечности (постоянные боли покоя и/или незаживающие трофические язвы) и нарушения проходимости магистральных сосудов нижних конечностей. Последнее оценивалось по данным визуализирующих методик: МСКТ-ангиографии (n=21) и рентген-контрастной ангиографии (n=7). Характеристика пациентов представлена в таблице 1.

На первом этапе лечения пациенты госпитализировались в отделение эндокринологии, где проходили комплексное обследование на предмет значимой сопутствующей патологии (в первую очередь оценка

Таблица 1 – характеристика пациентов (ИМ – инфаркт миокарда, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХСН – хроническая сердечная недостаточность)

	Количество пациентов (n)	%
Женский пол	17	61
Средний возраст	72 года (от 54 до 80 лет)	
Сопутствующая патология:		
Гипертоническая болезнь	28	100
Ожирение	12	43
ИБС (ИМ/реваскуляризация миокарда в анамнезе, стенокардия)	15	54
ХСН	10	36
ОНМК в анамнезе	11	39
Длительность анамнеза СД	от 1 до 37 лет	
Поздние осложнения СД		
Ретинопатия	20	71
Нефропатия	17	61
Полинейропатия	16	57
Остеоартропатия	2	7
Трофические язвы стопы	25	89
Ишемические боли покоя	18	64

других сосудистых бассейнов – брахиоцефальных и коронарных артерий), диагностики и коррекции иных поздних осложнений диабета. На этом этапе все пациенты осматривались узкими специалистами: неврологом, кардиологом, офтальмологом. При наличии трофических язв пациент был консультирован ортопедом с оценкой необходимости и возможности выполнения костно-пластической операции на стопе. У 3 пациентов в связи с развитием системной воспалительной реакции и усилением местного некротического процесса была выполнена первичная некрэктомия. В соответствии с международными рекомендациями [2,3,8] назначалась антибактериальная терапия по результатам микробиологического исследования язв. У большей части больных при госпитализации отмечен неадекватный контроль гликемии. Так гликированный гемоглобин составил в среднем 8,3% (от 5% до 14%). Большинству пациентов потребовалась инсулинотерапия (75%). В ходе обследования у одного больного выявлен симптомный гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии, двоим пациентам по показаниям выполнена коронарография, верифицировано значимое поражение коронарного русла. С учётом предстоящей реваскуляризации нижних конечностей

для снижения риска периоперационных инфаркта миокарда и ишемического инсульта были приняты решения о первоочередной коррекции выявленных стенозов. Во всех случаях выполнена эндоваскулярная ангиопластика со стентированием. Пациенты также осматривались офтальмологом с целью диагностики диабетической ретинопатии, назначалось лечение, в том числе определялись показания к лазерной фотокоагуляции.

После дообследования, коррекции гликемического профиля, компенсации других поздних осложнений СД и купирования системного воспаления пациенты переводились в отделение сосудистой и гибридной хирургии для реваскуляризации нижних конечностей. Характеристика поражения артериальных сегментов представлена в таблице 2.

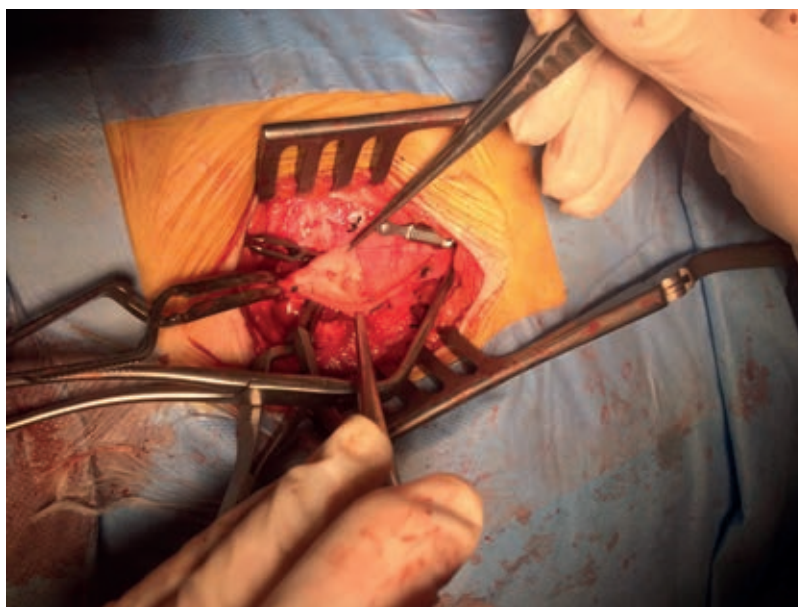
Хирургическое лечение проводилось в условиях гибридной операционной. 23 пациентам (82%) выполнена эндоваскулярная операция – реканализация с баллонной ангиопластикой поражённого артериального сегмента конечности. 4 пациентам (14%) выполнено открытое хирургическое лечение, и одному пациенту с окклюзиями общей (ОБА) и поверхностной (ПБА) бедренных артерий и высоким хирурги-

Таблица 2 – характеристика поражений артерий нижних конечностей

	Количество пациентов (n)	%
Стенозы подвздошных артерий	4	14
Стеноз/окклюзия ОБА	4	14
Стеноз/окклюзия ПБА	18	64
Стеноз/окклюзия ГБА	2	7
Стеноз/окклюзия ПКА	13	46
Стеноз/окклюзия артерий голени	28	100
- ПББА	17	61
- ЗББА	22	79
- МБА	18	64
Поражены все три артерии голени	14	50
Многоуровневое поражение	18	65

ГБА – глубокая бедренная артерия, ЗББА – задняя большеберцовая артерия, МБА – малоберцовая артерия, ОБА – общая бедренная артерия, ПБА – поверхностная бедренная артерия, ПББА – передняя большеберцовая артерия, ПКА – подколенная артерия

Рисунок 1. Выполнена эндартерэктомия из общей бедренной артерии. Дистальный край интимы подшит обвивным швом



ческим риском выполнено гибридное хирургическое лечение: эндартерэктомия из ОБА, (рис.1) баллонная ангиопластика со стентированием ПБА.

Все эндоваскулярные операции проходили под местной инфильтрационной анестезией. У 21

пациента (87,5%) был использован бедренный доступ, в двух случаях сочетавшийся с ретроградным подколенным. В 3 случаях при окклюзии тибиальных артерий использован дистальный доступ через артерии стопы (рис.2). Почти в половине случаев

Рисунок 2. Пациентка с окклюзией подколенной артерии и всех артерий голени (а). Выполнена ретроградная реканализация передней большеберцовой артерии дистальным доступом (б).



Рисунок 3. Пациентка с некрозом ногтевой фаланги первого пальца правой стопы. После реваскуляризации выполнена ампутация фаланги с наложением провизорных швов (а). Состояние через 2 месяца после операции (б)



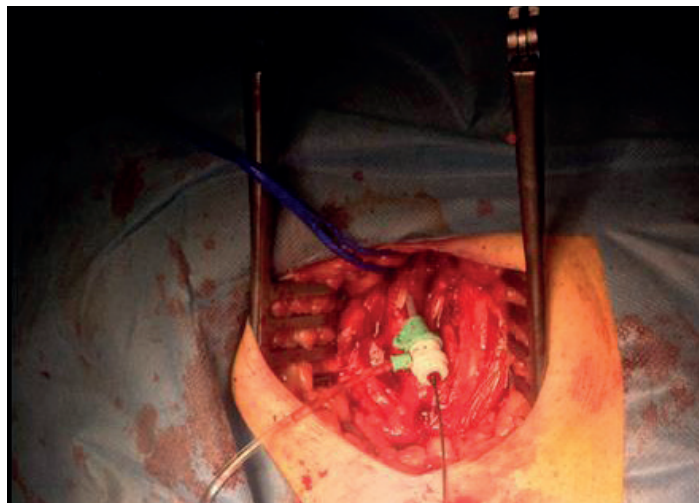
(n=13) ангиопластика завершена имплантацией стента: в подвздошные артерии (n=3), в ПБА (n=8), артерии голени (n=2).

Открытые операции в одном случае выполнялись под эндотрахеальным наркозом, в двух случаях под спинальной анестезией и в одном – под местной инфильтрационной анестезией.

В послеоперационном периоде пребывание в реанимационном отделении составило не более суток (соматически тяжёлый пациент после открытой операции). Дальнейший ранний послеопера-

ционный период пациенты проводили в отделении сосудистой и гибридной хирургии, где проводилось местное лечение послеоперационных ран и трофических язв. Всем пациентам проводилась ультразвуковая оценка кровотока на стопе до и после реваскуляризации. Оценивались лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), систолическое артериальное давление (АД), пиковая скорость кровотока в артериях стопы. При необходимости более длительного стационарного лечения, коррекции гликемии, продлённой антибактериальной терапии а также

Рисунок 4 . Интрадьюсер установлен пункционно в ксеноперикардальную заплату общей бедренной артерии после эндартерэктомии.



для выполнения расширенной некрэктомии или костно-пластической ампутации в пределах стопы пациенты переводились в отделение эндокринологии, в составе которого имеется оборудованный кабинет диабетической стопы и штатный подиатр. Проводились санационные перевязки, разгрузка стопы. 4 пациентам выполнена ампутация/резекция фаланг с выраженными трофическими изменениями (рис.3). 3 пациентам осуществлено иссечение трофической язвы с пластикой местными тканями. При необходимости проводилась дополнительная коррекция гипогликемической, антигипертензивной терапии. Послеоперационный койко-день составил в среднем 15,3 (от 1 до 35).

Результаты.

В результате стационарного лечения улучшение в виде купирования болей покоя и/или отчётливой тенденции к заживлению трофических язв достигнуто у 22 пациентов (79%). У остальных 6 за время стационарного этапа лечения не отмечено субъективной и объективной динамики, при этом ухудшения (прогрессирование трофических расстройств, усиление болевого синдрома, ампутация конечности) не было ни у одного пациента. Отмечено улучшение ультразвуковых показателей кровотока: прирост ЛПИ в среднем с 0,44 до 0,85, пиковой скорости кровотока в артериях стопы с 35 см/с до 65 см/с. У трёх пациентов, подвергнутых эндоваскулярному лечению, в послеоперационном периоде диагностирован тромбоз зоны реконструкции. Двум из них успешно выполнена повторная ангиопластика. В третьем случае с учётом ранее перенесённых многократных реваскуляризирующих операций и отсутствия путей оттока было принято решение воздержаться от повторных ин-

тервенций. Компенсация кровотока достигнута на консервативной терапии. Иных существенных послеоперационных осложнений а также госпитальной летальности зафиксировано не было.

Посредством контрольных визитов пациентов и телефонного опроса были зафиксированы результаты лечения в отдалённом периоде (от 3 до 8 мес.) после реваскуляризации. На данный момент имеется информация о 15 пациентах. Отмечен один летальный исход (6,7%) на фоне повторного инфаркта миокарда у пациентки с ранее перенесённой коронаропластикой через 2 мес. после реваскуляризации нижней конечности. Сохранность конечности отмечена у 100% пациентов. Трофические язвы полностью зажили у 6 пациентов (46%), существенно уменьшились в размерах у 5 (39%). Боли покоя купированы у 12 больных (86%).

Обсуждение.

Многочисленные наблюдения и исследования подтвердили необходимость реваскуляризации конечности при СДС с ишемическим компонентом и малую эффективность исключительно консервативного ведения [1,4,9,10,11,12,13,14,15,16]. Именно поэтому в данной работе центральное место занимают использованные методики реконструкции артерий. Однако трудности хирургического лечения пациентов с ишемической и нейроишемической формами СДС во многом заключается в тяжёлом коморбидном фоне, атеросклеротическом поражении многих артериальных бассейнов (табл.1). В этом смысле трудно переоценить подготовительный к реваскуляризации этап стационарного лечения и обследования пациента, поскольку к моменту операции все больные были максимально компенсированы по гликемическому профи-

Рисунок 5. Пациенту после реваскуляризации выполнена расширенная некрэктомия с ампутацией 3-го пальца и плюсневой кости (а). Вид стопы через 4 месяца после операции (б).



лю, сопутствующей патологии и инфекционному процессу на стопе. Именно с этим мы связываем отсутствие значимых послеоперационных осложнений и летальности. Другим фактором является предпочтительное применение малоинвазивных эндоваскулярных технологий в реваскуляризации стопы. Особенности атеросклеротического процесса при сахарном диабете известны: преимущественно дистальная форма поражения, выраженный кальциноз атеросклеротической бляшки, диффузное стенозирование артерий на всём протяжении и медиасклероз Менкенберга [17]. Подобные изменения мы встретили и в нашей группе пациентов: почти во всех случаях поражение было локализовано в бедренно-подколенном сегменте с вовлечением артерий голени (табл.2). Это создаёт большие трудности для открытой хирургии. Исследования демонстрируют лучшие результаты ангиопластики перед шунтированием особенно при локализации процесса ниже щели коленного сустава [18,19,20,21,22,23]. Открытая хирургия использовалась нами у пациентов с относительно невысоким хирургическим риском и сохранными путями оттока (артерии голени). Основным доступом при эндоваскулярных операциях был бедренный антеградный, как наиболее удобный и безопасный. В случае значимого стеноза/окклюзии ОБА использовался гибридный подход: открытая эндартерэктомия из ОБА с установкой интрадьюсера под контролем зрения (рис.4). В большинстве случаев реканализации пролонгированных окклюзий использовалась методика субинтимальной

ангиопластики. В случае невозможности выхода в истинный просвет выполнялся дистальный доступ через артерии голени с применением методики «рандеву». При выполнении ангиопластики подколенно-тибиального сегмента мы стремились получить магистральный кровоток минимально по одной артерии голени, следуя ангиосомному принципу. Однако обращает на себя внимание, что заживление язвы и купирование критической ишемии происходило и при непрямой реваскуляризации, что говорит об отсутствии необходимости восстанавливать просвет всех артерий голени «любой ценой». Стенты в бедренно-тибиальном сегменте применялись по показаниям: наличие диссекции, лимитирующей поток, и/или резидуального стеноза более 50%. В качестве сравнительной оценки кровотока в до- и послеоперационном периоде использовалось ультразвуковое дуплексное сканирование – безопасный быстрый и дешёвый метод. Стоит отметить, что наиболее широко применяемые показатели ЛПИ и систолического давления в артериях стопы при выраженном изменении артерий голени зачастую были ложно завышены и не отражали истинное состояние кровотока. Более чувствительным параметром оказалось измерение пиковой скорости кровотока в артериях стопы. Во всех случаях болей покоя этот параметр был менее 25 см/с и его увеличение в послеоперационном периоде коррелировало с уменьшением выраженности болевого синдрома.

Выполнение реваскуляризации позволило применять более активные методы некрэктомий, в том

числе ортопедические операции на стопе (рис.5). Наиболее эффективными были радикальные вмешательства по иссечению некротизированных тканей с пластическим закрытием раны, выполненные через 10-14 сут. после реваскуляризации. За это время формировалась демаркационная линия между жизнеспособными и заведомо нежизнеспособными тканями, что позволило выполнять их экономное иссечение с последующим первичным заживлением.

Заключение.

Комплексное мультидисциплинарное этапное лечение пациентов с синдромом диабетической стопы в условиях одного медицинского учреждения способствует индивидуальному подходу к каждому пациенту и улучшению качества оказанной медицинской помощи.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Lepantaló M, Apelqvist J, Setacci C, et al. Chapter V: Diabetic Foot. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2011; 42(S2): 560–574.
2. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg*. 2016; 63: 39-219.
3. Standards of specialized diabetes care. 8th edition. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. M.: UP PRINT, 2017. p.112. In Russian. [Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. М.: УП ПРИНТ, 2017. с. 112].
4. Markakis K, Bowling F, Boulton A. The diabetic foot in 2015: an overview. *Diabetes Metab Res Rev* 2016; 32(Suppl. 1): 169–178.
5. Anciferov MB, Tokhmakova AY, Galstyan GR, et al. Diabetic foot syndrome: Atlas for endocrinologists. M.: ООО «Papasha Grizli», 2002. p. 80. In Russian. [Анциферов М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р. и др. Синдром диабетической стопы: атлас для врачей-эндокринологов. М.: ООО «Папаша Гризли», 2002. с. 80].
6. Suncov YuI, Dedov II. State register of patients with diabetes mellitus basic information system to calculate the economic costs of the state on diabetes and its prognosis. *Diabetes mellitus*. 2005; 8(2): 2-5. In Russian. [Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. Сахарный диабет. 2005; 8(2): 2-5].
7. Elsukova OS, Nikitina EA, Zhuravleva OL. Research of comorbid diseases among patients with diabetes mellitus type 2. *Sovremennaya meditsina: aktualnye voprosy*=Modern medicine: Actual questions. 2014; 31: 27-36. In Russian. [Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлёва О.Л. Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Современная медицина: актуальные вопросы. 2014; 31: 27-36].
8. Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Apelqvist J, et al. IWGDF guidance on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers in diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016; 32 (Suppl 1): 37-44.
9. Zemlyanov AB, Zhukov AO, Koltunov VA, et al. Instant and long-term results of treatment the patients with neuro-ischemic diabetic foot syndrome. *ANGIOLOGIA.ru*. 2010; 2. In Russian. [Земляной А.Б., Жуков А.О., Колтунов В.А. и др. Ближайшие и отдаленные результаты лечения больных с нейроишемической формой синдрома диабетической стопы. Электронный журнал ANGIOLOGIA.ru. 2010; 2].
10. Krepkogorskiy NV, Sharafutdinov MR, Ignatyev IM, et al. Instant and long-term results of surgical treatment in patients with peripheral vascular disease as a complication of diabetes mellitus. *Kazan medical journal*. 2013; 94 (1): 18-22. In Russian. [Крепкогорский Н.В., Шарафутдинов М.Р., Игнатьев И.М., и др. Непосредственные и отдалённые результаты хирургических вмешательств при хронической артериальной недостаточности нижних конечностей у больных сахарным диабетом. Казанский медицинский журнал. 2013; 94 (1): 18-22].
11. Shumkov OA, Liubarskiy MS, Altukhov IA, et al. The role of vascular surgery in the multidisciplinary approach to the diabetic foot syndrome. *Khirurgiia=Surgery*. 2013; 11: 9-15. In Russian. [Шумков О.А., Любарский М.С., Алтухов И.А., и др. Реализация мультидисциплинарного подхода к лечению синдрома диабетической стопы: роль ангиохирурга. Хирургия. 2013; 11: 9-15].
12. Zatevakhin II, Zolkin VN, Shipovskiy VN, et al. Results of treatment critical limb ischemia by patients with diabetic foot syndrome. *ANGIOLOGIA.ru*. 2010; 2. In Russian. [Затевахин И.И., Золкин В.Н., Шиповский В.Н. и др. Результаты лечения критической ишемии у пациентов с синдромом диабетической стопы. ANGIOLOGIA.ru. 2010; 2].
13. Ignatovich IN, Kondratenko GG, Sergeev GA, et al. Treatment of chronic critical ischemia by neuroischemic form of the diabetic foot syndrome. *Khirurgiia=Surgery*. 2011; 6: 51-55. In Russian. [Игнатович И.Н., Кондратенко Г.Г., Сергеев Г.А., и др. Результаты лечения пациентов с хронической критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы. Хирургия. 2011; 6: 51-55].
14. Kalitko IM, Strugaylo EV, Kovalenko VI, et al. Surgical “below-the-knee” revascularization by patients with ischemic diabetic foot syndrome. *ANGIOLOGIA.ru*. 2010; 2. In Russian. [Калитко И.М., Стругайло Е.В., Коваленко В.И. и др. Хирургическая реваскуляризация голени и стопы у больных с ишемической формой синдрома диабетической стопы. ANGIOLOGIA.ru. 2010; 2].
15. Eroshkin SN, Kutko AP, Bulavkin VP. Efficacy of lower limbs revascularization methods in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. *Novosti Khirurgii=Chirurgical achievements*. 2013; 21(3): 61-68. In Russian. [Ерошкин С.Н., Кутько А.П., Булавкин В.П. Эффективность методов реваскуляризации нижних конечностей у пациентов с гнойно-некротическими форма-

ми синдрома диабетической стопы. Новости хирургии. 2013; 21(3): 61-68].

16. Faglia E, Clerici G, Losa S, et al. Limb revascularization feasibility in diabetic patients with critical limb ischemia: results from a cohort of 344 consecutive unselected diabetic patients evaluated in 2009. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 95(3):364-371.

17. Saveljev VS, Koshkin VM, Nosenko EM, et al. Peripheral macrohemodynamics in patients with lower limb arteriosclerosis obliterans and type II diabetes mellitus. *Angiology and Vascular Surgery.* 2009; 9(1): 9-21. In Russian. [Савельев В.С., Кошкин В.М., Носенко Е.М., и др. Периферическая макрогемодинамика при облитерирующем атеросклерозе артерий нижних конечностей и сахарном диабете 2 типа. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2009; 9(1): 9-21].

18. Fossaceca R, Guzzardi G, Cerini P, et al. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(3):637-644.

19. Ferraresi R, Centola M, Ferlini M, et al. Long-term outcomes after angioplasty of isolated, below-the-knee arteries in diabetic patients with critical limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2009;37(3):336-342.

20. Romiti M, Albers M, Brochado-Neto FC, et al. Meta-analysis of infrapopliteal angioplasty for chronic critical limb ischemia. *J Vasc Surg.* 2008; 47(5): 975-981.

21. Katelnitskiy II, Sasina EV, Polyak MI. Balloon angioplasty of the below-the-knee arteries in group of patients with critical limb ischemia. *Modern Problems of science and education.* 2014; 5. In Russian. [Кательницкий И.И., Сасина Е.В., Поляк М.И. Баллонная ангиопластика артерий голени в лечении критической ишемии нижних конечностей. *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 5].

22. Kaputin MYu, Ovcharenko DV, Soroka VV, et al. Balloon angioplasty in Diabetic Patients with Critical Limb Ischemia. *Diagnostic and Interventional radiology.* 2008; 2(2): 51-60. In Russian. [Капутин М.Ю., Овчаренко Д.В., Сорока В.В., и др. Баллонная ангиопластика при критической ишемии у пациентов сахарным диабетом. *Диагностическая и интервенционная радиология.* 2008; 2(2): 51-60].

23. Drozdov SA, Bylov KV, Kavteladze ZA. Instant and long-term results of angioplasty and stenting of the crural arteries in patients with critical limb ischemia (clinical experience). *Heart and vascular disease.* 2011; 1. In Russian. [Дроздов С.А., Былов К.В., Кавтеладзе З.А. Ближайшие и отдалённые результаты ангиопластики и стентирования артерий голени у пациентов с критической ишемией нижних конечностей (клинический опыт). *Болезни сердца и сосудов.* 2011;1]

Информация об авторах:

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н. руководитель научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»;

Гусев Александр Александрович, врач сердечно-сосудистый хирург отделения сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»;

Далматова Анна Борисовна, к.м.н. заведующая отделением эндокринологии №1 ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»;

Мазуренко Сергей Иванович, к.м.н., врач травматолог-ортопед ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»;

Чернов Артемий Владимирович, заведующий отделением сосудистой и гибридной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»;

Чернова Дарья Викторовна, научный сотрудник научно-исследовательского отдела сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А.Алмазова»;

Author information:

Mikhail A. Chernyavskiy, MD, PhD, head of research-department of vascular and intervention surgery;

Alexandr A. Gusev, MD, vascular surgeon of department of vascular and hybrid surgery;

Anna B. Dalmatova, MD, PhD, head of department of endocrinology;

Sergej I. Mazurenko, MD, PhD, orthopedist of department of traumatology and orthopedy;

Artemiy V. Chernov, MD, head of department of vascular and hybrid surgery;

Darya V. Chernova, MD, research assistant of research-department of vascular and intervention surgery.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДЕТЕРМИНАНТЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РАЗВИТИЕМ И ПРОГНОЗОМ ПОСТИНФАРКТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Лясникова Е.А.¹, Улитин А.М.², Тишкова В.М.¹, Куулар А.А.¹,
Муравьев А.С.², Козырева А.А.¹, Вахрушев Ю.А.¹, Иванов С.Г.¹,
Костарева А.А.¹, Ситникова М.Ю.¹

Контактная информация:
Лясникова Елена Анатольевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Пархоменко, д. 15 лит. Б, Санкт-Петербург, Россия, 194156.
E-mail: elka77@mail.ru

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Статья поступила в редакцию 15.02. 2018
и принята к печати 15.04.2018.

