



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

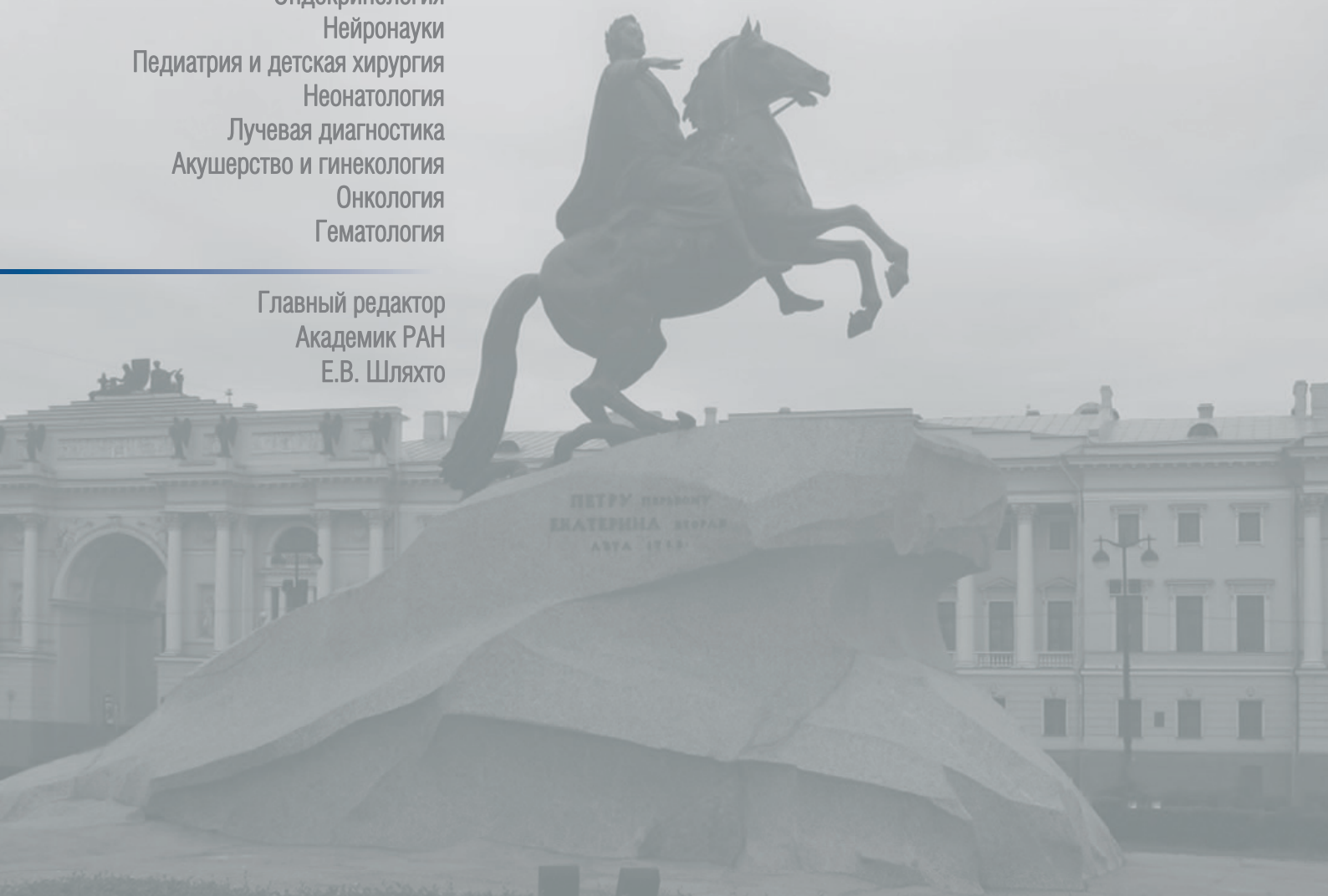
Трансляционная Медицина Translational Medicine

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

том 9 № 3 / 2022

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 9 № 3 / 2022

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

Шляхто Е. В.

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

Конради А. О.

Галагудза М. М.

ISSN 2311–4495 (печатная версия)
ISSN 2410–5155 (электронная версия)

ТЕХНИЧЕСКИЙ РЕДАКТОР

Докшин П. М.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Беленков Ю. Н. (Москва)
Вавилова Т. В. (Санкт-Петербург)
Вебер В. Р. (Великий Новгород)
Волкова Н. И. (Ростов-на-Дону)
Галявич А. С. (Казань)
Гринева (Санкт-Петербург)
Гринштейн Ю. И. (Красноярск)
Даренская М. А. (Иркутск)
Ефремушкина А. А. (Барнаул)
Захарова И. Н. (Москва)
Зенин С. А. (Новосибирск)
Королев Д. В. (Санкт-Петербург)
Кашталап В. В. (Кемерово)
Климонтов В. В. (Новосибирск)
Костарева А. А. (Санкт-Петербург)
Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург)
Лопатин Ю. М. (Волгоград)

Макаров С. А. (Кемерово)
Малашичева А. Б. (Санкт-Петербург)
Меликян М. А. (Москва)
Моисеева О. М. (Санкт-Петербург)
Неймарк М. И. (Барнаул)
Никитина И. Л. (Санкт-Петербург)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рыжкова Д. В. (Санкт-Петербург)
Рябов В. В. (Томск)
Савченко А. А. (Красноярск)
Садыкова Д. И. (Казань)
Самородов А. В. (Уфа)
Сироткина О. В. (Санкт-Петербург)
Троян В. Н. (Москва)
Усов В. Ю. (Томск)
Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Шаповалов К. Г. (Чита)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Ольшанский Б. (США)
Ханссон Г. (Швеция)
Сёберг Г. (Швеция)
Керр Д. (США)
Бакс Ж. (Нидерланды)
Массард Ж. (Франция)
Орлов М. (США)
Содер О. (Швеция)
Феррари Р. (Италия)
Хельманн Р. (Германия)
Сили-Торок Т. (Нидерланды)
Сейерсен Т. (Швеция)
Вааге Я. (Норвегия)
Беркович О. А. (Санкт-Петербург)
Виллеальде С. В. (Санкт-Петербург)
Головкин А. С. (Санкт-Петербург)
Голухова Е. З. (Москва)
Гудкова А. Я. (Санкт-Петербург)
Гурьева И. В. (Москва)
Дземешкевич С. Л. (Москва)
Жлоба А. А. (Санкт-Петербург)
Зазерская И. Е. (Санкт-Петербург)
Заклязьменская Е. В. (Москва)
Звартау Н. Э. (Санкт-Петербург)
Калуев А. В. (Санкт-Петербург)
Карпенко М. А. (Санкт-Петербург)
Карпов Р. С. (Томск)
Козырев С. В. (Санкт-Петербург)
Кухарчик Г. А. (Санкт-Петербург)
Лишманов Ю. Б. (Томск)
Ломиворотов В. В. (Новосибирск)
Мазурок В. А. (Санкт-Петербург)
Маслов Л. Н. (Томск)
Мельниченко Г. А. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Мосоян М. С. (Санкт-Петербург)
Недошивин А. О. (Санкт-Петербург)
Неймарк А. Е. (Санкт-Петербург)
Поддубный И. В. (Москва)
Пузырев В. П. (Томск)
Салогуб Г. Н. (Санкт-Петербург)
Самочерных К. А. (Санкт-Петербург)
Сидоркевич С. В. (Санкт-Петербург)
Ткачук В. А. (Москва)
Труфанов Г. Е. (Санкт-Петербург)
Фадеев В. В. (Москва)
Чернявский М. А. (Санкт-Петербург)
Шевцов М. А. (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

Журнал включен Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации в «Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук».

Периодичность — 6 выпусков в год. Тираж — 1100 экземпляров.

Тематическая рассылка по специалистам.

Верстка — Л. П. Попова. Корректура — А. В. Медведева

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. © 2022.

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

Evgeny Shlyakhto

DEPUTY EDITORS:

Alexandra Konradi

Mikhail Galagudza

ISSN 2311-4495 (printed)

ISSN 2410-5155 (online)

TECHNICAL EDITOR

Pavel Docshin

EDITORIAL BOARD:

Yu. Belenkov (Moscow)	M. Neimark (Barnaul)
A. Chesnikova (Rostov-on-Don)	I. Nikitina (St. Petersburg)
M. Darenskaya (Irkutsk)	K. Protasov (Irkutsk)
A. Efremushkina (Barnaul)	V. Ryabov (Tomsk)
A. Galyavich A. S. (Kazan)	D. Ryzhkova (St. Petersburg)
E. Grineva (St. Petersburg)	D. Sadykova (Kazan)
Yu. Grinshtein (Krasnoyarsk)	A. Samorodov (Ufa)
V. Kashtalap (Kemerovo)	A. Savchenko (Krasnoyarsk)
V. Klimontov (Novosibirsk)	K. Shapovalov (Chita)
D. Korolev (St. Petersburg)	O. Sirotkina (St. Petersburg)
A. Kostareva (St. Petersburg)	V. Troyan (Moscow)
D. Lebedev (St. Petersburg)	V. Usov (Tomsk)
Yu. Lopatin (Volgograd)	T. Vavilova (St. Petersburg)
S. Makarov (Kemerovo)	N. Volkova (Rostov-on-Don)
A. Malashicheva (St. Petersburg)	V. Weber (Veliky Novgorod)
M. Melikyan (Moscow)	I. Zakharova (Moscow)
O. Moiseeva (St. Petersburg)	S. Zenin (Novosibirsk)

**INTERNATIONAL EDITORIAL
COUNCIL:**

J. Bax (Netherlands)
R. Ferrari (Italy)
G. Hansson (Sweden)
R. Hehlmann (Germany)
D. Kerr (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)
O. Berkovich (St. Petersburg)
M. Chernyavsky (St. Petersburg)
S. Dzemeshevich (Moscow)
V. Fadeev (Moscow)
A. Golovkin (St. Petersburg)
E. Golukhova (Moscow)
A. Gudkova (St. Petersburg)
I. Guryeva (Moscow)
A. Kaluev (St. Petersburg)
M. Karpenko (St. Petersburg)
R. Karpov (Tomsk)
S. Kozyrev (St. Petersburg)
G. Kukharchik (St. Petersburg)
Yu. Lishmanov (Tomsk)
V. Lomivorotov (Novosibirsk)
L. Maslov (Tomsk)
V. Mazurok (St. Petersburg)
G. Melnichenko (Moscow)
E. Mikhailov (St. Petersburg)
M. Mosoyan (St. Petersburg)
A. Nedoshivin (St. Petersburg)
A. Neumark (St. Petersburg)
I. Poddubny (Moscow)
V. Puzyrev (Tomsk)
G. Salogub (St. Petersburg)
K. Samochernykh (St. Petersburg)
M. Shevtsov (St. Petersburg)
S. Sidorkevich (St. Petersburg)
V. Tkachuk (Moscow)
G. Trufanov (St. Petersburg)
S. Villevalde (St. Petersburg)
E. Zaklyazmenskaya (Moscow)
I. Zazerskaya (St. Petersburg)
A. Zhloba (St. Petersburg)
N. Zvartau (St. 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

The journal is listed among Russian peer-reviewed scientific journals approved by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Education and Science for the publication of major scientific results of theses for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences.

Periodicity — 6 issues per year. Edition 1100 copies.

Distribution to specialists.

18+

Make-up — L. P. Popova. Proofreader — A. V. Medvedeva

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. © 2022.

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 Сусанин Н. В., Чернявский М. А.,
Ванюркин А. Г., Соловьев В. А., Белова Ю. К.,
Одинцов Н. С.
**ГИБРИДНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ АОРТО-
БЕДРЕННОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТА
С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ
КОНЕЧНОСТЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЮ
СЕРДЦА**

13 Магамадов И. С., Скородумова Е. А.,
Костенко В. А., Пивоварова Л. П., Аriskина О. Б.,
Сиверина А. В., Скородумова Е. Г.
**ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА
АЗОТА НА ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ
АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ**

24 Мамонов Н. А., Рожченко Л. В., Горощенко С. А.,
Самочерных К. А.
**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МОРФОМЕТРИЧЕСКИМИ
ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ВЕНОЗНЫХ ДРЕНАЖЕЙ
АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА И ТИПАМИ КЛИНИЧЕСКОГО
ТЕЧЕНИЯ**

35 Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г.
**К ВОПРОСУ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЧАСТОТНЫХ
КОМПОНЕНТОВ СПЕКТРА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ
СЕРДЕЧНОГО РИТМА**

59 Золотова Е. А., Симакова М. А.,
Мельничникова О. С., Сироткина О. В., Жиленкова Ю. И.,
Моисеева О. М., Вавилова Т. В.
**ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ
ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ РАЗЛИЧНОГО
КЛЕТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ
И ИХ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ
С ПОСТТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ**

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ

70 Пономарёва А. Д., Лейдерман И. Н.,
Кашерининов И. Ю., Данилов И. Н., Беликов В. Л.
**ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА
РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ
ПРИ ОСТРОМ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ
В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ
ТЕРАПИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

ПЕДИАТРИЯ

81 Крылова И. А., Левицкий С. Н., Шабалина И. А.,
Семенова А. В., Турабов И. А.
**ПРИЧИНЫ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ
ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКИХ В НЕЭНДЕМИЧНОМ
РАЙОНЕ**

CONTENT

CARDIOVASCULAR MEDICINE

5 Nikolai V. Susanin, Mihail A. Chernyavsky,
Almaz G. Vanyurkin, Vitaliy A. Solovyov, Yuliya K. Belova,
Nikita S. Odintsov
**HYBRID REVASCULARIZATION OF CHRONIC
OCCLUSION OF THE AORTO-FEMORAL SEGMENT
IN A PATIENT WITH CRITICAL ISCHEMIA OF THE
LOWER LIMBS AND ISCHEMIC HEART DISEASE**

13 Isa S. Magamadov, Elena A. Skorodumova,
Viktor A. Kostenko, Lyudmila P. Pivovarova,
Olga B. Ariskina, Anna V. Siverina,
Elizaveta G. Skorodumova
**INFLUENCE OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE
SYNTASE GENE POLYMORPHISM ON PROGNOSIS
IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS
GRAFTING**

24 Nikita A. Mamonov, Larisa V. Rozhchenko,
Sergey A. Goroschenko, Konstantin A. Samochernykh
**THE RELATIONSHIP BETWEEN MORPHOMETRIC
CHARACTERISTICS OF VENOUS DRAINAGES OF
ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS OF THE
BRAIN AND TYPES OF CLINICAL COURSE**

35 Natalia V. Kuzmenko, Vitaliy A. Tsyrlin,
Mikhail G. Pliss
**TO THE INTERPRETATION OF FREQUENCY
COMPONENTS OF THE HEART RATE VARIABILITY**

59 Ekaterina A. Zolotova, Maria A. Simakova,
Olga S. Melnichnikova, Olga V. Sirotkina,
Yulia I. Zhilenkova, Olga M. Moiseeva, Tatiana V. Vavilova
**EVALUATION OF THE PROFILE OF CIRCULATING
EXTRACELLULAR VESICLES OF DIFFERENT CELL
ORIGIN AND THEIR ACTIVITY IN PATIENTS WITH
POSTTHROMBOEMBOLIC SYNDROME**

PAIN, CRITICAL CARE, AND ANESTHESIA

70 Alena D. Ponomareva, Ilya N. Leyderman,
Igor Y. Kasherininov, Ivan N. Danilov, Vladimir L. Belikov
**PREOPERATIVE RISK FACTORS FOR NEGATIVE
CLINICAL OUTCOMES IN ACUTE MESENTERIC
THROMBOSIS IN SURGICAL ICU**

PEDIATRICS

81 Irina A. Krylova, Sergey N. Levitsky,
Irina A. Shabalina, Alexandra V. Semenova, Ivan A. Turabov
**REASONS FOR LATE DIAGNOSIS OF PULMONARY
ECHINOCOCCOSIS IN A NON-ENDEMIC AREA**

ГИБРИДНАЯ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ АОРТО-БЕДРЕННОГО СЕГМЕНТА У ПАЦИЕНТА С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Сусанин Н. В., Чернявский М. А., Ванюркин А. Г.,
Соловьев В. А., Белова Ю. К., Одинцов Н. С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Сусанин Николай Викторович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: Susanin_NV@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 12.02.2022
и принята к печати 27.06.2022

Резюме

Актуальность. В последние десятилетия число больных с синдромом Лериша прогрессивно увеличивается. Среди пациентов старше 60 лет данная патология выявляется в 5–7 % случаев. Несмотря на компенсаторное развитие коллатералей при данном заболевании, такое состояние чаще всего приводит к появлению симптомов перемежающейся хромоты и может стать причиной развития критической ишемии и ампутаций. Руководства TASC II рекомендуют реконструктивную операцию в качестве терапии первой линии, однако такая тактика сопряжена с высокой периоперационной летальностью. До настоящего времени только в ограниченном количестве исследований сообщалось о результатах эндоваскулярной коррекции атерогенного процесса в инфраренальной аорте. **Цель.** Представить описание клинического случая гибридной реваскуляризации аорто-бедренного сегмента у пациента с ишемической болезнью сердца. **Материалы и методы.** Пациенту 68 лет с синдромом Лериша выполнено УЗИ брахиоцефальных артерий, коронароангиография и мультиспиральная компьютерная томография с ангиографией. Впоследствии было проведено гибридное хирургическое вмешательство. **Результаты.** Учитывая критическую ишемию нижних конечностей и сопутствующую патологию, было принято решение о гибридном хирургическом вмешательстве: эндартерэктомии из бедренных артерий и эндоваскулярной реканализации окклюзии аорто-подвздошного сегмента с использованием методики kissing stents. Периоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан из отделения на 4-е сутки после вмешательства в удовлетворительном состоянии. **Выводы.** Требования к оборудованию и опыту хирургической бригады ограничивают широкое распространение гибридной коррекции окклюзионного поражения инфраренального отдела аорты. Отсутствие рандомизированных исследований создает неопределенность в выборе тактики реваскуляризации. В рамках настоящего клинического случая доказана эффективность гибридной хирургии в лечении пациента с мультифокальным атеросклерозом.

Ключевые слова: билатеральная окклюзия подвздошных артерий, клинический случай, критическая ишемия нижних конечностей, хроническая окклюзия инфраренального отдела аорты, эндартерэктомия, kissing stents.

Для цитирования: Сусанин Н.В., Чернявский М.А., Ванюркин А.Г., Соловьев В.А., Белова Ю.К., Одинцов Н.С. Гибридная реваскуляризация хронической окклюзии аорто-бедренного сегмента у пациента с критической ишемией нижних конечностей и ишемической болезнью сердца. Трансляционная медицина. 2022;9(3):5-12. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-5-12

HYBRID REVASCULARIZATION OF CHRONIC OCCLUSION OF THE AORTO-FEMORAL SEGMENT IN A PATIENT WITH CRITICAL ISCHEMIA OF THE LOWER LIMBS AND ISCHEMIC HEART DISEASE

Nikolai V. Susanin, Mihail A. Chernyavsky, Almaz G. Vanyurkin,
Vitaliy A. Solovyov, Yuliya K. Belova, Nikita S. Odintsov

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikolay V. Susanin,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: Susanin_NV@almazovcentre.ru

Received 02 January 2022; accepted 27 June 2022.

Abstract

Background. The number of patients with Leriche's syndrome has increased dramatically. Despite the compensatory development of collaterals, this condition most often leads to symptoms of intermittent claudication and can result in critical ischemia and amputations. TASC II guidelines recommend reconstructive surgery, but this approach is associated with high perioperative mortality. So far, only few studies reported the results of endovascular correction of the atherogenic process in the infrarenal aorta. **Objective.** To present a clinical case of hybrid revascularization of the aortofemoral segment in a patient with ischemic heart disease. **Design and methods.** A 68-year-old patient with Leriche's syndrome underwent ultrasound of the brachiocephalic arteries, coronary angiography, and multispiral computed tomography with angiography. Subsequently, hybrid surgery was performed. **Results.** Given the critical ischemia of the lower extremities and comorbidities, a hybrid surgical intervention was performed: endarterectomy from the femoral arteries and endovascular recanalization of the occlusion of the aortoiliac segment using the "kissing stents" technique. **Conclusions.** The requirements for equipment and experience of the surgical team limit the widespread use of hybrid correction of an occlusive lesion of the infrarenal aorta. The lack of randomized trials creates uncertainty in the choice of revascularization tactics. In the framework of this clinical case, the effectiveness of hybrid surgery in the treatment of a patient with multifocal atherosclerosis has been proven.

Key words: bilateral occlusion of the iliac arteries, chronic occlusion of the infrarenal aorta, clinical case, critical ischemia of the lower extremities, endarterectomy, kissing stents.

For citation: Susanin NV, Chernyavsky MA, Vanyurkin AG, Solovyov VA, Belova YuK, Odintsov NS. Hybrid revascularization of chronic occlusion of the aorto-femoral segment in a patient with critical ischemia of the lower limbs and ischemic heart disease. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2021;9(3):5-12. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-5-12.

Список сокращений: ГБА — глубокая бедренная артерия, ЗАНК — заболевания артерий нижних конечностей, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КИНК — критическая ишемия нижних конечностей, КШ — коронарное шунтирование, МСКТ АГ — мультиспиральная компьютерная томогра-

фия с ангиографией, НПА — наружная подвздошная артерия, ОБА — общая бедренная артерия, ОПА — общая подвздошная артерия, ПБА — поверхностная бедренная артерия, ХИНК — хроническая ишемия нижних конечностей, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство.

Введение

Окклюзия инфраренального отдела аорты по разным источникам встречается с частотой от 3 % до 8,5 % всех заболеваний аорто-подвздошного сегмента [1]. Наличие данного поражения может привести к тяжелой ишемии нижних конечностей, включая перемежающуюся хромоту, боль в покое и трофические нарушения [2].

Руководящие принципы Transatlantic Interociety Consensus (TASC), первоначально опубликованные в 2000 году и пересмотренные в 2007 году, классифицируют заболевания аорты и подвздошных артерий по морфологии поражения. Согласно данной классификации, окклюзия инфраренального отдела аорты и общих подвздошных артерий относится к классу поражений D, при которых открытая реконструкция является операцией выбора. Известно, что хирургическое лечение, такое как бифуркационное аорто-бедренное шунтирование, дает устойчивые результаты с 5-летней проходимостью шунтов примерно от 80 % до 85 % [3]. Однако хирургическое лечение связано со значительной периоперационной смертностью и развитием таких осложнений, как повреждение спинного мозга, ишемия кишечника, повреждение мочеточников, сексуальная дисфункция и др. Особенно это касается пациентов высокого хирургического риска с тяжелой сопутствующей патологией [4].

Учитывая то, что атеросклероз является системным заболеванием, чаще всего у пациентов с патологией артерий нижних конечностей может встречаться сочетанное поражение коронарных артерий. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации кардиоторакальных хирургов по реваскуляризации миокарда (2018 г.), у 70 % пациентов с заболеваниями артерий нижних конечностей (ЗАНК) присутствует ишемическая болезнь сердца (ИБС). К таким пациентам должен применяться тщательный персонифицированный мультидисциплинарный подход, касающийся тактики их ведения. Мировым медицинским сообществом признано, что у пациентов с ЗАНК, нуждающихся в реваскуляризации коронарных артерий, лечение ИБС обычно приоритетно, за исключением случаев критической ишемии нижних конечностей [1, 5]. Открытым в настоящее время также остается вопрос, касающийся выбора между коронарным шунтированием (КШ) и чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ), поэтому в отсутствие надежных данных необходимо придерживаться мультидисциплинарного подхода [6].

Альтернативой открытым реконструкциям для подобных пациентов с тяжелой сопутствующей

патологией на сегодня является эндоваскулярное и, в некоторых случаях, гибридное лечение [1, 7]. Следует отметить, что согласно Национальным рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей (2019 г.), а также рекомендациям Европейского общества кардиологов и сосудистых хирургов по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (2017 г.) предлагается рассмотреть эндоваскулярную стратегию при протяженных или двусторонних окклюзионных поражениях у пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (класс рекомендаций IIА, уровень доказательности В). Кроме того, в тех же Национальных рекомендациях указано, что, принимая во внимание меньшую инвазивность эндоваскулярного вмешательства, необходимо оценить все возможности по его выполнению (с учетом локализации и протяженности поражения при наличии технической возможности) и в случае неэффективности эндоваскулярного варианта рассматривать вопрос об открытой реваскуляризации (класс рекомендаций I, уровень доказательности С). Однако до сих пор опыт применения интервенционных и гибридных методик в лечении данной когорты больных ограничен, и лишь в небольших сериях наблюдений первичная проходимость через 1 и 2 года после операции составила 87 % и 82 % соответственно [8].