Резюме

Актуальность. Изучение генетических фенотипов ХСН и поиск маркеров, ассоциированных с исходами заболевания может способствовать более полному пониманию патофизиологии ХСН и наметить мишени для терапевтических воздействий.

Цель исследования. Изучить взаимосвязь клинико-инструментальных и генетических факторов, включающих полиморфные варианты генов HSPB7 (rs1739843), FRMD4B (rs6787362), rs10519210 локуса 15q22 и MADD (rs10838692, rs2290149) с выживаемостью пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и ХСН.

Материалы и методы. В исследование включено 506 мужчин в возрасте 55,4±13,5 лет с перенесенным более 3 месяцев назад ИМ. Основную группу составили 260 пациентов с СН-нФВ (ХСН I–IV ФК, с ФВЛЖ (Simpson) <40%), референтную – 246 пациентов без клиники ХСН с ФВЛЖ (Simpson) >55%. Контрольную группу составили 257 здоровых донора, сопоставимых по полу и возрасту. Проспективное наблюдение осуществляли посредством телефонного контакта.

Результаты. Аллель Т и ТТ генотип полиморфного варианта rs2290149 гена MADD были ассоциированы с развитием ИБС и ПИКС ($p_{1,2} < 0,005$). Наибольшая встречаемость аллеля Т обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD наблюдалась у пациентов с СН-нФВ ($p_{1,2} < 0,0001$). СС генотип полиморфизмов (rs2290149, rs10838692) гена MADD ассоциирован с протективным эффектом в отношении ИБС с ПИКС и, возможно, АГ, встречающейся у ≥68% больных и выступающей как конкурирующая по отношению ИБС патология. Генотип СС полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 был ассоциирован с более низкой 3-х годичной смертностью у пациентов с ИБС независимо от ФВЛЖ и клинических проявлений ХСН ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные данные подтверждают необходимость дальнейшего генетического анализа более широкой популяции пациентов ХСН ишемической этиологии.

Ключевые слова: постинфарктный кардиосклероз, хроническая сердечная недостаточность, полиморфные варианты, прогноз.

Для цитирования: Лясникова Е.А., Улитин А.М., Тишкова В.М. Генетические детерминанты, ассоциированные с развитием и прогнозом постинфарктного ремоделирования и хронической сердечной недостаточности. Трансляционная медицина. 2018; 5 (1): 15–24.

GENETIC DETERMINANTS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT AND PROGNOSIS OF POSTINFARCTION REMODELING AND CHRONIC HEART FAILURE

Lyasnikova E. A.¹, Ulitin A. M., Tishkova V. M.¹, Kuular A. A.¹, Muraviev A. S., Kozyreva A. A.¹, Vahrushev Yu. A.¹, Ivanov S. G.¹, Kostareva A. A.¹, Sitnikova M. Yu.

Corresponding author:

Elena A. Lyasnikova
Almazov National Medical Research Centre
Parkhomenko str. 15-B, Saint Petersburg,
Russia, 194156
E-mail: elka77@mail.ru

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Received 15 February 2018; accepted 15 April 2018.

Abstract

Background. The study of the genetic phenotypes of CHF and the search for markers associated with the outcome of the disease may contribute to a better understanding of the pathophysiology of CHF and to target the therapeutic effects.

Objective. To research the relationship between clinical, instrumental and genetic factors, including polymorphic variants of the genes HSPB7 (rs1739843), FRMD4B (rs6787362), rs10519210 of the locus 15q22 and MADD (rs10838692, rs2290149) with the survival of patients with postinfarction cardiosclerosis and CHF.

Design and methods. The study included 506 men aged 55.4 ± 13.5 years with MI transferred more than 3 months ago. The main group consisted of 260 patients with HF-rEF (CHF I-IV FC, with LVEF (Simpson) $<40\%$), reference group – 246 patients without CHF clinic with LVEF (Simpson) $>55\%$. The control group consisted of 257 healthy donors, comparable in sex and age. Prospective observation was performed by telephone contact.

Results. Allele T and TT genotype polymorphic variant rs2290149 of the MADD gene were associated with the development of IHD and postinfarction cardiosclerosis ($p_{1,2} < 0.005$). The highest occurrence of the T allele of both polymorphic variants rs2290149 and rs10838692 of the MADD gene was observed in patients with HF-rEF ($p_{1,2} < 0.0001$). CC genotype of polymorphisms (rs2290149, rs10838692) of the MADD gene is associated with a protective effect against IHD with postinfarction cardiosclerosis and, possibly, arterial hypertension, occurring in $\geq 68\%$ of patients and acting as a competing pathological towards coronary artery disease. The CC genotype of the polymorphic variant rs1739843 of the HSPB7 gene was associated with a lower 3-year mortality in patients with IHD, regardless of LVEF and clinical manifestations of CHF ($p < 0.05$).

Conclusion. The findings confirm the need for further genetic analysis of a broader population of CHF patients with ischemic etiology.

Key words: postinfarction cardiosclerosis, chronic heart failure, polymorphic variants, prognosis.

For citation:

Lyasnikova EA, Ulitin AM, Tishkova VM. Genetic determinants associated with the development and prognosis of post-infarction remodeling and chronic heart failure. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2018; 5 (1):15–24. (In Russ.)

Список сокращений:

АГ – артериальная гипертензия, ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, СН-нФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СН-сФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СН-пФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФП – фибрилляция предсердий, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, GWAS – Genome-Wide Association Studies, SNP – одонуклеотидные генетические полиморфизмы.

В основе патогенеза синдрома сердечной недостаточности (СН) помимо перегрузки сердца или его повреждения, лежит целый комплекс сложного взаимодействия между генетическими, нейрогуморальными, метаболическими, воспалительными и другими биохимическими факторами, действующими не только на миокард, но и на органы мишени. На сегодняшний день большое внимание уделяется изучению молекулярных детерминант, ассоциированных с развитием сердечной недостаточности и дисфункции миокарда, так называемой молекулярной эпидемиологии хронической сердечной недостаточности (ХСН), важное место в которой отводится генетическим предикторам. Акцент научных работ в этой области делается на проведение полногеномных исследований (GWAS – Genome-Wide Association Studies), когда анализу подвергаются сотни тысяч одонуклеотидных полиморфизмов (SNP – Singlenucleotide polymorphism) для выявления генетических вариантов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в том числе и ХСН. В протоколах GWAS были идентифицированы одонуклеотидные генетические полиморфизмы (SNP), ассоциированные со многими заболеваниями, лежащими в основе развития ХСН: 73 локуса для ишемической болезни сердца (ИБС), 113 локусов для сахарного диабета (СД), 25 локусов для фибрилляции предсердий (ФП) и более 300 локусов, связанных с регуляцией артериального давления [1-5]. В наиболее крупном исследовании такого плана – CHARGE (Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology), включавшем 21 000 европейцев и 3 000 афро-американцев, удалось установить ассоциации полиморфных вариантов генов HSPB7 (rs1739843) и FRMD4B (rs6787362), а также rs10519210 локуса 15q22 с развитием ХСН как ишемической, так и неишемической этиологии. Причем генетический вариант rs1739843 гена HSPB7, расположенный во втором интроне, в настоящее время наиболее достоверно ас-

социирован с развитием сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса (СН-нФВ) [6-9].

Ген HSPB7 кодирует белок теплового шока (heats hock protein family B (small) member 7), высокая концентрация которого определяется в тканях миокарда и скелетных мышцах. Данная группа белков обладает шаперонной активностью, поддерживая структурную целостность саркомера и его резистентность к механическому стрессорному воздействию [10]. Физиологические мишени и молекулярные механизмы действия HSPB7 в настоящее время активно изучаются.

Ген FRMD4B (FERM domain-containing protein 4B: домен-содержащий белок 4B) расположен в третьей хромосоме и кодирует белок, структурно участвующий в организации цитоплазматической мембраны, и взаимодействует с CYTH3 – эффектором фосфатидил-инозит-3-киназы, являющейся посредником многих сигнальных путей, в т.ч. процессов апоптоза, роста и пролиферации клеток. Полиморфизм rs6787362 (FRMD4B), чаще ассоциируемый с ХСН ишемической этиологии, расположен в интронной области данного гена [7,11].

Локус 15q22 включает ген USP3 (ubiquitin-specific protease 3), кодирующий убиквитин-специфическую протеазу. Убиквитин-протеасомная система осуществляет контроль за гомеостазом внутриклеточных белков, выявляя потенциальные белки-мишени и запуская процесс их деградации [6].

Проведенное нами ранее исследование на выборке мужчин российской популяции, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ) и имеющих ХСН, показало, что rs1739843 гена HSPB7 и rs6787362 гена FRMD4B ассоциированы с большей частотой развития ХСН, что соответствует данным, полученным в Европейских исследованиях. Данная ассоциация не была подтверждена для rs10519210 гена USP3 [11]. С целью дальнейшего изучения молекулярных детерминант развития ХСН спектр исследуемых нами генов был расширен с включением локусов, ассоциированных с развитием диастолической дисфункции миокарда и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [12]. Известно, что маркеры гипертрофии миокарда и различные формы диастолической дисфункции могут встречаться у пациентов ИБС, в т.ч. и с СН промежуточной и низкой фракцией выброса левого желудочка (СН-пФВ и СН-нФВ, соответственно). Среди причин развития ишемической ХСН как в зарубежных, так и отечественных популяционных регистровых работах, авторы отмечают сочетанную кардиальную патологию [13]. В работе WuCho-Kai et al. (2012) была выявлена достоверная связь полиморфного варианта MADD (rs2290149) с наличием сердечной недостаточности с сохраненной ФВ (СН-сФВ) при гипер-

трофии левого желудочка, обусловленной факторами кардиометаболического риска [12].

MADD (MAP kinase activating death domain) кодирует белок саркомера, взаимодействующий с рецептором фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), противодействуя его эффектам, включающим воспаление, пролиферацию, апоптоз и гипертрофию миокарда. Полиморфные варианты MADD rs2290149 и rs10838692, расположенные в генетическом кластере генов MYBPC3 (myosin binding protein C – миозин – связывающий белок C) и MADD были ассоциированы с наличием ГЛЖ независимо от её этиологии [14].

Большое внимание уделяется не только генетическим детерминантам ХСН, но и поиску генов-кандидатов, генетических полиморфизмов и их ассоциаций, связанных с неблагоприятным течением заболевания. Известны некоторые генетические варианты, обуславливающие плохой прогноз, в основном, при врожденных формах кардиомиопатий, поиск таких маркеров для общей популяции пациентов ХСН продолжается.

Таким образом, представляется актуальным изучение взаимосвязи клинических, инструментальных и генетических факторов, включающих полиморфные варианты HSPB7 (rs1739843), FRMD4B (rs6787362), локуса 15q22 (rs10519210) и MADD (rs10838692, rs2290149) с выживаемостью пациентов, перенесших ИМ и имеющих ХСН.

Материалы и методы. В исследование включены мужчины 30–65 лет с перенесенным более 3 месяцев назад ИМ, проходившие лечение в НИМЦ им В.А. Алмазова в 2012–2014 гг. Подробная характеристика исследуемых групп описана ранее [11]. Ожирение оценивалось по индексу сухой массы тела пациентов (без отёчного синдрома). *Основную группу* составили пациенты с СН-нФВ, ХСН I–IV ФК, с ФВ ЛЖ (Simpson) < 40% (260 пациентов). В *референтную группу* включали больных, также перенесших ИМ без клиники ХСН, имеющих ФВ ЛЖ (Simpson) > 55% (246 пациентов). *Контрольная группа* была представлена практически здоровыми людьми, составляющими базу донорского контроля ФГБУ «НМИЦ имени В. А. Алмазова» (257 человек), сопоставимых по полу и возрасту с изучаемыми когортами.

Критерии не включения в исследование явились: первичная и постмиокардитическая дилатационная кардиомиопатия, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП), гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, дилатация камер сердца вследствие болезней накопления, вторичные артериальные гипертензии, обширная операция на сердце или чрезкожное коронарное

вмешательство или вальвулопластика в рамках 3-х месяцев до включения в исследование.

Все пациенты подписали информированное согласие на проведение необходимых методов обследования, в том числе генетического анализа. Работа была одобрена этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Пациентам были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики (электрокардиография, суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ) рассчитывали по формуле Devereux R.B. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) определяли как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела. Выборка исследуемых пациентов была стратифицирована по возрасту, перенесенному ИМ, клинике ХСН, ФВ ЛЖ.

ДНК для изучения полиморфных вариантов HSPB7 (rs1739843), FRMD4B (rs6787362), локуса 15q22 (rs10519210) и MADD (rs10838692, rs2290149) выделяли из цельной крови с помощью автоматизированного процессора магнитных частиц KingFisher с использованием набора Machery-Nagel NucleoMag 96 blood (США). Идентификацию данных полиморфных вариантов проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью аллельспецифических праймеров фирмы Applied Biosystems (США) на амплификаторе Applied Biosystems 7500 RealTimePCRSystem и набора реагентов фирмы «Синтол».

Проспективное наблюдение осуществляли посредством телефонного контакта (2016–2017 гг.). Период последующего наблюдения составил в среднем 3,3 года (3–5 лет).

Статистическую обработку проводили с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Данные представлены в виде: среднее значение $\pm$ стандартное отклонение. Категориальные данные представлены в процентах. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Сравнение независимых категориальных данных проводили с помощью точного теста Фишера и хи-квадрат (χ^2) — теста с поправкой на непрерывность по Йетсу. Различия считали статистически достоверными при значениях $p < 0,05$.

Результаты. Описание выборки пациентов. Обследовано 506 мужчин с ИБС и постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в возрасте $55,4 \pm 13,5$ лет.

Основная и референтная группы были сопоста-

Таблица 1. Характеристика больных ИБС

Группы больных Показатель	Группа с СН-нФВ (n=260)	Группа без ХСН (n=246)
Артериальная гипертензия, % *	68,5 (178)	83,3 (205)
Фибрилляция предсердий, %*	31,2 (81)	14,4 (34 из 236)
Сахарный диабет, %**	24,9 (64 из 257)	14,4 (34 из 236)
Ожирение, %*	28,1 (73 из 259)	31,7 (78 из 246)
Отягощенная наследственность по ССЗ, %*	34,2 (89)	22,8 (54 из 236)
Эхокардиографические параметры		
ЛП, мм*	50,7±8,9	41,2±4,1
Индекс ЛП, мм/м ² *	25,07±3,7	20,5±2,0
КДР ЛЖ, мм*	66,6±9,5	52,6±4,7
ММЛЖ, г*	308,8±96,3	246,1±63,1
ИММЛЖ, г/м ² *	153,1±46,9	122,3±29,1
ТМЖП, мм*	10,4±2,5	12,3±2,1
ТЗС, мм*	10,1±2,1	11,1±1,7
ОТС, см*	0,31±0,16	0,42±0,08
КДО ЛЖ, мл*	244,37±171,3	138,5±94,8
ФВ ЛЖ***	29,1±10,9	60,8±16,2

Значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), как среднее значение ± стандартное отклонение; величина p характеризует значимость различий между группами пациентов: *p < 0,01, **p < 0,05, ***p < 0,0001; ЛП – левое предсердие, КДР – конечно-диастолический размер ЛЖ, ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ, ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗС – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, ОТС – относительная толщина стенки ЛЖ, КДО – конечно-диастолический размер ЛЖ, ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ (Симпсон).

вимы по возрасту. Клинико-эхокардиографическая характеристика больных представлена в таблице 1.

У пациентов с СН-нФВ, по сравнению с референтной группой, более часто встречалась ФП, сахарный диабет (в 99% случаев СД 2 типа), отягощенная наследственность по ССЗ: в 31,2% и 14,4%, 24,9% и 14,4%, 34,2% и 22,8%, соответственно (все p < 0,05). Респонденты без клинических проявлений ХСН имели чаще артериальную гипертен-

зию (АГ) в анамнезе и ожирение, в 83,3% и 31,7% по сравнению с основной группой, где эти состояния диагностировались в 68,5% и 28,1% случаев, соответственно (p_{1,2} < 0,01). На момент включения в исследование группы не различались по давности возникновения АГ, которая в среднем составила 11 лет, однако давность ИБС была существенно выше в основной группе, составив 10 лет против 6,8 лет в референтной группе (p < 0,0001). По эхо-

Таблица 2. Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в исследуемых группах

Подгруппы больных		Группа с СН-нФВ (n=254)	Референтная группа (n=245)	Общая группа с ПИКС (n=499)	Контрольная группа (n=257)
Генотипы и аллели полиморфных вариантов					
MADD rs10838692	CC	7,5 (19)	8,2 (20)	7,8 (39)**	18,3 (47)
	CT	42,1 (107)	47,0 (115)	44,5 (222)	36,2(93)
	TT	50,4 (128)	44,9 (110)	47,7 (238)	45,5 (117)
	C	28,5 (145)	31,6 (155)	30,1 (300)	36,4 (187)
	T	71,5(363)***	68,4 (335)	69,9 (698)	63,6(327)
MADD rs2290149	CC	0,4 (1)	1,6 (4)	1,0(5)**	6,6 (17)
	CT	16,1 (41)	17,1 (42)	16,6(83)	20,2 (52)
	TT	83,1 (211)	81,2 (199)	82,4(411)**	73,2 (188)
	C	8,5(43)	10,2 (50)	9,3(93)	16,7 (86)
	T	91,2(463)***	89,8 (440)	90,7 (905)***	82,3 (428)

Значения указаны в %, абсолютных значениях; **- $p < 0,005$. *** $p < 0,0001$. Величина p характеризует значимость различий между пациентами ИБС и контрольной группой.

кардиографическим данным, включая основные маркеры ГЛЖ [толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) в конце диастолы, индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительная толщина стенок ЛЖ (ОТС)] группы значимо различались между собой (все $p < 0,01$). В большинстве случаев среди пациентов с СН-нФВ наблюдалась эксцентрическая гипертрофия миокарда, тогда как во второй группе преобладали концентрические варианты ремоделирования ЛЖ.

Был проведен анализ взаимосвязи полиморфных вариантов rs2290149, rs10838692 гена MADD с ремоделированием миокарда всей выборки пациентов с ИБС и ПИКС (доступные анализу SNP: $n=499$) и отдельно по группам: группа с СН-нФВ (доступные анализу SNP: $n=254$), референтная группа (доступные анализу SNP: $n=245$). Характеристика распространенности генотипов и аллелей MADD приведена в таблице 2.

Выявлены достоверные различия в распределении CC генотипа обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в группе пациентов ИБС и ПИКС по сравнению с контрольной группой (7,8% : 18,3% и 1,0% : 6,6%, ($p_{1,2} < 0,005$).

Аллель T и TT генотип rs2290149 гена MADD встречались значительно чаще в группе пациентов с постинфарктным ремоделированием (90,7% : 82,3%, $p < 0,0001$ и 82,4% : 73,2%, $p < 0,005$, соответственно) (рис. 1).

В исследуемой группе пациентов с СН-нФВ наблюдалась более высокая встречаемость аллеля T обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD по сравнению с контрольной группой (91,2% : 82,3%, $p < 0,0001$ и 71,5% : 63,6%, $p < 0,0001$). Различия в распространенности исследованных аллелей и генотипов между исследуемыми подгруппами больных (группа с СН-нФВ и референтная группа без клинических проявлений ХСН) не достигли порога значимости.

Проанализирована связь генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149, rs10838692 гена MADD с эхокардиографическими параметрами, в том числе с маркерами ГЛЖ и наличием факторов кардиометаболического риска, однако статистически значимых различий не получено.

Спустя 3 года, связь с частью пациентов была утеряна (28% и 19% от общего числа пациентов в основной и референтной группах, соответствен-

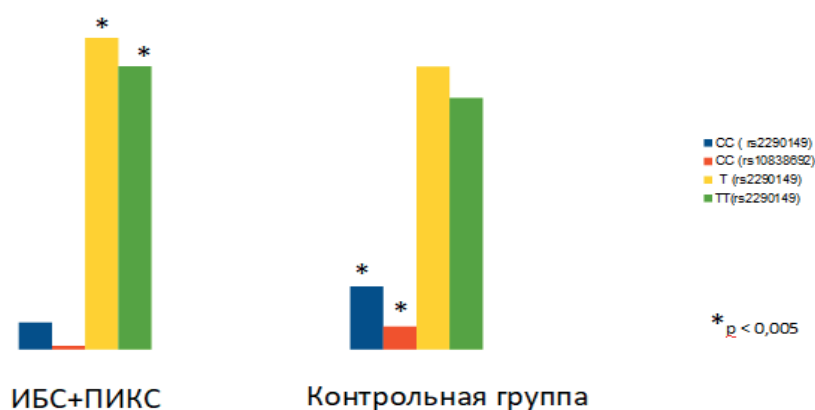


Рисунок 1. Распределение генотипов и аллелей полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD у пациентов ИБС и ПИКС по сравнению с контрольной группой.

Таблица 3. Лабораторные показатели в группах живых и умерших больных ПИКС, имевших СН-нФВ: follow-up 3 года

Показатель	Живые (n=131)	Умершие (n=58)	p
Гемоглобин, г/л	138,0±16,0	129,4±25,3	0,007
Креатинин, мкмоль/л	98,9±31,4	130±79,6	0,0001
СКФ (MDRD), мл/мин/1,73м ²	73,6±17,9	60,9±20,9	0,0005
Общий билирубин, мкмоль/л	16,6±13,4	24,3±15,7	0,002

Значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

но). Окончательный анализ данных проводился с вычетом этой доли.

Трехлетняя выживаемость пациентов с ХСН составила 69,3% против 96% в референтной группе ($p < 0,05$). Более неблагоприятный прогноз в когорте больных СН-нФВ наряду со значением ФВ ЛЖ ассоциировался с такими известными предикторами летального исхода, как более низкий уровень гемоглобина, сниженная почечная функция и повышенное содержание билирубина в крови (табл. 3).

Значения представлены как среднее значение ± стандартное отклонение

Достоверных различий в клинко-инструментальных и лабораторных характеристиках среди живых и умерших пациентов ИБС без клинических проявлений ХСН спустя 3 года наблюдения получено не было. Качество и объем медикаментозной терапии, высокотехнологичные методы лечения ХСН, факт наблюдения пациентов и их приверженность на текущий момент не анализировались.

При проведении анализа связи изучаемых полиморфных вариантов генов с выживаемостью па-

циентов ИБС генотип CC (rs1739843) гена HSPB7 достоверно чаще встречался в группе выживших пациентов независимо от ФВ ЛЖ (66,5% : 39,4% ($p=0,037$)) и в группе больных без клинических проявлений ХСН (83,2% : 50,0% ($p=0,002$)). Данные представлены в таблице 4 и на рисунке 2.