В рамках настоящего клинического примера представлен случай гибридного лечения больного с хронической окклюзией инфраренального отдела брюшной аорты и ИБС.

Клинический случай

Пациент Ч., 68 лет, мужчина, с длительным анамнезом ИБС (постинфарктный кардиосклероз (инфаркт миокарда от 2010, 2012 гг.)), гипертонической болезни, стажем курения более 40 лет, инсулиннезависимым сахарным диабетом 2 типа в стадии компенсации. С 2019 года стали беспокоить боли при ходьбе в икроножных мышцах обеих нижних конечностей, с постепенным уменьшением дистанции безболевой ходьбы до 10 метров и появлением болей покоя. С июля 2020 года — появление трофических язв 1, 2 пальцев правой стопы. По данным ультразвукового исследования брахиоцефальных артерий: гемодинамически незначимые стенозы. По данным коронароангиографии: стенозы огибающей и правой коронарной артерий 60 %. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии с ангиографией (МСКТ АГ) аорты и артерий нижних конечностей от 25.12.2020 г. выявлена окклюзия инфраренального отдела аорты, билатеральная окклюзия общих подвздошных

артерий (ОПА), наружных подвздошных артерий (НПА), общих бедренных артерий (ОБА) обеих нижних конечностей (рис. 1).

Пациент госпитализирован в клинику сосудистой хирургии НМИЦ им В. А. Алмазова для до-

обследования и решения о тактике дальнейшего ведения.

Мультидисциплинарным консилиумом в составе сердечно-сосудистого хирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга, кардиолога, анестезиолога-ре-

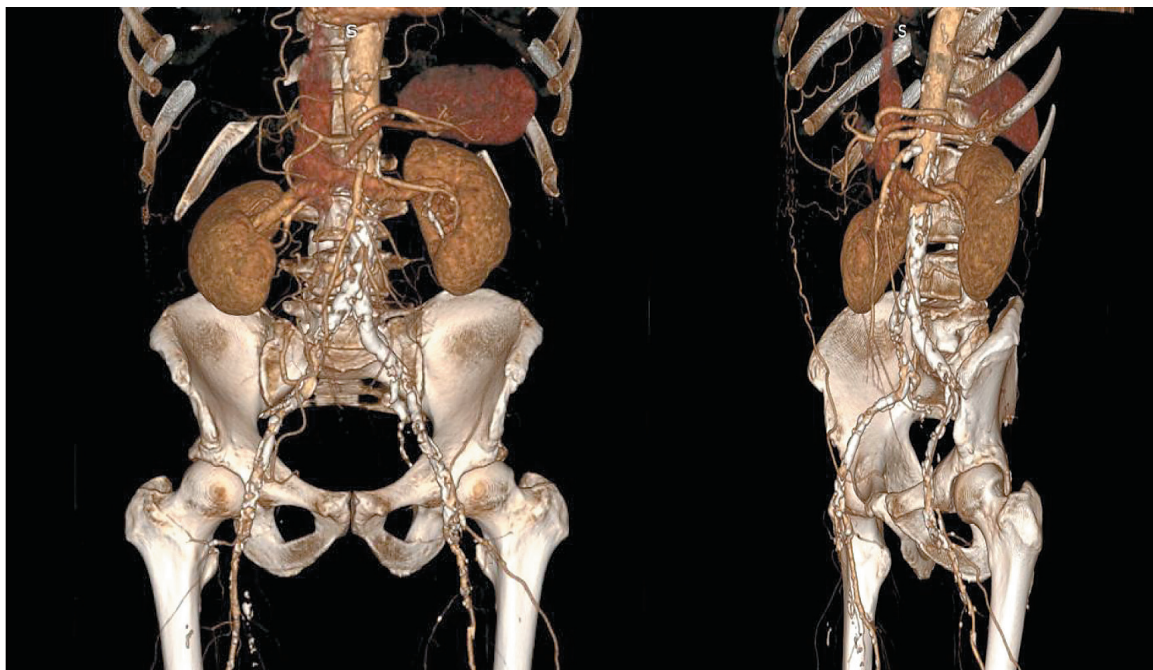


Рис. 1. МСКТ АГ аорты и артерий нижних конечностей. 3D-реконструкция

Figure 1. Multispiral computed tomography with angiography of the aorta and arteries of the lower extremities. 3D reconstruction

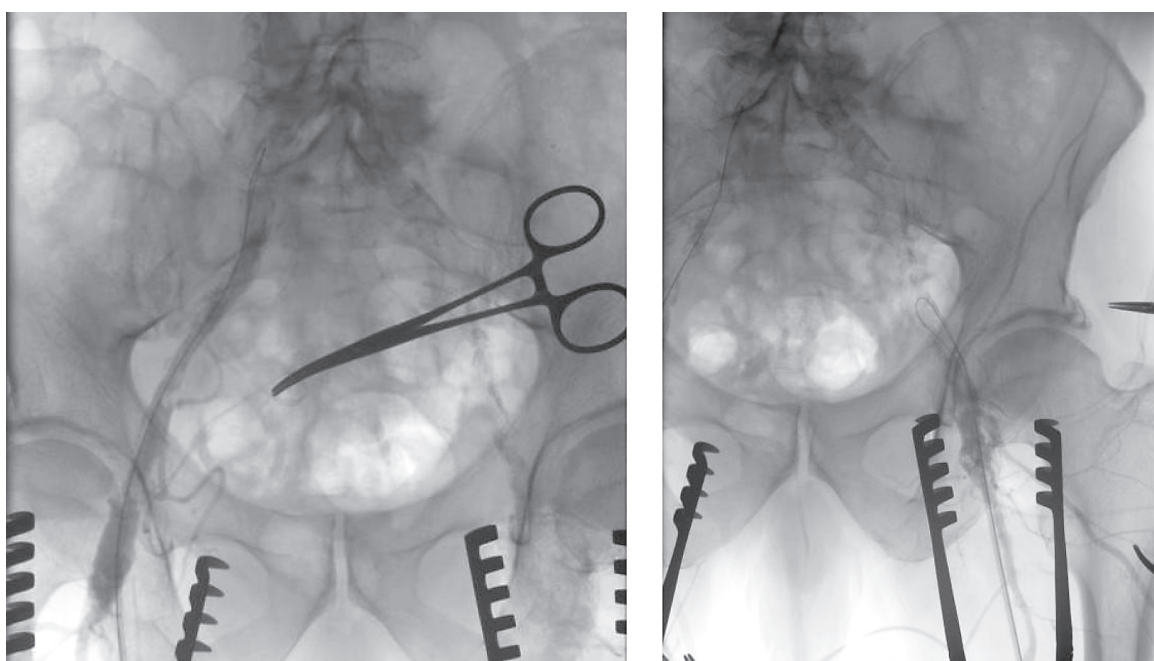


Рис. 2. Интраоперационная ангиография

Figure 2. Intraoperative angiography

аниматолога, учитывая критическую ишемию нижних конечностей, высокий риск периоперационных осложнений открытого хирургического лечения окклюзии аорто-бедренного сегмента, а также наличие сопутствующей патологии было принято решение о выполнении гибридного хирургического вмешательства — эндартерэктомии из бедренных артерий и эндоваскулярной реканализации окклюзии аорто-подвздошного сегмента с использованием методики kissing stents.

В апреле 2021 года выполнена операция: эндартерэктомия из общей, глубокой бедренных артерий, реканализация, ангиопластика со стентированием терминального отдела аорты, подвздошных артерий с обеих сторон. Ход операции: под местной анестезией 0,1 % раствора (100 мл) в верхней трети левого и правого бедра выделены ОБА, поверхностная и глубокая бедренные артерии (ПБА, ГБА). ОБА, ПБА и ГБА пережаты. Артериотомия. Выполнена открытая эндартерэктомия из ОБА, начальных сегментов ГБА и ПБА, получен удовлетворительный ретроградный кровоток из ГБА, выполнена феморопластика ксеноперикардом справа и слева. Запуск кровотока. В ретроградном направлении пунктированы ОБА с обеих сторон, установлены

интродьюсеры 6F. Для ангиографического контроля пунктирована правая плечевая артерия, установлен интродьюсер 6F. Выполнена ангиография: окклюзия терминального отдела аорты, ОПА с обеих сторон, множественные гемодинамически значимые стенозы НПА справа, окклюзия НПА слева (рис. 2).

Окклюзия реканализована ретроградно-гидрофильными проводниками 0,035" по методике Rendez-vous (рис. 3).

Выполнена предилатация баллонными катетерами 5 x 150 мм. Установлены саморасширяющиеся стенты 10 x 80 (правая и левая ОПА), 8 x 120 мм (правая НПА), 10 x 40 мм и 8.0 x 60 мм (левая НПА). Баллонная постдилатация катетерами 8.0 мм x 60 мм. При контрольной ангиографии: область стентирования без диссекций, экстравазаций и остаточных стенозов, ОБА, ГБА без стенозов, оптимальный ангиографический результат (рис. 4).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Отмечено увеличение дистанции безболевой ходьбы, по данным контрольной ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) артерий нижних конечностей при выписке — магистральный кровоток на ОБА с обеих сторон. На 4-е сутки после операции пациент выписан из учреждения в удов-



Рис. 3. Реканализация терминального отдела аорты, наружных и общих подвздошных артерий с выходом в истинный просвет брюшной аорты

Figure 3. Recanalization of the terminal aorta, external and common iliac arteries with access to the true lumen of the abdominal aorta

летворительном состоянии с назначением двойной антитромбоцитарной терапии (клопидогрел 75 мг/сут, ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут) с последующим переходом на монотерапию (ацетилсалициловая кислота 100 мг/сут) через 6 месяцев. Контрольные ультразвуковые исследования выполнялись через 3, 6, 12 месяцев после операции, по результатам которых гемодинамически значимых стенозов выявлено не было.

Обсуждение

По данным мировой литературы число больных с синдромом Лериша прогрессивно увеличивается [9]. Среди пациентов более старшей возрастной группы и после 60 лет данная патология выявляется в 5–7 % случаев. Несмотря на компенсаторное развитие коллатералей при данном заболевании, за счет которых нижние конечности продолжают кровоснабжаться, такое состояние чаще всего приводит к появлению симптомов перемежающейся хромоты, снижает качество жизни, а в некоторых ситуациях становится причиной развития критической ишемии и ампутаций у пациентов [10].

Руководства TASC II рекомендуют реконструктивную операцию в качестве терапии первой линии, однако такая тактика сопряжена с высокой периоперационной летальностью, достигающей 3–4 %. До настоящего времени только в ограни-

ченном количестве исследований сообщалось о результатах эндоваскулярной коррекции атерогенного процесса в инфраренальной аорте [1, 7]. В более ранних работах, посвященных лечению больных со стенотическими, а не окклюзионными поражениями, сообщалось об относительно высоких показателях проходимости (от 75 % до 89 % через 3–5 лет), которые сопоставимы с хирургическим лечением [11]. Прогресс интервенционных технологий в сочетании с растущим уровнем опыта эндоваскулярных хирургов существенно улучшили показатели успешности реканализации у пациентов со сложными аорто-подвздошными поражениями, а применение относительно новых методик, в том числе kissing, в сочетании с новыми модификациями стентов и баллонных катетеров позволило снизить частоту периоперационных осложнений [12].

В ряде исследований сообщалось о результатах эндоваскулярной коррекции у пациентов с хронической полной окклюзией инфраренального отдела аорты. Так, в работе Н. Krakenberg и соавторов описаны результаты эндоваскулярной реконструкции бифуркации аорты у 11 пациентов с синдромом Лериша. Двусторонний эндоваскулярный успех был достигнут только у восьми больных (73 %). Единственным осложнением, связанным с процедурой, стал острый тромбоз зоны реконструкции в единичном случае. В течение 14-месячного пе-



Рис. 4. Контрольная интраоперационная ангиография

Figure 4. Control intraoperative angiography

риода наблюдения рестеноз наблюдался у двух пациентов [13]. Moise с соавторами сообщили о выполнении эндоваскулярной реканализации аорты у 31 пациента. Технический успех составил 93 %. В периоперационном периоде летальных исходов не наблюдалось. Первичная проходимость достигла 85 % через 1 год и 66 % через 3 года [14]. Данные метаанализа 2019 года, включавшего в себя 220 пациентов, показали, что эндоваскулярное лечение аорто-подвздошного сегмента является эффективной и безопасной альтернативой открытой хирургии и может быть рекомендовано пациентам с сопутствующей патологией [15].

В отечественной литературе также описаны случаи лечения подобных поражений. С 2013 по 2017 годы в региональном сосудистом центре городской клинической больницы № 36 (г. Москва) было прооперировано 147 пациентов с поражением аорто-подвздошного сегмента. Больные были разделены по классификации TASC II: 68 (46,3 %) пациентов с поражением по типу А, 34 (23,1 %) — по типу В, 17 (11,6 %) — по типу С и 28 (19 %) — по типу D. В группе больных с поражением по типу D у 4 пациентов имелась окклюзия терминального отдела аорты и ОПА с обеих сторон, у 2 из которых были выполнены гибридные операции. Технический успех в группе с поражением по типу А–В–С составил 100 %, в группе с поражением по типу D составил 92 %. Через год был прослежен 71 больной, за этот период проходимость подвздошных артерий составила 98 % [1].

Нужно отметить, что особого подхода требуют пациенты с выраженным коморбидным фоном. Учитывая системность атеросклеротического процесса, пациенты с хронической ишемией нижних конечностей (ХИНК) должны быть обследованы на предмет наличия мультифокального атеросклероза. При визуализации поражения коронарного и брахиоцефального русла стратегия дальнейшего лечения может быть определена только мультидисциплинарным консилиумом. Кроме того, при выборе лечения конкурирующей патологии, например, ишемической болезни сердца (ИБС), необходимо прогнозировать возможное влияние исхода коронарной реваскуляризации на имеющуюся ХИНК. Подобный подход к тактике лечения пациентов описан в исследовании Алеяна Б. Г. и соавторов. За период с 1 января 2017 года по 1 января 2020 года в НМИЦ хирургии им. А. В. Вишневского было прооперировано 94 пациента с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) в сочетании с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий. Все пациенты были разделены на три группы согласно различным стратегиям лечения. Груп-

па 1 — рентгенэндоваскулярное лечение: этапное ЧКВ и ангиопластика артерий нижних конечностей ($n = 44$, 46,8 %); группа 2 — этапное ЧКВ и хирургия артерий нижних конечностей ($n = 43$, 45,7 %); группа 3 — этапное открытое хирургическое лечение: коронарное шунтирование и реконструктивные и шунтирующие операции на артериях нижних конечностей ($n = 7$, 7,4 %). Всего 43 пациентам группы 2 было выполнено 103 операции: 46 (44,7 %) — открытых хирургических, 54 (52,4 %) — рентгенэндоваскулярные и 3 (2,9 %) — ампутации. У 27 (62,8 %) из 43 пациентов первым этапом выполнялось ЧКВ, у остальных 16 (37,2 %) — реконструктивные или шунтирующие операции на артериях нижних конечностей. Всего был зарегистрирован один летальный исход (2,3 %) у пациента после открытой операции на сосудах нижних конечностей из-за возникшего кровотечения из зоны анастомоза. Других неблагоприятных кардиоваскулярных событий зафиксировано не было [16].

Таким образом, подход к определению стратегии лечения данной когорты больных должен быть строго персонифицированным.

Заключение

Необходимость в соответствующем оборудовании и достаточном опыте хирургической бригады ограничивает широкое распространение гибридной коррекции окклюзионного поражения интравенальной аорты. Отсутствие рандомизированных исследований создает неопределенность в выборе тактики реваскуляризации. В рамках настоящего клинического примера доказана эффективность гибридной хирургии в лечении пациента с мультифокальным атеросклерозом. Выбранная тактика показала свою эффективность и безопасность.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Papoyan SA, Shegolev AA, Kvitsaridze BA, et al. Endovascular treatment of infrarenal occlusion of abdominal aorta. *Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya*. 2016; 9(3):81–84. In Russian [Папоян С.А., Щеголев А.А., Квицаридзе Б.А. и др. Эндоваскулярное лечение интравенальной окклюзии брюшной аорты. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2016; 9(3):81–84]. DOI: 10.17116/kardio20169381-84.
2. Shah M, Patnaik S, Sinha R, et al. Revascularization of Chronic Total Occlusion of the Infrarenal Aorta in a Patient with Triple Vessel Disease: Report of a Case Treated by Endovascular Approach. *Case Rep Cardiol*. 2017; 2017:7983748. DOI: 10.1155/2017/7983748.

3. Rosseikin EV, Bazylev VV, Voevodin AB. Indications for ascending aorta-bifemoral bypass grafting in patients with IHD and occlusion of the infrarenal aorta. 2018; 24(4):133–144. In Russian [Россейкин Е.В., Базылев В.В., Воеводин А.В. Показания для асцендо-бифеморального шунтирования у пациентов с ИБС и окклюзией инфраренальной аорты. Анггиология и сосудистая хирургия. 2018; 24(4):133–144.]
4. Kim TH, Ko YG, Kim U, et al. Outcomes of endovascular treatment of chronic total occlusion of the infrarenal aorta. J Vasc Surg. 2011; 53(6):1542–1549. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.02.015.
5. Stefanov SA, Kovaleva AV, Papinen AV, et al. Simultaneous surgery for multiple-vessel coronary artery disease and aortic occlusion followed by critical lower limb ischemia. Kardiologiya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya. 2018; 11(3): 58–62. In Russian [Стефанов С.А., Ковалева А.В., Папинен А.В. Одноэтапное хирургическое лечение при многососудистом поражении коронарного русла и окклюзии брюшной аорты с критической ишемией нижних конечностей. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2018; 11(3): 58–62.] DOI: 10.17116/kardio201811358.
6. Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. Lancet. 2013; 381(9867):639–650. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7.
7. Alekhan BG, Tsygankov VN, Frantsevich AM, et al. Endovascular reconstruction in case of occlusion of the infrarenal aorta in a patient with Leriche syndrome. Russian Journal of Endovascular surgery. 2016; 3(4): 40–44. In Russian [Алекхан Б.Г., Цыганков В.Н., Францевич А.М. и др. Эндоваскулярная реконструкция при окклюзии инфраренального отдела аорты у пациента с синдромом Лериша. Эндоваскулярная хирургия. 2016; 3(4): 40–44.]
8. Grimme FA, Goverde PC, Verbruggen PJ, et al. Editor's Choice--First Results of the Covered Endovascular Reconstruction of the Aortic Bifurcation (CERAB) Technique for Aortoiliac Occlusive Disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015; 50(5):638–647. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.06.112.
9. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg. 2019; 69(6S):3S–125S. e40. DOI: 10.1016/j.jvs.2019.02.016.
10. Chernyavsky MA, Zvereva ED, Guryev VV. Clinical case of endovascular treatment of the occlusion of the infrarenal aorta. Translational Medicine. 2017;4(3):12–16. In Russian [Чернявский М.А., Зверева Е.Д., Гурьев В.В. Клинический случай эндоваскулярного лечения окклюзии инфраренального отдела аорты. Трансляционная медицина. 2017;4(3):12–16.] DOI: 10.18705/2311-4495-2017-4-3-12-16.
11. Klonaris C, Katsargyris A, Tsekouras N, et al. Primary stenting for aortic lesions: from single stenoses to total aortoiliac occlusions. J Vasc Surg. 2008; 47(2):310–317. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.10.016.
12. Peter AS. Endovascular skills: Guidewire and catheter skills for endovascular surgery, 4th ed. CRC Press. 2019 September. P. 560.
13. Krankenberg H, Schlüter M, Schwencke C, et al. Endovascular reconstruction of the aortic bifurcation in patients with Leriche syndrome. Clin Res Cardiol. 2009; 98(10):657–664. DOI: 10.1007/s00392-009-0052-y.
14. Moise MA, Alvarez-Tostado JA, Clair DG, et al. Endovascular management of chronic infrarenal aortic occlusion. J Endovasc Ther. 2009; 16(1):84–92. DOI: 10.1583/08-2526.1.
15. Fang L, Lai Z, Qiu C, et al. Endovascular Treatment for Infrarenal Aortic Occlusion: A Systematic Review and Meta-Analysis. Ann Vasc Surg. 2020; 62:432–441.e13. DOI: 10.1016/j.avsg.2019.05.034.
16. Alekhan BG, Pokrovskiy AV, Zotikov AE. Hospital results of percutaneous coronary interventions and surgical operations on lower limb arteries in patients with critical lower limb ischemia combined with coronary artery disease. Russian Journal of Endovascular surgery. 2022; 7(3):265–273. In Russian [Алекхан Б.Г., Покровский А.В., Зотиков А.Е. Госпитальные результаты чрескожных коронарных вмешательств и хирургических операций на артериях нижних конечностей у пациентов с критической ишемией нижних конечностей в сочетании с ишемической болезнью сердца. Эндоваскулярная хирургия. 2022; 7(3):265–273.] DOI: 10.24183/2409-4080-2020-7-3-265-273.

Информация об авторах:

Сусанин Николай Викторович, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., заведующий НИО сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Ванюркин Алмаз Гафурович, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Соловьев Виталий Алексеевич, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Белова Юлия Константиновна, младший научный сотрудник НИО сосудистой и интервенционной хирургии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Одинцов Никита Сергеевич, ординатор 2 года по специальности «Сердечно-сосудистая хирургия», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nikolai V. Susanin, junior researcher, Clinic of Vascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Mihail A. Chernyavsky, M.D., head of Clinic of Vascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Almaz G. Vanyurkin, junior researcher, Clinic of Vascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Vitaliy A. Solovyov, junior researcher, Clinic of Vascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Yuliya K. Belova, junior researcher, Clinic of Vascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre;

Nikita S. Odintsov, resident, Clinic of Vascular Surgery, Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.12-008.46:616-
005.4:575.113

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА НА ПРОГНОЗ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

Магамадов И. С., Скородумова Е. А., Костенко В. А.,
Пивоварова Л. П., Арискина О. Б., Сиверина А. В.,
Скородумова Е. Г.

Государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский
научно-исследовательский институт скорой помощи
имени И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Магамадов Иса Супьянович,
ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им.
И. И. Джанелидзе»,
Будапештская ул., д. 3А, Санкт-Петербург,
Россия, 192242.
E-mail: isamagamadow17@gmail.com

Статья поступила в редакцию 17.03.2022
и принята к печати 29.06.2022

Резюме

Актуальность. Развитие персонализированной медицины и исследование генетических основ сердечно-сосудистых заболеваний являются перспективными направлениями в современной кардиологии. **Цель.** Оценить влияние полиморфизма T786C гена NOS3 на прогноз у пациентов, подвергшихся аортокоронарному шунтированию (АКШ). **Материалы и методы.** В исследование включено 60 пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) и многососудистым поражением коронарного русла по шкале SYNTAX I > 23 баллов. Первая группа: 39 человек — носители генотипов 786CC и 786TC, вторая — 21 человек с генотипом 786TT гена NOS3. У пациентов оценивались выраженность системной воспалительной реакции (СВР) в послеоперационном периоде, динамика изменения фракции выброса (ФВ) левого желудочка, а также клинические данные в течение 12 месяцев наблюдения после АКШ. **Результаты.** Наличие гетерозиготного и гомозиготного вариантов (TC/CC) гена NOS3 ассоциировано с более выраженной и пролонгированной СВР в послеоперационном периоде: лейкоцитоз в I группе $10,8 \pm 0,6$ против $8,7 \pm 0,6$ во второй ($p = 0,022$) и С-реактивный белок (СРБ) в I выборке $105,4 \pm 16,4$ против $38,0 \pm 1,0$ во II ($p = 0,001$). Шансы развития симптомов острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности (ХСН) в течение 12 месяцев наблюдения после выписки были достоверно выше в группе носителей генотипов TC/CC — в 4 раза по сравнению с носителями генотипа TT (ОШ 4,17; 95 % ДИ: 1,05–16,57; $p = 0,044$). **Заключение.** У пациентов с ИБС и носительством генотипов 786TC/786CC гена NOS3, подвергающихся АКШ, отмечается более выраженная и пролонгированная СВР в послеоперационном периоде, а также повышенный риск острой декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев после АКШ.

Ключевые слова: аортокоронарное шунтирование, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм T786C гена NOS3, хроническая сердечная недостаточность, NOS3.

Для цитирования: Магамадов И.С., Скородумова Е.А., Костенко В.А., Пивоварова Л.П., Арискина О.Б., Сиверина А.В., Скородумова Е.Г. Влияние полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота на прогноз у пациентов после аортокоронарного шунтирования. Трансляционная медицина. 2022;9(3):13-23. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-13-23

INFLUENCE OF ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTASE GENE POLYMORPHISM ON PROGNOSIS IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS GRAFTING

Isa S. Magamadov, Elena A. Skorodumova, Viktor A. Kostenko, Lyudmila P. Pivovarova, Olga B. Ariskina, Anna V. Siverina, Elizaveta G. Skorodumova

Saint-Petersburg I. I. Dzhanlidze research institute of emergency medicine

Corresponding author:

Isa S. Magamadov,
St. Petersburg I. I. Dzhanlidze research
institute of emergency medicine,
Budapeshtskaya str., 3, Saint Petersburg,
Russia, 192242.
E-mail: isamagamadow17@gmail.com

Received 17 March 2022; accepted 29 June 2022

Abstract

Background. Development of personalized medicine and study of the genetic basis of cardiovascular diseases are promising areas in modern cardiology. **Objective.** To evaluate effect of *NOS3* gene polymorphism on the prognosis in patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). **Design and methods.** The study included 60 patients with stable coronary heart disease (CAD) and multivessel coronary disease according to the SYNTAX I score > 23. The first group included 39 patients — carriers of the 786CC and 786TC genotypes, the second — 21 patients with the 786TT genotype of the *NOS3* gene. We assessed the severity of the systemic inflammatory response (SIR) in the postoperative period, the dynamics of changes in the ejection fraction (EF) of the left ventricle, as well as clinical data during 12 months after CABG. **Results.** The presence of heterozygous and homozygous variants (TC/CC) of the *NOS3* gene is associated with a more pronounced and prolonged SIR in the postoperative period. The chances of developing symptoms of acute decompensation of chronic heart failure (CHF) within 12 months after CABG were significantly 4 higher in the group of carriers of TC/CC genotypes. **Conclusions.** In patients with CAD and carriage of the 786TC/786CC genotypes of the *NOS3* gene undergoing CABG, there is a more pronounced and prolonged SIR in the postoperative period, as well as an increased risk of acute decompensation of CHF within 12 months after CABG.

Key words: chronic heart failure, coronary artery bypass grafting, coronary artery disease, *NOS3* gene T786C polymorphism, NOS3.

For citation: Magamadov IS, Skorodumova EA, Kostenko VA, Pivovarova LP, Ariskina OB, Siverina AV, Skorodumova EG. Influence of endothelial nitric oxide syntase gene polymorphism on prognosis in patients after coronary bypass grafting. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(3):13-23. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-13-23

Список сокращений: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИК — искусственное кровообращение, ИМ — инфаркт миокарда, КА — коронарные артерии, ОШ — отношение шансов, ПОФП — послеоперационная фибрилляция предсердий, СВР — системная воспалительная реакция, СРБ — С-реактивный белок, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая

сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, NO — оксид азота, NOS3 — синтаза оксида азота 3, NT-proBNP — мозговой натрийуретический пептид.

Введение

Развитие персонализированной медицины и исследование генетических основ сердечно-сосудистых заболеваний являются перспективными

направлениями в современной кардиологии. В зависимости от выраженности атеросклеротического поражения венечных артерий, АКШ как метод реваскуляризации является одним из основных способов лечения этой патологии [1]. К развитию атеросклеротического поражения коронарных артерий (КА) приводит множество факторов, в том числе эндотелиальная дисфункция. Ее возникновение сопряжено с изменением продукции оксида азота (NO). Установлено, что он играет ключевую роль в релаксации, снижении миграции и пролиферации гладкомышечных клеток, участвует в ингибировании адгезии тромбоцитов и лейкоцитов к эндотелию, а также окислении липопротеинов низкой плотности. Образование NO регулируется через изменение экспрессии или активности фермента эндотелиальной NO-синтазы (NOS3) [2], которая кодируется геном *NOS3* (gene ID 4846; MIM 163729). Полиморфизм этого гена обуславливает недостаток наработки фермента, который является причиной снижения синтеза и высвобождения NO, что может привести к дисфункции эндотелия, а также служить основой для развития ИБС [3, 4]. Отмечено наличие ассоциации гетерозиготного и гомозиготного вариантов гена *NOS3* с повышенной агрегацией тромбоцитов и острым коронарным синдромом [5, 6], острым почечным повреждением у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) [7], артериальной гипертензией [8], а также инсулинрезистентностью [9].

Цель

Оценить влияние полиморфизма гена *NOS3* на ближайший и отдаленный прогноз у пациентов, подвергшихся АКШ.

Материалы и методы

В исследование включено 60 пациентов, поступивших в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И. И. Джанелидзе с 2018 по 2020 годы со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, которые подверглись операции АКШ.

Критерием включения в исследование являлось наличие стеноза ствола левой КА свыше 50 % и/или стеноза от 75 % двух или более эпикардиальных артерий по данным селективной коронарографии (по диаметру артерии), тяжелое поражение коронарного русла по шкале SYNTAX I (больше 23 баллов). Критерием исключения из исследования было наличие тяжелых клапанных пороков сердца, аневризмы левого желудочка, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек 4 стадии и выше, онкологических и острых воспалитель-

ных заболеваний, которые вызывают прямое нарушение регуляции системы оксида азота.

В зависимости от полиморфных вариантов гена *NOS3* (T786C) больные были разделены на 2 группы. Первую (I) выборку составили 39 человек — носители гомозиготного (CC) и гетерозиготного (TC) генотипов: 59,0 % мужчин, 41,0 % женщин, средний возраст — $61,0 \pm 7,4$ лет, вторую (II) — 21 человек с генотипом 786TT гена *NOS3*: 68,0 % мужчин, 32,0 % женщин, средний возраст — $62,0 \pm 4,9$ года. Медиана наблюдения составила 12,0 месяцев.

Для всех пациентов определяли полиморфизм гена *NOS3* методом полимеразной цепной реакции SNP-экспресс. Проводили анализ геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты, выделенной из лейкоцитов крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь».

Забор крови у больных проводили в рамках предоперационного обследования и через 7–10 дней после операции АКШ для проведения общего и биохимического анализов, также пациентам выполнялась электрокардиография и эхокардиография (ЭхоКГ). Все пациенты получали терапию, соответствующую современным национальным и европейским рекомендациям лечения стабильной ИБС. Через год после операции пациентов приглашали на визит для сбора анамнеза, осмотра и ЭхоКГ.

Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения SPSS v. 27 (IBM, США). Подсчет количества больных, необходимых для участия в исследовании, осуществлялся по формуле Лера с дальнейшей проверкой по номограммам Альтмана после проведения пилотного исследования, для выявления стандартных отклонений по выборкам. Оценка нормальности распределения числовых переменных проводилась по критерию Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения количественные переменные, подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены средним значением (M) $\pm$ ошибка среднего (m). Для сравнения в независимых группах показателей с этим распределением был использован параметрический непарный t -тест Стьюдента. При распределении количественных показателей, отличных от нормального, данные представлены в виде медианы (Me) с указанием межквартильного интервала (25–75 %). Для сравнения в независимых группах таких показателей применялся непараметрический U -тест Манна-Уитни. Кроме этого, использовался однофакторный анализ — отношения шансов (ОШ) с 95 % доверительным интервалом (ДИ).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов и медикаментозная терапия

Показатель	Группа 1 n = 39	Группа 2 n = 21	p
ГБ, n (%)	36 (92,2)	17 (81,5)	p > 0,05
ПИКС, n (%)	32 (82,6)	15 (71,0)	p > 0,05
СД2, n (%)	8 (20,7)	3 (14,6)	p > 0,05
Курение, n (%)	24 (60,0)	15 (71,2)	p > 0,05
Аспирин, n (%)	39 (100)	21 (100)	p > 0,05
Ингибиторы P2Y12, n (%)	39 (100)	21 (100)	p > 0,05
Бета-блокаторы, n (%)	38 (97)	21 (100)	p > 0,05
иАПФ/БРА, n (%)	36 (92,3)	19 (90,0)	p > 0,05
Статины, n (%)	33 (84,6)	17 (80,9)	p > 0,05
Са-блокаторы, n (%)	23 (58,9)	9 (42,3)	p > 0,05
АМПК, n (%)	10 (25,6)	2 (9,5)	p > 0,05
Нитраты, n (%)	7 (18,0)	5 (23,8)	p > 0,05
Диуретики, n (%)	10 (25,6)	5 (23,8)	p > 0,05

Примечание: ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ГБ — гипертоническая болезнь. СД2 — сахарный диабет 2 типа, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, БРА — блокаторы ангиотензина II, АМПК — антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Table 1. Clinical characteristics of patients and drug therapy

Parameter	Group 1 n = 39	Group 2 n = 21	p
AH, n (%)	36 (92.2)	17 (81.5)	p > 0.05
HIM, n (%)	32 (82.6)	15 (71.0)	p > 0.05
DM2, n (%)	8 (20.7)	3 (14.6)	p > 0.05
Smoking, n (%)	24 (60.0)	15 (71.2)	p > 0.05
Aspirin, n (%)	39 (100)	21 (100)	p > 0.05
P2Y12 inhibitors, n (%)	39 (100)	21 (100)	p > 0.05
Beta-blockers, n (%)	38 (97)	21 (100)	p > 0.05
iACE/ARBs, n (%)	36 (92.3)	19 (90.0)	p > 0.05
Statins, n (%)	33 (84.6)	17 (80.9)	p > 0.05
Ca-blockers, n (%)	23 (58.9)	9 (42.3)	p > 0.05
AMPK, n (%)	10 (25.6)	2 (9.5)	p > 0.05
Nitrates, n (%)	7 (18.0)	5 (23.8)	p > 0.05
Diuretics, n (%)	10 (25.6)	5 (23.8)	p > 0.05

Note: HIM — history of myocardial infarction, AH — arterial hypertension, DM2 — Type 2 diabetes mellitus, iACE — angiotensin converting enzyme inhibitors, ARBs — angiotensin II blockers, MRA — mineralocorticoid receptor antagonists

Результаты и обсуждение

Частота распределения полиморфных вариантов гена *NOS3* среди пациентов, включенных в исследование, была следующей ТТ — 35 % (21), ТС — 40 % (24), СС — 25 % (15), что примерно согласуется с результатами, описанными другими авторами [5, 10]. Однако обращало на себя внимание, что генотип СС в 3,5 раза чаще встречался — по сравнению с выборкой здоровых лиц по литературным данным [10]. Это, вероятно, было обусловлено отбором пациентов исходно с более тяжелым атеросклеротическим поражением КА, поступивших для оперативного лечения.

Клиническая характеристика больных и медикаментозная терапия представлены в таблице 1.

Самым частым коморбидным заболеванием в выборках была ГБ, которая встречалась свыше 80 % в обеих группах. Аналогичная тенденция имела место и с распределением ПИКС — 82 и 71 % в I и II выборках соответственно ($p > 0,05$). СД и такой значимый фактор риска, как курение, выявлялись в исследуемых когортах приблизительно в одинаковых процентных соотношениях. У пациентов в обеих группах отмечалась высокая приверженность к терапии.

У 36 (92 %) пациентов из первой и у 19 (90 %) больных из второй группы АКШ проводилось в условиях искусственного кровообращения (ИК) с использованием тепловой кровяной калиевой карди-

оплегии, в остальных случаях АКШ проводилось в условиях работающего сердца. Характеристика анатомического поражения коронарного русла и особенности АКШ представлены в таблице 2.

Тяжесть поражения коронарного русла определялась по шкале SYNTAX I; так, средний балл в сравниваемых когортах был сопоставим — $33,4 \pm 6,5$ и $31,5 \pm 7,3$ в первой и второй группах соответственно. Количество шунтов, наложенных на КА в I выборке, составило $2,8 \pm 0,2$, во II — $2,8 \pm 0,2$ ($p > 0,05$). Среднее время ИК составляло $79,4 \pm 7,1$ в первой и $77,9 \pm 5,9$ во второй когорте ($p > 0,05$).

Известно, что ключевыми маркерами СВР являются лейкоцитоз и высокие значения СРБ крови [11, 12]. Для оценки профиля пациента производили анализ лабораторных показателей как на момент госпитализации на плановое АКШ, так и на 7–10 сутки после операции. Лабораторные показатели до и после АКШ представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы, лейкоцитоз перед выпиской больного из стационара после АКШ отмечался у пациентов первой группы достоверно чаще относительно второй ($10,8 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$ против $8,7 \pm 0,6 \times 10^9/\text{л}$, $p = 0,022$). Такая же тенденция наблюдалась и в отношении СРБ крови: у пациентов I выборки — $105,4 \pm 16,4 \text{ мг/л}$, что в 2,7 раза больше средних значений II — $38,0 \pm 1,0 \text{ мг/л}$ ($p < 0,001$).

Как отмечено выше, показатели лейкоцитоза и СРБ были более выражены к моменту выписки

Таблица 2. Характеристика коронарного русла и особенности операции

Показатель	Группа 1 n = 39	Группа 2 n = 21	p
Шкала SYNTAX I, баллы	$33,4 \pm 6,5$	$31,5 \pm 7,3$	$p > 0,05$
Количество шунтов, n	$2,8 \pm 0,2$	$2,9 \pm 0,2$	$p > 0,05$
Время ИК, минуты	$79,4 \pm 7,1$	$77,9 \pm 5,9$	$p > 0,05$

Примечание: шкала SYNTAX I (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) — система балльной оценки в зависимости от количества и локализации стенозов КА

Table 2. Characteristics of the coronary anatomy and features of the operation

Parameter	Group 1 n = 39	Group 2 n = 21	p
Score SYNTAX I, score	33.4 ± 6.5	31.5 ± 7.3	$p > 0.05$
Number of shunts, n	2.8 ± 0.2	2.9 ± 0.2	$p > 0.05$
CB time, minutes	79.4 ± 7.1	77.9 ± 5.9	$p > 0.05$

Note: SYNTAX I scale (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery) is a scoring system depending on the number and location of coronary stenoses

из стационара в группе носителей аллеля С, что могло являться признаком более выраженного системного воспалительного ответа на оперативное вмешательство. Как было показано в исследованиях G. M. Felker и соавторов, M. Tonelli и соавторов, RDW может являться одним из маркеров системной воспалительной реакции, ассоциированной с худшим прогнозом у пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [13, 14]. В сравниваемых нами выборках средние значения RDW были статистически выше в I группе, чем во II ($13,6 \pm 0,1$ % против $13,0 \pm 0,1$ %, $p < 0,001$). Аналогичные отклонения отмечены в отношении PDW и P-LCR. Так, у пациентов из первой группы они были достоверно выше

по сравнению со второй $13,6 \pm 0,4$ % против $11,9 \pm 0,3$ % и $33,3 \pm 1,6$ % против $27,6 \pm 1,1$ % соответственно ($p < 0,05$). В литературе есть данные о взаимосвязи повышения PDW и P-LCR с повышенной частотой послеоперационной фибрилляции предсердий [15, 16, 17], а также связи PDW с частотой окклюзий венозных шунтов в течение года после АКШ [18], а увеличение RDW ассоциировалось с повышенной внутрибольничной смертностью и долгосрочной выживаемостью у пациентов, перенесших изолированное АКШ [19, 20].

На момент выписки из стационара ХСН преобладала в I выборке, что отражало более высокое содержание в крови NT-proBNP — $1018,5 \pm 158,6$; во II — $371,6 \pm 60,2$ ($p < 0,05$). У пациентов с ИБС

Таблица 3. Лабораторные показатели до и после АКШ

Показатель	До АКШ			После АКШ	
	Группа 1 n = 39	Группа 2 n = 21	p	Группа 1 n = 39	Группа 2 n = 21
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$8,4 \pm 0,6$	$7,9 \pm 0,6$	0,06	$10,8 \pm 0,6$	$8,7 \pm 0,6$
RDW-CV, %	$13,4 \pm 0,1$	$13,2 \pm 0,1$	0,08	$13,6 \pm 0,1$	$13,0 \pm 0,1$
PDW, %	$12,9 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,2$	0,64	$13,6 \pm 0,4$	$11,9 \pm 0,3$
P-LCR, %	$31,3 \pm 0,9$	$29,8 \pm 0,9$	0,08	$33,3 \pm 1,6$	$27,6 \pm 1,1$
СРБ, мг/л	$4,1 \pm 0,3$	$3,9 \pm 0,4$	0,001	$105,4 \pm 16,4$	$38,0 \pm 1,0$
NT pro-BNP, пг/мл	$302,1 \pm 52,4$	$371,6 \pm 60,2$	0,203	$1018,5 \pm 158,6$	$8,7 \pm 0,6$

Примечание: RDW-CV — ширина распределения эритроцитов, PDW — ширина распределения тромбоцитов, P-LCR — содержание крупных тромбоцитов, NT-proBNP — N-терминальный промозговой натрийуретический пептид

Table 3. Laboratory parameters before and after CABG

Parameter	Before CABG			After CABG	
	Group 1 n = 39	Group 2 n = 21	p	Group 1 n = 39	Group 2 n = 21
WBC, $10^9/\text{l}$	8.4 ± 0.6	7.9 ± 0.6	0.06	10.8 ± 0.6	8.7 ± 0.6
RDW-CV, %	13.4 ± 0.1	13.2 ± 0.1	0.08	13.6 ± 0.1	13.0 ± 0.1
PDW, %	12.9 ± 0.2	11.8 ± 0.2	0.64	13.6 ± 0.4	11.9 ± 0.3
P-LCR, %	31.3 ± 0.9	29.8 ± 0.9	0.08	33.3 ± 1.6	27.6 ± 1.1
CRP, mg/l	4.1 ± 0.3	3.9 ± 0.4	0.001	105.4 ± 16.4	38.0 ± 1.0
NT pro-BNP, pg/ml	302.1 ± 52.4	371.6 ± 60.2	0.203	1018.5 ± 158.6	8.7 ± 0.6

Note: WBC — white blood cells, RDW-CV — red blood cell distribution width, PDW — platelet distribution width, P-LCR — platelet-large cell ratio, NT-proBNP — N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

повышенный уровень NT-proBNP может быть связан с повышенной частотой инфаркта миокарда и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в отдаленном периоде наблюдения [21]. В исследовании, проведенном Jeffrey P. Jacobs и соавторами, высокие уровни NT-proBNP у пациентов, перенесших АКШ, сочетались с повторными госпитализациями в течение 1 года или высокой смертностью [22].

Фракция выброса (ФВ) левого желудочка является важнейшим из эхокардиографических предикторов смертности после АКШ. При этом больные с разным уровнем ФВ могут иметь различный прогноз, который будет влиять на послеоперационные результаты [23].

Динамика ФВ в предоперационном периоде, а также на 7–10 день и через 1 год после АКШ приведена в таблице 4.

В I когорте ФВ в предоперационном периоде была ниже $51,8 \pm 2,1$ % по сравнению со II — $64,5 \pm 2,9$ % ($p = 0,001$). В литературе достаточно много данных, оценивающих влияние предоперационной ФВ; так, Aida Fallahzadeh с соавторами показали, что 5-летняя смертность у пациентов с нормальной ФВ, умеренно сниженной и значительно сниженной ФВ составила 9,5 %, 12,8 % и 22,7 % соответственно [23]. Есть сведения о сравнительно низкой ФВ у пациентов с ИБС и полиморфизмом гена *NOS3* по сравнению со здоровыми лицами [10, 24]. В I выборке отмечалось увеличение ФВ от $51,8 \pm 2,1$ % в предоперационном периоде до $55,3 \pm 2,7$ % через 12 месяцев после операции ($p = 0,09$).

Для оценки функционального класса ХСН использовался тест 6-минутной ходьбы; так, в первой группе пациенты проходили в среднем $414,1 \pm 13,5$ м по сравнению со второй $480,9 \pm 15,3$ м ($p = 0,002$). В I группе 2 функциональный класс (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца имели 28 пациентов (71,2 %), а 11 (28,8 %) больных соответствовали 3 ФК. Во II выборке 2 ФК имели 19 больных (90,5 %) и соответственно 3 ФК был у 2 пациентов (9,5 %).

Послеоперационная фибрилляция предсердий (ПОФП) является наиболее частым осложнением АКШ, и ее встречаемость может достигать 30 % по разным литературным источникам [25, 26]. Частота возникновения ПОФП в исследуемых выборках представлена на рисунке 1.

Как видно из рисунка 2, ПОФП в 1,7 раза в чаще встречалась в группе I по сравнению с II ($p > 0,05$), однако разница статистически не была достоверной.