Достоверных различий во встречаемости генов FRMD4B (rs6787362), локуса 15q22 (rs10519210) и MADD (rs10838692, rs2290149) среди живых и умерших пациентов спустя 3 года наблюдения получено не было.

Обсуждение. В нашей работе мы впервые показали протективное значение генотипов CC полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD в отношении развития ИБС и ПИКС как среди пациентов со СН-нФВ, так и среди больных с сохранной ФВ без клинических проявлений ХСН. Соответственно, ТТ генотип rs2290149 и аллель Т обоих полиморфных вариантов этого гена преобладал среди пациентов с постинфарктным ремоделированием. Аналогичные данные были получены и другой груп-

Таблица 4. Распространенность аллелей и генотипов полиморфизма rs1739843 гена HSPB7 в группах больных ИБС: follow-up 3 года

Подгруппы больных		Пациенты с СН-нФВ		Пациенты без ХСН		Все пациенты с ПИКС	
		Живые (n=131)	Умершие (n=58)	Живые (n=191)	Умершие (n=8)	Живые (n=322)	Умершие (n=66)
HSPB7	СС	41,9 (55)	37,9 (22)	83,2(159)*	50,0 (4)	66,5 (214)*	39,4 (26)
	СТ	47,3 (62)	41,4(24)	12,0(23)	0 (0)	26,4(85)	36,4(24)
	ТТ	10,7 (14)	20,7(12)	4,7 (9)	50,0(4)	7,1 (23)	22,7 (15)
	С	65,6(172)	58,6(68)	89,3(341)	50,0(8)	79,7(513)	57,6 (76)
	Т	34,4 (90)	41,4(48)	10,7 (41)	50,0(8)	20,3(131)	40,9(54)

Значения указаны в %, абсолютных значениях; ** - $p < 0,05$. Величина p характеризует значимость различий между группами живых и умерших пациентов.

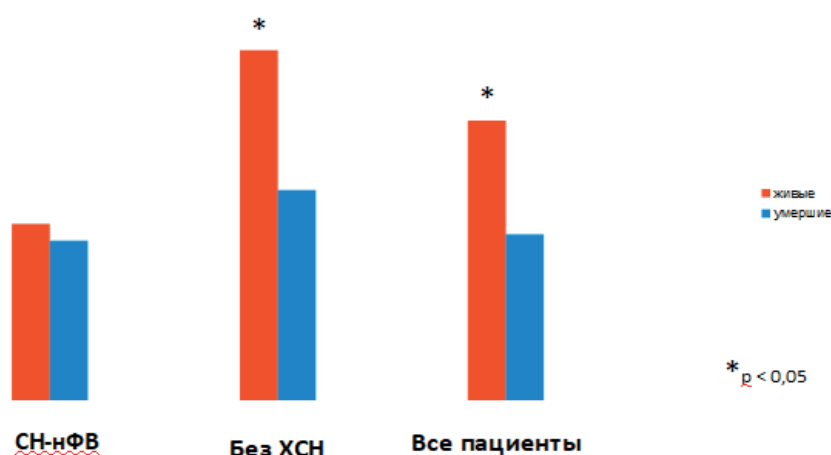


Рисунок 2. Распространенность генотипов СС полиморфизма rs1739843 гена HSPB7 в группах живых и умерших больных ИБС и ПИКС: follow-up 3 года

пой российских авторов на когорте больных с ГЛЖ и ХСН преимущественно II ФК (более 56% пациенты с СН-сФВ и менее трети больных СН-нФВ) [14]. Генотип ТТ и аллель Т полиморфного варианта rs2290149 имели ассоциацию с развитием гипертрофии миокарда как в подгруппе с ГКМП, так и у пациентов с ГЛЖ, обусловленной факторами кардиометаболического риска. В то же время СС генотип rs2290149 и rs10838692 гена MADD чаще определялся в группе контроля. Как и в нашей работе, авторы не нашли связи исследуемых генов с эхокардиографическими параметрами [14]. Однако надо отметить выраженную вариабельность в эхокардиографических фенотипах даже внутри каждой из исследуемых подгрупп. В работе зарубежных авторов (WuCho-Kai

et al. (2012) наблюдалась достоверная ассоциация полиморфного варианта rs2290149 гена MADD у пациентов с СН-сФВ, без инфаркта миокарда в анамнезе, имеющих клинические проявления ХСН II-III ФК, ГЛЖ и диастолическую дисфункцию [12]. В нашем исследовании на текущий момент параметры диастолической дисфункции не анализировались.

Полиморфные варианты rs2290149 и rs10838692 входят в состав единого мультигенного семейства генов MYBPC3 и MADD. В эксперименте было показано, что фосфорилирование миозин-связывающего белка С обладает кардиопротективным свойством, защищая миокард от ишемии [15]. Наиболее часто мутации в MYBPC3, кодирующем структурный белок саркомера, лежат в основе развития ГКМП. Од-

нако клинические проявления (дебют заболевания, тяжесть течения, эхокардиографические фенотипы и прогноз) даже у носителей одинаковых патогенных вариантов этого гена могут быть различны. Некоторые работы демонстрируют ассоциацию патогенных вариантов в гене MYBPC3 с диастолической дисфункцией независимо от наличия ГЛЖ [16]. Является ли ген MADD самостоятельным геном-модификатором или он вовлечен в регуляцию гена MYBPC3 – на сегодняшний день обсуждается [14].

Ранее на исследуемой нами выборке было показано, что распространенность полиморфных аллелей генов HSPB7 (rs1739843) и FRMD4B (rs6787362) соответствует результатам, полученным в Европейских исследованиях. Достоверных данных вклада полиморфизма rs10519210 в развитие СН-нФВ получено не было. В группе пациентов с СН-нФВ аллель С и генотип СС rs1739843 гена HSPB7 встречались достоверно реже по сравнению с контрольной и референтной группами [11]. Похожая тенденция по частоте встречаемости данного генотипа была выявлена при анализе 3-х годичной выживаемости. Генотип СС (rs1739843) гена HSPB7 достоверно чаще встречался в когорте живых пациентов ИБС и ПИКС независимо от наличия ХСН. Значимых ассоциаций других полиморфных вариантов исследуемых генов с исходными заболеваниями обнаружено не было.

В нескольких протоколах GWAS была показана связь однонуклеотидного полиморфизма HSPB7 (rs1739843) с риском развития преимущественно систолической ХСН независимо от её этиологии. Существует мнение, что HSPB7 является кардиопротективным шапероном, поддерживающим стабильность и структурную целостность саркомера. Дефекты гена HSPB7 в модели DanioRerio ассоциировались с очаговым сердечным фиброзом и аномалиям саркомера, делая животных более чувствительными к стрессу. Интенсивная физическая нагрузка вызывала гибель 40% особей, имеющих патологических вариант гена HSPB7 [17]. Эти данные ещё раз подчеркивают важность белков теплового шока, белков-шаперонов и системы протеасомной деградации в сложном патогенезе СН.

Учитывая выраженную гетерогенность выборки общей популяции пациентов ХСН, многие исследователи подчеркивают необходимость более детального подхода к анализу массива данных этих больных, ориентируясь не только на классификацию, в основе которой лежит величина ФВ ЛЖ. Фенотипическое картирование с использованием кластерного анализа, позволяющее разделить пациентов на сравнительно однородные группы по различным признакам, включая клинические и инстру-

ментальные особенности проявлений заболевания, генетические маркеры, молекулярные изменения на тканевом уровне, метаболом и протеом плазмы, микробиом и не только. Интеграция такой подробной информации позволит улучшить понимание патофизиологии ХСН и наметить точечные мишени для терапевтических воздействий [1].

Выводы

1. Аллель Т и ТТ генотип полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD ассоциированы с развитием ИБС и ПИКС. Наибольшая встречаемость аллеля Т обоих полиморфных вариантов rs2290149 и rs10838692 гена MADD наблюдается у пациентов с СН-нФВ.

2. СС генотип полиморфизмов (rs2290149, rs10838692) гена MADD ассоциирован с протективным эффектом в отношении ИБС с ПИКС и, возможно, артериальной гипертензией, встречающейся у $\geq 68\%$ больных и выступающей как конкурирующая по отношению ИБС патология.

3. Генотип СС полиморфного варианта rs1739843 гена HSPB7 ассоциирован с более низкой 3-х годичной смертностью у пациентов с ИБС независимо от ФВЛЖ и клинических проявлений ХСН.

Ограничения исследования.

В исследование не включались пациенты с промежуточной ФВ ЛЖ, которые, несомненно, в настоящее время представляют научный интерес. Несмотря на относительно небольшой размер выборки и малый срок наблюдения, мы идентифицировали ассоциацию полиморфного варианта HSPB7 (rs1739843) с неблагоприятным исходом у пациентов ИБС, что требует дальнейшей работы в этой области, включая исследования других популяций пациентов с использованием индивидуального подхода и более детального изучения факторов, влияющих на прогноз больных, с применением методов многомерной статистики

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Smith JG. Molecular Epidemiology of Heart Failure. JACC: Basic to Translational Science. 2017; 2 (6): 757-769.
2. Howson JMM, Zhao W, Barnes DR et al. Fifteen new risk loci for coronary artery disease highlight arterial-wall-specific mechanisms. Nat Genet. 2017; 49: 1113-1119.
3. Christophersen IE, Rienstra M, Roselli C et al. Large-scale analyses of common and rare variants identify 12 new loci associated with atrial fibrillation. Nat Genet. 2017; 49: 946-952.

4. Scott RA, Scott LJ, Magi R et al. An expanded genome-wide association study of type 2 diabetes in Europeans. *Diabetes*. 2017; 66: 2888–2902.

5. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nat Genet*. 2017; 49: 54–64.

6. Smith NL, Felix JF, Morrison AC et al. Association of Genome-Wide Variation With the Risk of Incident Heart Failure in Adults of European and African Ancestry: A Prospective Meta-Analysis From the Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Consortium. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2010; 3(3): 256–266.

7. Cappola TP, Li M, He J et al. Common Variants in HSPB7 and FRMD4B Associated With Advanced Heart Failure. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2010; 3(2): 147–154.

8. Stark K, Esslinger UB, Reinhard W et al. Genetic association study identifies HSPB7 as a risk gene for idiopathic dilated cardiomyopathy. *PLoS. Genet*. 2010; 6(10): e1001167.

9. Matkovich SJ, Van Booven DJ, Hindes A et al. Cardiac signaling genes exhibit unexpected sequence diversity in sporadic cardiomyopathy, revealing HSPB7 polymorphisms associated with disease. *J Clin Invest*. 2010; 120(1): 280–289.

10. Golenhofen N, Perng MD, Quinlan RA, Drenckhahn D. Comparison of the small heat shock proteins alphaB-crystallin, MKBP, HSP25, HSP20, and cvHSP in heart and skeletal muscle. *Histochem Cell Biol*. 2004; 122(5): 415–425.

11. Tishkova VM, Prokopova LV, Kostareva AA, Sitnikova MYu. Prevalence of rs10519210, rs1739843, and rs6787362 polymorphisms in patients with CHF of ischemic origin. *Russian Heart Failure Journal*. 2017; 18(1): 115–121. In Russian [Тишкова В.М., Прокопова Л.В., Костарева А.А., Ситникова М.Ю. Распространенность полиморфизмов rs10519210, rs1739843, rs6787362 у пациентов с ХСН ишемического генеза. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017; 18(2): 115–121].

12. WuC-K, HuangY-T, LeeJ-K et al. Cardiac Myosin Binding Protein C and MAP-Kinase Activating Death Domain-Containing Gene Polymorphisms and Diastolic Heart Failure. *PLoS ONE*. 2012; 7(4): e35242.

13. Sitnikova MYu, Lysnikova EA, Yurchenko AV et al. Results of Russian Hospital Chronic Heart Failure Registry in Three Subjects of Russian Federation. *Kardiologiya=Cardiology*. 2015; 55(10): 5–13. In Russian [Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности в 3 субъектах российской федерации. Кардиология. 2015; 55(10): 5–13].

14. Polyakova AA, Davydova VG, Streltsova AA et al. Association of polymorphic variants of genes MADD, MYH7 and hypertrophic cardiomyopathy in patients older than 45. *Kremlin medicine. Clinical bulletin*. 2017; 1:47–54. In Russian. [Полякова А.А., Давыдова В.Г., Стрельцова А.А. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов MADD и MYH7 и гипертрофической кардиомиопатии у пациентов старше 45 лет Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2017; 1:47–54].

15. Sadayappan S, Osinska H, Klevitsky R. Cardiac myosin binding protein c phosphorylation is cardioprotective. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(45): 16918–16923.

16. Tong CW, Nair N, Doersch KM et al. Cardiac myosin-binding protein-C is a critical mediator of diastolic function. *Pflugers Arch – Eur J Physiol*. 2014; 466:451–457.

17. Mercer EJ, Lina YF, Cohen-Gould L, Evans T. *Dev Biol*. 2018. Jan 10. pii: S0012-1606 (17) 30511-0.doi: 10.1016/j.ydbio.2018.01.005. [Epub ahead of print]

Информация об авторах:

Лясникова Елена Анатольевна, к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Улитин Андрей Максимович, студент, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ;

Тишкова Вера Михайловна, больничный ординатор отделения сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Куулар Айлаана Александровна, аспирант кафедры внутренних болезней, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Муравьев Алексей Сергеевич, студент, ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. И.П. Павлова» МЗ РФ;

Козырева Александра Анатольевна, к.б.н., старший научный сотрудник института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Вахрушев Юрий Александрович, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Иванов Сергей Геннадьевич, к.м.н., ст. науч. сотр. научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Костарева Анна Александровна, к.м.н., директор института молекулярной биологии и генетики, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Ситникова Мария Юрьевна, д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела сердечной недостаточности, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ;

Author information:

Elena A. Lesnikova, MD, PhD, senior research fellow of Research Department of Heart Failure, Almazov National Medical Research Centre;

Andrey M. Ulitin, student, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Vera M. Tishkova, hospital resident of the department of heart failure, Almazov National Medical Research Centre;

Aylaana A. Kuular, postgraduate student of the department of internal diseases, Almazov National Medical Research Centre;

Alexey S. Muravyev, student, Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University;

Alexandra A. Kozyreva, phd, senior research fellow, Institute of molecular biology and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Yuri A. Vakhruшев, assistant of the department of clinical laboratory diagnostics and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Sergey G. Ivanov, MD, PhD, senior research fellow of research Department of Heart Failure, Almazov National Medical Research Centre;

Anna A. Kostareva, phd, director of the Institute of molecular biology and genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Maria Y. Sitnikova, MD, Dr Sci, professor, head of the Research Department of Heart Failure, Almazov National Medical Research Centre.

МЕНТАЛЬНЫЕ ПРОБЫ В ДИАГНОСТИКЕ ПСИХОГЕННЫХ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ АРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ БЕЗ СТРУКТУРНОЙ ПАТОЛОГИИ СЕРДЦА

Алексеева Д.Ю., Великанов А.А., Солнцев В.Н.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Алексеева Дарья Юрьевна
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nik135@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 12.03.2018
и принята к печати 29.03.2018

Резюме

Цель исследования – оценить вклад психоэмоционального фактора в аритмогенез у пациентов с идиопатическими желудочковыми аритмиями (ЖА) на основании анализа результатов различных ментальных проб (МП).

Материал и методы. После тщательного обследования в исследование было включено 66 пациентов без структурной патологии сердца с патологическим количеством ЖА и тревожными невротическими расстройствами (ТНР). Всем пациентам проводились МП согласно протоколу обследования.

Результаты. Данные статистического анализа показали, что исходные уровни гемодинамических показателей до проведения четырех МП статистически не различались. Таким образом, последовательность пробы не влияет на ее результат. Сравнительный анализ изменений гемодинамических параметров и ЖА при выполнении МП выявил статистически значимые отличия лишь по изменению гемодинамических параметров. Сравнительный анализ между мужчинами и женщинами по изменению как гемодинамических показателей, так и ЖА во время проведения МП не выявил гендерных отличий в реакции при выполнении ментальных стресс-тестов.

Заключение. Использование ментальных стресс-тестов позволяет оценить вклад психоэмоционального фактора в генез ЖА у пациентов с идиопатическими нарушениями ритма и коморбидными ТНР. МП необходимо включать в алгоритм обследования пациентов с ЖА ввиду различного влияния психоэмоционального и физического стресса, как триггера, на желудочковый эктопический очаг.

Ключевые слова: ментальные пробы, желудочковые аритмии, психоэмоциональный фактор, стресс.

Для цитирования:

Алексеева Д.Ю., Великанов А.А., Солнцев В.Н. Ментальные пробы в диагностике психогенных желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца. Трансляционная медицина. 2018; 5 (1): 25–35.

THE ROLE OF THE MENTAL STRESS-TESTS IN THE EXAMINATION OF PATIENTS WITH VENTRICULAR ARRHYTHMIA

Alekseeva D.Yu., Velikanov A.A., Solntsev V.N.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Darya Yu. Alekseeva
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: nik135@inbox.ru

Received 12 March 2018; accepted 29 March 2018.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the contribution of psychoemotional factor in arrhythmogenesis in patients with idiopathic ventricular arrhythmias (VA) on the basis of analysis of the results of various mental stress-tests (MT).

Material and methods. 66 patients with idiopathic VA and anxiety neurotic disorders (AND) were included in the study after careful examination. MT were performed all patients according to the study protocol.

Results. According the data of statistical analysis there were not statistically significant differences in the baseline levels of hemodynamic parameters in the period of rest between MT. Thus, the sequence of the test does not affect its result. According comparative analysis there were statistically significant differences between MT only in the hemodynamic parameters changes and not in the change of VA. Comparative analysis between men and women in the changes of hemodynamic parameters and VA during the MT did not reveal gender differences.

The conclusion. Use of MT allows to evaluate the contribution of psychoemotional factor in the genesis of VA in patients with idiopathic arrhythmia and AND. MT should be included in the algorithm for examining patients with VA because of the different effects of psychoemotional and physical stress, like a trigger, on the ventricular ectopic focus.

Key words:

mental stress-tests, ventricular arrhythmias, psychoemotional factor, stress.

For citation:

Alekseeva D.Yu., Velikanov A.A., Solntsev V.N. The role of the mental stress-tests in the examination of patients with ventricular arrhythmia. *Translyatsionnaya meditsina* = Translational Medicine. 2018; 5 (1): 25–35. (In Russ.)

*«Вредно жить в обстановке нескончаемого стресса.
Даже лошадь от волнениядохнет, а она побольше нас»*

Артем Каменистый

В последнее время многие исследователи обращают внимание на негативное влияние стресса в развитии и ухудшении течения многих заболеваний (ИБС, гипертоническая болезнь, аритмии и т.д.). И хотя начало изучения проблемы стресса было положено еще в начале 20 века (Г. Селье) именно в настоящее время она приобретает все большую актуальность. Так «Стресс» был назван Всемирной организацией здравоохранения «Эпидемией 21 века» [1]. Стресс присутствует во всех сферах человеческой жизни, в том числе и профессиональной. Многочисленные исследования показывают, что профессиональный стресс на сегодняшний день является основным источником психоэмоционального напряжения (ПЭН) и что он прогрессивно развивается в течение последних нескольких десятилетий. Было продемонстрировано, что профессиональный стресс ассоциирован с увеличением частоты сердечных приступов, способствует распространению гипертонии, ожирения, наркомании, тревоги, депрессии и других расстройств [2]. Модернизация и рост технологического и экономического прогресса облегчили жизнь и увеличили продолжительность жизни. Однако есть и обратная сторона медали, так за последние 10-15 лет продемонстрировано увеличение нездорового образа жизни и повышение уровня стресса, что, в свою очередь, способствовало распространению хронических дегенеративных заболеваний и психических расстройств: ИБС, рака, инсультов, диабета типа 2, мышечно-скелетных расстройств, стресса, депрессии, деменции, выгорания и т.д. [3]. Рядом зарубежных ученых показано, что профессиональному стрессу присущи следующие феномены: депрессия, тревога, чувство вины, нерешительность и др. Установлено, что депрессия является фактором риска внезапной смерти в контексте ИБС. В последние десятилетия было проведено множество исследований продемонстрировавших, что и тревога вносит существенный вклад как в развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), так и ухудшает течение уже имеющихся [4-12].

Помимо этого было показано, что как хронические, так и острые психосоциальные стрессоры, приводящие к тревоге, связаны с аритмическим риском. Из 96 исследований, связанных с психосоциальными аспектами аритмического риска, проведенного среди разных групп населения, 92% исследований продемонстрировали положительную корреляцию между психосоциальными стрессора-

ми и аритмиями [4, 12]. Эмоциональные стрессоры могут привести к ЖА. Хотя нарушения сердечного ритма из-за эмоционального стресса часто преходящие, иногда последствия могут быть серьезными и даже смертельными [11-12, 19].

Так в 2006 году Американская кардиологическая ассоциация и Американский колледж врачей подчеркнули необходимость принятия проверенного и легко выполняемого скринингового теста на депрессию и тревогу у пациентов с ССЗ [13]. Однако рекомендации по проведению психологической диагностики (ПД) у пациентов, включающей использование валидизированных опросников и консультации психотерапевта или психолога, появились лишь в 2012 году [14].

Психоэмоциональный стресс хорошо известен как триггер ЖА у пациентов с ИБС, врожденными синдромами. Так в ряде исследований было указано на наличие генетических факторов, влияющих на нейробиологию поведенческих и эмоциональных реакций, включая электрофизиологические изменения в ответ на эмоциональный стресс (синдром Бругада, укороченного интервала QT) [15-18]. Ионные каналопатии в данном случае являются субстратом ЖА, но именно эмоциональные факторы, такие как гнев, враждебность, оказываются триггером таких аритмий. Во время эмоционального стресса происходит латерализация мозговой активности. Это приводит к асимметричной стимуляции сердца, создавая области неоднородной реполяризации, что вызывает электрическую нестабильность. Это, в свою очередь, способствует развитию ЖА [19].

Желудочковые нарушения ритма, в том числе и у пациентов без структурной патологии сердца, существенно снижают их качество жизни, негативно сказываются на их профессиональной и социальной активности. Лечение идиопатических ЖА, как медикаментозное, так и хирургическое, нередко оказывается неэффективным и, в ряде случаев, сопровождается неблагоприятными побочными эффектами. Известно, что психоэмоциональный стресс может быть пусковым фактором развития аритмий, однако, большинство публикаций о влиянии психоэмоционального напряжения на развитие ЖА касаются пациентов с ССЗ, в то время как данные, имеющие отношение к данной проблеме у лиц без структурной патологии сердца крайне малочисленны [20-22].

Помимо этого существуют трудности в изучении влияния психологического фактора на ССС в связи с его неожиданностью и скоротечностью.

Среди наиболее изученных методов оценки воздействия нервного напряжения на сердечно-сосудистую систему (ССС), являются различные ментальные пробы (МП). Судя по литературным данным 1935-2010 гг, наиболее известные стресс-тесты, применяемые в кардиологии: арифметический счет (АС), речевой тест, «моделирование экзамена», компьютерная игра, ментальный тест Струпа (МТС) [23-26].