Еще одним из нередких и грозных осложнений АКШ является периоперационный ИМ. Наиболее частыми причинами, связанными с трансплантатом, являются ранняя недостаточность коронарного шунта, его окклюзия или перегиб, анастомотический стеноз или спазм трансплантата. Не связанный с трансплантатом ИМ может быть вызван нестабильностью гемодинамики вследствие тахикардии, кардиогенного или гиповолемического шока, а также несоответствием между потреблением и доставкой кислорода ввиду тяжелой дыхательной недостаточности, ане-

Таблица 4. Динамика ФВ в период наблюдения

	ФВ, %		
	До АКШ	На 7–10 день после АКШ	Через 1 год после АКШ
Группа I	$51,8 \pm 2,1$	$50,3 \pm 2,5$	$55,3 \pm 2,7^*$
Группа II	$64,5 \pm 2,9$	$64,1 \pm 2,7$	$63,2 \pm 2,2$

Примечание: *— $p = 0,09$ между ФВ до АКШ и через 1 год после АКШ

Table 4. Dynamics of EF during the observation period

	EF, %		
	Before CABG	7–10 day after CABG	1 year after CABG
Group I	51.8 ± 2.1	50.3 ± 2.5	$55.3 \pm 2.7^*$
Group II	64.5 ± 2.9	64.1 ± 2.7	63.2 ± 2.2

Note: *— $p = 0.09$ between EF before CABG and 1 year after CABG

мии и гипертрофии левого желудочка [27]. Частота выявляемого периоперационного ИМ зависит от критериев диагностики. Так, в работе М. S. Cho с соавторами (2017 г.) продемонстрировано, что частота развития периоперационного ИМ в одной

выборке варьирует от 1,9 % до 18,3 % при использовании различных диагностических критериев [28]. А по данным L. Nalysnyk с соавторами, частота периоперационных инфарктов миокарда может достигать 30 % [29]. В нашем исследовании

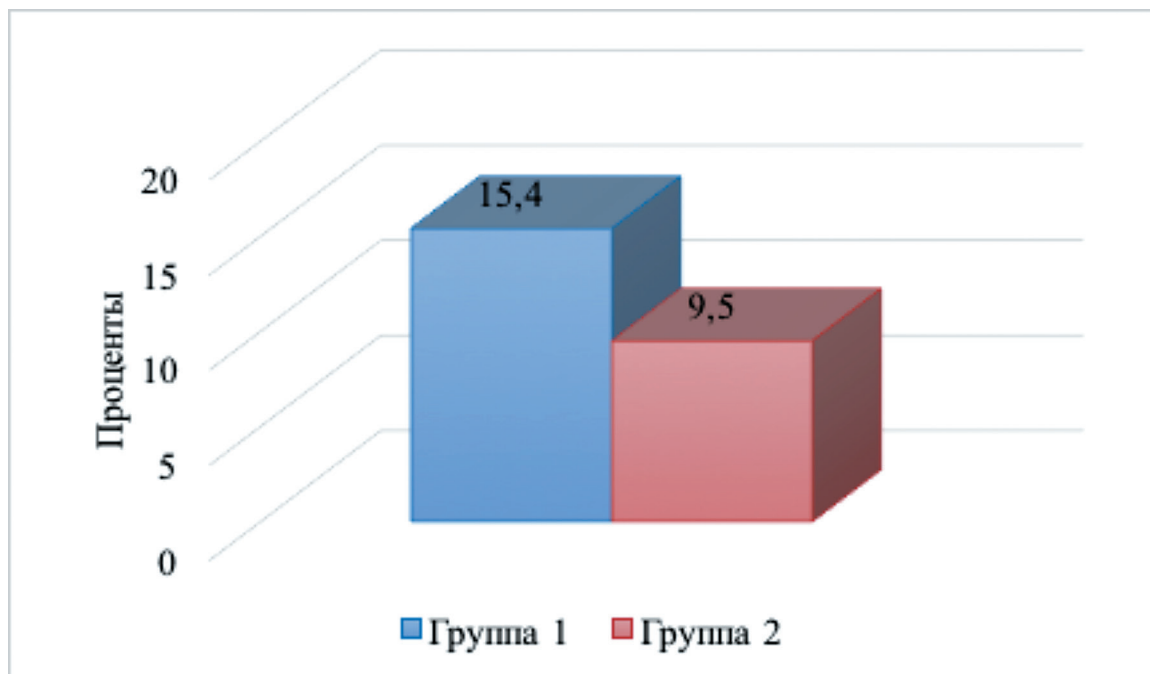


Рис. 1. Частота возникновения ПОФП в исследуемых группах

Figure 1. The incidence of POAF in the study groups

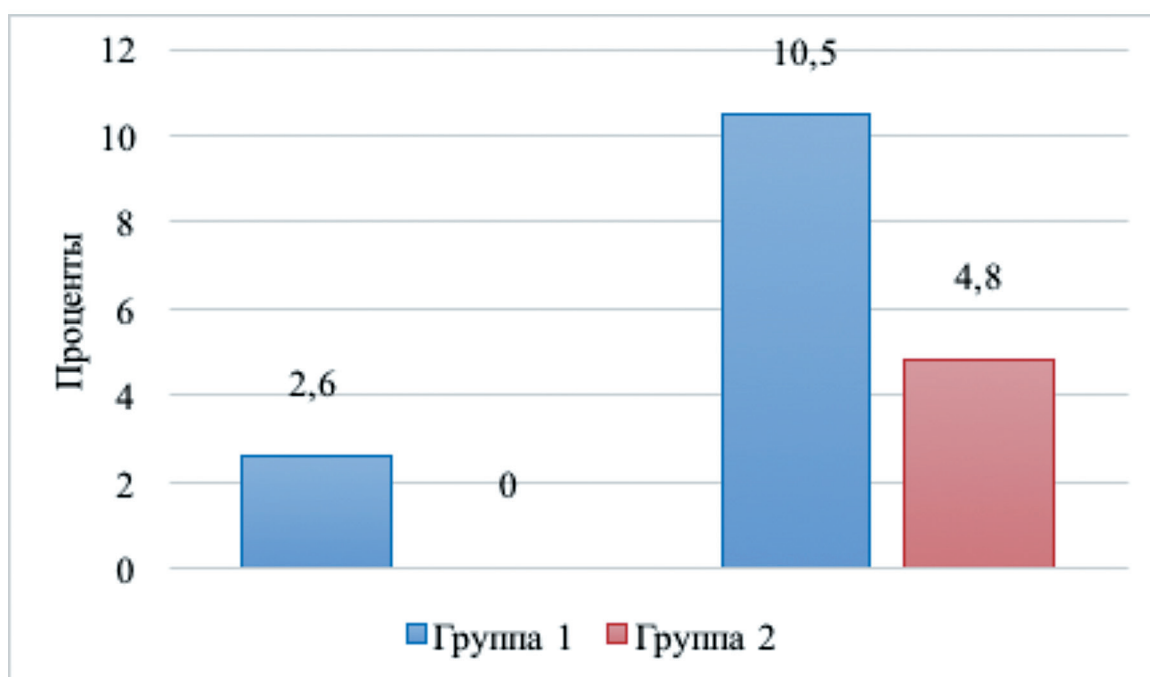


Рис. 2. Летальность в стационаре и в течение 12 месяцев наблюдения

Figure 2. Mortality in the hospital and within 12 months of observation

Таблица 5. Клинические исходы в течение 12 месяцев наблюдения

Показатель	Группа I (n = 39)		Группа II (n = 21)	
	n	%	n	%
ОКС	2	5,1	1	4,8
ХСН	16	41,0	3	14,3

Примечание: ОКС — острый коронарный синдром

Table 5. Clinical outcomes during 12 months of follow-up

Parameter	Group I (n = 39)		Group II (n = 21)	
	n	%	n	%
ACS	2	5.1	1	4.8
CHF	16	41.0	3	14.3

Note: ACS — acute coronary syndrome

использовались критерии ИМ 5 типа, ассоциированного с АКШ, четвертое универсальное определение инфаркта миокарда [30]. В исследуемых группах частота этого осложнения была сравнительно низкой: всего 2 периперационных ИМ, и встречались они в равных количествах, по 1 случаю в каждой выборке.

Между группами пациентов, являющихся носителями ТТ и ТС/СС генотипов, была проведена сравнительная оценка отдаленных клинических результатов, данные представлены в таблице 5.

Шансы развития симптомов острой декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев наблюдения после выписки были достоверно выше в группе носителей генотипов ТС/СС — в 4 раза по сравнению с носителями генотипа ТТ (ОШ 4,17; 95 % ДИ: 1,05–16,57). Достоверной разницы в сравниваемых группах в отношении возникновения ОКС в течение 12 месяцев наблюдения выявлено не было, что, возможно, связано с небольшим количеством наблюдений.

Летальность в группах сравнения в стационаре и за 12 месяцев наблюдения представлена на рисунке 2.

Летальных исходов в стационаре у пациентов с генотипом ТТ зафиксировано не было, в отличие от группы с носительством С аллеля, среди которых умер 1 человек, что составило госпитальную летальность 2,6 %. Среди всех больных, подвергшихся АКШ, госпитальная летальность составила 1,67 %, что соответствует средним значениям при объеме операций менее 100 операций в год [31].

За 12 месяцев после выписки из стационара в группе с генотипом 786СС и 786ТС *гена NOS3* умерло 4 человека в сравнении с 1 пациентом из когорты с генотипом 786ТТ. Таким образом, частота летального исхода в течение 12 месяцев с момента выписки после АКШ у пациентов в I выборке оказались 2,3 раза выше, чем у пациентов во II, однако различия были статистически не достоверны ($p = 0,65$). Общая летальность составила 12,8 % в первой группе и 4,8 % — во второй.

Выводы

1. Показатели лейкоцитов и СРБ были достоверно выше в послеоперационном периоде в группе с носительством аллеля С полиморфизма Т786С *гена NOS3*, что свидетельствует о более выраженной и пролонгированной СВР.

1. У пациентов с генотипами 786ТС/786СС *гена NOS3* и показаниями к АКШ риск развития острой декомпенсации ХСН в течение 12 месяцев после операции в 4,17 раза выше по сравнению с больными с генотипом 786ТС.

2. Носительство аллеля С полиморфизма Т786С *гена NOS3* у больных со стабильной ИБС и многососудистым поражением коронарного русла, подвергающихся АКШ, можно рассматривать как маркер неблагоприятного исхода заболевания.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
2. Mendis S, Puska P, Norrving B. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Geneva: WHO, 2011;3.
3. Deanfield J, Halcox J, Rabelink T. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*. 2007;115:1285-1295.
4. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786C mutation in the 5'flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation*. 1999;99: 2864-2870.
5. Muslimova EF, Rebrova TY, Afanasiev SA, et al. GENOTYPE -786CC OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE *NOS3* AS A FACTOR OF ADVERSE CORONARY HEART DISEASE COURSE AND INCREASED ON-TREATMENT PLATELET AGGREGATION. *Russ J Cardiol*. 2017;10:29-32. In Russian [Муслимова Э.Ф., Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. и др. Генотип -786СС гена эндотелиальной NO-синтазы *NOS3* как фактор неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и риска повышенной агрегации тромбоцитов на фоне приема антиагрегантов. Российский кардиологический журнал. 2017;10:29-32].
6. Parkhomenko AN, Lutay YaM, Irkin OI, et al. Clinical and prognostic significance of endothelial NO-synthetase gene polymorphism in patients with acute coronary syndromes. *Emergency medicine*. 2014;3(58):45-54. In Russian [Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами. Медицина неотложных состояний. 2014;3(58):45-54].
7. Siverina AV, Skorodumova EA, Kostenko VA, et al. The connection between the clinical picture of myocardial infarction associated with cardiorenal syndrome with *NOS3* gene polymorphism and systemic inflammatory response. *Herald of NorthWestern State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(4):15-22. In Russian [Сиверина А.В., Скородумова Е.А., Костенко В.А. и др. Связь клинической картины инфаркта миокарда, ассоциированного с кардиоренальным синдромом, с полиморфизмом гена *NOS3* и системной воспалительной реакцией. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018;10(4):15-22].
8. Cruz-González I, Corra E, Sánchez-Ledesma M, et al. Association between -T786C *NOS3* polymorphism and resistant hypertension: a prospective cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2009;9:35.
9. Vecoli C, Andreassi MG, Liga R, et al. T-786→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non- ischemic cardiomyopathy. *BMC Medical Genetics* 2012;13:92.
10. Muslimova EF. ASSOCIATION BETWEEN *NOS3* AND *ITGB3* POLYMORPHISMS AND THE RISK OF CORONARY ARTERY DISEASE. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;31(2):22-25. In Russian [Муслимова Э.Ф. Ассоциация полиморфизмов генов *NOS3* и *ITGB3* с риском развития ишемической болезни сердца. Сибирский медицинский журнал 2016;31(2):22-25].
11. Kuzin MI, Shkpob OC, Kuzin NM, et al. *Hirurgicheskie bolezni: Uchebnik*. Ed. by M.I. Kuzina. 3rded. Moscow: Medicina, 2002. p. 784. In Russian [Кузин М.И., Шкроб О.С., Кузин Н.М. и др. Хирургические болезни: Учебник / Под ред. М.И. Кузина. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 784 с].
12. Bone RC. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome). *JAMA*. 1992;268(24):3452-3455.
13. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ. et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: Data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2007;50(1):40-47.
14. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, et al. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2008;117:163-168.
15. Ozsin KK, Sanri US, Toktas F, et al. Relationship between red cell distribution width and mean platelet volume with new onset atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Bratisl Lek Listy*. 2018;119(6):335-340.
16. Pala AA, Urcun YS. Is the Mean Platelet Volume a Predictive Factor for Atrial Fibrillation Developing After Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Heart Surg Forum*. 2020;23(6):809-814.
17. Weymann A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Popov AF, et al. Haematological indices as predictors of atrial fibrillation following isolated coronary artery bypass grafting, valvular surgery, or combined procedures: a systematic review with meta-analysis. *Kardiol Pol*. 2018;76(1):107-118.
18. Ege MR, Guray U, Guray Y, et al. Platelet distribution width and saphenous vein disease in patients after CABG. Association with graft occlusion. *Herz*. 2013;38(2):197-201.
19. Richard W, Neeraj M, Matthew Sh, et al. Red cell distribution width and coronary artery bypass surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2013;43(6):1165-1169.
20. Benedetto U, Angeloni E, Melina G, et al. Red blood cell distribution width predicts mortality after coronary artery bypass grafting. *Int J Cardiol*. 2013;165(2):369-371.
21. Schnabel R, Lubos E, Rupprecht H, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the Athero Gene study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:552-558.
22. Jeffrey P, Jacobs, Shama S, et al. The Association between Novel Biomarkers and 1-year Readmission or Mortality after Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2018;106(4):1122-1128.
23. Aida F, Ali Sh, Ali A. Significance of preoperative left ventricular ejection fraction in 5-year outcome after isolated CABG. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16:353.
24. Severino, D'Amato P, Prosperi A., et al. Potential Role of eNOS Genetic Variants in Ischemic Heart Disease Susceptibility and Clinical Presentation. *J. Cardiovasc. Dev. Dis*. 2021;8(9):116.
25. Maaros M, Tuomainen R, Price J, et al. Preventive strategies for atrial fibrillation after cardiac surgery in Nordic countries. *Scand J Surg*. 2013;102(3):178-181.
26. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative atrial fibrillation: incidence, mechanisms, and clinical correlates. *Heart Fail Clin*. 2016;12(2):299-308.
27. Argunova YuA., Larionov MV. Perioperative myocardial infarction during coronary artery bypass

grafting. The main approaches to diagnosis and prevention. Russian Journal of Cardiology. 2019;8:124-131. In Russian. [Аргунова Ю.А., Ларионов М.В. Периоперационный инфаркт миокарда при выполнении коронарного шунтирования. Основные подходы к диагностике и профилактике. Российский кардиологический журнал. 2019;8:124-131].

28. Cho MS, Ahn JM, Lee CH, et al. Differential rates and clinical significance of periprocedural myocardial infarction after stenting or bypass surgery for multivessel coronary disease according to various definitions. JACC Cardiovasc Interv. 2017;10(15):1498-507.

29. Nalysnyk L, Fahrbach K, Reynolds MW, et al. Adverse events in coronary artery bypass graft (CABG) trials: a systematic review and analysis. Heart. 2003;89:767-72.

30. Kristian Th, Joseph S, Allan S, et al. ESC Scientific Document Group, Fourth universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal. 2019;40(3):237-269.

31. Mohr F, Morice M, Kappetein A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. Lancet. 2013;381:629-638.

Информация об авторах:

Магамадов Иса Супьянович, врач-кардиолог отделения кардиохирургии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Скородумова Елена Андреевна, д.м.н., старший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Костенко Виктор Авенирович, д.м.н., руководитель отдела неотложной кардиологии и ревматологии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Пивоварова Людмила Павловна, д.м.н., руководитель отдела лабораторной диагностики СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Арискина Ольга Борисовна, к.б.н., научный сотрудник отдела лабораторной диагностики СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Сиверина Анна Викторовна, младший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе;

Скородумова Елизавета Геннадьевна, младший научный сотрудник отдела неотложной кардиологии и ревматологии СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе.

Author information:

Isa S. Magamadov, cardiologist, cardiosurgery department, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Elena A. Skorodumova, MD, senior researcher, Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Viktor A. Kostenko, MD, head of Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Lyudmila P. Pivovarova, MD, head of Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Olga B. Ariskina, PhD, researcher, Department of laboratory diagnostics, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Anna V. Siverina, MSc, junior researcher, Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine;

Elizaveta G. Skorodumova, MSc, junior researcher, Department of emergency cardiology and rheumatology, St. Petersburg I. I. Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ МОРФОМЕТРИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ВЕНОЗНЫХ ДРЕНАЖЕЙ АРТЕРИОВЕНОЗНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ТИПАМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Мамонов Н. А., Рожченко Л. В., Горощенко С. А., Самочерных К. А.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт имени профессора А. Л. Поленова — филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Мамонов Никита Андреевич,
РНХИ им. проф. А. Л. Поленова —
филиал ФГБУ «НМИЦ им.
В. А. Алмазова» Минздрава России,
ул. Маяковского, д. 12, Санкт-Петербург,
Россия, 191014.
E-mail: mammon820@gmail.com

Статья поступила в редакцию 24.03.2022
и принята к печати 04.07.2022

Резюме

Актуальность. Артериовенозные мальформации головного мозга являются редкой сосудистой патологией. Растет число исследований, посвященных особенностям венозного дренирования артериовенозных мальформаций. Многие авторы приходят к выводу о том, что ангиоархитектурные и гемодинамические особенности венозного компонента артериовенозных мальформаций могут влиять на клиническое течение заболевания и тактику лечения таких больных. **Цель.** Оценить взаимосвязь особенностей венозного дренирования артериовенозных мальформаций головного мозга с типами клинического течения. **Материалы и методы.** Проанализированы результаты обследования 61 взрослого пациента с артериовенозными мальформациями головного мозга супратенториальной локализации, проходившего лечение в нейрохирургическом отделении № 3 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в период с 2014 по 2021 годы. Оценивались демографические и морфометрические характеристики, а также особенности венозного дренирования артериовенозных мальформаций. Пациенты были разделены на 3 группы по типу течения заболевания. **Результаты.** Выявлена взаимосвязь геморрагического типа течения с типом дренирования исключительно в систему глубоких вен ($p = 0,034$), а также наличием сочетания макрофистулы с венозными лакунами ($OR = 4,9$; 95 % CI 1,4–17,5, $p < 0,05$). Эпилептический тип течения был более характерен для пациентов с поверхностной локализацией артериовенозной мальформации ($OR = 6,7$; 95 % CI 1,4–32,9, $p = 0,01$). Торпидный тип течения не имел достоверных отличительных особенностей. **Заключение.** Дренирование исключительно в систему глубоких вен и сочетание макрофистулы и венозных лакун является характерным для геморрагического типа течения. Для эпилептического типа течения была характерна поверхностная локализация мальформации. Другие особенности венозных дренажей в равной мере характерны для всех типов течения АВМ.

Ключевые слова: артериовенозная мальформация, венозный дренаж, геморрагический тип, типы течения артериовенозной мальформации, торпидный тип, эпилептический тип.

Для цитирования: Мамонов Н.А., Рожченко Л.В., Горощенко С.А., Самочерных К.А. Взаимосвязь между морфометрическими характеристиками венозных дренажей артериовенозных мальформаций головного мозга и типами клинического течения. Трансляционная медицина. 2022;9(3):24-34. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-24-34

THE RELATIONSHIP BETWEEN MORPHOMETRIC CHARACTERISTICS OF VENOUS DRAINAGES OF ARTERIOVENOUS MALFORMATIONS OF THE BRAIN AND TYPES OF CLINICAL COURSE

Nikita A. Mamonov, Larisa V. Rozhchenko, Sergey A. Goroschenko, Konstantin A. Samochernykh

Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikita A. Mamonov,
Polenov Russian Research Institute of
Neurosurgery,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.
E-mail: mammon820@gmail.com

Received 24 March 2022; accepted 04 July 2022.

Abstract

Background. Arteriovenous malformations of the brain are a rare vascular pathology. Many studies focus on the features of venous drainage of arteriovenous malformations. The angioarchitectural and hemodynamic features of the venous component of arteriovenous malformations can influence on the patient management. **Objective.** To evaluate the relationship between the features of venous drainage of arteriovenous malformations of the brain and the types of clinical course. **Design and methods.** Survey included 61 adult patients of the neurosurgical department № 3 of the Polenov RNSI with arteriovenous malformations of the brain of supratentorial localization. Demographic and morphometric characteristics, as well as features of venous drainage of arteriovenous malformations, were assessed. Groups of patients were distinguished according to the type of the course of the disease. **Results.** The dependence of the hemorrhagic type of course on such factors as drainage exclusively into the deep vein system, as well as the presence of a combination of macrofistula with venous lacunae. The epileptic type was more typical for patients with superficial localization of the arteriovenous malformation. The torpid type of course had no distinctive features. **Conclusion.** Drainage exclusively into the deep vein system and the presence of a combination of macrofistula and venous lacunae is characteristic of the hemorrhagic type of course. The epileptic type of course was characterized by superficial localization of the malformation.

Key words: arteriovenous malformation, epileptic type, hemorrhagic type, torpid type, types of arteriovenous malformation course, venous drainage.

For citation: Mamonov NA, Rozhchenko LV, Goroschenko SA, Samochernykh KA. The relationship between morphometric characteristics of venous drainages of arteriovenous malformations of the brain and types of clinical course. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2022;9(3):24-34. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-24-34

Список сокращений: АВМ — артериовенозная мальформация, S-M — Spetzler-Martin.

Введение

Артериовенозные мальформации (АВМ) головного мозга представляют собой патологию церебральных сосудов, характеризующуюся формиро-

ванием прямого шунтирующего процесса между артериями и венами с одновременным отсутствием капиллярного звена. Основными клиническими проявлениями АВМ головного мозга являются внутричерепные кровоизлияния, эпилептический синдром, а также очаговый неврологический дефицит. Выбор тактики лечения традиционно ос-

новывается на особенностях ангиоархитектоники мальформации, а также варианте течения заболевания [1, 2]. Высокая социально-экономическая значимость данного заболевания, поражающего пациентов молодого трудоспособного возраста, а также частая инвалидизация после перенесенного кровоизлияния требуют поиска новых путей и оптимизации тактики лечения этих пациентов для улучшения исходов лечения.

Целью данной работы явилась оценка наличия взаимосвязи между морфометрическими особенностями венозного дренирования и типами клинического течения мальформаций.

Материалы и методы

В данной работе был изучен 61 взрослый пациент с АВМ головного мозга супратенториальной локализации, получавший лечение в нейрохирургическом отделении № 3 РНХИ им. проф. А. Л. Поленова в период с 2014 по 2021 годы.

Были проанализированы такие факторы, как возраст, пол пациентов, тип течения заболевания, локализация и ангиоархитектоника АВМ.

С учетом возраста пациенты были распределены на следующие группы, соответствующие классификации ВОЗ:

- от 18 до 44 лет включительно;
- от 45 до 59 лет включительно;
- старше 59 лет.

Соотношение мужчин и женщин было 1,5/1 (37/24). Из 37 мужчин 29 (78,4 %) были молодого возраста (18–44 лет). Из 24 женщин 18 (75,0 %) также входили в возрастную группу 18–44 лет (табл. 1).

По типам течения пациенты с церебральными АВМ были разделены на 3 классические группы: 1) геморрагический тип (заболевание манифестировало кровоизлиянием из АВМ); 2) эпилептический тип (начало заболевания с развития эпилептического припадка); 3) торпидный тип (манифестация заболевания с головной боли либо случайно выявленная АВМ).

По нашему мнению, наиболее важными для дальнейшего понимания АВМ являются особенности ее манифестации. Так, например, первичная геморрагия свидетельствует о возникновении дисбаланса между притоком и дренированием крови в АВМ. Дебют клинической картины с развития эпилептических припадков свидетельствует о наличии обкрадывания и формирования ишемии в низкопороговых структурах мозга вследствие шунтирующего процесса в АВМ. То есть данные явления указывают на срыв компенсаторных ауто-

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Возраст	Мужчины		Женщины		Всего
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
18–44 года	29	78,4	18	75,0	47
45–59 лет	6	16,2	4	16,7	10
> 60 лет	2	5,4	2	8,3	4
Итого	37	100	24	100	61

Table 1. Distribution of patients by sex and age

Age	Male		Female		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs
18–44 years	29	78.4	18	75.0	47
45–59 years	6	16.2	4	16.7	10
> 60 years	2	5.4	2	8.3	4
Total	37	100	24	100	61

Abs — absolute number of patients

регуляторных механизмов головного мозга у пациентов с АВМ.

Дальнейшее прогрессирование течения заболевания может сопровождаться как присоединением эпилептических припадков после кровоизлияния, так и развитием внутримозгового кровоизлияния у больного с эпилептическим синдромом. Такие наблюдения следует выделять отдельно и классифицировать как смешанный тип течения, но с обязательным указанием на тип манифестации заболевания.

По нашим данным пациенты были разделены на 3 группы:

- группа с геморрагическим типом — 18 наблюдений (29,5 %);
- группа с эпилептическим типом — 24 пациента (39,3 %);
- группа с торпидным типом — 19 больных (31,2 %).

В группе пациентов с геморрагическим типом течения мужчин и женщин было равное количество. Среди пациентов с эпилептическим типом течения абсолютное большинство (75,0 %) составляли мужчины (табл. 2). У 4 из 18 пациентов из группы с геморрагическим типом течения заболевания впоследствии присоединились эпилептические припадки.

Церебральные АВМ, выходящие на кору головного мозга или на кору островковой доли и распо-

лагающиеся в ней, классифицировались как поверхностные. При локализации АВМ в базальных ганглиях или мозолистом теле они классифицировались как глубокие поражения. АВМ, распространявшиеся на базальные ганглии и вещество доли с выходом на кору, в нашей серии не встречались, так как такие АВМ, как правило, соответствуют V градации по Spetzler-Martin (S-M).

Цереброваскулярная визуализация

Предпочтение в диагностике АВМ мы отдавали церебральной ангиографии. Всем пациентам было проведено полное ангиографическое обследование церебральных артерий в переднезадней и боковой проекциях. Исследование осуществляли на сериографе Integris Allura, включающем автоматический инъектор и электронно-оптический преобразователь фирмы Philips, а также ангиографе Allura Xper 20/20 Biplane.

Морфометрические характеристики

Проводилась оценка АВМ по шкале S-M. В исследование были отобраны больные, соответствующие II–IV градациям по S-M. Пациенты первой и пятой градаций в исследование не включались.

Особенности венозного дренирования оценивали по следующим критериям: преимущественное направление дренажа (ипси-, контралатеральное

Таблица 2. Распределение пациентов по полу и типу течения АВМ

Характеристики	Геморрагический тип		Эпилептический тип		Торпидный тип		Всего
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
Мужчины	9	50,0	18	75,0	10	52,6	37
Женщины	9	50,0	6	25,0	9	47,4	24
Всего	18	100	24	100	19	100	61

Table 2. Distribution of patients by gender and type of AVM course

Characteristics	Hemorrhagic type		Epileptic type		Torpid type		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs
Male	9	50.0	18	75.0	10	52.6	37
Female	9	50.0	6	25.0	9	47.4	24
Total	18	100	24	100	19	100	61

Abs — absolute number of patients

Таблица 3. Сопоставление степеней градации по S-M с типом течения АВМ

Характеристика	Геморрагический тип		Эпилептический тип		Торпидный тип	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
S-M II	2	11,1	5	20,8	3	15,8
S-M III	8	44,45	8	33,4	6	31,6
S-M IV	8	44,45	11	45,8	10	52,6
Всего	18	100	24	100	19	100

Table 3. Comparison of degrees of gradation according to SM with the type of AVM course

Characteristic	Hemorrhagic type		Epileptic type		Torpид type	
	Abs	%	Abs	%	Abs	%
S-M II	2	11.1	5	20.8	3	15.8
S-M III	8	44.45	8	33.4	6	31.6
S-M IV	8	44.45	11	45.8	10	52.6
Total	18	100	24	100	19	100

Abs — absolute number of patients

Таблица 4. Сопоставление локализации тела АВМ с типом течения заболевания

Характеристика	Геморрагический тип		Эпилептический тип		Торпидный тип		Всего
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
Поверхностная локализация	9	50,0	22	91,7	14	73,7	45
Глубокая локализация	9	50,0	2	8,3	5	26,3	16
Всего	18	29,5	24	39,3	19	31,2	61

Table 4. Comparison of the localization of the AVM body with the type of the course of the disease

Characteristic	Hemorrhagic type		Epileptic type		Torpид type		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs
Surface localization	9	50.0	22	91.7	14	73.7	45
Deep localization	9	50.0	2	8.3	5	26.3	16
Total	18	29.5	24	39.3	19	31.2	61

Abs — absolute number of patients

или двухстороннее); тип дренирования (поверхностный, глубокий или смешанный), наличие стенозов эфферентов, наличие венозных лакун и макрофистул.

При выявлении преимущественного венозного оттока от АВМ в контралатеральные венозные синусы и контралатеральную яремную вену направление дренирования характеризовалось как «контралатеральный венозный дренаж». При отсутствии значимой разницы между сторонами венозного оттока направление характеризовалось как «двухстороннее направление венозного дренирования». Стенозом эфферента считалось локальное сужение дренирующей вены более 50 % от ее дистальной части [3]. Венозными лакунами было принято считать локальное аневризмоподобное расширение дренажной вены. Макрофистула определялась как раннее контрастирование эфферента в виде высокопоточковой крупной дренирующей вены диаметром в 3–4 раза больше нормы.

Результаты

Средний возраст начала заболевания составил 36,6 года, и различий по этому признаку во всех группах отмечено не было.

Проанализировано распределение больных с разным типом течения заболевания по группам в соответствии с градацией по S-M. Не было выявлено статистически значимой зависимости типа течения АВМ от градации S-M ($p > 0,05$) (табл. 3).

При сравнении групп пациентов было обнаружено, что при геморрагическом типе течения одинаково часто встречалась как поверхностная, так и глубокая локализация АВМ. Однако при эпилептическом типе значительно преобладали АВМ с поверхностной локализацией у 22 (91,7 %) из 24 пациентов ($OR = 6,7$; 95 % CI 1,4–32,9, $p = 0,01$) (табл. 4).

При анализе особенностей венозного дренирования было выявлено, что при всех типах течения АВМ преобладало двухстороннее направление венозного дренирования, тогда как при эпилептическом и торпидном типах встречался с равной частотой контралатеральный дренаж. При этом статистической значимости эти данные не имели ($p > 0,05$) (табл. 5).

Исключительно глубокий тип дренирования мальформации встречался только у больных с геморрагическим типом течения ($p = 0,03$), но для всех типов клинического течения более харак-

Таблица 5. Взаимосвязь направления венозного дренирования с типами течения АВМ

Характеристики	Геморрагический тип		Эпилептический тип		Торпидный тип		Всего
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
Двухсторонний дренаж	13	72,2	18	75	16	84,2	47
Ипсилатеральный дренаж	5	27,8	3	12,5	1	5,3	9
Контралатеральный дренаж	0	0	3	12,5	2	10,6	5
Всего	18	100	24	100	19	100	61

Table 5. Relationship between the direction of venous drainage and the types of AVM course

Characteristics	Hemorrhagic type		Epileptic type		Torpid type		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs
Bilateral drainage	13	72.2	18	75	16	84.2	47
Ipsilateral drainage	5	27.8	3	12.5	1	5.3	9
Contralateral drainage	0	0	3	12.5	2	10.6	5
Total	18	100	24	100	19	100	61

Abs — absolute number of patients

терным являлся смешанный тип дренирования (табл. 6).

Выявлена статистически достоверная связь между наличием сочетания макрофистулы с венозными лакунами (44,4 %) и геморрагическим типом течения АВМ (OR = 4,9; 95 % CI 1,4–17,5, $p < 0,05$). В то время как наличие изолированных венозных лакун, стеноза дренирующих вен и макрофистул не демонстрирует статистически достоверной связи с геморрагическим типом течения. Также незначительно преобладало наличие макрофистул (20,8 %) при эпилептическом типе течения (OR = 2,2; 95 % CI 0,5–9,1, $p > 0,05$). Отсутствие морфометрических изменений венозных дренажей встречалось только у 14 (23,0 %) из 61 больного (табл. 7).

Нами также была проанализирована взаимосвязь между особенностями дренирующих вен у пациентов с церебральными АВМ и степенью градации по S-M. Наличие только венозных лакун или стенозов дренирующих вен преобладало при АВМ II и III градаций. Наличие только макрофистулы встречалось чаще (24,1 %) при больших мальформациях (S-M IV). Однако данные показатели статистической достоверности не имели ($p > 0,05$) (табл. 8).

Обсуждение

АВМ головного мозга является редким заболеванием. Несмотря на это, проявляясь внутримозговым кровоизлиянием [2, 4–6], эпилептическими припадками, постоянными головными болями и прогрессирующим неврологическим дефицитом, нередко приводит к тяжелой инвалидизации и летальному исходу [7]. Ряд исследователей сообщили о том, что венозные особенности, такие как венозные лакуны и стенозы эфферентов АВМ, могут являться предикторами геморрагических осложнений при естественном течении заболевания и требуют отдельного внутрисосудистого лечения (например, эмболизации венозных лакун) [3, 8–10].

Согласно данным некоторых исследований [11–14], АВМ глубокой локализации более склонны к разрыву. U. C. Batista и соавторы (2022 г.) считают, что среди глубоко расположенных АВМ чаще отмечается геморрагический тип течения, а большинство таких мальформаций осуществляют дренирование в систему глубоких вен [15]. По нашим данным, глубинное расположение АВМ было выявлено лишь у половины пациентов с кровоизлиянием в анамнезе. В работах Н. Kim и коллег (2014 г.) [16] и D. H. Duong и соавторов (1998 г.) [17] была выявлена положительная кор-

Таблица 6. Взаимосвязь направления венозного дренирования с типами течения АВМ

Характеристики	Геморрагический тип		Эпилептический тип		Торпидный тип		Всего
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
Поверхностный тип дренажа	5	27,8	10	41,7	7	36,8	22
Глубинный тип дренажа	4	22,2	0	0	0	0	4
Смешанный тип дренажа	9	65,6	14	58,3	12	57,9	35
Всего	18	100	24	100	19	100	61

Table 6. Correlation between the direction of venous drainage and the types of AVM course

Characteristics	Hemorrhagic type		Epileptic type		Torpid type		Total
	abs	%	abs	%	abs	%	abs
Surface type of drainage	5	27.8	10	41.7	7	36.8	22
Deep type of drainage	4	22.2	0	0	0	0	4
Mixed type of drainage	9	65.6	14	58.3	12	57.9	35
Total	18	100	24	100	19	100	61

Abs — absolute number of patients

реляция между наличием изолированного дренирования в глубокие вены мозга и риском возникновения кровоизлияния. Среди наших пациентов все АВМ с глубоким типом дренирования имели геморрагический тип течения ($p = 0,034$).

R. F. Spetzler и коллеги (1989 г.) предположили, что поверхностно расположенные АВМ оказывают раздражающее действие на кору мозга с фор-

мированием очагов пароксизмальной активности [18]. В нашей работе у большинства больных с эпилептическим типом течения (91,7 % наблюдений) АВМ располагались поверхностно ($OR = 6,7$; 95 % CI 1,4–32,9, $p = 0,01$).

J. J. S. Shankar и соавторы (2013 г.) обнаружили, что эктазированные дренажные сосуды с формированием венозных лакун чаще встречались при

Таблица 7. Взаимосвязь особенностей венозного дренирования с типами течения АВМ

Характеристики	Геморрагический тип		Эпилептический тип		Торпидный тип		Всего
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
Наличие венозных лакун	2	11,1	4	16,7	2	10,5	8
Стеноз дренирующих вен	1	5,6	2	8,3	0	0	3
Наличие макрофистулы	1	5,6	5	20,8	3	15,8	9
Макрофистула + лакуны	8	44,4	3	12,5	3	15,8	14
Макрофистула + стеноз вен	1	5,6	1	4,2	1	5,3	3
Лакуны + стеноз вен	1	5,6	2	8,3	1	5,3	4
Наличие всех особенностей вен	0	0	2	8,3	2	10,5	4
Отсутствие особенностей венозного дренажа	4	22,2	4	16,7	6	31,6	14
Всего	18	100	24	100	19	100	61

Table 7. Correlation between the features of venous drainage and the types of AVM course

Characteristics	Hemorrhagic type		Epileptic type		Torpid type		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs
The presence of venous lacunae	2	11.1	4	16.7	2	10.5	8
Stenosis of the draining veins	1	5.6	2	8.3	0	0	3
The presence of a macrofistula	1	5.6	5	20.8	3	15.8	9
Macrofistula + lacunae	8	44.4	3	12.5	3	15.8	14
Macrofistula + venous stenosis	1	5.6	1	4.2	1	5.3	3
Lacunae + venous stenosis	1	5.6	2	8.3	1	5.3	4
The presence of all the features of the veins	0	0	2	8.3	2	10.5	4
No features of venous drainage	4	22.2	4	16.7	6	31.6	14
Total	18	100	24	100	19	100	61

Abs — absolute number of patients

АВМ с эпилептическим типом течения [19]. U. C. Batista и коллеги (2022 г.) в своей работе выявили корреляцию между наличием венозных лакун, стенозов вен и высокопоточковой макрофистулы и эпилептическим типом течения АВМ [15]. По мнению исследователей, такие изменения венозного дренирования являются приспособлением для компенсации феномена обкрадывания при высокопоточковых АВМ и являются более характерными для эпилептического типа клинического течения. Напротив, согласно нашим данным, не было выявлено статистически достоверной связи между морфометрическими особенностями венозных дренажей и эпилептическим типом течения АВМ.

Х. Tong и соавторы (2016 г.) сообщили, что у мужчин был более высокий риск эпилептических припадков. Нами были получены аналогичные результаты: выявлено преобладание мужчин в группе эпилептического типа течения (75,0 %

[20]. Средний возраст появления симптомов у наших пациентов составил 36,6 года, что сопоставимо с литературными данными [15, 19, 21–24].

В работах Y. Myasaka и коллег (1992 г.) и G. J. Hademenos и соавторов (1996 г.) высказано предположение, что при нарушении венозного оттока и формировании венозной гипертензии на фоне стеноза дренирующих вен повышается вероятность разрыва АВМ [25, 26]. Однако, по данным J. Rap и соавторов (2013 г.), не выявлено взаимосвязи между наличием стеноза дренирующей вены с геморрагическим типом течения [12]. По нашим данным также не было обнаружено достоверной связи стеноза дренирующих вен с геморрагическим типом течения АВМ.

В работе B. Milatović и коллег (2017 г.) авторы указывают на связь наличия венозных лакун дренирующих вен АВМ с высоким риском геморрагических осложнений [8]. По данным других авто-

Таблица 8. Взаимосвязь особенностей венозного дренирования и степени градации АВМ по S-M

Характеристики	S-M II		S-M III		S-M IV		Всего
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число
Наличие венозных лакун	2	20,0	5	22,7	1	3,5	8
Стеноз дренирующих вен	1	10,0	2	9,0	1	3,5	4
Наличие макрофистулы	0	0	3	13,6	7	24,1	10
Сочетание признаков	4	40,0	8	36,4	13	44,8	25
Отсутствие особенностей венозного дренажа	3	30,0	4	18,3	7	24,1	14
Всего	10	100	22	100	29	100	61

Table 8. Correlation between the features of venous drainage and the degree of AVM gradation according to S-M

Characteristics	S-M II		S-M III		S-M IV		Total
	Abs	%	Abs	%	Abs	%	Abs
The presence of venous lacunae	2	20.0	5	22.7	1	3.5	8
Stenosis of the draining veins	1	10.0	2	9.0	1	3.5	4
The presence of a macrofistula	0	0	3	13.6	7	24.1	10
Combination of features	4	40.0	8	36.4	13	44.8	25
No features of venous drainage	3	30.0	4	18.3	7	24.1	14
Total	10	100	22	100	29	100	61

Abs — absolute number of patients

ров, наличие венозных лакун не было характерно для пациентов с кровоизлиянием из АВМ [9, 10]. По нашим данным, как общее число венозных лакун при каждом из типов течения, так и изолированное их присутствие не было связано с определенным типом течения АВМ. В то же время нами обнаружено, что сочетание макрофистулы с венозными лакунами в группе пациентов с геморрагическим типом течения было характерно для 8 (44,4 %) из 18 больных (OR = 4,9; 95 % CI 1,4–17,5, $p < 0,05$).

Заключение

Согласно полученным нами данным, дренирование исключительно в систему глубоких вен и наличие морфометрических особенностей венозного дренирования в виде сочетания макрофистулы и венозных лакун являются характерными для геморрагического типа течения. Для эпилептического типа течения характерно поверхностное расположение мальформации. Другие особенности венозных дренажей в равной мере характерны для всех типов течения АВМ. Необходимо дальнейшее изучение роли венозного дренирования церебральных АВМ, что, возможно, принесет новую важную информацию, а детальная оценка венозного оттока будет способствовать оптимизации тактики хирургического лечения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Благодарности / Acknowledgments

Работа выполнена в рамках госзадания «Разработка персонализированного подхода к эндоваскулярному лечению церебральных артериовенозных мальформаций на основе изучения молекулярных механизмов неоваскулогенеза», ЕГИСУ регистрационный номер 121031100282-3. / The work was carried out within the framework of the state task «Development of a personalized approach to endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations based on the study of molecular mechanisms of neoangiogenesis», EGISU registration number 121031100282-3.

Список литературы / References

- Redekop G, TerBrugge K, Montanera W, et al. Arterial aneurysms associated with cerebral arteriovenous malformations: classification, incidence, and risk of hemorrhage. *J Neurosurg.* 1998; 89(4):539–546. DOI:10.3171/jns.1998.89.4.0539.
- Hirai S, Mine S, Yamakami I, et al. Angioarchitecture related to hemorrhage in cerebral arteriovenous malformations. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1998; 38 Suppl:165–170. DOI:10.2176/nmc.38.suppl_165.
- Mendoza-Elias N, Shakur SF, Charbel FT, et al. Cerebral arteriovenous malformation draining vein stenosis is associated with atherosclerotic risk factors. *J Neurointerv Surg.* 2018; 10(8):788–790. DOI:10.1136/neurintsurg-2017-013580.
- Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, et al. Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. *Neurosurgery.* 2008; 63(5):823–831. DOI:10.1227/01.NEU.0000330401.82582.5E.
- Goroshchenko SA, Petrov AE, Rozhchenko LV, et al. Endovascular embolization of high-flow arteriovenous fistulae with non-adhesive agents in the structure of cerebral arteriovenous malformations on the background of adenosine-induced cardioplegia. *Zhurnal Voprosy Neirokhirurgii Imeni N.N. Burdenko.* 2020; 84(3):21–27. In Russian [Горощенко С.А., Петров А.Е., Рожченко Л.В. и др. Опыт эндоваскулярной эмболизации высокопоточковых артериовенозных фистул в структуре церебральных артериовенозных мальформаций неадгезивными эмболизатами на фоне аденозин-индуцированной кардиopleгии. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. 2020; 84(3):21–27.] DOI: 10.17116/neiro20208403121.
- Panuncev VS, Voronov VG, Nikitin PI, et al. Modern concepts of cerebral arteriovenous malformations. *Sintez Buk,* 2013; p. 427. In Russian [Панунцев В.С., Воронов В.Г., Никитин П.И. и др. Современные представления о церебральных артериовенозных мальформациях. Синтез Бук, 2013; с. 427.]
- Ondra SL, Troupp H, George ED, et al. The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg.* 1990; 73(3):387–391. DOI:10.3171/jns.1990.73.3.0387.
- Milatović B, Tasić G, Nikolić I, et al. Determination of Predictive Anatomic Parameters for Bleeding of Brain Arteriovenous Malformations by Multidetector CT Angiography. *Acta Clin Croat.* 2017; 56(4):728–732. DOI:10.20471/acc.2017.56.04.21.
- Alexander MD, Cooke DL, Nelson J, et al. Association between Venous Angioarchitectural Features of Sporadic Brain Arteriovenous Malformations and Intracranial Hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2015; 36(5):949–952. DOI:10.3174/ajnr.A4224.
- Lv X, Wu Z, Jiang C, et al. Angioarchitectural characteristics of brain arteriovenous malformations with and without hemorrhage. *World Neurosurg.* 2011; 76(1–2):95–99. DOI:10.1016/j.wneu.2011.01.044.
- Kandai S, Abdullah MS, Naing NN. Angioarchitecture of brain arteriovenous malformations and the risk of bleeding: an analysis of patients in northeastern malaysia. *Malays J Med Sci.* 2010; 17(1):44–48.
- Pan J, Feng L, Vinuela F, et al. Angioarchitectural characteristics associated with initial hemorrhagic presentation in supratentorial brain arteriovenous malformations. *Eur J Radiol.* 2013; 82(11):1959–1963. DOI:10.1016/j.ejrad.2013.05.015.
- Stefani MA, Porter PJ, ter Brugge KG, et al. Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke.* 2002; 33(4):920–924. DOI:10.1161/01.str.0000014582.03429.f7.

14. Mamonov NA, Samochernykh KA. Features of venous drainage of supratentorial arteriovenous malformations and the choice of tactics of surgical treatment (literature review). Russian neurosurgical journal. Professor A. L. Polenov. 2020; 12:75–79. In Russian [Мамонов Н.А., Самочерных К.А. Особенности венозного дренирования супратенториальных артериовенозных мальформаций и выбор тактики хирургического лечения (обзор литературы). Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2020; 12:75–79.]

15. Batista UC, Pereira BJA, Joaquim AF, et al. Correlation between angioarchitectural characteristics of brain arteriovenous malformations and clinical presentation of 183 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2022; 80(1):3–12. DOI:10.1590/0004-282X-ANP-2020-0291.

16. Kim H, Al-Shahi Salman R, McCulloch CE, et al. Untreated brain arteriovenous malformation: patient-level meta-analysis of hemorrhage predictors. Neurology. 2014;83(7):590–597. DOI:10.1212/WNL.0000000000000688.

17. Duong DH, Young WL, Vang MC, et al. Feeding artery pressure and venous drainage pattern are primary determinants of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. Stroke. 1998;29(6):1167–1176. DOI:10.1161/01.str.29.6.1167.

18. Spetzler RF, Martin NA. A proposed grading system for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1986; 65(4):476–483. DOI:10.3171/jns.1986.65.4.0476.

19. Shankar JJ, Menezes RJ, Pohlmann-Eden B, et al. Angioarchitecture of brain AVM determines the presentation with seizures: proposed scoring system. AJNR Am J Neuroradiol. 2013;34(5):1028–1034. DOI:10.3174/ajnr.A3361.

20. Tong X, Wu J, Lin F, et al. The Effect of Age, Sex, and Lesion Location on Initial Presentation in Patients with Brain Arteriovenous Malformations. World Neurosurg. 2016; 87:598–606. DOI:10.1016/j.wneu.2015.10.060.

21. Gross BA, Du R. Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. J Neurosurg. 2013; 118(2):437–443. DOI:10.3171/2012.10.JNS121280.

22. Kubalek R, Moghtaderi A, Klisch J, et al. Cerebral arteriovenous malformations: influence of angioarchitecture on bleeding risk. Acta Neurochir (Wien). 2003; 145(12):1045–1052. DOI:10.1007/s00701-003-0143-x.

23. Sturiale CL, Rigante L, Puca A, et al. Angioarchitectural features of brain arteriovenous malformations associated with seizures: a single center retrospective series. Eur J Neurol. 2013; 20(5):849–855. DOI:10.1111/ene.12085.

24. Hetts SW, Cooke DL, Nelson J, et al. Influence of patient age on angioarchitecture of brain arteriovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol. 2014; 35(7):1376–1380. DOI:10.3174/ajnr.A3886.

25. Miyasaka Y, Yada K, Ohwada T, et al. An analysis of the venous drainage system as a factor in hemorrhage from arteriovenous malformations. J Neurosurg. 1992; 76(2):239–243. DOI:10.3171/jns.1992.76.2.0239.

26. Hademenos GJ, Massoud TF. Risk of intracranial arteriovenous malformation rupture due to venous drainage impairment. A theoretical analysis. Stroke. 1996; 27(6):1072–1083. DOI:10.1161/01.str.27.6.1072.

Информация об авторах:

Мамонов Никита Андреевич, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Рожченко Лариса Витальевна, к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, руководитель НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Горощенко Сергей Анатольевич, к.м.н., врач-нейрохирург нейрохирургического отделения № 3, старший научный сотрудник НИЛ хирургии сосудов головного и спинного мозга РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Самочерных Константин Александрович, д.м.н., директор РНХИ им. проф. А. Л. Поленова — филиала ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Nikita A. Mamonov, neurosurgeon, Neurosurgical Department № 3, Researcher of the Laboratory for Surgery of the Vessels of the Cerebral and Spinal Cord, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre;

Larisa V. Rozhchenko, MD, Neurosurgeon, Neurosurgical Department № 3, Chef of Laboratory for Surgery of the Vessels of the Cerebral and Spinal Cord, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre;

Sergey A. Goroshchenko, MD, neurosurgeon, Neurosurgical Department № 3, Senior Researcher of the Research Laboratory for Surgery of the Vessels of the Cerebral and Spinal Cord, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre;

Konstantin A. Samochernykh, D.M.Sc., Director, Polenov Russian Research Institute of Neurosurgery, branch of Almazov National Medical Research Centre.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК
612.171:[616.839.1+616.839.6]

К ВОПРОСУ ИНТЕРПРЕТАЦИИ ЧАСТОТНЫХ КОМПОНЕНТОВ СПЕКТРА ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

Кузьменко Н. В., Цырлин В. А., Плисс М. Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталья Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Акkuratова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Статья поступила в редакцию
25.03.2022 и принята к печати 11.07.2022

Резюме

Оценка симпато-вагусного баланса является важной задачей для прогноза сдвигов в функционировании организма при адаптации к изменяющимся внешним условиям, а также при старении, различных патологических процессах и терапии. Сегодня метод анализа спектра вариабельности сердечного ритма (ВСР) для определения симпато-вагусного баланса благодаря простоте и неинвазивности получил широкое распространение как в клинической практике, так и в экспериментальных исследованиях. В статье анализируются результаты собственных исследований и литературные данные о влиянии различных воздействий на параметры гемодинамики, уровень циркулирующих катехоламинов, симпатическую нервную активность, барорецепторный рефлекс, а также на компоненты спектра ВСР (НЧ (низкочастотный), ВЧ (высокочастотный) и НЧ/ВЧ). Сопоставляя результаты ряда исследований, следует учитывать, что иногда разные авторы при одном и том же воздействии регистрируют различные изменения параметров. Причины этого могут заключаться в использовании разных доз (для препаратов) или разного характера/силы воздействия (для стресса и физической нагрузки), в разном времени между введением препарата и регистрацией данных, в проведении эксперимента под наркозом (у животных) и др. Кроме того, действие некоторых препаратов может быть усилено при наличии у объекта исследования патологии, например, гипертонии.