Особенный «прогресс» в применении различных стресс-тестов касается последних двух десятилетий 20 века. А. Steptoe с соавт. в 1991 году, сравнивая в своей работе пять видов ментальных тестов: problem-solving tasks (задание на решение проблемы/проблемной ситуации), information-processing tasks (тест быстрой обработки зрительной информации), psychomotor tasks (задание на психомоторику), affective conditions (аффективные условия/состояния), aversive / painful conditions (болезненное состояние), показали их надежность и действенность при ССЗ [27]. В начале 90-х гг в фундаментальном издании “Cardiology” в разделе “The relationship of emotions and cardiopathology” появились рекомендации о применении стандартизированных психологических заданий для изучения психоэмоционального стресса и физиологической реактивности: арифметические задачи с ограничением времени, соревновательные видеоигры [28]. Имеются данные о применении МП и в отечественной литературе [29-30].

Несмотря на широкий выбор предлагаемых методик, существуют определенные недостатки, присущие всем пробам: недостаточная стандартизация, необходимость наличия определенного материального обеспечения, зависимость от индивидуальных особенностей человека (уровня интеллекта, образования и возраста, от вида его трудовой деятельности) и др.

Целью данной работы было оценить вклад психоэмоционального фактора в аритмогенез у пациентов с идиопатическими ЖА на основании анализа результатов различных ментальных проб.

В исследование было включено 66 больных с частыми желудочковыми нарушениями ритма, условно* (по классификации Myerburg, 1984) относящихся к категории доброкачественных и опасных нарушений ритма по классификации

Bigger (1984) без структурной патологии сердца с коморбидными тревожными невротическими расстройствами (ТНР) [31-32]. Средний возраст составил 42,5 года (от 18 до 73 лет), 37 женщин и 29 мужчин. Наблюдение за пациентами продолжалось с 2010 г. до середины 2015 г. (в среднем 48 ± 5 месяцев).

Значительная часть пациентов – 54 (82%), уже имела опыт неэффективного лечения аритмии, как антиаритмическими препаратами (ААП) – 50 (76%), так и радиочастотная абляция – 4 (6%). Перед исследованием все ААП (кордарон, бета-адреноблокаторы, сотагексал) были отменены ввиду их неэффективности.

Общеклиническое исследование включало анализ жалоб пациента и его анамнестических сведений. Особое внимание уделялось следующему: жалобам, сопоставимым с аритмией, в т. ч. жалобам на предобморочные и обморочные состояния, их связи с физическими и психоэмоциональными нагрузками, временем суток, временной взаимосвязи аритмии с перенесенными ранее заболеваниями, наличию ЖА и случаев внезапной сердечной смерти у ближайших кровных родственников. О длительности существования аритмии судили как по анамнестическим сведениям, так и по данным анализа архивных ЭКГ, а также холтеровского мониторирования (ХМ).

Для оценки влияния психоэмоционального напряжения на желудочковый эктопический очаг использовались следующие МП: МТС; АС; возврат/воспроизведение гнева (ВГ); разговор о болезни (РБ).

- МТС (англ. Stroop-color word test) основан на предъявлении карточек трех видов. Пациента просили читать слова, называть цвета как можно быстрее и без ошибок [23-24].

- Тест ВГ: пациента просили в течение 4 мин описать словесно в подробностях произошедшее в течение последних 3-х месяцев личное событие, которое вызвало и по-прежнему продолжало вызывать чувство гнева. Для оказания помощи субъекту в процессе припоминания экспериментатор использовал подсказки такие как «Как вы себя чувствовали, когда это случилось?» [33-34]

- В качестве методики, имитирующей острый ментальный стресс, была использована стандартная психофизическая нагрузочная проба – АС [27]. Существуют разные техники проведения этой пробы. В данной работе участника просили последовательно вычитать в уме из трех/четы-

* Учитывая, что классификация Myerburg (1984) была разработана для пациентов с хроническими формами ИБС, использование её для других пациентов с ЖА ввиду отсутствия иных электрокардиографических классификаций следует считать условным.

Таблица 1. Динамика желудочковой аритмии при проведении ментальных проб в общей группе пациентов (n=66)

Период покоя	Ментальные пробы	Число пациентов (n=66; 100%)
-	-	8 (12%)
-	+	8 (12%)
+	++	24 (36%)
+	-	16 (24%)
+	+	1 (2%)
-/+ / ++	+ / ++ / -	9 (14%)

Примечания: «+» – наличие/появление ЖЭК; «—» – исчезновение/отсутствие ЖЭК; «++» – увеличение количества ЖЭК в два и более раз.

рехзначного числа цифру 7/13. Тест сопровождается порицательной критикой: «Как можно быстрее, как можно меньше ошибок».

- Проба РБ является модификацией пробы «разговора на значимые темы». Было установлено, что для пациентов с ЖА наличие самого заболевания и, соответственно, разговор о нем, является значимым психоэмоциональным фактором.

Данные об оценочных критериях МП у пациентов с ЖА без структурной патологии сердца в литературе отсутствуют. На основании результатов диссертационного исследования был разработан способ оценки ментальных стресс-тестов и получен патент [35].

Результаты проб оценивались по следующим критериям.

- Проба считалась отрицательной при отсутствии динамики ЖА, а также изменении количества желудочковых эктопических комплексов (ЖЭК) менее чем в два раза, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

- Проба считалась положительной при исчезновении ЖА или уменьшении в два и более раз количества ЖЭК, а также при появлении ЖА или увеличении в два и более раз количества ЖЭК. Учитывались, как количественные, так и качественные характеристики ЖА. Так, появление парных ЖЭК, ускоренных идиовентрикулярных ритмов, неустойчивых пароксизмов желудочковой тахикардии (ЖТ), а также ЖЭК другой морфологии, расценивалось как положительная проба.

Во время каждой пробы производилась запись ЭКГ и АД, между каждой пробой был период покоя (релаксации) длительностью 3 мин. В конце пробы ВГ проводилась субъективная оценка воздействия

пробы на респондента путем опроса: удалось ли пациенту пережить то эмоциональное состояние, о котором он рассказывал. Как и при пробе с физической нагрузкой (ФН) оценивались реакции АД и ЧСС, а также учитывались вегетативные реакции и невербальное поведение респондента (жесты, движения, позы, выражение лица, мимика, голосовые характеристики, скорость речи и т.д.) [36].

Статистический анализ. При сравнении групп между собой по отдельным показателям использовались непараметрические критерии и методы множественных сравнений; при сравнении по совокупности показателей – дискриминантный анализ. При анализе влияния терапии использовались непараметрические критерии для связанных выборок. Анализ ассоциаций между показателями проводился с использованием коэффициентов корреляции Спирмена. При анализе одиночных сравнений различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$; при параллельном сопоставлении нескольких показателей или нескольких групп в соответствии с принципом Бонферрони использовалось значение $p = 0,01$.

В период покоя аритмия регистрировалась у 31 (62%) пациента, из них во время проб у 24 (36%) она прогрессировала, у 16 (24%) исчезла и у 1 (2%) была в исходном количестве. Исходно желудочковой эктопической активности не было у 16 человек (24%), из них у 8 (12%) она появилась во время проб, у оставшихся 8 (12%) во время проб ее не было. У 9 пациентов реакция во время проведения 4-х МП была разнонаправленной, т.е. во время одной пробы аритмия появлялась/увеличивалась, а во время другой – исчезала/уменьшалась (табл. 1).

Таблица 2. Данные «положительных» ментальных проб в общей группе пациентов (n=66)

Общее кол-во человек (n)	Ментальный тест Струпа	Возврат / воспроизведение гнева	Арифметический счет	Разговор о болезни
66 (100%)	45 (68%)	36 (55%)	32 (48%)	36 (55%)

Таблица 3. Сравнительный анализ гемодинамических параметров в период покоя при проведении ментальных проб до терапии

Проба/показатель	САД	ДАД	ЧСС	ДП	ЖА
р Фридмана	0,20	0,05	0,002	0,04	0,99
Коэффициент Кендалла	0,05	0,09	0,17	0,09	0,00
Ментальный тест Струпа	2,86	2,88	3,22	3,07	2,54
Возврат / воспроизведение гнева	2,28	2,74	2,28	2,45	2,48
Арифметический счет	2,28	2,24	2,38	2,22	2,48
Разговор о болезни	2,59	2,14	2,12	2,26	2,50

Примечания: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ДП – двойное произведение, ЖА – желудочковая аритмия.

Так, значимым изменением количества ЖА отреагировало 45 человек (68%) на МТС, 36 (55%) на ВГ и РБ, 32 (48%) на АС (табл. 2).

Таким образом, существенной разницы в положительном ответе на ту или иную пробу получено не было. Однако, учитывая, что имеется прямая зависимость между количеством проведенных МП и положительным ответом на них: только на один тест отреагировало 11 (16%), на все четыре теста – 17 (26%) – необходимо использовать все 4 предложенные МП.

Было проведено сравнение исходных уровней 4-х показателей гемодинамики в период покоя при проведении МП (табл. 3).

Вычисления показали, что исходные уровни показателей до проведения четырех МП статистически почти не различались. Таким образом, в период покоя гемодинамические показатели возвращались в исходные значения и порядок проведения пробы не влиял на ее результат.

Также был проведен сравнительный анализ изменений гемодинамических параметров и ЖА при выполнении ментальных тестов (табл. 4).

Из табл. 4 следует, что статистически значимо МП отличались между собой лишь по изменению гемодинамических показателей. Однако выделить наиболее информативную пробу для диагностики ЖА, обусловленной психоэмоциональным напряжением, у пациентов без структурной патологии сердца не удалось.

Таким образом, необходимо применение всего предложенного комплекса ментальных тестов для оценки влияния психоэмоционального фактора на аритмогенез у пациентов с ЖА – применение одного или двух МП может быть недостаточно информативным.

Кроме того был проведен сравнительный анализ между мужчинами и женщинами по изменению как гемодинамических показателей, так и ЖА во время проведения МП. По результатам анализа гендерных отличий в реакции пациентов при выполнении МП получено не было.

Клинический пример. В качестве иллюстрации применения МП для оценки влияния психоэмоционального фактора на желудочковый экто-

Таблица 4. Сравнительный анализ изменений гемодинамических параметров при проведении ментальных проб в общей группе пациентов исходно

Проба/показатель	САД	ДАД	ЧСС	ДП	ЖА
р Фридмана	<0,0001	0,07	0,009	0,0002	0,06
Коэффициент Кендалла	0,32	0,08	0,13	0,22	0,05
Ментальный тест Струпа	1,91	2,17	2,34	2,10	2,51
Возврат/ воспроизведение гнева	3,53	2,69	3,05	3,34	2,85
Арифметический счет	2,34	2,22	1,95	2,00	2,24
Разговор о болезни	2,21	2,91	2,66	2,55	2,40

Обозначения: САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД, ДП – двойное произведение, ЖА – желудочковая аритмия.

пический очаг у пациентов с ЖА без структурной патологии сердца приводится следующий клинический пример.

В НИЛ электрокардиологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» обратилась пациентка Р. 30 лет с жалобами на перебои в работе сердца, бессонницу (проблемы с засыпанием), плохое настроение, апатию в течение последних 1,5-2 лет. При тщательном опросе было выяснено, что появление нарушений ритма, сопровождавшихся ощущениями перебоев в работе сердца, пациентка связала с большой загруженностью на работе, а также конфликтной ситуацией с начальником (не получила ожидаемого повышения), продолжавшейся все это время. Синкопальных состояний не было, наследственность не отягощена.

Из анамнеза известно, что пациентка обращалась с подобными жалобами в поликлинику по месту жительства, где ей поочередно назначались бета-адреноблокаторы (беталок-ЗОК 50 мг в сут., конкор 5 мг) – без эффекта, приводящие к учащению перебоев, снижению АД, головокружению. По данным ХМ, сделанного в поликлинике регистрировалось 9430 одиночных мономорфных ЖЭК, 2 коротких пароксизма (по 3-4 комплекса) неустойчивой мономорфной ЖТ с максимальной ЧСЖ до 120 в 1 мин.

После тщательного обследования в Центре В.А. Алмазова, включающего ЭхоКГ, ЭКГ по протоколам для исключения АК/ДПЖ, синдрома Бругада, лабораторные анализы, УЗИ щитовидной железы – данных за структурную патологию сердца, а также сопутствующую патологию получено не было.

На ЭКГ покоя: синусовый ритм, нарушения ритма не регистрировались.

По данным ХМ – синусовый ритм со средней ЧСС 72 в 1 мин. Одиночные мономорфные ЖЭК – 32564/сутки (1342 в 1 час), днем 27125 (1575 в 1 час) и ночью 4929 (739 в 1 час), парные мономорфные ЖЭК – 122 днем, 113 – ночью, 1 пароксизм неустойчивой мономорфной ЖТ (рис. 1).

Пациентке был поведен нагрузочный тест по стандартному протоколу Bruce. По данным тредмил-теста: в покое регистрировались частые одиночные ЖЭК по типу бигеминии, которые на пике нагрузки исчезли и вновь появились на 2-ой минуте восстановительного периода. Изменений сегмента ST не было, толерантность к нагрузке высокая (10,1 MET).

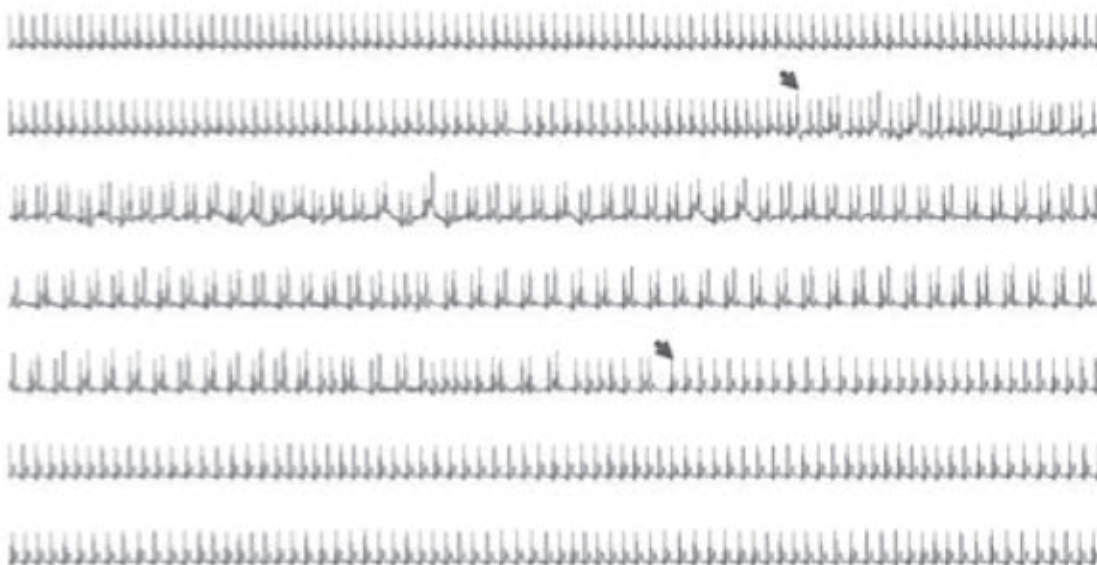
Пациентке была проведена ПД, включающая стандартизированные психологические опросники, консультацию психотерапевта и проведены МП. По результатам ПД определялся высокий уровень ситуативной и личностной тревожности (7 баллов), высокое нервно-психическое напряжение (67 баллов), пассивное отношение к жизненной ситуации (40 баллов, что ниже нормы), уныние и снижение жизненного тонуса (35 баллов – ниже нормы), неустойчивость эмоционального фона и отрицательный образ самого себя (менее 40 баллов – ниже нормы).

Больной был проведен комплекс МП. Во время ВГ она рассказывала о несправедливой, с ее точки зрения, ситуации на работе, по поводу которой она испытывала чувство обиды, что сопровождалось активной жестикуляцией, слезами. На ЭКГ

Рисунок 1. Данные холтеровского мониторингирования пациентки Р. 30 лет до терапии

Название	всего	за	в	RR (мс)			Длина (компл.)		
Период		1000	час	мин.	макс.	средн.	от	до	средн.
Синусовый ритм									
---- Одиночная желудочковая экстрасистола 1-го типа									
всё измер.	32054	292	1342	272	490	401			
бодр.	27125	323	1575	272	490	397			
сон	4929	192	739	370	482	421			
физическая	88	289		304	354	328			
---- Парные желудочковые полиморфные экстрасистолы									
всё измер.	122	1	5	284	479	389			
бодр.	113	1	7	284	479	388			
сон	9	0	1	327	471	403			
-- Пара из желудочковой и наджелудочковой экстрасистолы									
всё измер.	78	1	3	257	763	494			
бодр.	63	1	4	257	720	479			
сон	15	1	2	409	763	556			

Рисунок 2. Данные пробы возрат/воспроизведение гнева пациентки Р. 30 лет до терапии



в момент рассказа зарегистрировано появление желудочковой бигеминии. МП была расценена как положительная (рис. 2). Таким образом, появление ЖА обусловлено эмоциональным типом нагрузки.

Результаты ПД и МП позволили говорить о том, что психоэмоциональное напряжение играло определяющую роль в генезе ЖА у данной пациентки.

По результатам клинического и лабораторно-инструментального обследования больной был поставлен диагноз: ТНР. Психогенная ЖА: одиночная и парная в патологическом количестве, пароксизмы неустойчивой мономорфной ЖТ. Женщине была назначена психокорректирующая терапия.

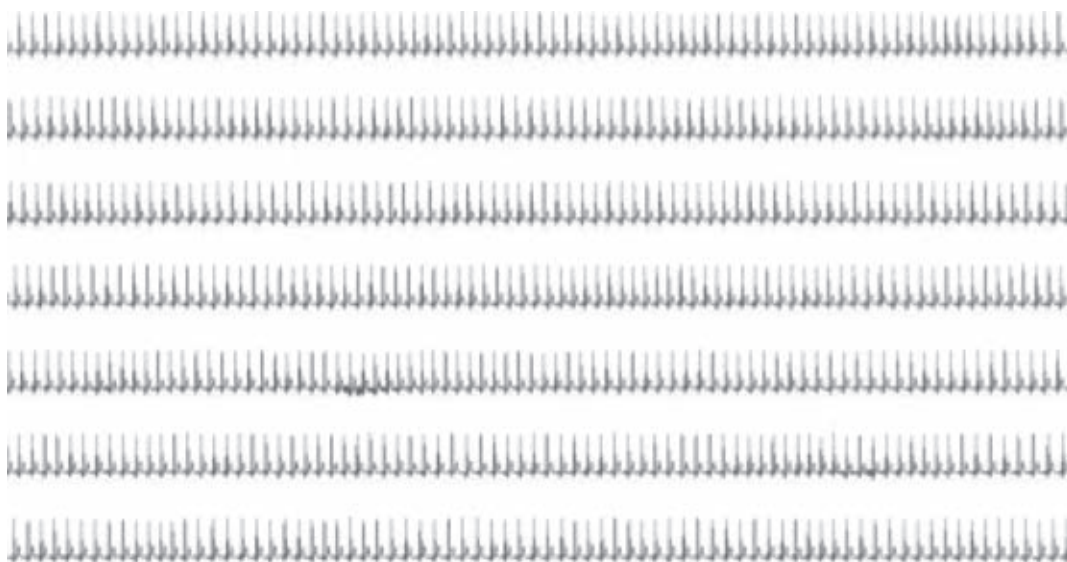
Через 3 месяца от начала терапии уменьшилось число одиночных ЖЭК на 98,7%, парные ЖЭК, ЖТ не регистрировались (рис. 3).

Больная отметила нормализацию сна, прилив сил. Женщина сменила место работы и устроилась на желаемую должность. По данным ПД произошла нормализация психологического состояния. Данные психологической диагностики в динамике показали снижение до нормы уровня ситуативной и личностной тревожности (с 7 до 5 баллов), нервно-психического напряжения (с 67 до 40 баллов). По результатам оценки доминирующего состояния определялось изменение жизненной позиции – по-

Рисунок 3. Данные холтеровского мониторингирования пациентки Р. 30 лет после терапии

Название	всего	за 100	в час	RR (мс)			Длина (компл.)		
Период		0		мин.	макс.	средн.	от	до	средн.
Синусовый ритм									
--- Одиночные желудочковые эктопические комплексы									
всё измер.	429	2	6	296	494	371			
бодр.	429	2	9	296	494	371			
--- Одиночные предсердные экстрасистолы									
всё измер.	6	0	0	490	696	564			
бодр.	6	0	0	490	696	564			

Рисунок 4. Данные пробы возврат/воспроизведение пациентки Р. 30 лет после терапии



явилась уверенность в своих силах (с 40 до 54 баллов – норма) и активное отношение к жизненной ситуации (с 40 до 55 баллов – норма). МП стали отрицательными, т.е. ЖА во время их проведения не регистрировалась (рис. 4). При обследовании через 6, 12 месяцев количество ЖЭК не прогрессировало.

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует значимость углубленного обследования, включающего помимо инструментальных и лабораторных методов, психологическую диагностику, в том числе проведение МП у пациентов с ЖА без структурной патологии сердца. Это, в свою очередь, помогает подобрать патогенетическую терапию.

Обсуждение. Необходимость рутинного применения МП у пациентов с ЖА очевидна. Дополнительная диагностика факторов, помимо ФН, приводящих к возникновению ЖА поможет подобрать патогенетическую терапию. Стандартизация протокола МП более сложная, чем это было при проведении ФН. Необходимо проведение клинических

исследований или испытаний на большом количестве пациентов, прежде чем МП пробы войдут в рутинный перечень исследования. Однако следует помнить, что первый документ Мастера о важности нагрузочного теста был опубликован в 1934 году, тогда как протокол, используемый сегодня, был предложен в 1963 году [37-38].

Выводы. Использование ментальных стресс-тестов позволяет оценить вклад психоэмоционального фактора в аритмогенез у пациентов с коморбидными ТНР. Ментальные тесты необходимо включать в алгоритм обследования пациентов с ЖА ввиду различного влияния психоэмоционального и физического стресса, как триггера, на желудочковый эктопический очаг.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Chuyeva YeN. Specifics of professional stress manifestation among representatives of socioeconomic professions. Journal collection of scientific works of krassec section «THE HUMANITIES». 2012; 2(20): 165-174. In Russian. [Чуева Е. Н. Специфика проявления профессионального стресса у представителей социально-экономических профессий. Вестник Краунц. Серия «Гуманитарные науки», 2012; № 2 (20): 165-174].
2. Shherbatyh JuV. Examination stress. Voronezh: IAN Studio, 2000: 18-55. In Russian. [Щербатых Ю.В. Экзаменационный стресс. Воронеж: Студия ИАН, 2000: 18-55].
3. Fontalova NS. Stress in professional activity and its psychological consequences. Izvestiya IGJeA=Proceedings of the IGEA. 2013; 3 (77): 179-182. In Russian. [Фонталова Н.С. Стресс в профессиональной деятельности и его психологические последствия. Известия ИГЭА. 2013; 3 (77): 179—182].
4. Hemingway H, Malik M, Marmot M. Social and psychosocial influences on sudden cardiac death, ventricular arrhythmia and cardiac autonomic function. Eur Heart J. 2001; 22(13):1082-1101.
5. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study. Psychosom Med. 2005; 67(5):692-696.
6. Watkins LL, Blumenthal JA, Davidson JR, et al. Phobic anxiety, depression, and risk of ventricular arrhythmias in patients with coronary heart disease. Psychosom Med. 2006; 68(5):651-656.
7. Karaskova EA, Zavyalov VYu. The role of anxiety disorders in the genesis of heart rhythm disturbances in patients with arrhythmological profile. Pathology of blood circulation and cardiosurgery. Novosibirsk: Geo, 2006. 4. с. 79-87. In Russian. [Караськова Е.А., Завьялов В.Ю. Роль тревожных расстройств в генезе нарушений ритма сердца у пациентов аритмологического профиля. Патология кровообращения и кардиохирургия. Новосибирск: Гео, 2006. 4. с. 79-87].
8. Smulevich AB, Syrkin AL, Psihokardiologija=Psychocardiology. Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2007; 4: 4-9. In Russian. [Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Психокardiология. Психические расстройства в общей медицине. 2007; 4: 4-9].
9. Копылов Ф.Ю. Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук. Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. Москва, 2009.
10. Frasure-Smith N, Lespérance F, Habra M, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Elevated depression symptoms predict long-term cardiovascular mortality in patients with atrial fibrillation and heart failure. Circulation. 2009; 120(2): 134-140.
11. Lampert R. Anger and ventricular arrhythmias. Curr Opin Cardiol. 2010; 25(1):46-52.
12. Peacock J, Whang W. Psychological distress and arrhythmia: risk prediction and potential modifiers. Prog Cardiovasc Dis. 2013; 55(6):582-589.
13. Compare A, Gondoni L, Molinari E. Psychological risk factors for cardiac disease and pathophysiological mechanisms: an overview. Clinical psychology and heart disease. New York: Springer, 2006: 21-32.
14. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J. 2012; 33(13):1635-7101.
15. Parmon EV, Treshkur TV, Shljahto EV. Idiopathic ventricular arrhythmias (problem analysis). Bulletin of Arrhythmology. 2003; 31: 60-72. In Russian. [Пармон Е.В., Трешкур Т.В., Шляхто Е.В. Идиопатические желудочковые нарушения ритма (анализ проблемы). Вестник аритмологии. 2003; 31: 60-72].
16. Shljahto EV, Parmon EV, Treshkur TV, et al. Idiopathic ventricular arrhythmias: results of prospective observation. Bulletin of Arrhythmology, 2003; 33: 5-12. In Russian. [Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Трешкур Т.В., и др. Идиопатические желудочковые нарушения ритма: результаты проспективного наблюдения. Вестник аритмологии, 2003; 33: 5-12].
17. Burak TY, Boldueva SA, Leonova IA. Peculiarities of interval QT changes and its prognosis role in patients with acute myocardial infarction. Kardiologiya=Cardiology. 2006; 46 (10):21-29. In Russian. [Бурак Т.Я., Болдуева С.А., Леонова И.А. и др. Особенности изменения интервала QT и его прогностическая роль у больных острым инфарктом миокарда. Кардиология. 2006; 46 (10): 21-29].
18. Parmon EV. Features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C) diagnostics. «Bulletin of Federal Almazov Medical Research Centre». 2011; 4: 5-14. In Russian. [Пармон Е.В. Особенности диагностики аритмогенной дисплазии правого желудочка. Бюллетень ФЦСКиЭ им. В.А. Алмазова. 2011; 4: 5-14].
19. Taggart P, Boyett MR, Loganth S, Lambiase PD. Anger, emotion, and arrhythmias: from brain to heart. Front Physiol. 2011; 2:67.
20. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. N Engl J Med. 1988; 318(16):1005-1012.
21. Tsurinova EA. Acute and chronic psychoemotional stress in genesis of ventricular arrhythmias. Translational medicine=Translyatsionnaya meditsina. 2014; 2: 18-25. In Russian. [Цуринова, Е.А. Острый и хронический психоэмоциональный стресс в генезе желудочковых аритмий. Трансляционная медицина, 2014; 2: 18-25].
22. Shlyakhto EV, Tsurinova EA, Treshkur TV, et al. The leading role of the psychogenic factor in the genesis of ventricular arrhythmia in the patient with structurally normal heart. The annals of arrhythmology. 2014; 11 (1): 37-46. In Russian. [Шляхто Е.В., Цуринова Е.А., Трешкур Т.В. и др. Ведущая роль психогенного фактора в генезе желудочковой аритмии у пациента со структурно нормальным сердцем. Анналы аритмологии, 2014; 11 (1): 37-46].
23. Macleod CM. The Stroop task: the «gold standard» of attention measures. Journal of Experimental Psychology: General. 1992; 121: 12-14.
24. Siska E. The Stroop Colour-Word Test in Psychology and Biomedicine. Acta Univ. Palacki. Olomuc. Gymn. 2002; 32(1): 45-52.
25. Aronov DM, Lupanov VP. Functional tests in cardiology. M.: MEDpress-inform, 2007:14-29. In Russian.

[Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ, 2007: 14-29].

26. Korneev NV, Davydova TV. Functional stress tests in cardiology. M.: Medika, 2010. p. 128. In Russian. [Корнеев Н.В., Давыдова Т.В. Функциональные нагрузочные пробы в кардиологии. М.: МЕДИКА, 2010. с. 128].

27. Steptoe A, Vögele C. Methodology of mental stress testing in cardiovascular research. *Circulation*. 1991; 83(4 Suppl):II14-24.

28. Sokolov EI, Podachin VP, Belova EV. Emotional stress and reactions of the cardiovascular system. M.: Nauka, 1980. p. 106. In Russian. [Соколов Е.И., Подачин В.П., Белова Е.В. Эмоциональное напряжение и реакции сердечно-сосудистой системы. М.: Наука, 1980. с. 106].

29. Novikov RA, Semyachkina-Glushkovskaya OV, Skvortsov KY. Mental stress-test induced macro- and microhemodynamic reactions in males with different levels of blood pressure. *Fundamental studies*. 2010; 2: 104-111. In Russian. [Новиков Р.А., Семьякина-Глушковская О.В., Скворцов К.Ю., и др. Макро- и микрогемодинамические реакции на психоэмоциональную нагрузочную пробу у мужчин с различными уровнями артериального давления. Фундаментальные исследования. 2010; 2: 104-111].

30. Myerburg RJ, Hammill SC, Castellanos A. Origins, classification, and significance of ventricular arrhythmias. *Foundations of cardiac arrhythmias. Basic concepts and clinical approaches*. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc., 2011. p. 547-569.

31. Bigger JT Jr. Identification of patients at high risk for sudden cardiac death. *Am J Cardiol*. 1984; 54(9):3D-8D.

32. Ironson G, Taylor CB, Boltwood M, et al. Effects of anger on left ventricular ejection fraction in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992; 70(3):281-285.

33. Gottdiener JS, Kop WJ, Hausner E, et al. Effects of mental stress on flow-mediated brachial arterial dilation and influence of behavioral factors and hypercholesterolemia in subjects without cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2003; 92(6):687-691.

34. Korsini R, Auferbaha A. Psychological encyclopedia. 2nd ed. SPb.:Piter, 2006. p. 1096. In Russian. [Корсини Р., Ауэрбаха А. Психологическая энциклопедия. 2-е изд. СПб.: Питер. 2006. с. 1096].

35. Master AM. The two-step exercise test of myocardial function. *Am Heart J*. 1935;10(4): 495-410.

36. Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercising Testing In Adult Normal Subjects And Cardiac Patients. *Pediatrics*. 1963;32: SUPPL 742-756.

Информация об авторах:

Алексеева Дарья Юрьевна, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории электрокардиологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Великанов Арсений Апетович, кандидат психологических наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории реабилитации, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Солнцев Владислав Николаевич, старший научный сотрудник лаборатории биостатистики научно-исследовательского отделения математического моделирования и анализа, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Author information:

Darya Yu. Alekseeva, researcher, research laboratory of electrocardiology, Almazov National Medical Research Center;

Arsenii A. Velikanov, PhD, associate professor, senior researcher of research laboratory of rehabilitation, Almazov National Medical Research Center;

Vladislav N. Solntsev, senior researcher of research laboratory of biostatistics research department of mathematical modeling and analysis, Almazov National Medical Research Center.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-073.43:616.831.9-053.2

ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ВЕНТРИКУЛОАТРИАЛЬНОМ ЛИКВОРНОМ ШУНТИРОВАНИИ У ДЕТЕЙ С ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ

Федоров Е.В., Морозов А.А., Латыпов А.К., Дон О.А., Ким А.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Федоров Евгений Вадимович
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: diploe87@gmail.com

Статья поступила в редакцию 20.09.2017
и принята к печати 05.02.2018.

Резюме

В работе представлен клинический опыт выполнения вентрикулоатриального шунтирования у детей с гидроцефалией опухолевой этиологии в отделении нейрохирургии детского возраста ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова». Интраоперационный и постоперационный эхокардиографический мониторинг предложен, как основной метод контроля за дистальным (атриальным) катетером шунтирующей системы.

Ключевые слова: Вентрикулоатриальное шунтирование, атриостомия, эхокардиография, гидроцефалия.

Для цитирования: Федоров Е.В., Морозов А.А., Латыпов А.К., Дон О.А., Ким А.В.

Интраоперационная эхокардиография при вентрикулоатриальном ликворном шунтировании у детей с гидроцефалией. Трансляционная медицина. 2018; 5 (1): 36–43.

INTRAOPERATIVE ECHOCARDIOGRAPHY DURING VENTRICULOATRIAL SHUNT IN CHILDREN WITH HYDROCEPHALUS

Fedorov E.V., Morozov A.A., Latypov A.K., Don O.A., Kim A.V.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Evgenij V. Fedorov
Almazov National Medical Research Centre
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341
E-mail: diploe87@gmail.com

Received 20 September 2017; accepted 05
February 2018.

Abstract

The clinical experience of performing ventriculoatrial shunting in children with hydrocephalus of tumor etiology in the Department of Neurosurgery of Children Almazov National Medical Research Centre is presented. Intraoperative and postoperative echocardiographic monitoring is suggested as the main method of monitoring the distal (atrial) catheter of the shunting system.

Key words: Ventriculoatrial shunting, atriotomy, echocardiography, hydrocephalus.

For citation: Fedorov EV, Morozov AA, Latypov AK, Don OA, Kim AV. Intraoperative echocardiography in ventricular liquor shunting in children with hydrocephalus. Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2018; 5 (1): 36–43.

Гидроцефалия является одним из наиболее распространенных патологических состояний ЦНС, встречающихся в детском возрасте. У новорожденных гидроцефалия диагностируется, по данным ряда авторов, в 0,1 – 2,5% случаях [1,2,3,4].

Основной метод лечения гидроцефалии – хирургический. Несмотря на возросший в последние годы интерес нейрохирургов к эндоскопической тривентрикулостомии, по сей день методом выбора при лечении гидроцефалии является ликворошунтирующая операция. На данный момент существует несколько вариантов выполнения ликвородренирующих вмешательств с использованием клапанных систем в зависимости от места имплантации дистального катетера: вентрикулоперитонеальное шунтирование, вентрикулоатриальное шунтирование, вентрикулоплевральное шунтирование и другие, более редко используемые методики [1,2,4,5]. Методом выбора при прочих равных условиях является вентрикулоперитонеальное шунтирование. Однако, по ряду причин, нередко вынуждены прибегать к вентрикулоатриостомии.

Учитывая, что в ряде клинических случаев вентрикулоатриостомия является безальтернативной, одним из актуальных вопросов, по-прежнему, является снижение травматичности операции и послеоперационных осложнений. Последнее во многом зависит от точности расположения атриального конца катетера. Мы предлагаем использование ультразвукового исследования в качестве метода оценки расположения дистального (атриального) конца катетера, а также для оценки функционирования шунта, как интраоперационно, так и в послеоперационном периоде.

Клиническое наблюдение.

1. Ребенок 7 месяцев. Диагноз: гидроцефалия опухолевой этиологии. Болен с 2-х месячного возраста. В динамике отмечалось прогрессивное увеличение головы в окружности, косоглазие, усиление рисунка подкожной венозной сети на голове. На томограмме головного мозга выявлена выраженная внутренняя гидроцефалия. В возрасте 4 мес. имплантирована вентрикулоперитонеальная

Рисунок 1. Доступ к яремной вене

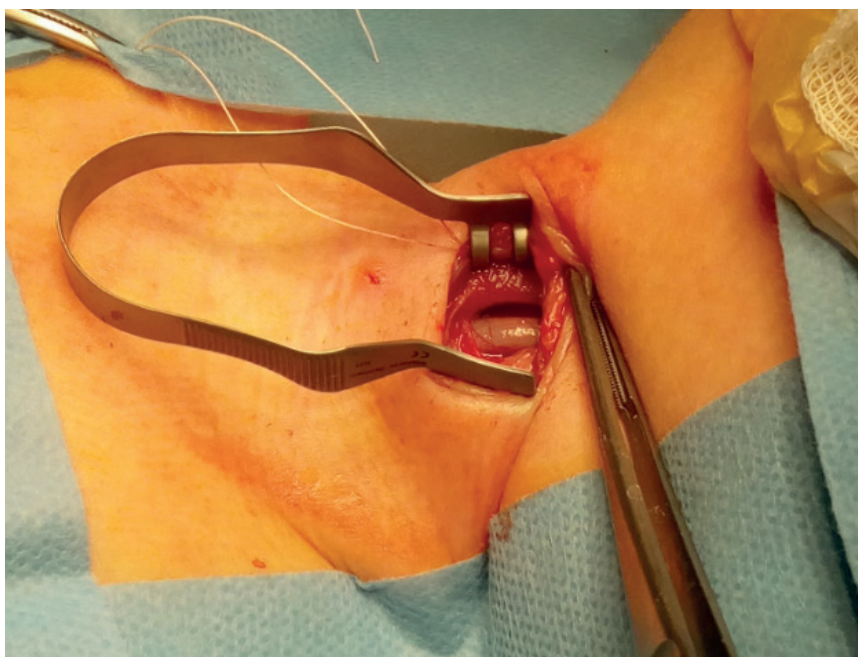


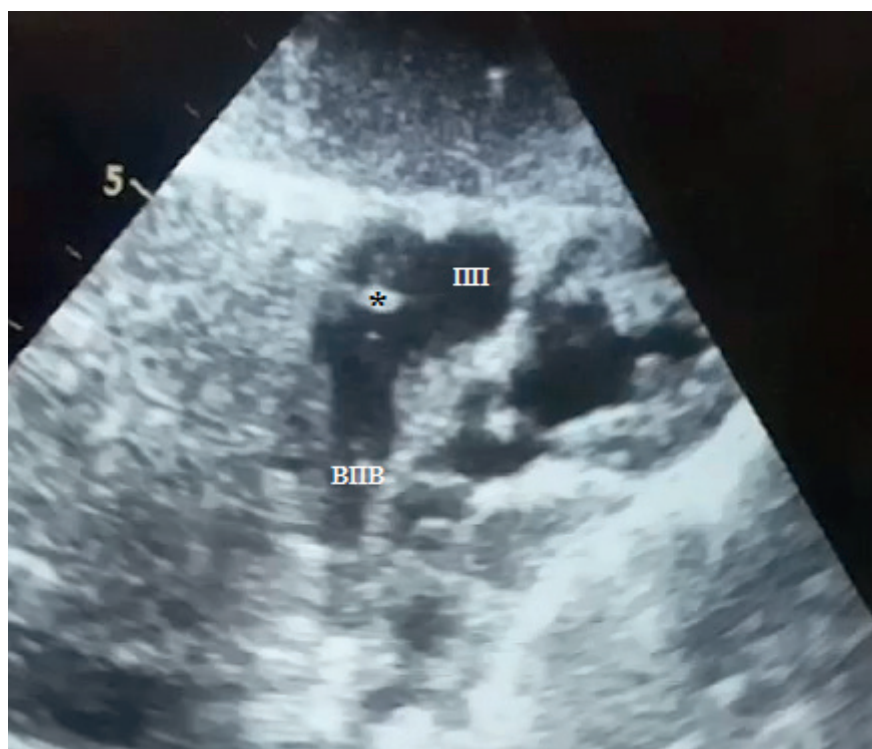
Рисунок 2. Этап венесекции внутренней яремной вены



система. На контрольной томограмме головы: желудочковая система уменьшилась в размерах, однако, в хиазмально-селлярной области выявлены признаки объемного образования. Для уточнения образования выполнена МРТ с контрастным усилением: опухоль хиазмально-селлярной области с вовлечением зрительных нервов с обеих сторон,

интенсивно накапливающая парамагнетик. Выполнена биопсия. Подтвержден диагноз диффузной глиомы хиазмы, пациенту было начато противоопухолевое лечение. Через 3 месяца возник нарастающий асцит, не купирующийся консервативными методами. Выполнен лапароцентез, дренирование брюшной полости. Исследование

Рисунок 3. ЭХОКГ контроль расположения атриального катетера (ПП – правое предсердие, ВПВ – верхняя полая вена, * – катетер)



полученной жидкости подтвердило, что асцитическая жидкость представляет собой скопление ликвора. При этом отмечалась значительная протеиноракия (белок >13 г/л), при анализе цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) из резервуара шунта — белок 5,3 г/л, цитоз — в пределах нормы. Было решено выполнить вентрикулоатриальное шунтирование.

Этапы операции. Положение больного на операционном столе — лежа на спине. Голова несколько разогнута и отведена в противоположную разрезу сторону. Разрез кожи в области клапана шунта. Клапан выделен из мягких тканей, дистальный катетер удален, получен ток прозрачного ликвора. Временная окклюзия проксимального катетера шунта. Разрез кожи в проекции сосудистого пучка шеи справа. Выделена внутренняя яремная вена (рис. 1). Наложен кисетный шов. Пережата внутренняя яремная вена, вскрыт просвет вены, в вену заведен кардиальный катетер (рис. 2). После установки выполнен ультразвуковой контроль положения дистального (атриального) конца катетера. Для оценки адекватности позиционирования катетера в правом предсердии использованы стандартные эхокардиографические позиции ультразвукового датчика (субкостальная, апикулярная 4-х камерная) (рис. 3). В ходе исследования определено положение дистального конца катетера относительно трикуспидального клапана для пред-

упреждения контакта с ним и пролабирования в правый желудочек (при необходимости катетер подтягивался). При прокачивании помпы прохождение ликвора по системе в полость правого предсердия определялась как “турбулентность” за счет эффекта эхоконтрастирования, что свидетельствовало об адекватном функционировании системы. После определения оптимального положения катетера кисетный шов завязан, признаков деформации внутренней яремной вены нет. Дополнительный фиксирующий шов катетера. Повторный контроль положение катетера в области правого предсердия при помощи эхокардиографии, положение не нарушено. Проксимальный отдел кардиального катетера выведен через подкожный туннель и соединен с клапаном шунта. Послойное ушивание ран. После операции состояние ребенка стабильное. В раннем послеоперационном периоде — повторная ЭхоКГ (оценка положения и адекватность функционирования системы). Дополнительно выполнена рентгенография — подтверждено адекватное положение кардиального катетера. При контрольной нейровизуализации через 3 мес. отмечается уменьшение размеров желудочковой системы.

2. Ребенок 1 год 5 месяцев. Диагноз: гидроцефалия опухолевой этиологии. В возрасте 10 мес. проведено частичное удаление опухоли глубинных отделов правой теменной доли и правого бокового

желудочка головного мозга (эмбриональная опухоль). В связи с нарастанием гипертензионно-гидроцефальной симптоматики установлен вентрикулоперитонеальный шунт (ВПШ). Через 6 месяцев ребенку выполнена лапаротомия, наложение энтеростомы в связи с выявленной перфорацией подвздошной кишки, дистальный отдел ВПШ выведен наружу. Учитывая дренажезависимое состояние больного, наличие противопоказаний к повторному вентрикулоперитонеальному шунтированию, высокий риск инфицирования шунта и декомпенсации состояния больного, выполнено вентрикулоатриальное ликворное шунтирование.

Этапы операции. Положение больного на операционном столе – лежа на спине. Предыдущая шунтирующая система удалена. Этапы имплантации вентрикулярного катетера и клапана – стандартные. Затем произведен разрез кожи в проекции сосудистого пучка шеи справа. Выделена внутренняя яремная вена. Наложен кисетный шов. Пережата внутренняя яремная вена, вскрыт просвет вены; в вену заведен кардиальный катетер с последующим эхокардиографическим контролем положения атриального конца катетера в полости правого предсердия по методике, описанной выше. Катетер позиционирован в правом предсердии. Кисетный шов завязан, признаков деформации внутренней яремной вены нет. Дополнительный фиксирующий шов катетера. При повторном эхокардиографическом контроле проходимость катетера не нарушена. Проксимальный отдел кардиального катетера выведен через подкожный туннель и соединен с клапаном шунта. Послойное ушивание ран. В раннем послеоперационном периоде при контрольном эхокардиографическом исследовании выявляется миграция кардиального катетера и пролабирование его в просвет трехстворчатого клапана, что было подтверждено рентгенографией. Учитывая высокий риск нарушения ликворооттока, а также появления позиционных осложнений и риска перфорации створок трикуспидального клапана, выполнена ревизия операционной раны, репозиция кардиального катетера шунта (проксимальный конец катетера укорочен на 1 см и соединен с клапаном шунта). При контрольном эхокардиографическом исследовании катетер функционирует, расположен в правом предсердии, взаимодействия с трикуспидальным клапаном нет, функция клапана не нарушена. Ушивание ран (Викрил 3\0, Пролон 5\0). В послеоперационном периоде при контрольном эхокардиографическом исследовании дистальный конец атриального катетера расположен в полости правого предсердия, не имеет контакта со структурами трехстворчатого клапана, при прокачивании

помпы определяется эффект эхоконтрастирования в правом предсердии, система функционирует адекватно. Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии. При контрольной нейровизуализации через 5 мес. отмечается уменьшение размеров желудочковой системы.

Обсуждение

Гидроцефалия является одним из самых частых патологических головного мозга у пациентов детского возраста. Возникновение гидроцефалии обусловлено одним из нижеуказанных состояний ликвородинамической системы (чаще их сочетанием):

1. гиперсекреция ликвора – повышение его образования эпителием сосудистых сплетений боковых, III и IV желудочков и экстрахороидальной системой;
2. гипорезорбция ликвора – нарушение возврата цереброспинальной жидкости из ликворной системы в венозное русло;
3. блокада ликворных путей.

По этиологии данные патологические состояния ликворопроводящей системы подразделяют на врожденные (мальформация Киари 1 и 2 типов, первичный стеноз водопровода, вторичный глиоз водопровода, мальформация Денди-Уокера), которые встречаются наиболее часто (более 50%), посттравматические, опухолевые, возникающие на почве цереброваскулярных заболеваний, неуточненные [1,2,5,6].

Хирургия гидроцефалии включает эндоскопические методы коррекции и ликворошунтирующие операции. Учитывая, что у детей, особенно раннего возраста, доминирующим фактором развития нарушений ликворообращения является гипорезорбция ЦСЖ, наиболее распространенной операцией является имплантация ликвородренирующих клапанных систем.

Главная цель ликворшунтирующих операций состоит в создании условий, обеспечивающих отведение избыточной цереброспинальной жидкости из ликворосодержащих пространств головного мозга в другие полостные анатомические образования организма и тем самым поддержание ликворного давления на нормальном уровне [3]. Имплантация дренажных систем при гидроцефалии позволила снизить летальность детей с 50 до 2-5% и добиться нормального физического и психического развития пациентов [2].