На основе сопоставления векторов изменения исследуемых параметров, мы пришли к заключению, что с помощью частотного анализа ВСР делать вывод о симпато-вагусном балансе нужно с большой осторожностью из-за неоднозначной природы НЧ компонента, однако ВЧ компонент с достаточной точностью дает представление о тоне вагуса.

Ключевые слова: барорецепторный рефлекс, вариабельность сердечного ритма, катехоламины, парасимпатическая нервная активность, симпатическая нервная активность.

Для цитирования: Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. К вопросу интерпретации частотных компонентов спектра вариабельности сердечного ритма. Трансляционная медицина. 2022;9(3):35-58. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-35-58

TO THE INTERPRETATION OF FREQUENCY COMPONENTS OF THE HEART RATE VARIABILITY

Natalia V. Kuzmenko, Vitaliy A. Tsyrlin, Mikhail G. Pliss

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Natalia V. Kuzmenko,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Received 25 March 2022; accepted 11 July 2022.

Abstract

Assessing the sympathetic-vagal balance is an important task for predicting shifts in the functioning of the body when adapting to changing external conditions, as well as aging, various pathological processes and therapy. Today, the method of analyzing the spectrum of heart rate variability (HRV) for determining the sympathetic-vagal balance due to its simplicity and non-invasiveness has become widespread both in clinical practice and in experimental studies. The article analyzes the results of our own and literary studies of influence of various effects on hemodynamic parameters, the level of circulating catecholamines, sympathetic nervous activity, the baroreceptor reflex, and also on the components of the HRV spectrum (LF (low frequency), HF (high frequency) and LF/HF). Often different authors under the same impact register different changes. Reasons for this include different doses of drugs, nature/strength of exposure (for stress and exercise), time between drug administration and registration. In addition, the effect of some drugs can be enhanced in the case of pathology, such as hypertension.

Based on the comparison of the vectors of changes in the studied parameters, we concluded that, using the frequency analysis of HRV, it is necessary to draw a conclusion about the sympatho-vagal balance with great care due to the ambiguous nature of LF component, but HF component gives information of the tone of the vagus with sufficient accuracy.

Key words: baroreceptor reflex, catecholamines, heart rate variability, parasympathetic nervous activity, sympathetic nervous activity.

For citation: Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. To the interpretation of frequency components of the heart rate variability. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2021;9(3):35-58. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-35-58

Список сокращений: А — адреналин, АД — артериальное давление, БР — барорецепторный рефлекс, ВСР — вариабельность сердечного ритма, ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, МСИ — межсистолический интервал, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, НА — норадреналин, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, ПСНА — почечная симпатическая нервная активность, САД — систолическое артериальное давление. СНА — симпатическая

нервная активность, ЧСС — частота сердечных сокращений.

Введение

Известно, что основные физиологические параметры (частота сердечных сокращений и дыхания, артериальное давление, температура тела и т. д.) находятся под контролем вегетативной нервной системы. Симпатическая и парасимпатическая нервные системы обеспечивают согласованную работу всего организма в меняющихся условиях окружающей

среды. Оценка симпато-вагусного баланса является важной задачей для прогноза сдвигов в функционировании организма при адаптации к изменяющимся внешним условиям, а также при старении, различных патологических процессах и терапии.

Считается, что наиболее точными способами оценки активности симпатической нервной системы (СНА) являются измерение уровня катехоламинов в крови и регистрация активности периферических симпатических нервов с использованием метода микронеурографии [1]. У людей обычно регистрируют мышечную симпатическую нервную активность (МСНА), у животных — почечную симпатическую нервную активность (ПСНА). Представление о состоянии вегетативной регуляции кровообращения дает величина барорецепторного рефлекса (БР), измеряемого при болюсном введении препаратов, вызывающих повышение и понижение артериального давления (АД) (нитропруссид натрия, фенилэфрина и т. д.), а также величина спонтанных БР, регистрируемых при спонтанных колебаниях уровня АД [1].

Известно, что сердце содержит ауторитмические клетки, самопроизвольно генерирующие потенциалы кардиостимулятора, которые инициируют сердечные сокращения. Эти клетки продолжают вызывать сердцебиение после разрыва всех эфферентных сердечных нервов и удаления сердца из грудной полости. Синоатриальный узел и атрио-вентрикулярный узел являются двумя внутренними кардиостимуляторами, которые несут основную ответственность за инициирование сердцебиения. Интервал между циклами сердечных сокращений зависит от ритмической активности пейсмекерных клеток синоатриального узла, находящихся под нервным и эндокринным контролем [2, 3]. Сердце получает двойную иннервацию от парасимпатических (блуждающих постганглионарных нейронов) и симпатических (симпатических постганглионарных нейронов) отделов вегетативной нервной системы. Главный сердечно-сосудистый центр, расположенный в стволе головного мозга, объединяет сенсорную информацию от проприоцепторов (положение конечностей), хеморецепторов и барорецепторов, а также информацию от коры головного мозга и лимбической системы. Взаимодействие между вегетативной нервной активностью, колебаниями АД и дыхательными модуляциями производит краткосрочные ритмы ВСР [2]. В 1996 году Европейское общество кардиологии и Североамериканское общество электростимуляции и электрофизиологии предложили математический метод обработки (преобразование Фурье) записей пульсаций, полученных, например, при проведении ЭКГ,

для анализа спектра variability сердечного ритма (ВСР), что позволяет косвенно оценить вегетативные влияния на работу сердца [4]. При данном методе анализа низкие частоты спектра (НЧ) связывают с симпатическими влияниями на работу сердца, а высокие частоты (ВЧ) — с парасимпатическими влияниями на работу сердца, а по соотношению НЧ/ВЧ делают вывод о симпато-вагусном балансе. Выделение частотных диапазонов основано на том, что влияние парасимпатической активации является быстрым из-за быстрой деградации ацетилхолина ацетилэстеразой, кроме того, изменения в активности блуждающего нерва вызывают эффекты просто за счет изменения конформации мембранных калиевых каналов ацетилхолином [1, 3]. Влияния симпатической активации развиваются медленнее, поскольку вызывают эффекты через несколько фосфорилирующих ферментативных процессов при внутриклеточной передаче сигнала [3]. Также НЧ и ВЧ диапазоны были определены и опытным путем с помощью фармакологической блокады адренергических и холинергических рецепторов [5].

Измерение НЧ и ВЧ компонентов спектра ВСР обычно производится в абсолютных значениях мощности (мс^2), но они также могут быть измерены в нормализованных единицах (н. е.), которые представляют относительную величину каждого компонента мощности пропорционально общей мощности ВСР без учета ультранизкочастотного компонента [4].

Сегодня метод анализа спектра ВСР для определения симпато-вагусного баланса благодаря простоте и неинвазивности получил широкое распространение как в клинической практике, так и в экспериментальных исследованиях. В базе PubMed к настоящему времени (2022 г.) по запросу «heart rate variability» найдено 53 958 публикаций (из них 2678 — обзоры). Однако есть мнение, что ВСР не столько отражает состояние вегетативной нервной системы, сколько напрямую зависит от длины межсистолического интервала (МСИ) [6]. О. Monfredi и соавторы, исследуя пульсограммы, полученные от людей и животных, а также действие β -адренергической стимуляции на МСИ и ВСР (на животных и на изолированном сердце, лишенном влияния вегетативной нервной системы), пришли к выводу, что с увеличением длины МСИ увеличивается ВСР, а с уменьшением длины МСИ ВСР уменьшается, и что некорректно интерпретировать изменения ВСР без поправки на изменение длины МСИ [6]. Проведенные нами расчеты взаимосвязи МСИ с компонентами спектра ВСР, снятыми при регистрации 40-секундных пульсаций у интактных 3-месячных самцов крыс линии Wistar по ме-

тодике, описанной в [7], также подтверждают это. МСИ имеет значимую прямую корреляцию с НЧ и ВЧ компонентами и незначимую с НЧ/ВЧ (рис. 1). С другой стороны, E. Zavodna и соавторы отмечали прямую взаимосвязь между базовой длиной МСИ и величиной БР [8], однако при этом ни у кого не вызывает сомнений, что величина БР является основной характеристикой состояния вегетативных механизмов регуляции кровообращения.

К настоящему времени проведено большое количество экспериментальных и клинических исследований влияния возраста, патологических состояний, введения различных фармакологических агентов и т. п. на параметры гемодинамики, уровень катехоламинов, СНА, величину БР и компоненты спектра ВСР. В данном обзоре мы решили проанализировать взаимосвязь изменений всех этих показателей с целью скорректировать

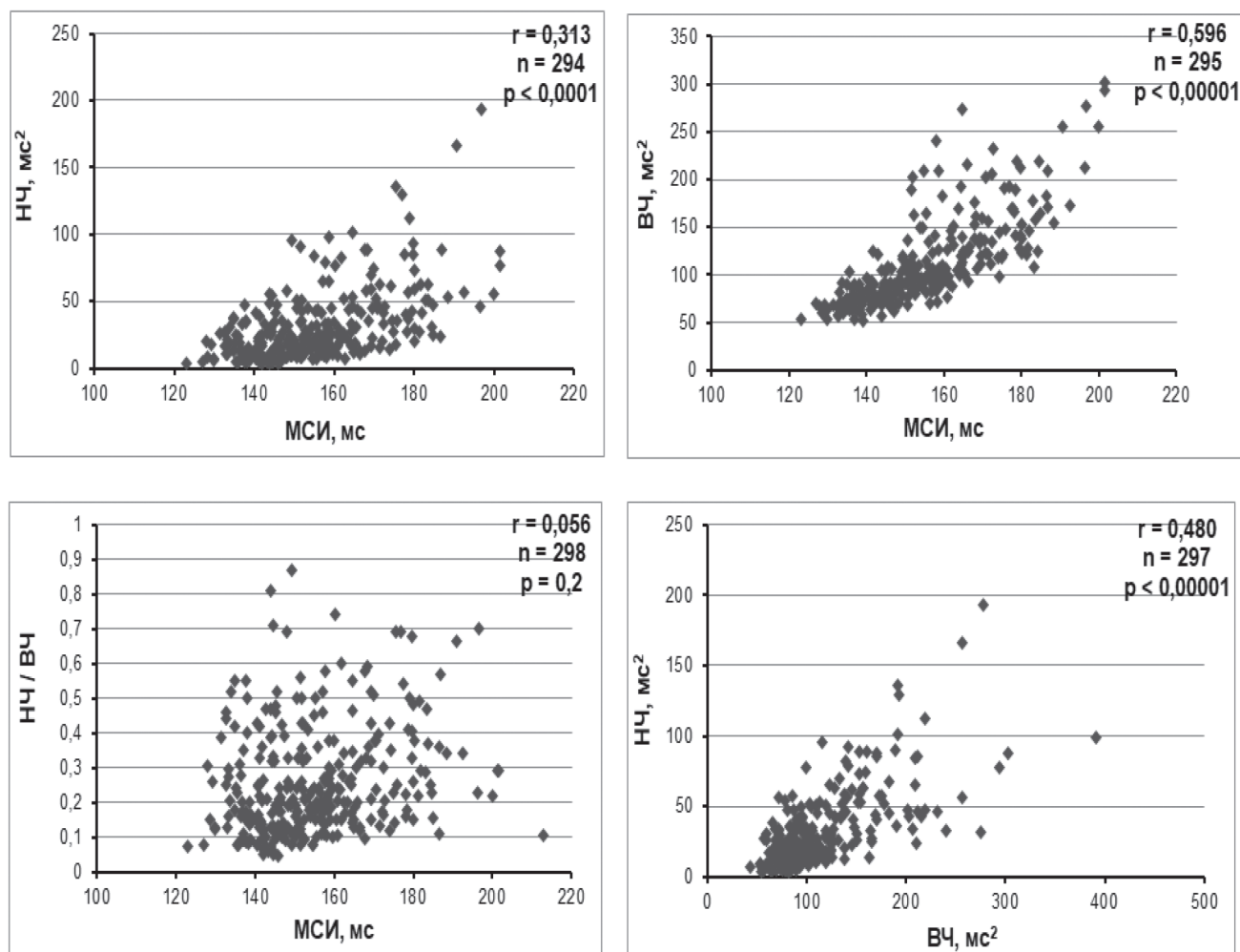


Рис. 1. Взаимосвязь между компонентами спектра вариабельности сердечного ритма и длиной межсистолического интервала у интактных крыс линии Wistar (3-месячные самцы, конвенциональные, неинвазивные измерения на хвостовой артерии)

Примечание: n — количество животных, p — значимость корреляции, r — коэффициент корреляции Пирсона, ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСР, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент спектра ВСР

Figure 1. Correlation between the components of the spectrum of heart rate variability and the length of the intersystole interval in intact Wistar rats (3-month-old males, conventional, non-invasive measurements on the tail artery)

Note: HF — high-frequency component of the HRV spectrum, ISI — intersystole interval, LF — low-frequency component of the HRV spectrum, n — number of animals, p — significance of the correlation, r — Pearson correlation coefficient

Таблица 1. Изменение маркеров симпатого-вагусного баланса при различных воздействиях

Воздействие	Параметры гемодинамики			Уровень катехоламинов в плазме		МСНА (люди) или ПСНА (животные)	БР	Компоненты спектра ВСР		
	АД	ЧСС	НА	А				НЧ	ВЧ	НЧ/ВЧ
1	2	3	4	5	6	7		8	9	10
Старение, животные	↑ [9, 10, 11] б/и [12, 13, 14]	↑ [10] б/и [9, 11, 12, 13, 14, 21]	б/и [15, 16] ↑ [17, 18]	б/и [15] ↑ [16, 17, 18]	б/и [13]	↓ [12, 13, 19, 20]		-	↓ [21]	б/и [21]
Старение, люди	↑ [22]	б/и [22]	↑ [22]	б/и [22]	↑ [22]	↓ [22]		↓ [22]	↓ [22]	↑ [22]
Денервация основных барорецепторных зон, животные	↑ [7, 23, 24, 25, 26] б/и [27]	↑ [7, 23, 24, 25, 26, 27]	↑ [24]	↑ [24]	↑ [25, 26] б/и [27]	↓ [7, 23, 24, 25, 26, 27]		↓ [7, 27]	↓ [7, 27]	↓ [7, 27]
Блокада холинергических рецепторов (атропин), люди	↑ [28, 29, 30, 34]	↑ [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]	б/и [30]	б/и [30]	б/и [30]	↓ [31, 34]		↓ [28, 29, 30]	↓ [28, 29, 30]	↑ [28, 29, 30, 32]
Блокада холинергических рецепторов (атропин), животные	↑ [35, 36] б/и [37, 38]	↑ [35, 36, 38, 39, 40, 41] б/и [37]	↑ [42, 43]	↑ [42, 43]	↓ [37]	↓ [41, 44]		↓ [36, 38, 39, 40, 45] б/и [41]	↓ [36, 38, 39, 40, 41, 45]	↓ [38] б/и [39] ↑ [36, 40]
Блокада β-адренорецепторов, люди	б/и [28, 46, 47, 49, 50] ↓ [48]	↓ [28, 46, 48, 49, 50, 51, 52] б/и [47]	б/и [46, 48, 53]	б/и [46, 48, 53]	б/и [49, 51, 53] ↑ [50]	↑ [47]		б/и [46, 47, 52] ↓ [28]	б/и [28, 46, 52] ↑ [47]	б/и [32, 46, 47, 52] ↓ [28]
Блокада β-адренорецепторов, животные	↓ [35, 36, 54, 55, 56, 57, 58] б/и [38]	↓ [35, 36, 38, 39, 40, 54, 55, 56, 57, 58, 59]	↓ [42, 54] ↑ [55]	↓ [42, 54] ↑ [55]	↑ [56]	б/и [57, 58] ↑ [59]		↓ [36, 38, 39, 40, 45]	↑ [36, 38] ↓ [39, 40] б/и [45]	↓ [36, 38, 39]
Блокада холинергических и β-адренорецепторов, люди	б/и [28, 46] ↑ [34]	↑ [28, 32, 34, 46]	б/и [46]	б/и [46]	-	↓ [34]		↓ [46]	↓ [46]	↑ [32, 46]

Блокада холинэргических и β-адренорецепторов, животные	-	↓ [41]	-	-	↓ [41]	-	↓ [41]
Агонисты α2-адренорецепторов (клонидин), люди	↓ [34, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]	↓ [34, 61, 62, 64, 66, 67]	↓ [62, 63, 65, 67]	↓ [62, 63, 67]	↓ [61, 62, 65]	↑ [34, 61, 66, 67]	↓ [61, 62, 64]
Агонисты α2-адренорецепторов (клонидин), животные	↓ [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76]	↓ [68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76]	↓ [68, 69, 70, 71]	↓ [68, 69, б/и [70]]	↓ [72, 73, 77]	↑ [74, 75, 76]	↓ [78, 79]
Блокаторы α2-адренорецепторов, люди	↑ [80, 81, 82, 83, 84] б/и [85]	б/и [81] ↑ [82, 83, 84, 85]	↑ [80, 81, 83, 85]	б/и [81, 83]	б/и [82] ↑ [83, 84]	↓ [82]	↑ [85]
Блокаторы α2-адренорецепторов, животные	б/и [74, 87, 89] ↑ [78]	б/и [74, 89] ↑ [87, 78]	б/и [87] ↑ [88, 89]	б/и [87] ↑ [88, 89]	-	б/и [74, 78]	↑ [78]
Блокаторы α1- и α2-адренэргических рецепторов (празозин), люди	↓ [67, 90, 91, 92]	↑ [67, 90, 91, 92]	б/и [67] ↑ [90, 91, 92, 93]	б/и [67] ↑ [90, 93]	↑ [91]	б/и [67]	-
Блокаторы α1- и α2-адренэргических рецепторов (празозин), животные	↓ [94, 95]	↑ [94, 96]	↑ [42, 94]	↑ [42, 94]	б/и [95]	б/и [97]	-
Эмоциональный стресс, люди	↑ [98, 99, 100, 101]	↑ [98, 99, 100, 101]	↑ [100, 102]	↑ [100, 102]	↑ [98, 99]	↓ [103]	↑ [101, 104] ↓ [104]
Эмоциональный стресс, животные	↑ [74, 96, 105, 106, 107, 108]	↑ [74, 96, 105, 106, 108]	↑ [102]	↑ [102]	↑ [106, 107]	↓ [74, 103, 105]	↑ [108, 109]
Физические упражнения, люди	↑ [98, 99, 110]	↑ [98, 99, 110]	↑ [99, 102]	↑ [102]	↑ [98, 99]	↓ [103, 110]	↑ [110, 111]
Физические упражнения, животные	↑ [112, 113]	↑ [112, 113]	↑ [102, 112, 114, 115, 116]	↑ [102, 112, 114, 115, 116]	↑ [113, 117]	↓ [103]	-

Сокращения: А — адреналин, АД — артериальное давление, БР — барорецепторный рефлекс, ВЧ — высокочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, НА — норадреналин, НЧ — низкочастотный компонент вариабельности сердечного ритма, ПСНА — почечная симпатическая нервная активность, ЧСС — частота сердечных сокращений, ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение, б/и — без изменений.

Table 1. Changes in sympatho-vagal balance markers under various influences

Effect	Hemodynamic parameters			Plasma catecholamine levels		MSNA (human) or RSNA (animals)	BR	Components of the HRV spectrum			
	BP	HR		NorEp	Ep			LF	HF	LF/HF	
1	2	3		4	5	6	7	8	9	10	
Aging, animals	↑ [9, 10, 11] = [12, 13, 14]	↑ [10] = [9, 11, 12, 13, 14, 21]		= [15, 16] ↑ [17, 18]	= [15] ↑ [16, 17, 18]	= [13]	↓ [12, 13, 19, 20]	-	↓ [21]	= [21]	
Aging, human	↑ [22]	= [22]		↑ [22]	= [22]	↑ [22]	↓ [22]	↓ [22]	↓ [22]	↑ [22]	
Denervation of the main baroreceptor zones, animals	↑ [7, 23, 24, 25, 26] = [27]	↑ [7, 23, 24, 25, 26, 27]		↑ [24]	↑ [24]	↑ [25, 26] = [27]	↓ [7, 23, 24, 25, 26, 27]	↓ [7, 27]	↓ [7, 27]	↓ [7, 27]	
Blockade of cholinergic receptors (atropine), humans	↑ [28, 29, 30, 34]	↑ [28, 29, 30, 31, 32, 33, 34]		= [30]	= [30]	↓ [29]	↓ [31, 34]	↓ [28, 29, 30]	↓ [28, 29, 30]	↑ [28, 29, 30, 32]	
Blockade of cholinergic receptors (atropine), animals	↑ [35, 36] = [37, 38]	↑ [35, 36, 38, 39, 40, 41] = [37]		↑ [42, 43]	↑ [42, 43]	↓ [37]	↓ [41, 44]	↓ [36, 38, 39, 40, 45] = [41]	↓ [36, 38, 39, 40, 41, 45] = [41]	↓ [38] = [39] ↑ [36, 40]	
Blockade of β-adrenergic receptors, people	= [28, 46, 47, 49, 50] ↓ [48]	↓ [28, 46, 48, 49, 50, 51, 52] = [47]		= [46, 48, 53]	= [46, 48, 53]	= [49, 51, 53] ↑ [50]	↑ [47]	= [46, 47, 52] ↓ [28]	= [28, 46, 52] ↑ [47]	= [32, 46, 47, 52] ↓ [28]	
Blockade of β-adrenergic receptors, animals	↓ [35, 36, 54, 55, 56, 57, 58] = [38]	↓ [35, 36, 38, 39, 40, 54, 55, 56, 57, 58, 59]		↓ [42, 54] ↑ [55]	↓ [42, 54] ↑ [55]	↑ [56]	= [57, 58] ↑ [59]	↓ [36, 38, 39, 40, 45]	↑ [36, 38] ↓ [39, 40] = [45]	↓ [36, 38, 39]	
Blockade of cholinergic and β-adrenergic receptors, people	= [28, 46] ↑ [34]	↑ [28, 32, 34, 46]		= [46]	= [46]	-	↓ [34]	↓ [46]	↓ [46]	↑ [32, 46]	
Blockade of cholinergic and β-adrenergic receptors, animals	-	↓ [41]		-	-	-	↓ [41]	-	-	↓ [41]	

α_2 -adrenergic agonists (clonidine), humans	↓ [34, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]	↓ [34, 61, 62, 64, 66, 67]	↓ [62, 63, 65, 67]	↓ [62, 63, 67]	↓ [61, 62, 65]	↑ [34, 61, 66, 67]	= [61, 62]	↑ [61, 62, 64]	↓ [61, 62, 64]
α_2 -adrenergic agonists (clonidine), animals	↓ [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76]	↓ [68, 69, 71, 72, 73, 74, 75, 76]	↓ [68, 69, 70, 71]	↓ [68, 69]	↓ [72, 73, 77]	↑ [74, 75, 76]	= [78]	↑ [78]	↓ [78, 79]
α_2 -adrenergic blockers, humans	↑ [80, 81, 82, 83, 84] = [85]	= [81] ↑ [82, 83, 84, 85]	↑ [80, 81, 83, 85]	= [81, 83]	= [82] ↑ [83, 84]	↓ [82]	↑ [85, 86]	↑ [85, 86]	↑ [85]
α_2 -adrenergic blockers, animals	= [74, 87, 89] ↑ [78]	= [74, 89] ↑ [87, 78]	= [87] ↑ [88, 89]	= [87] ↑ [88, 89]	-	= [74, 78]	= [78]	= [78]	↑ [78]
α_1 - and α_2 -adrenergic receptor blockers (prazosin), humans	↓ [67, 90, 91, 92]	↑ [67, 90, 91, 92]	= [67] ↑ [90, 91, 92, 93]	= [67] ↑ [90, 93]	↑ [91]	= [67]	-	-	-
α_1 - and α_2 -adrenergic receptor blockers (prazosin), animals	↓ [94, 95]	↑ [94, 96]	↑ [42, 94]	↑ [42, 94]	= [95]	= [97]	= [96]	↑ [96]	-
Emotional stress, human	↑ [98, 99, 100, 101]	↑ [98, 99, 100, 101]	↑ [100, 102]	↑ [100, 102]	↑ [98, 99]	↓ [103]	↓ [101, 104] ↑ [104]	↓ [101, 104]	↑ [101, 104] ↓ [104]
Emotional stress, animal	↑ [74, 96, 105, 106, 107, 108]	↑ [74, 96, 105, 106, 108]	↑ [102]	↑ [102]	↑ [106, 107]	↓ [74, 103, 105]	↑ [96, 108]	↓ [108] ↑ [96]	↑ [108, 109]
Physical exercise, human	↑ [98, 99, 110]	↑ [98, 99, 110]	↑ [99, 102]	↑ [102]	↑ [98, 99]	↓ [103, 110]	↑ [110, 111]	↓ [110, 111]	↑ [110, 111]
Physical exercise, animals	↑ [112, 113]	↑ [112, 113]	↑ [102, 112, 114, 115, 116]	↑ [102, 112, 114, 115, 116]	↑ [113, 117]	↓ [103]	-	-	-

Abbreviations: BP — blood pressure, BR — baroreceptor reflex, Ep — epinephrine, HF — high-frequency component of heart rate variability, HR — heart rate, LF — low-frequency component of heart rate variability, MSNA — muscle sympathetic nerve activity, NorEp — norepinephrine, RSNA — renal sympathetic nerve activity, ↑ — increase, ↓ — decrease, (=) — without changes.