Выбор вида ликворшунтирующих операций должен учитывать особенности ликворных полостей, нарушения ликворообращения и обеспечить адекватную профилактику послеоперационных осложнений [2,4]. Наиболее распространенным

является вентрикулоперитонеальное шунтирование. Несмотря на это, существует неутешительная статистика: более 50% вентрикулоперитонеальных шунтов перестают функционировать в течение первых 2-х лет. Чаще всего это связано с несостоятельностью дистального (перитонеального) конца катетера, причиной тому может служить обтурация содержимым брюшной полости, миграция или окклюзия перитонеального конца, активный спаечный процесс, асцит, перитонит [7]. Также этот метод имеет ограничения в применении при наличии у пациента патологии органов брюшной полости, сопровождающейся спаечной болезнью, портальной гипертензией, непроходимостью кишечника, воспалительным синдромом а также в тех случаях, когда повторная вентрикулоперитонеостомия оказалась не эффективной. При невозможности выполнения вентрикулоперитонеального шунтирования методом выбора становится вентрикулоатриальное шунтирование [1,2,7]. В приведенных нами случаях, причинами выполнения вентрикулоатриального шунтирования послужили осложнения вентрикулоперитонеального шунтирования: асцит, перфорация подвздошной кишки. Целью вентрикулоатриального шунтирования является отведение ликвора из желудочковой системы головного мозга в полость правого предсердия. Традиционно дистальный катетер вводили в полость правого предсердия путем открытой диссекции шеи, чтобы найти подходящий приток внутренней яремной вены (как правило, общие вены лица), откуда катетер может быть направлен в правое предсердие. Эта операция особенно сложна и травматична в случае проведения ее у маленьких детей. В последние годы с развитием ультразвуковой навигации были разработаны методы минимально-инвазивной атриостомии. Ashker и др. впервые описан способ пункционного чрескожного введения дистального катетера в 1981 году [9]. Сейчас этот этап проводят под ультразвуковым контролем, визуализируя внутреннюю яремную вену с дальнейшей ее пункцией и введением интродьюсера с катетером. Данная методика оценивается рядом авторов как менее травматичная, но при этом не обходится без разреза кожи после пункции вены для соединения системы с проксимальным (вентрикулярным) катетером. Кроме того, травматичность сохраняется в практике применения данной методики у детей калибр вен которых значительно меньше, а стенки сосудов тоньше, что дополнительно усложняет процедуру пунктирования, снижает ее точность [8,10]. Учитывая вышеизложенное мы работали совместно с детскими кардиохирургами, которыми была выполнена вене-секция, для проведения дистального конца катете-

ра. При этом продолжительность данных операций не превышала по времени вентрикулоатриостомии с использованием пункционных методик.

Помимо травматичности, вентрикулоатриальное ликворное шунтирование имеет ряд других серьезных проблем: требует специфической пред- и интраоперационной диагностики, метод технически сложен, и несет риски серьезных осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия и шунт-нефриты. Ряд авторов отмечает, что расположение катетера в полости предсердия является обязательным, так как именно здесь параметры венозного давления позволяют обеспечить адекватный отток избыточной СМЖ по шунту. Кроме того, благодаря турбулентному току крови при таком положении дистального катетера, уменьшается риск образования тромба, что определяет длительность функционирования шунта, снижается вероятность указанных послеоперационных кардиогенных (аритмии, эндокардит, сепсис) и/или тромбоэмболических осложнений [1,2].

В связи с этим, одной из актуальных проблем на сегодняшний день является выбор адекватного контроля расположения дистального (атриального) катетера. Существует ряд инструментальных методов исследования, которые позволяют осуществлять мониторинг локализации дистального конца катетера при вентрикулоатриальном шунтировании у детей. С данной целью применяются методы интраоперационной рентгенографии, интраоперационной эхокардиографии, ЭКГ через кардиальный электрод. В дальнейшем у растущего ребенка положение шунта контролируется ежегодным рентгенологическим или эхокардиографическим исследованием [1,4,8,9].

В клинической практике нет единого мнения, какой из методов в приоритете, ряд авторов полагает, что оптимальным является рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Другие же утверждают, что наиболее точный результат контроля достигается при сочетании нескольких методов, а именно эхокардиографии и рентгеноскопии [2,4]. В литературе практически не встречается описание клинических наблюдений, а также сравнительного анализа существующих методов контроля за периферическим катетером при вентрикулоатриальном шунтировании. На наш взгляд, это связано с тем, что лечение гидроцефалии у детей с использованием вентрикулоатриального шунтирования используется довольно редко, так как, с одной стороны, эта операция не является методом выбора, а с другой, многих нейрохирургов останавливает возможность грозных осложнений, связанных с прове-

дением данной процедуры. В нашей работе мы сделали акцент на выборе адекватного контроля точного позиционирования дистального (атриального) конца катетера. Для этого мы использовали интраоперационное трансторакальное ультразвуковое исследование (ЭХО-КГ), по картине которого мы определяли положение в предсердии и турбулентность (наличие завихрений, приводящих к разнонаправленному движению слоев и частиц крови – эффект эхоконтрастирования) вокруг дистального конца катетера, что свидетельствовало о его функциональной состоятельности. Данный метод мы считаем наиболее оптимальным, так как он позволяет избежать нежелательной лучевой нагрузки на ребенка. Кроме интраоперационного мониторинга положения катетера, данную методику мы рассматриваем в качестве динамического контроля состояния шунтирующей системы. Также описаны случаи применения в качестве контроля состоятельности и положения дистального катетера вентрикулоатриального шунта методом транспищеводной эхокардиографии. Эта процедура является точной и может служить альтернативой трансторакальной эхокардиографии, но, как отмечает ряд авторов, требует продвижения зонда с датчиком в пищевод, рискуя перфорировать его стенки, что на наш взгляд является существенным недостатком в применении данной методики, особенно у маленьких детей [11].

Заключение

Вентрикулоатриостомия является методом выбора при лечении детей с гидроцефалией при неэффективности или нецелесообразности вентрикулоперитонеального шунтирования.

Одним из методов диагностики адекватности положения кардиального катетера является эхокардиография, которая наряду с рентгеновским методом помогает хирургу уточнить локализацию катетера в полости предсердия, при этом, позволяет избежать дополнительного облучения ребенка. Дополнительным преимуществом УЗИ по сравнению с другими способами диагностики является возможность определения функционирования шунта путем оценки «турбулентности» вокруг дистального конца кардиального катетера при прокачивании помпы. Следует отметить, однако, что степень и наличие данного УЗ признака может зависеть от объема резервуара помпы.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Khachatryan V.A, Orlov, Y.A, Kim AV.. The valvular complications of shunt operations. SPb.: publ. by Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, 2013. p. 438. In Russian. [Хачатрян В.А., Орлов Ю.А., Ким А.В. Осложнения клапанных ликворосунтирующих операций. СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 2013. с. 438].
2. Khachatryan V.A, Bersnev V.P, Safin SM, et al. Hydrocephalus (pathogenesis, diagnostics, surgical treatment). SPb. publ. by Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, 1998. p. 234. In Russian. [Хачатрян В.А., Берснев В.П., Сафин Ш.М. и др. Гидроцефалия (патогенез, диагностика, хирургическое лечение). СПб.: Изд-во РНХИ им. проф. А.Л. Поленова, 1998. с. 234].
3. Khachatryan V.A, Kim Won GI, Kim AV., Gogoryan SF. Hydrocephalus in tumors of the brain and spinal cord. SPb.: Desyatka, 2008. p. 256. In Russian. [Хачатрян В.А., Ким Вон Ги, Ким А.В., Гогорян С.Ф. Гидроцефалии при опухолях головного и спинного мозга. СПб.: Изд-во «Десятка», 2008. с. 256].
4. Orlov YuA, Marushchenko LL, Protsenko IP. The results of surgical treatment of hydrocephalus caused by perinatal brain damage in children. Ukr. the brain surgeon. Sib. 2009; 2: 75-79. In Ukrainian. [Орлов Ю.О., Марушенко Л.Л., Проценко І.П. Результати хірургічного лікування гідроцефалії, спричиненої перинатальним ураженням головного мозку у дітей. Укр. нейрохірург. журн. 2009; 2: 75–79].
5. Gogoryan F.S, Bersnev V.P, Kim AV, et al. Brain tumor combined with hydrocephalus. Questions of neurosurgery named. N. N. Burdenko. 2008; 4: 39 – 42. In Russian. [Гогорян С.Ф., Берснев В.П., Ким А.В., и др. Опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2008; 4: 39 – 42].
6. Kim AV., Kosmachev MV., Elikbaev GM, et al. Features of pathogenesis, diagnosis and surgical treatment of hydrocephalus in children with spinal cord tumors. Neurosurgery.. 2010; 1: 40-45. In Russian. [Ким А.В., Космачев М.В., Еликбаев Г.М., и др. Особенности патогенеза, диагностики и хирургического лечения гидроцефалии у детей с опухолями спинного мозга. Нейрохирургия. 2010; 1: 40-45].
7. Grinberg MS. Neurosurgery. M.: Medpress-inform, 2010. p. 1008. In Russian. [Гринберг М.С. Нейрохирургия. пер с англ. М.: МЕДпресс-информ, 2010. с. 1008].
8. Ellegaard L, Mogensen S, Juhler M. Ultrasound-guided percutaneous placement of ventriculoatrial shunts. Childs Nerv Syst. 2007;23(8):857-862.
9. Ashker K, Fox JL. Percutaneous technique for insertion of an atrial catheter for CSF shunting. Technical note. J Neurosurg. 1981;55(3):488-490.
10. Clark DJ, Chakraborty A, Roebuck DJ, Thompson DN. Ultrasound guided placement of the distal catheter in paediatric ventriculoatrial shunts-an appraisal of efficacy and complications. Childs Nerv Syst. 2016;32(7):1219-1225.
11. Szczerbicki MR, Michalak M. Echocardiographic placement of cardiac tube in ventriculoatrial shunt. Technical note. J Neurosurg. 1996;85(4):723-724.

Информация об авторах:

Федоров Евгений Вадимович, клинический ординатор по специальности «нейрохирургия», ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Морозов Александр Александрович, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург, отделение сердечно-сосудистой хирургии для детей, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Латыпов Александр Камильевич, к.м.н., заведующий отделением сердечно-сосудистой хирургии для детей, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Дон Олег Анатольевич, врач нейрохирург, отделение нейрохирургии детского возраста ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Ким Александр Вонгиевич, к.м.н., заведующий отделением нейрохирургии детского возраста ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России;

Author information:

Evgeny V. Fedorov, clinical resident, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander A. Morozov, PhD, MD, department of cardiovascular surgery for children, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander K. Latypov, PhD, MD, head of the Department of cardiovascular surgery for children, Almazov National Medical Research Centre;

Oleg A. Don, neurosurgeon, division of pediatric neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre;

Alexander L. Kim, PhD, head of the Department of pediatric neurosurgery, Almazov National Medical Research Centre.

ПРОЛИФЕРАТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ (KI-67) И УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА СОСУДИСТО-ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА (VEGF) В ГЕМИСТОЦИТАРНЫХ АСТРОЦИТОМАХ

Зрелов А.А.^{1,2}, Мацко М.В.^{1,3,4,5}, Мацко Д.Е.^{1,3,4,5}, Улитин А.Ю.^{1,2},
Бакшеева А.О.^{1,2}, Скляр С.С.¹, Имянитов Е.Н.^{2,3,4,6},
Тастанбеков М.М.¹

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова, Санкт-Петербург, Россия

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

⁴ Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Частное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация

Зрелов Андрей Андреевич
«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» филиал
ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014
E-mail: andrey.zrellov@mail.ru

Статья поступила в редакцию 18.02.
2018 и принята к печати 23.04.2018.

Резюме

Актуальность. Гемистоцитарные астроцитомы (ГА) – это вариант диффузных астроцитом GII (ВОЗ, 2016), который отличается более короткой общей выживаемостью пациентов по сравнению с диффузными астроцитомами. Роль экспрессии гена сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и его связь с индексом пролиферативной активности (Ki-67) в ГА ранее не изучалась.

Цель. Оценить зависимость уровня экспрессии гена VEGF от Ki-67 в ГА.

Материал и методы. Выполнен ретроспективный и проспективный анализ морфо-молекулярных характеристик опухолевой ткани 9 пациентов с диагнозом ГА. В работу вошли пациенты старше 18 лет с супратенториальной локализацией опухоли. Возраст пациентов был от 27 до 37 лет, медиана составила

32 года. Мужчин было 4. После оперативного вмешательства проводилось гистологическое, иммуногистохимическое (Ki-67 и GFAP) и молекулярно-генетическое исследования фрагментов опухоли (методом ПЦР в режиме реального времени). Определялся уровень экспрессии гена VEGF и наличие мутации в генах IDH1/IDH2. Гистологический диагноз ставился в соответствии с классификацией опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласом AFIP (2007).

Результаты. Чаще всего опухоль локализовалась в нескольких долях головного мозга (44,4%). Дебют заболевания в большинстве случаев начинался с эпилептического синдрома (55,6%). Индексу пролиферативной активности (Ki-67) более 5% (71,4% случаев) соответствовала умеренная пролиферация эндотелия сосудов при гистологическом исследовании (85,7%), средний/высокий уровень экспрессии гена VEGF (ПЦР) (кроме одного случая). У больных с низким Ki-67 ($\leq 5\%$) уровень экспрессии гена VEGF был низким в 100% случаев, а пролиферация эндотелия сосудов отсутствовала.

Заключение. Высокий Ki-67 ($>5\%$), пролиферация эндотелия сосудов, средний/высокий уровень экспрессии гена VEGF, которые наблюдались в 7 из 9 гемистоцитарных астроцитомах, являются характерными чертами астроцитом GIII. Таким образом, ГА – это неоднородная группа опухолей, и часть из них представлена злокачественной подгруппой.

Ключевые слова: гемистоцитарная астроцитома, сосудисто-эндотелиальный фактор роста, индекс пролиферативной активности (Ki-67), ген VEGF.

Для цитирования:

Зрелов А.А., Мацко М.В., Мацко Д.Е., Улитин А.Ю.,
Бакшеева А.О., Складар С.С., Имянитов Е.Н., Тастанбеков М.М. Пролиферативная активность (ki-67) и уровень экспрессии гена сосудисто-эндотелиального фактора роста (vegф) в гемистоцитарных астроцитомах. Трансляционная медицина. 2018; 5 (1): 44–52 .

THE PROLIFERATIVE ACTIVITY (KI-67) AND THE LEVEL OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR (VEGF) GENE EXPRESSION IN GEMISTOCYTIC ASTROCYTOMAS

Zrelov A.A.^{1,2}, Matsko M.V.^{1,3,4,5}, Matsko D.E.^{1,3,4,5}, Ulitin A.Yu.^{1,2}
Baksheeva A.O.^{1,2}, Skliar S.S.¹, Imyanitov E.N.^{2,3,4,6}, Tastanbekov M.M.¹

Corresponding author:

Andrei A. Zrelov
Polenov Neurosurgical Institute
Mayakovskaya str. 12, Saint Petersburg,
Russia, 191014
E-mail: andrey.zrelov@mail.ru

¹ Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery,
Saint Petersburg, Russia

² North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov,
Saint Petersburg, Russia

³ Saint-Petersburg Clinical Research Center Specialized Types of
Medical Care, Saint Petersburg, Russia

⁴ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

⁵ Saint-Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia

⁶ N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology,
Saint Petersburg, Russia

Received 18 February 2018; accepted 23
April 2018.

Abstract

Background. Gemistocytic astrocytomas (GA) are a variant of diffuse astrocytomas GII (WHO, 2016), which is characterized by a shorter overall survival of patients than diffuse astrocytoma. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene expression and its association with the index of proliferative activity (Ki-67) in GA has not been studied.

Objective. To estimate the correlation of VEGF gene expression on Ki-67 in GA.

Design and methods. A retrospective and prospective analysis of morphological and molecular-genetic features of tumors was performed on 9 patients with the diagnosis of GA. Patients over 18 years of age with supratentorial tumor localization were included in the study. The patients were aged from 27 to 37 years, the median age was 32 years. There were 4 men. Fragments of tumor tissue obtained during surgery were subjected to histological, immunohistochemical (Ki-67 and GFAP) and molecular genetic studies. By real-time PCR method was used to determine the level of the VEGF gene expression and the presence of a mutation in IDH1/IDH2 genes. Histological diagnosis was made in accordance with the classification of tumors of the CNS WHO (2016) and the AFIP atlas (2007).

Results. The tumor most often affected several lobes of the brain (44,4%). The first clinical manifestations of the disease in the vast majority of cases were epileptic and hypertensive syndromes (55,6%). For the proliferative activity index Ki-67 >5% (71,4% of cases) the moderate proliferation of vascular endothelium was noted in 85,7% of cases and the middle/high level of VEGF gene expression (except one case). In patients with low Ki-67 (≤5%), the low level of the VEGF gene expression was determined in 100% cases, the proliferation of the vascular endothelium was absent.

Conclusion. High Ki-67 (>5%), the proliferation of the vascular endothelium, middle/high level of VEGF gene expression are typical attributes of anaplastic astrocytomas. That's why some GA have features of astrocytomas GIII.

Key words: gemistocytic astrocytoma, vascular endothelial growth factor, proliferative activity (Ki-67), VEGF gene.

For citation:

Zrelov AA, Matsko MV, Matsko DE, Ulitin AY., Baksheeva AO, Skliar SS, Imyanitov EN, Tastanbekov MM. The proliferative activity (ki-67) and the level of vascular endothelial growth factor (vegf) gene expression in gemistocytic astrocytomas. *Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine*. 2018; 5 (1): 44–52. (In Russ.)

Список сокращений:

ГА – гемистоцитарные астроцитомы
 ПЦР – полимеразная цепная реакция
 Ki-67 – индекс пролиферативной активности
 VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста

Введение

Гемистоцитарные астроцитомы (ГА) представляют собой редкий подтип диффузных астроцитом ГII, в которых процент гемистоцитов в опухоли составляет не менее 20% от всех клеток [1]. В литературе можно встретить лишь небольшое количество работ, которые освещают непосредственно ГА [2–17]. По сравнению с диффузными астроцитомами ГII они характеризуются более агрессивным биологическим поведением, что проявляется более короткой общей выживаемостью пациентов (38-49 мес и 69-89 мес. соответственно) [2, 7, 18, 19].

Биологическое поведение опухоли зависит от многих факторов и, в частности, от ряда морфо-молекулярных характеристик. Одними из важнейших среди них являются индекс пролиферативной активности (Ki-67) и сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), взаимосвязь которых в ГА ранее не исследовалась.

Материал и методы

Проведен ретроспективный и проспективный анализ клинических характеристик, а также результатов инструментального, гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического методов исследования 9 пациентов с ГА. В работу были включены пациенты старше 18 лет с супратенториальной локализацией опухоли, которым при гистологическом исследовании был установлен диагноз ГА. Мужчин было 4. Медиана возраста составила 32 года. Гистологический диагноз ставился согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016) и атласу AFIP (2007) [1, 20].

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) выполнялось с использованием антител Ki-67

и GFAP (DakoCytomation). При цитоплазматическом окрашивании антителом GFAP пользовались полуколичественным методом: 0 – окрашивание отсутствует, 1+ – слабое окрашивание, 2+ – умеренное окрашивание, 3+ – интенсивное окрашивание. При оценке ядерного окрашивания (антитело Ki-67) определялся процент окрашенных клеток к их общему числу. Всем больным была выполнена операция с разной степенью циторедукции.

У всех пациентов оценивалась экспрессия мРНК гена VEGF с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad Laboratories, США). Патоморфологические образцы опухоли, подвергнутые микродиссекции, служили в качестве источника мРНК. Последовательности меток и праймеров показаны в таблице 1. Выделение мРНК и обратная транскрипция проводились согласно методу, предложенному ранее [21].

Мультиплексная ПЦР в режиме реального времени ставилась в объеме 20 мкл, где содержалось 1-кратный ПЦР-буфер, 1 мкл раствора кДНК, 2.0 ед. акт. фермента ДНК-полимеразы ThermoStar, по 200 мкМ каждого из нуклеотидтрифосфатов, 2.0 мМ MgCl₂, по 0.3 мкМ прямого и обратного праймеров SDHA, 0.3 мкМ прямого и обратного праймеров, 0.3 мкМ Taqman пробы SDHA-P, и TaqMan-метки для соответствующего гена-мишени. Условия ПЦР-амплификации: денатурация в течение 15 сек при 95°C, 45 циклов отжига и синтеза в течение 1 мин при 60°C. Для оценки уровня экспрессии определялось отношение относительных количеств копий кДНК гена-мишени и гена-рефери, данные значения оценивались при помощи построения стандартных кривых. Пороговые уровни для разделения низкой, высокой и средней степени экспрессии каждого гена определялись как 80 и 20 перцентили значений относительной экспрессии соответствующих генов в группе из 50 случайным образом отобранных солидных опухолей (ΔC_t).

Мутации в генах IDH1 (экзон 4) и IDH2 (экзон 4) в опухолевой ткани рассчитывали при помощи мето-

Таблица 1. Метки и праймеры, которые использовались для определения экспрессии гена VEGF.

Ген	5'-3' последовательность
VEGF-P	FAM-TGCAGACCAAAGAAAGATAGAGCA-BHQ
VEGF-R	GCTTTCTCCGCTCTGAGCA
VEGF-F	AGGAGAGATGAGCTTCCTAC

Таблица 2. Инструментальные, гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики ГА с Ki-67 ≤5%.

№	Пролиферация сосудов	Пролиферация эндотелия сосудов	Накопление к/в по МРТ	VEGF (уровень экспрессии)	Мутация в генах IDH1/IDH2
1	нет	нет	да	низкий	IDH1 (R132H)
2	нет	нет	н/д	низкий	IDH1 (R132H)

Примечания: к/в– контрастное вещество, н/д – нет данных.

Рисунок. 1. Локализация ГА в различных отделах головного мозга.

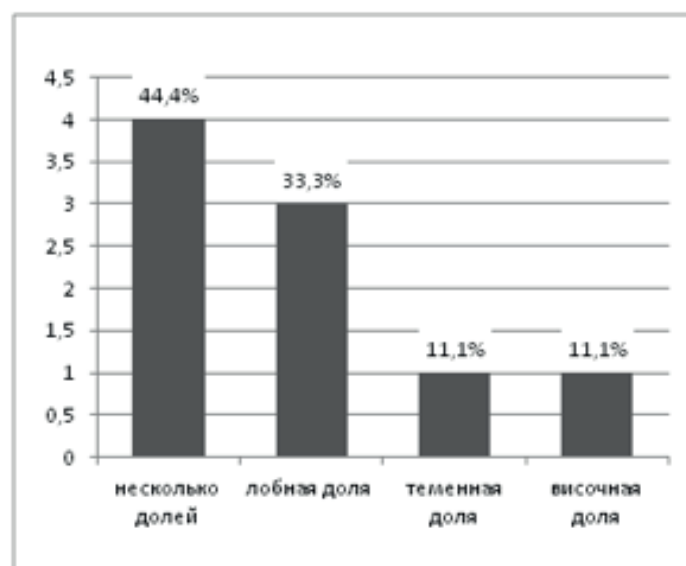
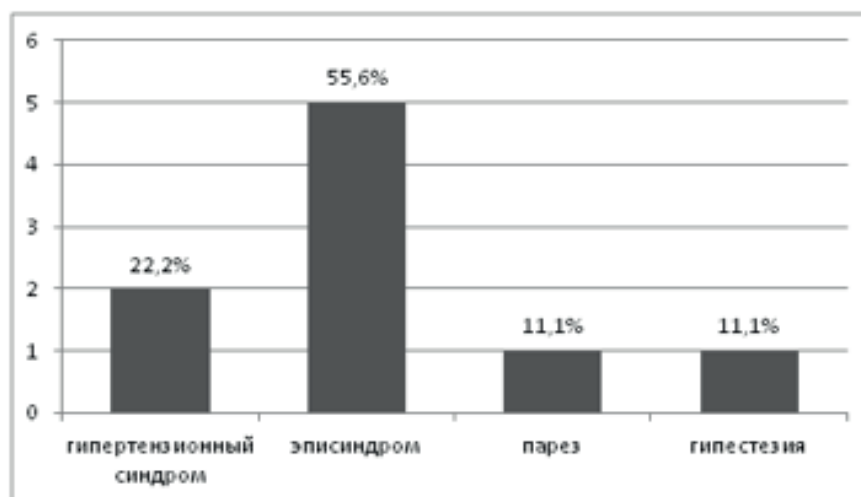


Рисунок 2. Первые клинические проявления ГА.



дики анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA – High Resolution Melting Analysis) с дальнейшим секвенированием ДНК. Последовательности 4 экзона генов IDH1 и IDH2 амплифицировали с использованием пар праймеров IDH1ex4F

5'-GTCTTCAGAGAAGCCATTATC-3' и IDH1ex4R 5'-CACATACAAGTTGGAAATTTCTAG-3', IDH2opt1F 5'-AGTTCAAGCTGAAGAAGATGTG-3' и IDH2opt1R 5'-TCTCCAACCTGGCCTACCT-3', соответственно. Анализ кривых плавления и ПЦР в ре-

жиме реального времени проводились на оборудовании CFX96 Real-Time PCR Detection System (BioRad). ПЦР-смесь объемом 20 мкл включала 1 µl ДНК, 1x ПЦР-буфер, (pH 8.3), 2.0 mM MgCl₂, 0.3 µM прямого и обратного праймеров, 1 ед. акт. ДНК-полимеразы, 200 µM dNTPs, 1x Eva Green. Режим амплификации: 95°C, 10 мин и 45 циклов (95°C, 15 сек; 60°C, 20 сек, 72°C, 30 сек). Секвенирование ПЦР-продуктов, имеющих отклонения в кривых плавления, проводилось на секвенаторе CEQ8000 (Beckman Coulter).

Результаты.

В работу вошли 9 пациентов с верифицированным диагнозом ГА GII и ГА GIII. Мужчин было 4. Медиана возраста составила 32 года. Опухоль чаще всего локализовалась в нескольких долях головного мозга (44,4%). Если опухоль располагалась в пределах одной доли, то в большинстве случаев это была лобная доля (33,3%) (рис. 1).

Дебют заболевания в большинстве случаев характеризовался эпилептическим синдромом (55,6%) (рис. 2).

На этапе дооперационной диагностики всем пациентам была выполнена МРТ головного мозга. Фокальное накопление контрастного вещества опухолью отмечалось у 4 пациентов из 6 (66,7%).

Результаты гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований пациентов в зависимости от индекса про-

лиферативной активности (более или менее 5%) представлены в таблицах 2 и 3.

Низкий Ki-67 ($\leq 5\%$) соответствовал низкому уровню экспрессии гена VEGF в обоих случаях.

Индекс пролиферативной активности Ki-67 $>5\%$ отмечался в 77,8% случаев. Данному значению Ki-67 чаще (85,7%) соответствовал средний/высокий уровень экспрессии гена VEGF, и лишь однажды он был низким. Умеренная пролиферация сосудов была выявлена у 6 пациентов из 7 (85,7%).

Для двух пациентов имеются данные о наличии рецидива заболевания и повторного оперативного вмешательства. В обоих случаях имело место повышение степени злокачественности опухоли, что проявлялось значительным повышением Ki-67 по сравнению с первой операцией, повышением уровня экспрессии VEGF, нарастанием выраженности пролиферации сосудов и эндотелия (табл. 4, рис. 3, 4).

Длительность безрецидивного периода составила в первом случае 31 месяц и 4 недели, во втором – 23 месяца и 1 неделя, что подтверждает степень анаплазии ГА «GIII» [22].

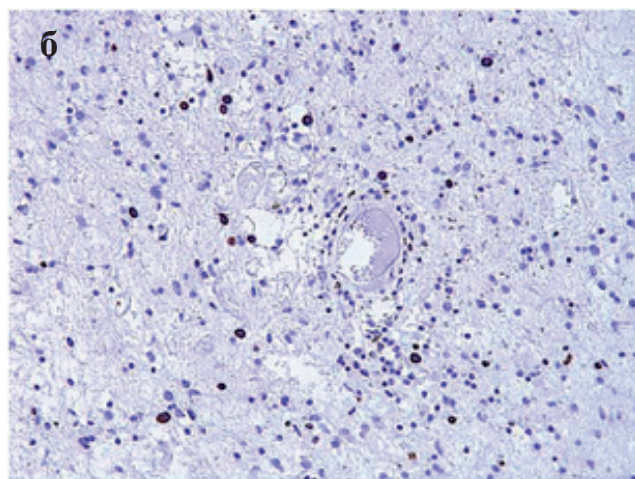
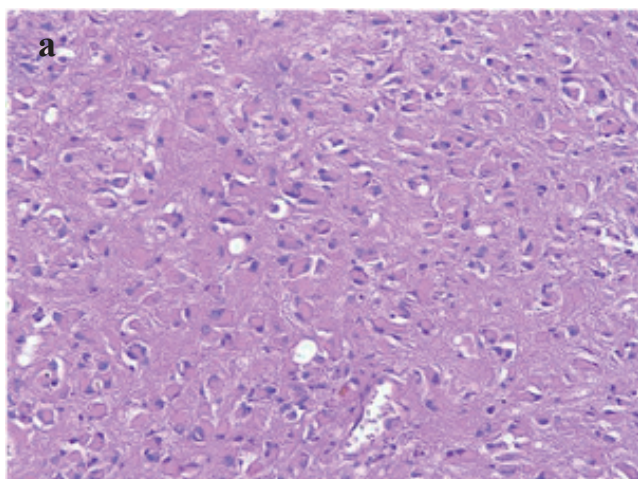
Обсуждение

Для развития опухоли крайне важен адекватный неоангиогенез. Лишь на начальном этапе при малом объеме опухоли (около 1 мм³) опухолевые клетки

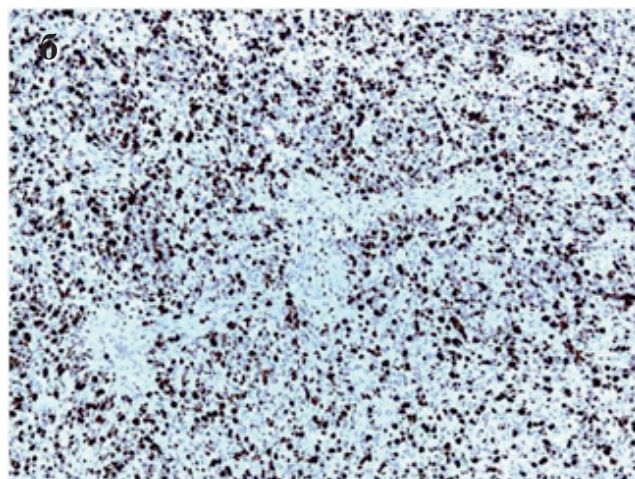
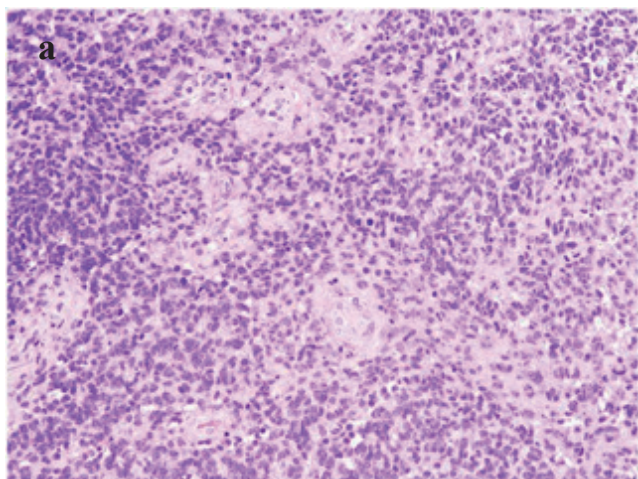
Таблица 3. Инструментальные, гистологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические характеристики ГА Ki-67 $>5\%$.

№	Пролиферация сосудов	Пролиферация эндотелия сосудов	Накопление к/в по МРТ	VEGF (уровень экспрессии)	Мутация в гена
IDH1/ IDH2	нет	нет	да	низкий	IDH1 (R132H)
1	умеренная	умеренная	да	средний	IDH1 (R132H)
2	умеренная	умеренная	да	высокий	IDH1 (R132H)
3	умеренная	умеренная	да	средний	IDH1 (R132H)
4	умеренная	умеренная	нет	низкий	IDH1 (R132H)
5	умеренная	умеренная	н/д	средний	IDH1 (R132H)
6	нет	нет	нет	средний	IDH1 (R132H)
7	умеренная	умеренная	н/д	средний	IDH1 (R132H)

Примечания: к/в – контрастное вещество, н/д – нет данных.

Рисунок 3. Гемистоцитарная астроцитом (случай №1 табл. 4, материал от первой операции).

- а) Окраска гематоксилином и эозином, х200, умеренная пролиферация сосудов и эндотелия;
 б) ИГХ, х100, Ki-67 – 7-8%.

Рисунок 4. Вторичная глиобластома (случай №1 табл. 4, материал от второй операции).

- а) Окраска гематоксилином и эозином, х200, выраженная пролиферация сосудов и эндотелия;
 б) ИГХ, х100, Ki-67 – 45-50%.

получают питательные вещества с помощью диффузии. Затем для полноценного роста опухоли обязательно наличие хорошо развитой сосудистой сети. Повышенная экспрессия гена VEGF ассоциируется с неблагоприятным течением онкологического заболевания и косвенно указывает на злокачественный процесс. Это нашло отражение и в результатах нашей работы. При этом нами впервые описана связь уровня экспрессии гена VEGF и индекса пролиферативной активности (Ki-67) в ГА. В соответствии с классификацией ВОЗ (2016) для анапластических астроцитом GIII характерен Ki-67 >5%. По нашим данным для пациентов с подобной пролиферативной активностью уровень экспрессии VEGF был средним или высоким (кроме одного случая). В группе же больных с низким Ki-67 уровень VEGF был низким.

Пролиферация эндотелия сосудов и повышенный уровень экспрессии гена VEGF отмечались в опухоли только при значении Ki-67 более 5%, что часто сопровождается усилением их степени злокачественности и увеличением пролиферативной активности. Для жизнедеятельности анапластической опухоли требуется ее адекватное кровоснабжение. Наличие пролиферации сосудов и эндотелия, а также подъем уровня экспрессии гена VEGF могут свидетельствовать об активности процесса ангиогенеза.

Заключение

Гемистоцитарные астроцитомы характеризуются рядом морфологических паттернов, в том числе и плотноклеточностью опухоли, где и наблюда-

Таблица 4. Сравнительная характеристика образцов опухолевой ткани от двух операций.

№ случая	№ операции	Ki-67 (%)	Пролиферация эндотелия сосудов	Накопление к/в по МРТ	VEGF (уровень экспрессии)	Диагноз	БНП
1	1	7-8	умеренная	да	высокий	ГА GIII	31 мес. и 4 нед.
	2	45-50	выраженная	да	высокий	вторичная глиобластома GIV	
2	1	6	умеренная	н/д	средний	ГА GIII	23 мес. и 1 нед.
	2	25	выраженная	да	высокий	вторичная глиобластома GIV	

Примечания: БНП – безрецидивный период; к/в – контрастное вещество; н/д – нет данных.

ются более высокие показатели Ki-67 (>5%). Повышение клеточности опухоли сопровождается необходимостью в запуске процессов неоангиогенеза для адекватного питания опухоли. Гемистоцитарные астроцитомы, как было показано, представляют собой неоднородную группу опухолей. Часть из них представлены анапластической подгруппой GIII (в данной серии 7 пациентов из 9). Они характеризуется высокой пролиферативной активностью (Ki-67 >5%), пролиферацией сосудов и эндотелия, средним/высоким уровнем экспрессии гена VEGF. Эти пациенты в отличие от ГА GII нуждаются в проведении не только оперативного вмешательства с последующей лучевой терапией, но и химиотерапии.

Финансирование / Funding

Данная работа поддержана грантами РФФИ № 15-04-17044 и № 17-54-12007 и «именным грантом проф. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова» от 2017 г.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820.

2. Ohta T, Kim YH, Oh JE, et al. Alterations of the RRAS and ERCC1 genes at 19q13 in gemistocytic astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2014;73(10):908-915.

3. Simkin PM, Yang N, Tsui A, et al. Magnetic resonance imaging features of gemistocytic astrocytoma. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2016;60(6):733-740.

4. Sahm F, Korshunov A, Schrimpf D, et al. Gain of 12p encompassing CCND2 is associated with gemistocytic histology in IDH mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2017;133(2):325-327.

5. Avninder S, Sharma MC, Deb P, et al. Gemistocytic astrocytomas: histomorphology, proliferative potential and genetic alterations--a study of 32 cases. *J Neurooncol.* 2006;78(2):123-127.

6. Tihan T, Vohra P, Berger MS, Keles GE. Definition and diagnostic implications of gemistocytic astrocytomas: a pathological perspective. *J Neurooncol.* 2006;76(2):175-183.

7. Babu R, Bagley JH, Park JG, et al. Low-grade astrocytomas: the prognostic value of fibrillary, gemistocytic, and protoplasmic tumor histology. *J Neurosurg.* 2013;119(2):434-441.

8. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol.* 2004;108(1):49-56.

9. Nowak-Sadzikowska J, Gliński B, Szpytma T, Pluta E. Postoperative irradiation of incompletely excised gemistocytic astrocytomas. Clinical outcome and prognostic factors. *Strahlenther Onkol.* 2005;181(4):246-250.

10. Martins DC, Malheiros SM, Santiago LH, Stávale JN. Gemistocytes in astrocytomas: are they a significant prognostic factor? *J Neurooncol.* 2006;80(1):49-55.

11. Kösel S, Scheithauer BW, Graeber MB. Genotype-phenotype correlation in gemistocytic astrocytomas. *Neurosurgery.* 2001;48(1):187-193;

12. Reis RM, Hara A, Kleihues P, Ohgaki H. Genetic evidence of the neoplastic nature of gemistocytes in astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2001;102(5):422-425.

13. Watanabe K, Peraud A, Gratas C, et al. p53 and PTEN gene mutations in gemistocytic astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 1998;95(6):559-64.

14. Kros JM, Waarsenburg N, Hayes DP, et al. Cytogenetic analysis of gemistocytic cells in gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2000; 59:679-686.

15. Kros JM, Schouten WC, Janssen PJ, van der Kwast TH. Proliferation of gemistocytic cells and glial fibrillary acidic protein (GFAP)-positive oligodendroglial cells in gliomas: a MIB-1/GFAP double labeling study. *Acta Neuropathol.* 1996;91(1):99-103.

16. Krouwer HGJ, Davis RL, Silver P, et al. Gemistocytic astrocytomas: a reappraisal. *J Neurosurg.* 1991;74:399-406.

17. Elvidge AR, Martinez-Coll A. Long-Term Follow-Up of 106 Cases of Astrocytoma, 1928-1939. *J Neurosurg.* 1956;13:230-243.

18. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005; 64:479-89.

19. Heo YJ, Park JE, Kim HS, et al. Prognostic relevance of gemistocytic grade II astrocytoma: gemistocytic component and MR imaging features compared to non-gemistocytic grade II astrocytoma. *Eur Radiol.* 2017;27(7):3022-3032.

20. Burger PC MD, Scheithauer BW. 7: Tumors of the Central Nervous System. 1 edition. Washington, DC: Amer Registry of Pathology, 2007.

21. Mitiushkina NV, Iyevleva AG, Poltoratskiy AN, et al. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides. *Cancer Cytopathol.* 2013;121(7):370-6.

22. Brandes AA, Nicolardi L, Tosoni A, et al. Survival following adjuvant PCV or temozolomide for anaplastic astrocytoma. *Neuro Oncol.* 2006;8(3):253-60.

Информация об авторах:

Зрелов Андрей Андреевич, врач-нейрохирург «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова», филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Мацко Марина Витальевна, к.м.н., с.н.с. отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга №1 НИО нейрохирургии «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова», филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Мацко Дмитрий Евгеньевич, д.м.н., профессор, заместитель директора «СПб КНпЦСВМП(о)»;

Улитин Алексей Юрьевич, д.м.н., директор «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова», филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Бакшеева Анастасия Олеговна, аспирант кафедры нейрохирургии им. проф. А.Л. Поленова ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова»;

Скляр Софья Сергеевна, аспирант кафедры нейрохирургии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Имянитов Евгений Наумович, член-корр. РАН, д.м.н., проф., заведующий научным отделом ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Петрова»;

Тастанбеков Малик Маратович, д.м.н., руководитель отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга №1 НИО нейрохирургии «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова», филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»;

Author information:

Andrei A. Zrelov, neurosurgeon, Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Marina V. Matsko, PhD, Senior Researcher, department of Neurooncology Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Dmitrii E. Matsko, PhD, prof., Deputy Director, Saint-Petersburg Clinical Research Center Specialized Types of Medical Care;

Aleksei Yu. Ulitin, PhD, Director of Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, the branch of Almazov National Medical Research Centre;

Anastasiya O. Baksheeva, postgraduate of North-Western State Medical University n. a. I.I. Mechnikov;

Sofya S. Sklyar, postgraduate of Almazov National Medical Research Centre;

Evgenii N. Imyanitov, PhD, prof., Head of science department N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology;

Malik M. Tastanbekov, PhD, Head of department of Neurooncology Polenov Russian Scientific Research Institute of Neurosurgery, the branch of Almazov National Medical Research Centre.

ТРАНСТОРАКАЛЬНОЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ДОПЛЕРОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРЕДНЕЙ МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ АРТЕРИИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ОПРЕДЕЛЕНИЯ МГНОВЕННОГО БЕЗВОЛНОВОГО СООТНОШЕНИЯ ПРИ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ПАЦИЕНТКИ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

Агарков М.В.^{1,2}, Воробьевский Д.А.^{1,2}, Осадчий А.М.¹, Павлова Н.Е.¹, Власенко С.В.^{1,3}, Козлов К.Л.², Мамаева О.П.¹, Хильчук А.А.¹, Щербак С.Г.^{1,3}, Сарана А.М.^{1,3}, Лебедева С.В.¹, Белокопытов И.Ю.³, Шендеров С.В.^{2,4}, Курникова Е.А.⁴

Контактная информация

Осадчий Андрей Михайлович
СПб ГБУЗ «Городская больница № 40»
Минздрава России
ул. Борисова д. 9, Сестрорецк, Россия,
197706
E-mail: an_osadchy@mail.ru

¹ СПб ГБУЗ «Городская больница №40 Курортного района», Санкт-Петербург, Россия.

² АНО НИЦ Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия.

³ Санкт-Петербургский Государственный Университет, Санкт-Петербург, Россия

⁴ СПб ГБУЗ «Городская больница №26», Санкт-Петербург, Россия.

Статья поступила в редакцию 06.03.2018
и принята к печати 25.04.2018.

Резюме

Современная доктрина лечения ишемической болезни сердца (ИБС) направлена на выбор метода, который будет максимально эффективен и безопасен для пациента. В настоящее время существуют три подхода к лечению стабильной ИБС: консервативная терапия, чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) и аорто-коронарное шунтирование (АКШ). У каждого варианта лечения есть свои показания и противопоказания, основанные на международных рекомендациях. Отдельной противоречивой группой считаются пациенты пожилого и старческого возраста. Пониженная физическая активность, обширный коморбидный фон, высокий риск послеоперационных осложнений после АКШ и при назначении двойной антиагрегантной терапии после ЧКВ, требуют от врача строгий индивидуальный подход к каждому пациенту и четкую обоснованность метода лечения. Оперативное вмешательство возможно только после того, как ишемия миокарда будет доказана либо неинвазивными визуализирующими тестами, либо методом оценки фракционированного резерва кровотока (FFR, ФРК) или его альтернативой – мгновенного безволнового соотношения (iFR, МБС) – во время коронарографии. Определение гемодинамической значимости стеноза артерии в дальнейшем помогает избежать неоправданных реваскуляризаций и, как следствие, предотвратить осложнения, связанные с операцией.

Ключевые слова: реваскуляризация миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, фракционированный резерв кровотока, мгновенное безволновое соотношение.

Для цитирования: Агарков М.В., Воробьевский Д.А., Осадчий А.М., Павлова Н.Е., Власенко С.В., Козлов К.Л., Мамаева О.П., Хильчук А.А., Щербак С.Г., Сарана А.М., Лебедева С.В., Белокопытов И.Ю., Шендеров С.В., Курникова Е.А. Трансторакальное ультразвуковое доплеровское исследование передней межжелудочковой артерии как альтернатива определения мгновенного безволнового соотношения при чрескожном коронарном вмешательстве у пациентки пожилого возраста. Трансляционная медицина. 2018; 5 (1): 53–59.

TRANSTHORACIC COLOR (DOPLER) ULTRASOUND OF LEFT ANTERIOR DESCENDING ARTERY AS ALTERNATIVE TO IMMEDIATE INSTANT WAVE-FREE RATIO FOR PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN ELDERLY PATIENTS

Agarkov M.V.^{1,2}, Vorobevskii D.A.^{1,2}, Osadchii A.M.¹, Pavlova N.E.¹, Vlasenko S.V.^{1,3}, Kozlov K.L.², Mamaeva O.P.¹, Khilchuk A.A.¹, Sherbak S.G.^{1,3}, Sarana A.M.^{1,3}, Lebedeva S.V.¹, Belokopytov I.Y.³, Shenderov S.V.^{2,4}, Kurnikova E.A.⁴

Corresponding author:
Andrei M. Osadchii
City Hospital № 40
Borisova str. 9, Sestroretsk, Russia, 197706
E-mail: an_osadchy@mail.ru

¹ City Hospital № 40, Saint Petersburg, Russia

² Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

³ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia

⁴ City Hospital № 26, Saint Petersburg, Russia

Received 06 March 2018; accepted 25 April 2018.

Abstract

The modern doctrine of treating ischemic heart disease (IHD) is aimed to choose a method, which maximizes the effectiveness and safety for patients. Currently there are three approaches for treatment of stable IHD: optimal medical therapy, percutaneous coronary intervention (PCI) and coronary artery bypass grafting (CABG). Each approach has own indications and contraindications, based on international recommendations. Separate controversial group of patients are the elderly and senile patients. Limited physical activity, comorbidities, high complications risk in post-PCI double antiplatelet therapy and after CABG, requires strongly individualized approach and proved treatment method. Surgery is possible only after myocardial ischemia is proved by noninvasive imaging methods, assessment of fractional flow reserve (FFR) or its alternative – instant wave-free ratio (iFR) during the coronary angiography. Determination of hemodynamically significant stenosis helps interventional cardiologists to avoid unreasonable revascularization and PCI-related complications.

Key words: myocardial revascularization, percutaneous coronary intervention, fractional flow reserve, instant wave-free ratio.

For citation: Agarkov MV, Vorobevskii DA, Osadchii AM, Pavlova NE, Vlasenko SV, Kozlov KL, Mamaeva OP, Khilchuk AA, Sherbak SG, Sarana AM, Lebedeva SV, Belokopytov IY, Shenderov SV, Kurnikova EA. Transthoracic color (dopler) ultrasound of left anterior descending artery as alternative to immediate instant wave-free ratio for percutaneous coronary intervention in elderly patients. Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2018; 5 (1): 53–59. (In Russ.)