интерпретацию компонентов спектра ВСР. Из базы PubMed были отобраны работы, в которых исследовались изменения в симпато-вагусном балансе при старении, денервации барорецепторных зон, воздействии блокаторов холинергических рецепторов, активаторов и блокаторов различных типов адренергических рецепторов, а также при эмоциональном стрессе и физической нагрузке (табл. 1).

Результаты анализа взаимосвязи компонентов спектра ВСР с АД, ЧСС, БР и симпатической активностью

В таблице 2 приведены результаты обработки данных отобранных публикаций. При подсчете взаимосвязей между параметрами, если в результате воздействия параметры изменялись однонаправленно или оба параметра не изменялись, связь между ними считалась прямой. Если при воздействии параметры изменялись в противоположных направлениях или один параметр изменялся, а другой нет, то связь между ними считалась обратной. Противоречивые результаты не учитывались.

Как видно из таблицы 2, чаще АД и ЧСС изменяются однонаправленно. Это подтверждают и результаты наших исследований на интактных крысах линии Wistar (рис. 2) [118]. Также АД и ЧСС имеют прямую взаимосвязь с уровнем катехоламинов и обратную взаимосвязь с величиной БР (табл. 2). БР и концентрация катехоламинов в плазме изменяются разнонаправленно (табл. 2). Кратковременная регуляция АД осуществляется сложной сетью чувствительных к давлению барорецепторов или механочувствительных нейронов, которые расположены по всей сердечно-сосудистой системе. Основные барорецепторные зоны расположены в дуге аорты (барорецепторы высокого давления) и каротидном синусе (барорецепторы высокого и низкого давления). Поскольку регуляция АД является главной целью сердечно-сосудистой системы, факторы, влияющие на АД, также влияют на колебания ЧСС. Аfferентные импульсы от основных барорефлекторных зон по глоссофарингеальному и блуждающему нервам направляются к ядру солитарного тракта, который соединяется с другими регулирующими центрами ствола, чтобы модулировать симпатический отток к сердцу и кровеносным сосудам [2]. По результатам наших наблюдений у крыс линии Wistar уровень АД не имел значимой корреляции с компонентами спектра ВСР (рис. 2) [118].

Проведенный нами анализ литературных данных влияния различных воздействий на маркеры симпато-вагусного баланса показал, что ВЧ компонент чаще демонстрирует обратную взаимос-

вязь с АД, ЧСС и уровнем катехоламинов, а также прямую взаимосвязь с величиной БР (табл. 2). Все это подтверждает влияние активности блуждающего нерва на ВЧ компонент спектра ВСР, и даже позволяет по изменению ВЧ компонента косвенно делать предположения об изменении уровня циркулирующих катехоламинов, однако здесь следует проявлять большую осторожность. Например, мы наблюдали прямую взаимосвязь между величиной ВЧ и уровнем циркулирующего норадреналина у крыс с односторонней ишемией почечной артерии [119]. V. M. Farah и соавторы (2006 г.) отмечали увеличение НЧ и ВЧ компонентов у мышей после стрессирования с помощью встряхивания [96], а известно, что любой стресс сопровождается увеличением уровня катехоламинов. Y. Liu и коллеги зафиксировали параллельное усиление активностей блуждающего и шейного симпатического нервов [120]. Несмотря на то, что симпатическая нервная система не может передавать ВСР больше нижней границы НЧ диапазона, она может модулировать величину парасимпатических влияний на сердечный ритм [121]. Взаимную модуляцию НЧ и ВЧ компонентов подтверждает анализ литературных данных (табл. 1, 2), эксперименты с холинергической блокадой, изменение компонентов ВСР при старении, а также результаты наших исследований взаимосвязи НЧ и ВЧ у интактных крыс (рис. 1) [118] и у крыс с денервацией барорецепторных зон (рис. 3), при которой перерезаются с двух сторон аортальный нерв и симпатический шейный ствол и прижигается фенолом бифуркация сонной артерии. Так, холинергическая блокада, денервация барорецепторных зон, старение вызывают уменьшение как ВЧ, так и НЧ компонентов (табл. 1, рис. 3, 4).

Следует отметить, что ВЧ компонент отражает изменения ЧСС, связанные с дыхательным циклом. Эти изменения ЧСС известны как респираторная синусовая аритмия — ЧСС ускоряется во время вдоха и замедляется во время выдоха, при этом величина респираторной синусной аритмии и компонента ВЧ обратно пропорциональны ЧСС [2, 122]. Предполагают, что колебания АД при дыхании провоцируют параллельные изменения афферентной активности БР, соответственно модулируя тонус вагуса и дыхательную синусовую аритмию [122]. Однако респираторная синусовая аритмия не всегда представляет собой простую барорефлекторную буферизацию. Так, есть данные, свидетельствующие о том, что центральный блуждающий отток может быть непосредственно ингибирован запуском дыхательных нейронов и что дыхательная синусовая аритмия и вари-

бельность артериального давления при дыхании происходят синхронно без заметного фазового запаздывания. Из этого следует, что респираторная синусовая аритмия возникает из-за эфферентных колебаний активности вагуса, которые способствуют колебаниям артериального давления [122]. Когда частота дыхания выходит за верхнюю границу ВЧ диапазона (например, при медленном дыхании), респираторная синусовая аритмия становится частью НЧ компонента, и связь между ВЧ компонентом и парасимпатическими влияниями на сердце теряется [3, 121, 123].

По результатам анализа литературных данных НЧ компонент спектра ВСР часто имеет прямую взаимосвязь с ВЧ компонентом ВСР (табл. 2). Также чаще изменения НЧ компонента и уровня катехоламинов разнонаправленны (табл. 2), например, после денервации барорецепторных зон, при старении, при холинергической блокаде (табл. 1). Этот факт, как и то, что НЧ компонент спектра ВСР не полностью исчезает при β -адренергической блокаде, но существенно уменьшается при холинергической блокаде и денервации барорецепторных зон (табл. 1) (рис. 3), ставят под сомнение исключительное

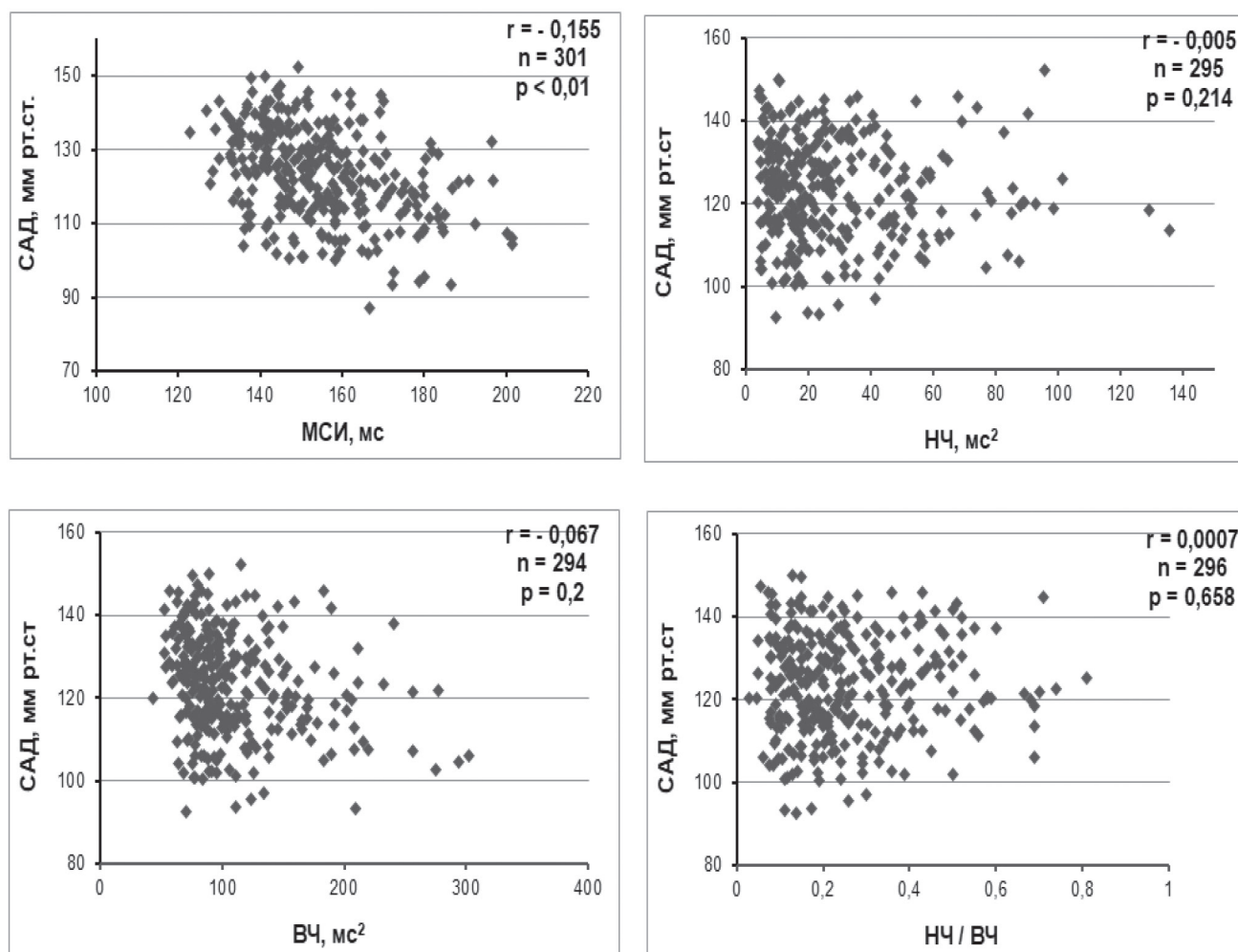


Рис. 2. Взаимосвязь между величиной систолического артериального давления и длиной и компонентами variability межсистолического интервала у интактных крыс линии Wistar (3-месячные самцы, конвенциональные, неинвазивные измерения на хвостовой артерии)

Примечание: n — количество животных, p — значимость корреляции, r — коэффициент корреляции Пирсона, МСИ — межсистолический интервал, САД — систолическое артериальное давление

Figure 2. Relationship between systolic blood pressure and length and intersystolic interval variability components in intact Wistar rats (3-month-old males, conventional, non-invasive measurements on the tail artery)

Note: ISI — intersystolic interval, n — number of animals, p — significance of the correlation, r — Pearson correlation coefficient, SBP — systolic blood pressure

воздействие активности симпатической нервной системы на НЧ компонент, но здесь также нужно учитывать взаимную модуляцию НЧ и ВЧ компонентов.

Обычно НЧ компонент связывают с волнами Майера, которые, в отличие от колебаний частоты дыхания, появляются спонтанно и демонстрируют максимальную выраженность в ответ на симпатовозбуждающие раздражители. Эти волны, как предполагают, отражают рефлекторно-опосредованные колебания симпатического оттока к сосудистой сети и парасимпатического и симпатического оттока к сердцу, то есть являются барорефлекторным ответом на колебания АД [122]. В исследовании [86] отмечали у людей прямую взаимосвязь между индивидуальным значением НЧ компонента и величиной БР. Однако по результатам анализа большого количества публикаций НЧ компонент не проявляет взаимосвязи ни с АД, ни с ЧСС, ни с величиной БР (табл. 2). М. А. Cohen и J. A. Taylor (2002 г.) также пришли к выводу, что краткосрочные колебания сердечного интервала,

по-видимому, не связаны неразрывно с колебаниями АД. Сердечно-сосудистые колебания на частоте волны Майера могут генерироваться и влиять на факторы, отличные от просто симпатически опосредованной вазоконстрикции и/или БР [122].

Мы в экспериментах на крысах по моделированию ангиотензинзависимой реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим) зафиксировали устойчивую закономерность — существенное увеличение НЧ и НЧ/ВЧ в первые две недели после клипирования почечной артерии, когда наблюдается максимальная активация ренин-ангиотениновой системы (рис. 5) [124, 125]. Однако в работе [126] у здоровых людей наблюдали на введение ангиотензина II увеличение НЧ/ВЧ за счет угнетения ВЧ компонента. Прием каптоприла же усиливал общую мощность спектра ВСР [127]. Следует отметить, что ангиотензин II, помимо прямого вазоконстрикторного эффекта, обладает симпатизирующим действием, поскольку угнетает БР, воздействуя на вторичные афферентные нейроны

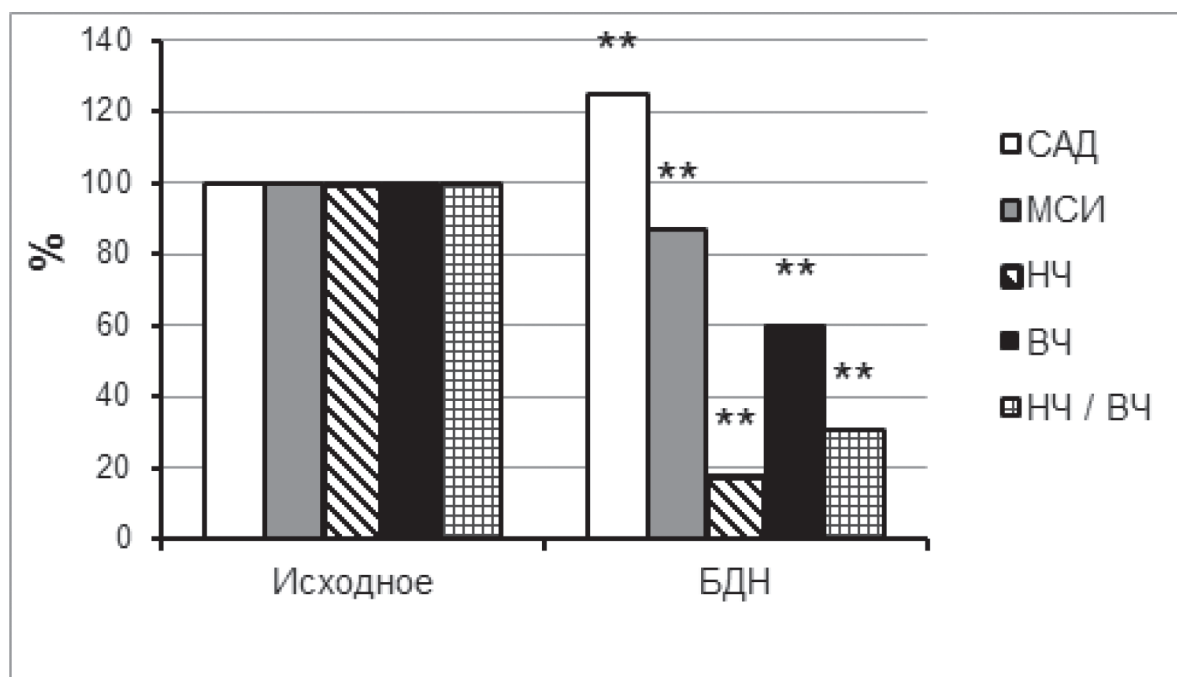


Рис. 3. Изменение параметров гемодинамики и компонентов variability сердечного ритма после денервации основных барорецепторных зон у крыс линии Wistar [7]

Примечание: ** $p < 0,01$ — значимость различий относительно исходных значений; БДН — бароденервация (денервация основных барорецепторных зон), ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСР, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент спектра ВСР, САД — систолическое артериальное давление

Figure 3. Changes in hemodynamic parameters and components of heart rate variability after denervation of the main baroreceptor zones in Wistar rats [7]

Note: ** $p < 0.01$ — significance of differences relative to baseline values; BDN — barodenervation (denervation of the main baroreceptor zones), HF — high-frequency component of the HRV spectrum, ISI — intersystolic interval, LF — low-frequency component of the HRV spectrum, SBP — systolic blood pressure

барорефлекторной дуги в ядре солитарного тракта [128], а также облегчает высвобождение норадреналина [129].

Сегодня считают, что на НЧ компоненте спектра ВСР отражаются как симпатические, так и парасимпатические влияния [2]. Природа ультранизких частот спектра ВСР практически не изучена, и их вообще не рекомендуют трактовать, особенно из коротких записей пульсаций (5 минут и меньше) [1, 3]. В ряде исследований в ультранизкой части спектра ВСР были выявлены симпатические, психоэмоциональные и метаболические влияния [130, 131].

На данный момент превалирует мнение, что соотношение НЧ/ВЧ не может являться маркером симпато-вагусного баланса из-за неоднозначной природы НЧ компонента [2]. Однако, как показал наш анализ (табл. 2), компонент НЧ/ВЧ преимущественно однонаправленно изменяется с АД, ЧСС и уровнем норадреналина, а также демонстрирует обратную взаимосвязь с величиной БР. Это, например, наблюдается при старении, физической нагрузке, эмоциональном стрессе, при приеме аго-

нистов $\alpha 2$ -адренергических рецепторов. С другой стороны, денервация основных барорецепторных зон сопровождается увеличением уровня катехоламинов и уменьшением соотношения НЧ/ВЧ (табл. 1, рис. 3).

По нашим наблюдениям, в динамике развития реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим) увеличение соотношения НЧ/ВЧ сопровождалось усилением СНА, регистрируемой на шейном симпатическом нерве (рис. 5) [125], в составе которого есть волокна, иннервирующие сердце [132]. А Y. Liu и соавторы в опытах на кроликах также наблюдали параллельное изменение НЧ/ВЧ и СНА шейного симпатического нерва [120]. N. Montano и соавторы в экспериментах на децеребрированных-ваготомизированных кошках при сужении аорты показали синхронное увеличение НЧ компонента спектра ВСР и СНА сердечного симпатического нерва [133]. Однако подобных исследований к настоящему времени проведено мало для окончательного вывода о корректности использования НЧ/ВЧ в качестве маркера симпато-вагусного баланса. Большинство

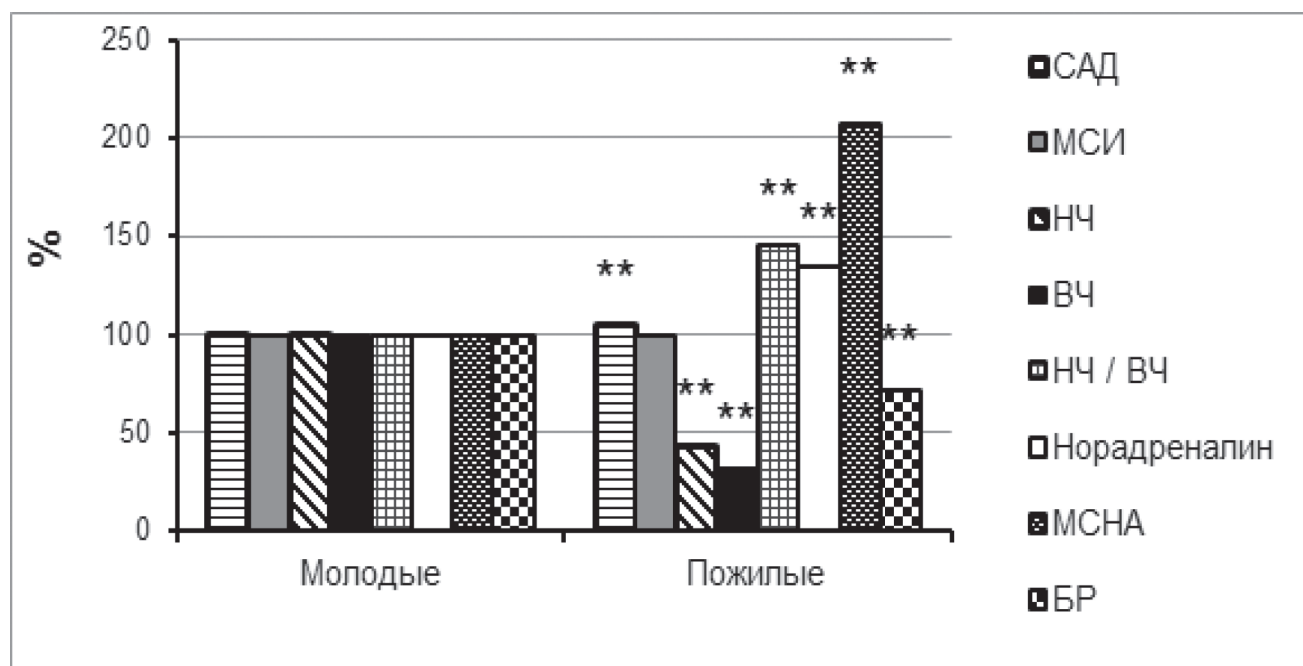


Рис. 4. Изменение маркеров симпато-вагусного баланса при старении человека [22]

Примечание: ** $p < 0,01$ — значимость различий относительно молодых людей; БР — барорецепторный рефлекс, ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСР, МСИ — межсистолический интервал, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, НЧ — низкочастотный компонент спектра ВСР, САД — систолическое артериальное давление

Figure 4. Changes in markers of sympatho-vagal balance during human aging [22]

Note: ** $p < 0.01$ — significance of differences relative to young people; BR — baroreceptor reflex, HF — high-frequency component of the HRV spectrum, ISI — intersystolic interval, LF — low-frequency component of the HRV spectrum, MSNA — muscle sympathetic nervous activity, SBP — systolic blood pressure

авторов исследуют СНА на мышечных (у человека) или почечных (у животных) нервах, и мало кто регистрирует СНА на нервах, иннервирующих непосредственно сердце.

Симпатическая нервная система организована так, что может вызывать специфические для органа ответы. Это обеспечивает специфические паттерны стимуляции или торможения в отдельных симпатических нервах, которые вызывают соответствующие гомеостатические реакции для поддержания нормальной функции организма в изменяющихся условиях внешней среды [134]. Несмотря на то что симпатическая регуляция может изменяться параллельно для сердечных, почечных и мышечных симпатических нервов, ВСР отражает, прежде всего, вегетативный контроль синоатриального узла [135].

По результатам анализа литературы ни НЧ, ни ВЧ компоненты спектра ВСР не имеют существенной

однаправленной взаимосвязи с МСНА и ПСНА (табл. 2). В исследовании [29] на здоровых добровольцах наблюдали уменьшение НЧ/ВЧ и МСНА, увеличение ВЧ компонента ВСР при введении низкой дозы атропина (2 мкг/кг); и уменьшение МСНА, общей мощности спектра ВСР и существенный рост НЧ/ВЧ при высокой дозе атропина (15 мкг/кг).