Решение о необходимости хирургического вмешательства на сосудах сердца (реваскуляризации) при стабильной ишемической болезни сердца остается достаточно сложной проблемой, требующей от лечащего врача многогранного, последовательного подхода. Актуальность реваскуляризации миокарда постепенно возрастает, что связано с удлинением продолжительности жизни в России

и увеличением количества пациентов, страдающих ИБС [1]. Современная стратегия лечения стабильной ИБС основана на поэтапном подходе. Первично определяется предстесовая вероятность (ПТВ) ИБС и в дальнейшем выполняются неинвазивные визуализирующие нагрузочные тесты, чаще всего стресс-эхокардиография (стресс-ЭхоКГ), а затем – коронароангиография (КАГ) с определением ФРК

[2, 3]. Целью КАГ с ФРК, как и тестов с нагрузкой, является выявление пораженных атеросклерозом сосудов, степень сужения просвета которых вызывает дефицит кислорода в миокарде в покое или при нагрузке. Доказано, что при реваскуляризации миокарда у пожилых больных с многососудистым поражением на прогноз заболевания влияет не степень реваскуляризации миокарда, а правильный выбор стеноза, ответственного за ишемию [4]. Часто, ввиду различных ограничений при выполнении нагрузочных проб у пациентов пожилого и старческого возраста (фибрилляция предсердий (ФП), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), наличие постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) и др.) необходимость в реваскуляризации конкретного сосуда определялась только на основании ангиографической оценки, что в свою очередь имеет определенный процент ошибки [5, 6]. Кроме того, визуальная оценка ангиограмм не дает информации о функциональной значимости стеноза [7].

Доказано, что реваскуляризация миокарда, основанная на определении физиологической значимости стеноза при измерении ФРК, более безопасна и эффективна в сравнении с реваскуляризацией по данным только ангиографии [8, 9]. Несмотря на явную пользу, применение ФРК имеет ряд ограничений: создание искусственной гиперемии ограничено количеством попыток, нарушениями ритма сердца, плохой переносимостью препаратов для создания гиперемии. В течение последних лет в качестве альтернативы ФРК применяется менее инвазивный гибридный подход, не требующий создания гиперемии, – определение МБС [10], что зна-

чительно упрощает оценку значимости стенозов. Существуют клинические ситуации, когда измерение ФРК или МБС не является достоверным и не должно применяться (анатомические особенности коронарных артерий). В свою очередь, современные возможности функциональной диагностики позволяют визуализировать ускорение кровотока в коронарных артериях (особенно в передней межжелудочковой артерии) при отличной корреляции с методикой ФРК [11, 12].

Клинический случай

Пациент Ш., 66 лет, женщина, обратилась с жалобами на боль в грудной клетке при физической нагрузке. Из анамнеза: пациент длительное время страдает гипертонической болезнью с подъемами артериального давления (АД) до 215/120 мм рт. ст. Принимает регулярную лекарственную терапию по поводу гипертонической болезни и ишемической болезни сердца согласно современным рекомендациям [13]. В течение последних 4-х месяцев отмечает появление жгучих болей за грудиной при физической нагрузке (подъем по лестнице на 3 этаж). По ЭКГ: Синусовый ритм с ЧСС 75 уд в мин. Выраженная ГЛЖ. По результатам обследования установлен диагноз: ИБС. Стенокардия напряжения 2-го функционального класса. По данным трансторакальной ЭхоКГ (ТТЭхоКГ) выявлено ускорение кровотока в среднем сегменте передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) со значением пиковой диастолической скорости 117 см/сек. (Рис.1).

Учитывая среднюю вероятность ИБС (ПТВ 58%), для стратификации риска пациентке была

Рисунок 1. Ускорение кровотока в среднем сегменте ПМЖА – 117 см/сек.

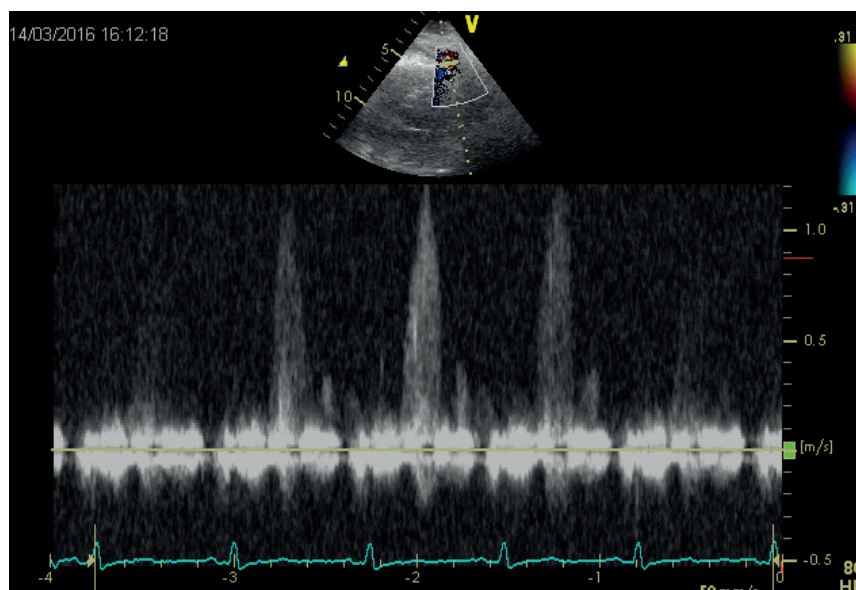


Рисунок 2. Перегиб артерии с формированием септального стеноза (указан стрелкой) (А); цифровая оценка стеноза – 70% (указан стрелкой) (В)

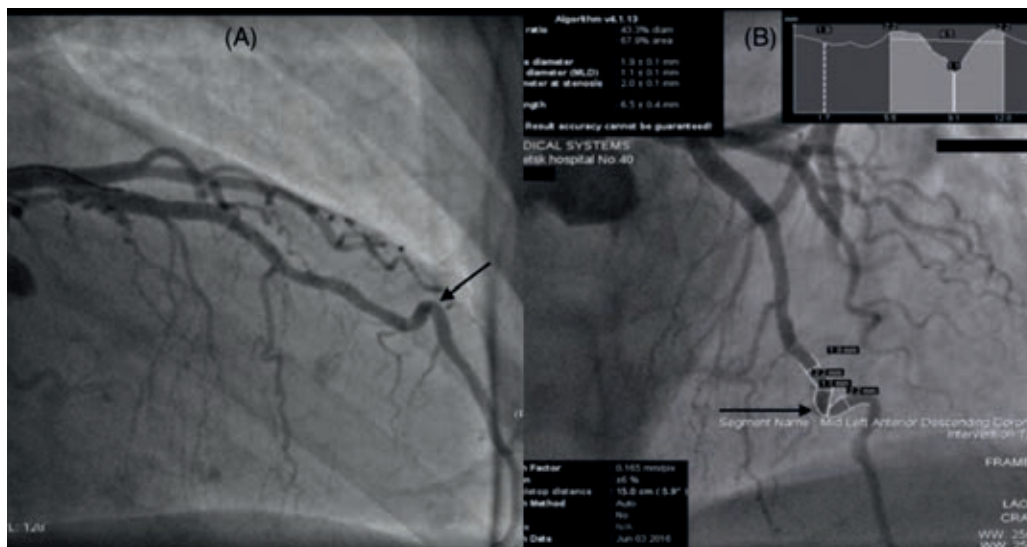
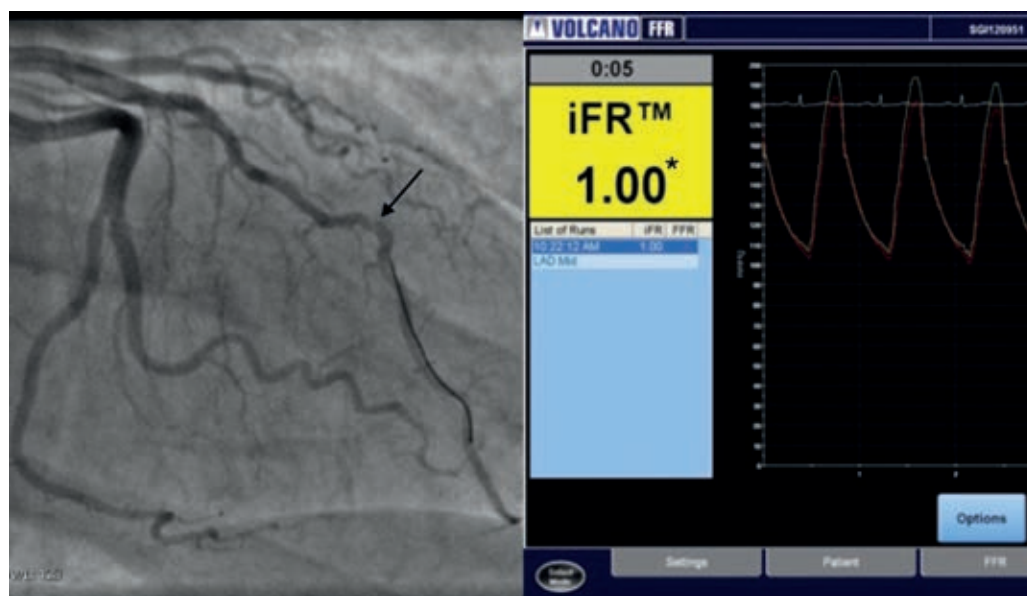


Рисунок 3. Выпрямление артерии на проводнике (указано стрелкой) и гемодинамическая оценка септального стеноза (значение iFR указано звездочкой – 1.0)



выполнена Стресс-ЭхоКГ. При нагрузке 75 Вт (2-я ступень) выявлено нарушение локальной сократимости миокарда (апикальный и срединные сегменты МЖП), что соответствует среднему риску ИБС (ежегодная смертность 1%-3%).

Пациентке в плановом порядке проведена КАГ, выявлена извитость передней межжелудочковой артерии с перегибом и сужением просвета до 68% в среднем сегменте (Рис. 2). В диастолу восстановления нормальной анатомии артерии не происходило, что косвенно указывало на нарушение перфузии сердца во все фазы сердечного цикла. Учитывая отсутствие атеросклеротического компонента, наличие стенотического изменения коро-

нарной артерии, было принято решение об оценке iFR для определения гемодинамической значимости стеноза [14].

При выполнении измерения iFR в процессе проведения коронарного проводника-датчика за пораженный сегмент, произошло восстановление нормального хода артерии (выпрямление артерии) с возвращением ламинарного потока крови по сосуду (Рис. 3). Выполнено измерение МБС на пяти сокращениях (Рис. 3). Показатели составили 1.0, что говорит об отсутствии градиента давления в зоне стеноза-перегиба. Учитывая однозначность результата при проведении iFR, от выполнения методики ФРК решено было отказаться. Однако при

Рисунок 4. Стентирование артерии (А) и результат вмешательства (В)

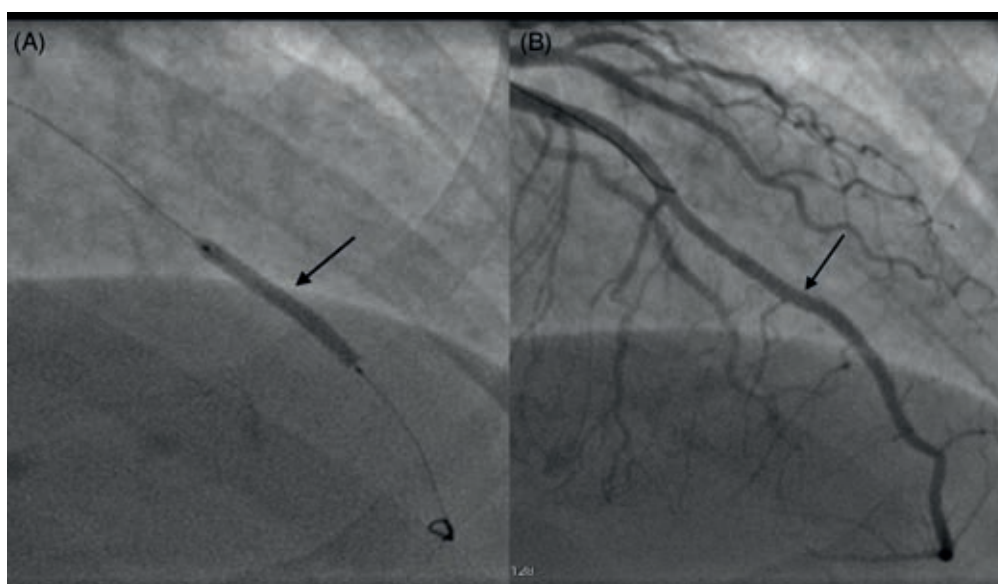
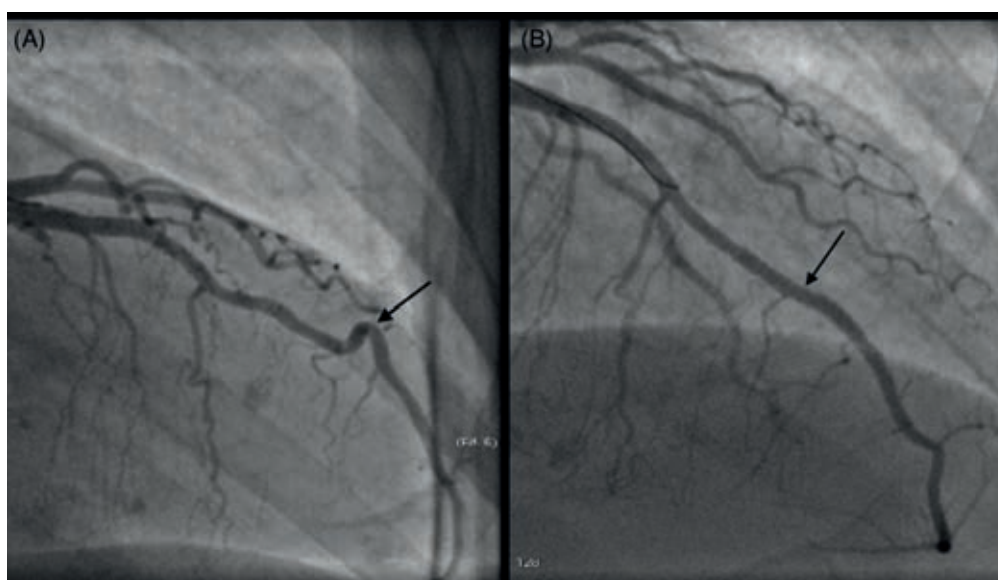


Рисунок 5. Результат до (А) и после (В).



удалении проводника с датчиком произошло возвращение артерии к исходной форме.

Данный клинический пример схож с особенностями интрамурального расположения коронарных артерий или, так называемых, «мышечных мостов» (ММ). Как известно, перфузия миокарда на 85% осуществляется в диастолу [15]. При наличии ММ, его гемодинамическая значимость пропорциональна увеличению частоты сердечных сокращений вследствие сокращения времени диастолы. Важную роль при этом играет наличие диастолической дисфункции левого желудочка из-за гипертрофии, стенозирующего атеросклероза коронарных артерий или возрастных изменений. Тактика лечения пациентов с мышечными мостиками основана на первично-консервативном подходе, направленном

на увеличение диастолической перфузии миокарда с помощью В-блокаторов, ивабрадина, блокаторов кальциевых каналов [15]. Ангиографической особенностью интрамурального поражения артерий является эффект систолического сужения или компрессии сосуда, а также полного восстановления просвета в диастолу. В момент систолы происходит внешняя компрессия артерии циркулярно расположенным вокруг артерии мышечным слоем. Попытки имплантации стентов в ММ имеют неблагоприятные отдаленные результаты ввиду частых последующих переломов стентов, а также высокой частоты ранних рестенозов [16]. В данном клиническом примере внешняя компрессия артерии отсутствовала и извитой ход артерии с септальным стенозом сохранялся во всех фазах сердечного цикла.

При выборе тактики лечения данной пациентки мы руководствовались несколькими моментами: сохранением симптомов стенокардии на фоне оптимальной медикаментозной терапии (пациентка получала В-блокатор, блокатор кальциевых каналов, мононитраты и нитроглицерин при приступах стенокардии), сохранением выраженного септального стеноза во всех фазах сердечного цикла и отсутствием ангиографического эффекта компрессии артерии в систолу (внешнего воздействия миокардиального моста). В отличие от проблемы ММ, симптомы пациентки были связаны с нарушением кровотока в диастолу и эффективность консервативной тактики лечения была меньше, чем в случае медикаментозной терапии ММ. Учитывая отсутствие внешней систолической компрессии сосуда риск перелома стента был расценен как незначительный.

Учитывая клиническую картину, данные ТТЭ-ХОКГ, а также сохранением перегиба артерии с септальным стенозом во время диастолы, пациентке было проведено ЧКВ – стентирование зоны извитости артерии стентом с лекарственным покрытием 2,5 x 24 мм (Рис. 4-5).

Пациентке в дальнейшем была выполнена контрольная Стресс-ЭхоКГ, данных за ишемию не получено. Значение пиковой диастолической скорости кровотока в зоне стентирования по данным ТТЭхоКГ с УЗИ коронарных артерий составила 44 см/сек, что соответствует норме.

Заключение

Плановая реваскуляризация миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста остается сложной проблемой, требующей комплексного подхода в оценке значимости стенозов коронарных артерий. Данный клинический пример показывает случай ограничения методики ФРК и МБС, при которых окончательно принять решение о гемодинамической значимости стеноза возможно только при применении дополнительных неинвазивных методик. Причиной деформации артерии у данной пациентки, вероятно, явилась прогрессирующая гипертрофия левого желудочка с изменением позиции сердца, что привело к формированию стенотического перегиба в среднем сегменте передней межжелудочковой артерии. Альтернативой стресс-тестам или оценке ФРК и МБС у подобных пациентов является трансторакальное ультразвуковое исследование коронарных артерий. Методика оценки скорости кровотока в коронарных артериях имеет высокую специфичность и чувствительность и в определенных ситуациях может быть основной методикой, позволяющей оценить гемодинамическую значимость стеноза коронарной артерии.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kochanov IN. Efficiency of treatment with coronary angioplasty and stenting in elderly and senile patients with coronary heart disease: The abstract of Cand. Med. Sci. Diss. St. Petersburg; 2007. In Russian. [Кочанов И. Н. Эффективность лечения ишемической болезни сердца методами коронарнопластики и стентирования у больных пожилого и старческого возраста: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб; 2007].
2. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization. *Circulation*. 2009; 119 (9): 1330-1352.
3. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur. Heart J.* 2014; 35 (37): 2541-2619.
4. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, et al. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA*. 2008; 300 (15): 1765-1773.
5. Lindstaedt M, Spiecker M, Perings C, et al. How good are experienced interventional cardiologists at predicting the functional significance of intermediate or equivocal left main coronary artery stenoses? *Int. J. Cardiol.* 2007; 120 (21): 254-261.
6. Brueren BR, ten Berg JM, Suttrop MJ, et al. How good are experienced cardiologists at predicting the hemodynamic severity of coronary stenoses when taking fractional flow reserve as the gold standard. *Int. J. Cardiovasc. Imaging*. 2002; 18 (2): 73-76.
7. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360 (3): 213-224.
8. Tonino PA, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study fractional flow reserve versus angiography in multivessel evaluation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (25): 2816-2821.
9. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance. *JACC Cardiovasc Interv.* 2015; 8 (6): 824-833.
10. Lindner JR. The Physiologic Evaluation of Stenosis by Transthoracic Doppler: A Bit of Theory, a Lot of Practice. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2011; 24 (4): 382-384.
11. Boshchenko A. Transthoracic coronary flow reserve in the left anterior and posterior descending arteries as an additional option to stress echocardiography with wall motion analysis. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 14, suppl. 2: ii1-ii2.
12. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21 (6): 1011-1053.
13. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenos-

ine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure- Only Ratios Against Indices Using Flow Study). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1409–1420.

14. Corban MT, Hung OY, Eshtehardi P, et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2346–2355.

15. Srinivasan M, Prasad A. Metal fatigue in myocardial bridges: stent fracture limits the efficacy of drug-eluting stents. *J Invasive Cardiol* 2011;23:E150–2.

Информация об авторах:

Агарков Максим Васильевич, младший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Воробьевский Дмитрий Александрович, младший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН, рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Осадчий Андрей Михайлович, к.м.н., рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Павлова Наталья Евгеньевна, врач отделения функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Власенко Сергей Васильевич, к.м.н., преподаватель кафедры последипломного образования Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Козлов Кирилл Ленарович, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической геронтологии и гериатрии Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН;

Мамаева Ольга Петровна, к.м.н., заведующая отделением функциональной диагностики СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Хильчук Антон Андреевич, рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Щербак Сергей Григорьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой последипломного образования Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Сарана Андрей Михайлович, к.м.н., доцент кафедры последипломного образования Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, заместитель главного врача по реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Лебедева Светлана Владимировна, заместитель главного врача по терапии, руководитель регионального сердечно-сосудистого центра СПб ГБУЗ «Городская больница № 40» МЗ РФ;

Белокопытов Игорь Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры последипломного образования Медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета;

Шендеров Сергей Валерьевич, младший научный сотрудник лаборатории возрастной патологии сердечно-сосудистой системы Санкт-Петербургского Института Биорегуляции и Геронтологии СЗО РАМН, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» МЗ РФ;

Курникова Елена Анатольевна, к.м.н., кардиолог отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения СПб ГБУЗ «Городская больница № 26» МЗ РФ;

Author information:

Maxim V. Agarkov, junior researcher, department of clinical gerontology and geriatrics of St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; interventional radiologist of radiology-endovascular department of City Hospital № 40;

Dmitrii A. Vorobevskii, junior researcher, department of clinical gerontology and geriatrics of St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology; interventional radiologist of radiology-endovascular department of City Hospital № 40;

Andrei M. Osadchii, PhD, interventional radiologist of radiology-endovascular department of City Hospital № 40;

Nataliya E. Pavlova, specialist of functional diagnostics department of City Hospital № 40;

Sergei V. Vlasenko, PhD, associate professor of postgraduate medical department of St. Petersburg State University, chief of radiology-endovascular department of City Hospital № 40;

Kirill L. Kozlov, MD, Professor, chief of Department of clinical gerontology and geriatrics of St. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology;

Olga P. Mamaeva, PhD, chief of functional diagnostics department of City Hospital № 40;

Anton A. Khilchuk, interventional radiologist of radiology-endovascular department of City Hospital № 40;

Sergei G. Sherbak, MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, head of Postgraduate Medical education at St. Petersburg State University, chief physician of City Hospital № 40;

Andrei M Sarana, PhD, associate professor of postgraduate medical Department of St. Petersburg State University, deputy chief physician in rehabilitation of City Hospital № 40;

Svetlana V. Lebedeva, chief of regional cardiovascular center, deputy chief physician in therapy of City Hospital № 40;

Igor Y. Belokopytov, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Postgraduate Medical Department of St. Petersburg State University;

Sergei V. Shenderov, junior researcher, department of clinical gerontology and geriatrics of St. Petersburg Institute of Bioregulation and gerontology; chief of radiology-endovascular department of City hospital № 26;

Elena A. Kurnikova, cardiologist of radiology-endovascular department of City hospital № 26.