МСНА демонстрирует одна направленную взаимосвязь с уровнем катехоламинов, а также разнаправленную с БР, например, при старении, физической нагрузке, эмоциональном стрессе, введении агонистов и блокаторов α_2 -адренергических рецепторов (табл. 1). Однако блокада холинергических рецепторов уменьшает и МСНА, и БР (табл. 1). Хотя нет существенной взаимосвязи между МСНА и АД в покое, установлено, что существует тесная связь между динамическими изменениями АД и МСНА через работу БР. Спонтанные изменения АД, воздействуя на барорецепторы высокого

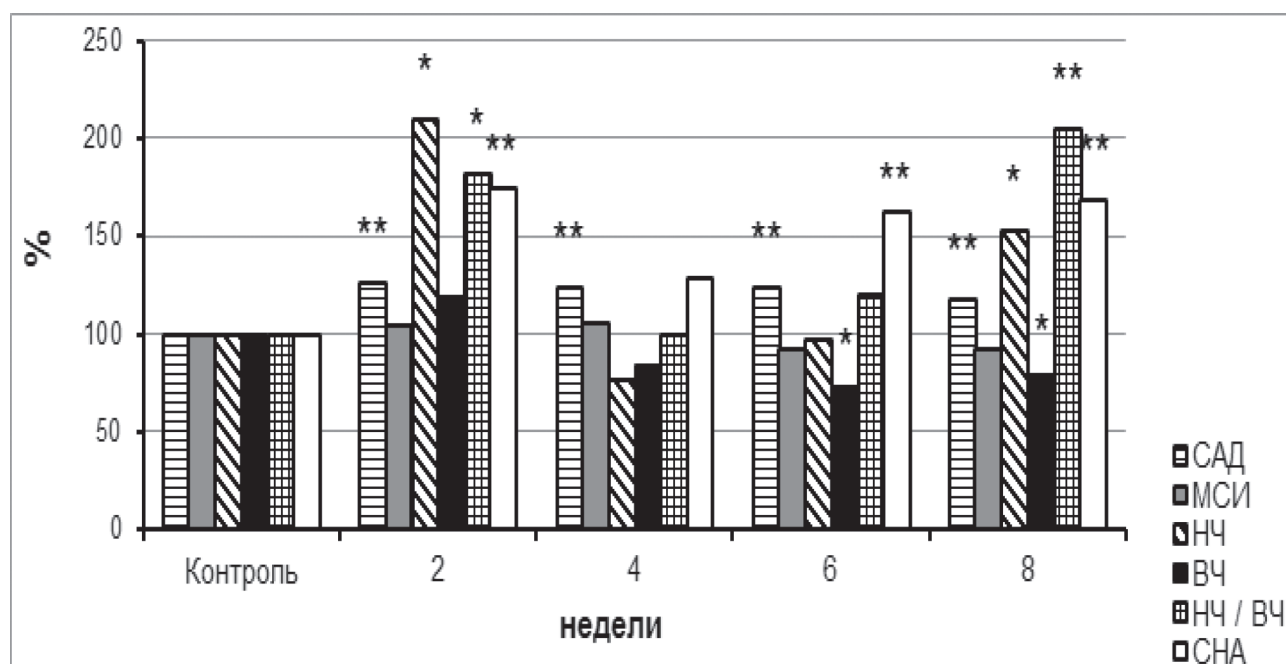


Рис. 5. Изменение параметров гемодинамики, компонентов вариабельности сердечного ритма и активности симпатической нервной системы после одностороннего стенозирования почечной артерии у крыс линии Wistar [126]

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ — значимость различий относительно контроля; ВЧ — высокочастотный компонент спектра ВСР, МСИ — межсистолический интервал, НЧ — низкочастотный компонент спектра ВСР, САД — систолическое артериальное давление, СНА — симпатическая нервная активность, регистрируемая на шейном симпатическом нерве

Figure 5. Changes in hemodynamic parameters, heart rate variability components, and sympathetic nervous system activity after unilateral renal artery stenosis in Wistar rats [126]

Note: * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ — significance of differences relative to control; HF — high-frequency component of the HRV spectrum, ISI — intersystolic interval, LF — low-frequency component of the HRV spectrum, SBP — systolic blood pressure, SNA — sympathetic nerve activity recorded on the cervical sympathetic nerve

давления в дуге аорты и каротидном синусе, вызывают противоположные изменения в МСНА, смягчающие первоначальные изменения АД. Известно, что в ростральной вентролатеральной медулле, где локализованы возбуждающие нейроны барорефлекторной дуги, также есть области, активация которых вызывает резкое увеличение МСНА [136].

Как показал анализ литературных данных, ПСНА, так же как МСНА, не имеет однозначной взаимосвязи с БР (табл. 2). Однако разнонаправленные изменения

ПСНА и БР зафиксированы при денервации барорецепторных зон, физической нагрузке, эмоциональном стрессе, введении агонистов α_2 -адренергических рецепторов (табл. 1). Известно, что ПСНА находится под тоническим контролем симпатических промоторных нейронов ростральной вентролатеральной медуллы. Уровень ПСНА динамически контролируется входом от аортальных и каротидных барорецепторов через серию проекций на ядро tractus solitarius и каудальный вентролатеральный мозг. Однако после

Таблица 2. Взаимосвязи между параметрами гемодинамики, уровнем катехоламинов, симпатической нервной активностью, барорецепторным рефлексом и компонентами variability сердечного ритма по итогам обзора

	АД	ЧСС	НА	А	МСНА	ПСНА	БР	НЧ	ВЧ	НЧ/ВЧ
АД		+14 -3 (+11)	+12 -3 (+9)	+13 -4 (+9)	+5 -2 (+3)	+5 -3 (+2)	+2 -15 (-13)	+6 -8 (-2)	+1 -13 (-12)	+12 -1 (+11)
ЧСС	+14 -3 (+11)		+13 -3 (+10)	+11 -3 (+8)	+5 -3 (+2)	+5 -3 (+2)	+1 -17 (-16)	+5 -8 (-3)	+2 -10 (-8)	+11 -2 (+9)
НА	+12 -3 (+9)	+13 -3 (+10)		+16 -2 (+14)	+6 -1 (+5)	+4 -2 (+2)	+0 -15 (-15)	+4 -7 (-3)	+3 -13 (-10)	+8 -3 (+5)
А	+13 -4 (+9)	+11 -3 (+8)	+16 -2 (+14)		+6 -2 (+4)	+4 -2 (+2)	+0 -14 (-14)	+2 -8 (-6)	+1 -10 (-9)	+6 -5 (+1)
МСНА	+5 -2 (+3)	+5 -3 (+2)	+6 -1 (+5)	+6 -2 (+4)			+2 -6 (-4)	+3 -3 (0)	+3 -4 (-1)	+4 -2 (+2)
ПСНА	+5 -3 (+2)	+5 -3 (+2)	+4 -2 (+2)	+4 -2 (+2)			+3 -5 (-2)	+3 -3 (0)	+1 -4 (-3)	+3 -2 (+1)
БР	+2 -15 (-13)	+1 -17 (-16)	+0 -15 (-15)	+0 -14 (-14)	+2 -6 (-4)	+3 -5 (-2)		+7 -7 (0)	+11 -2 (+9)	+4 -12 (-10)
НЧ	+6 -8 (-2)	+5 -8 (-3)	+4 -7 (-3)	+2 -8 (-6)	+3 -3 (0)	+3 -3 (0)	+7 -7 (-0)		+7 -4 (+3)	+6 -6 (0)
ВЧ	+1 -13 (-12)	+2 -10 (-8)	+3 -13 (-10)	+1 -10 (-9)	+3 -4 (-1)	+1 -4 (-3)	+11 -2 (+9)	+7 -4 (+3)		+2 -8 (-6)
НЧ/ВЧ	+12 -1 (+11)	+11 -2 (+9)	+8 -3 (+5)	+6 -5 (+1)	+4 -2 (+2)	+3 -2 (+1)	+2 -12 (-10)	+6 -6 (0)	+2 -8 (-6)	

Сокращения: (n) — суммарная взаимосвязь, +n — количество прямых взаимосвязей, -n — количество обратных взаимосвязей, А — адреналин, АД — артериальное давление, БР — барорецепторный рефлекс, ВЧ — высокочастотный компонент variability сердечного ритма, МСНА — мышечная симпатическая нервная активность, НА — норадреналин, НЧ — низкочастотный компонент variability сердечного ритма, ПСНА — почечная симпатическая нервная активность, ЧСС — частота сердечных сокращений

денервации основных барорецепторных зон происходит постепенная нормализация АД и ПСНА после их первоначального повышения, вызванного процедурой денервации [25]. Это доказывает, что долгосрочный базальный уровень ПСНА регулируется независимо от БР [137].

Факторы, влияющие на компоненты спектра ВСР

Так как ЧСС различается у разных видов животных, то НЧ и ВЧ диапазоны также обладают видовой специфичностью [138–140]. В таблице 3 пред-

ставлены приблизительные частотные диапазоны спектра ВСР для различных видов млекопитающих. В оборудовании для регистрации пульсаций различных производителей частотные диапазоны могут немного различаться. Важно сравнивать пульсации, записанные при одинаковой оцифровке приборов; здесь следует учитывать не только выставленные диапазоны для НЧ и ВЧ компонента, но также частоту дискретизации [141, 142].

Поскольку на ВСР воздействуют многочисленные экзогенные и эндогенные факторы, получение значимых изменений компонентов ВСР и их интер-

Table 2. Relationships between hemodynamic parameters, catecholamine levels, sympathetic nerve activity, baroreceptor reflex, and components of heart rate variability based on the results of the review

	BP	HR	NorEp	Ep	MSNA	RSNA	BR	LF	HF	LF/HF
BP		+14 -3 (+11)	+12 -3 (+9)	+13 -4 (+9)	+5 -2 (+3)	+5 -3 (+2)	+2 -15 (-13)	+6 -8 (-2)	+1 -13 (-12)	+12 -1 (+11)
HR	+14 -3 (+11)		+13 -3 (+10)	+11 -3 (+8)	+5 -3 (+2)	+5 -3 (+2)	+1 -17 (-16)	+5 -8 (-3)	+2 -10 (-8)	+11 -2 (+9)
NorEp	+12 -3 (+9)	+13 -3 (+10)		+16 -2 (+14)	+6 -1 (+5)	+4 -2 (+2)	+0 -15 (-15)	+4 -7 (-3)	+3 -13 (-10)	+8 -3 (+5)
Ep	+13 -4 (+9)	+11 -3 (+8)	+16 -2 (+14)		+6 -2 (+4)	+4 -2 (+2)	+0 -14 (-14)	+2 -8 (-6)	+1 -10 (-9)	+6 -5 (+1)
MSNA	+5 -2 (+3)	+5 -3 (+2)	+6 -1 (+5)	+6 -2 (+4)			+2 -6 (-4)	+3 -3 (0)	+3 -4 (-1)	+4 -2 (+2)
RSNA	+5 -3 (+2)	+5 -3 (+2)	+4 -2 (+2)	+4 -2 (+2)			+3 -5 (-2)	+3 -3 (0)	+1 -4 (-3)	+3 -2 (+1)
BR	+2 -15 (-13)	+1 -17 (-16)	+0 -15 (-15)	+0 -14 (-14)	+2 -6 (-4)	+3 -5 (-2)		+7 -7 (0)	+11 -2 (+9)	+4 -12 (-10)
LF	+6 -8 (-2)	+5 -8 (-3)	+4 -7 (-3)	+2 -8 (-6)	+3 -3 (0)	+3 -3 (0)	+7 -7 (-0)		+7 -4 (+3)	+6 -6 (0)
HF	+1 -13 (-12)	+2 -10 (-8)	+3 -13 (-10)	+1 -10 (-9)	+3 -4 (-1)	+1 -4 (-3)	+11 -2 (+9)	+7 -4 (+3)		+2 -8 (-6)
LF/HF	+12 -1 (+11)	+11 -2 (+9)	+8 -3 (+5)	+6 -5 (+1)	+4 -2 (+2)	+3 -2 (+1)	+2 -12 (-10)	+6 -6 (0)	+2 -8 (-6)	

Abbreviations: (n) — total relationship, +n — number of direct relationships, -n — number of inverse relationships, BP — blood pressure, BR — baroreceptor reflex, Ep — epinephrine, HF — high-frequency component of heart rate variability, HR — heart rate, LF — low-frequency component of heart rate variability, MSNA — muscle sympathetic nerve activity, NorEp — norepinephrine, RSNA — renal sympathetic nerve activity

претация являются достаточно сложной задачей. На ВСР оказывают влияние прием пищи, кофеина, никотина и различных препаратов, эмоциональное состояние, а также физическая нагрузка и положение тела во время тестирования [1] (табл. 1). Кроме того, есть сообщения о влиянии на ВСР таких факторов, как амбиентная температура [143, 144, 145], атмосферное давление [145], геомагнитная активность [146]. Также в клинических и экспериментальных исследованиях наблюдали циркадные [41, 147] и сезонные [148, 149] колебания компонентов спектра ВСР. При анализе компонентов спектра ВСР необходимо учитывать, что их мощность зависит от пола и возраста. Так, по результатам метаанализа [150], у женщин по сравнению с мужчинами мощность НЧ компонента спектра ВСР несколько меньше. При старении значительно умень-

шаются как НЧ, так и ВЧ компоненты ВСР, а НЧ/ВЧ увеличивается (рис. 4) [22]. Снижение общей мощности ВСР показано при таких заболеваниях, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, астма, диабет, депрессия [2, 124, 151, 152]. Следует учитывать, что на ВСР и БР, помимо нейрогенных механизмов, оказывает большое влияние морфологическое состояние сердечно-сосудистой системы, например, гипертрофия и фиброз миокарда существенно угнетают ВСР [21, 119, 153].

При проведении анализа ВСР, с одной стороны, нужна стандартизация условий исследования, с другой стороны, использование различных провокационных маневров (изменение положение тела, фармакологическая стимуляция и блокада, изометрические упражнения, эмоциональный стресс, температурное воздействие, гипоксия

Таблица 3. Частотные диапазоны компонентов вариабельности сердечного ритма для некоторых видов млекопитающих

Объект, литературный источник	Диапазон НЧ, Гц	Диапазон ВЧ, Гц
Человек [138, 139]	0,04–0,15	0,15–0,4
Лошадь [140]	< 0,13	0,13–0,26
Крупный рогатый скот [140]	< 0,2	0,20–0,58
Овца [140]	< 0,2	0,20–0,40
Свинья [140]	< 0,13	0,13–0,41
Собака [138, 139]	0,067–0,235	0,235–0,877
Кролик [138, 139]	0,088–0,341	0,341–1,155
Крыса [39, 40]	0,20–0,75	0,75–3,00
Мышь [138, 139]	0,152–1,240	1,240–5,000

Table 3. Frequency ranges of heart rate variability components for some mammalian species

Model, reference	Range LF, Hz	Range HF, Hz
Human [138, 139]	0.04–0.15	0.15–0.4
Horse [140]	< 0.13	0.13–0.26
Cattle [140]	< 0.2	0.20–0.58
Sheep [140]	< 0.2	0.20–0.40
Pig [140]	< 0.13	0.13–0.41
Dog [138, 139]	0.067–0.235	0.235–0.877
Rabbit [138, 139]	0.088–0.341	0.341–1.155
Rat [39, 40]	0.20–0.75	0.75–3.00
Mouse [138, 139]	0.152–1.240	1.240–5.000

и т. д.), вызывающих изменения ВСР, БР, СНА, уровня катехоламинов, позволяет получить дополнительную информацию о состоянии вегетативной регуляции [1, 131]. Известно, что при старении и при некоторых патологиях изменяются не только базовые значения маркеров вегетативного баланса, но и их реакция на стрессорные стимулы [22, 131, 145].

Из рисунков 1 и 2 очевидно, что величины компонентов ВСР имеют очень большой разброс даже у линейных конвенциональных крыс одного пола и возраста, принадлежащих одной популяции вивария НМИЦ им. В. А. Алмазова. Так, у 3-месячных самцов крыс линии Wistar НЧ компонент изменялся в диапазоне от 4 мс² до 193 мс², ВЧ компонент — в диапазоне от 44 мс² до 391 мс², НЧ/ВЧ — в диапазоне от 0,05 до 0,87. При этом МСИ изменялся в диапазоне от 123 мс до 213 мс, а систолическое АД — в диапазоне от 87 мм рт. ст. до 152 мм рт. ст. Наш опыт показывает, что использование в эксперименте животных с SPF статусом (животные, содержащиеся в строгой барьерной системе, которая исключает возможность возникновения у них инфекционной и инвазивной патологии, а также получающие стандартное нормированное питание) позволяет облегчить анализ спектра ВСР. Так, при моделировании реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим) динамика изменения компонентов ВСР была более четко выражена у крыс с SPF статусом по сравнению с конвенциональными животными, к тому же для выявления этих изменений требовалось меньшее количество крыс с SPF статусом, чем конвенциональных [124]. Однако, поскольку ВСР изменяется в течение жизни и зависит от привыкания животных к условиям эксперимента, установить изменения ВСР можно относительно контрольной группы, но не исходной величины. Также по причине зависимости ВСР от эмоционального состояния рекомендуется использовать в экспериментах на животных телеметрический способ регистрации данных.

Некоторые авторы для выявления тенденций изменения ВСР при различных воздействиях условно (в рамках исследуемой группы) делят людей/животных на ваготоников, нормотоников и симпатотоников [154]. В этом случае вегетативный статус определяется, главным образом, по исходному значению общей мощности ВСР — чем больше мощность ВСР, тем больше тонус вагуса. Лица с различным вегетативным статусом показывают разную реактивность компонентов ВСР на воздействия. Например, в экспериментах при замедлении дыхания молодые люди с нормальным или низким тонусом вагуса демонстрировали выраженное

усиление активности парасимпатической нервной системы, а люди с высоким тонусом вагуса реагировали слабее [154]. В противоположность, при эмоциональном стрессе наблюдали меньшую реактивность ВСР у симпатотоников [155, 156].

Заключение

Сопоставляя результаты различных работ, следует учесть, что иногда разные авторы при одном и том же воздействии получают разные изменения параметров. Причины этого могут заключаться в использовании разных доз (для препаратов) или разного характера/силы воздействия (для стресса и физической нагрузки), в разном времени между введением препарата и регистрацией данных, в проведении эксперимента под наркозом (у животных) и др. Кроме того, действие некоторых препаратов может быть усилено при наличии у объекта исследования патологии, например, гипертензии. Тем не менее, наш анализ подтверждает многие выводы, сделанные другими авторами, исследующими ВСР. Хотя анализ литературы показал, что исключительное влияние активности симпатической нервной системы на НЧ компонент сомнительно, однако очевидно воздействие активности блуждающего нерва на ВЧ компонент, и это уже опровергает точку зрения, что изменения ВСР являются только следствием изменения МСИ/ЧСС. Тем более, в некоторых случаях, например, при старении, ВСР существенно уменьшается, а ЧСС не изменяется (рис. 4) [22]. Вероятно, с помощью частотного анализа ВСР делать вывод о симпато-вагусном балансе нужно с большой осторожностью, однако мощность ВЧ компонента с достаточной точностью дает представление о тонусе вагуса. А в соответствии с теорией S. W. Porges [157], именно по тонусу вагуса можно судить о способности организма поддерживать гомеостаз и потенциальную отзывчивость на различные стимулы. Высокий тонус блуждающего нерва считают признаком вегетативной гибкости, способности парасимпатической нервной системы генерировать адекватные ответы на изменения окружающей среды путем изменения ЧСС и дыхания [158]. НЧ компонент спектра ВСР нуждается в дальнейших исследованиях. Проведение экспериментов с параллельной регистрацией спектра ВСР и СНА нервов, непосредственно иннервирующих сердце, может помочь в уточнении природы НЧ компонента.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Работа финансирована из средств Государственного задания № 056-00109-21-02. / The work was funded from the funds of the State Task No. 056-00109-21-02.

Список литературы / References

- Zygmunt A, Stanczyk J. Methods of evaluation of autonomic nervous system function. *Arch Med Sci.* 2010; 6(1):11–18. DOI: 10.5114/aoms.2010.13500.
- Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. *Front Psychol.* 2014; 5:1040. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.01040.
- Hayano J, Yuda E. Pitfalls of assessment of autonomic function by heart rate variability. *J Physiol Anthropol.* 2019; 38(1):3. DOI: 10.1186/s40101-019-0193-2.
- American Heart Association. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996; 93(5): 1043–1065.
- Japundzic N, Grichois ML, Zitoun P, et al. Spectral analysis of blood pressure and heart rate in conscious rats: effects of autonomic blockers. *J Auton Nerv Syst.* 1990; 30(2):91–100. DOI: 10.1016/0165-1838(90)90132-3.
- Monfredi O, Lyashkov AE, Johnsen AB, et al. Biophysical characterization of the underappreciated and important relationship between heart rate variability and heart rate. *Hypertension.* 2014; 64(6):1334–1343. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03782.
- Kuzmenko NV, Pliss MG, Rubanova NS. Sympathetic activity and heart rate variability during experimental renovascular hypertension in intact and sino-aortic denervated rats. *The Bulletin of Almazov Centre* 2011; 3(8): 31–38. In Russian [Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Рубанова Н.С. Симпатическая активность и вариабельность сердечного ритма при экспериментальной реноваскулярной гипертензии у крыс с интактными и денервированными барорецепторными зонами. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2011; 3(8): 31–38.]
- Zavodna E, Honzikova N, Hrstkova H, et al. Can we detect the development of baroreflex sensitivity in humans between 11 and 20 years of age? *Can J Physiol Pharmacol.* 2006; 84(12):1275–1283. DOI: 10.1139/y06-060.
- Buñag RD, Teräsväin TL. Tail-cuff detection of systolic hypertension in different strains of ageing rats. *Mech Ageing Dev.* 59(1-2):197–213. DOI: 10.1016/0047-6374(91)90085-e.
- Li Y, Zhao Z, Cai J, et al. The Frequency-Dependent Aerobic Exercise Effects of Hypothalamic GABAergic Expression and Cardiovascular Functions in Aged Rats. *Front Aging Neurosci.* 2017; 9:212. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00212.
- Thunhorst RL, Xue B, Beltz TG, et al. Age-related changes in thirst, salt appetite, and arterial blood pressure in response to aldosterone-dexamethasone combination in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015; 308(10):R807–815. DOI: 10.1152/ajpregu.00490.2014.
- Werner A, Rosa NR, Oliveira AR, et al. Changes in blood pressure control in aged rats. *Braz J Med Biol Res.* 1995; 28(5):603–607.
- Irigoyen MC, Moreira ED, Werner A, et al. Aging and baroreflex control of RSNA and heart rate in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 279(5):R1865–1871. DOI: 10.1152/ajpregu.2000.279.5.R1865.
- Toyoda K, Fujii K, Takata Y, et al. Effect of aging on regulation of brain stem circulation during hypotension. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997; 17(6):680–685. DOI: 10.1097/00004647-199706000-00009.
- McCarty R. Sympathetic-adrenal medullary and cardiovascular responses to acute cold stress in adult and aged rats. *J Auton Nerv Syst.* 1985; 12(1):15–22. DOI: 10.1016/0165-1838(85)90037-2.
- Avakian EV, Horvath SM, Colburn RW. Influence of age and cold stress on plasma catecholamine levels in rats. *J Auton Nerv Syst.* 1984; 10(2):127–133. DOI: 10.1016/0165-1838(84)90051-1.
- Kawano S, Ohmori S, Kambe F, et al. Catecholamine response to stress: age related modifications in tail-suspended rats. *Environ Med.* 1995; 39(2):107–111.
- Milakofsky L, Harris N, Vogel WH. Effect of repeated stress on plasma catecholamines and taurine in young and old rats. *Neurobiol Aging.* 1993; 14(4):359–366. DOI: 10.1016/0197-4580(93)90122-r.
- Franchini KG, Moreira ED, Ida F, et al. Alterations in the cardiovascular control by the chemoreflex and the baroreflex in old rats. *Am J Physiol.* 1996; 270(1 Pt 2):R310–313. DOI: 10.1152/ajpregu.1996.270.1.R310.
- Sei H, Sano A, Ohno H, et al. Age-related changes in control of blood pressure and heart rate during sleep in the rat. *Sleep.* 2002; 25(3):279–285. DOI: 10.1093/sleep/25.3.279.
- Rossi S, Fortunati I, Carnevali L, et al. The effect of aging on the specialized conducting system: a telemetry ECG study in rats over a 6 month period. *PLoS One.* 2014; 9(11):e112697. DOI: 10.1371/journal.pone.0112697.
- Kuzmenko NV, Pliss MG, Tsyrlin VA. Changes in the autonomic control of the cardiovascular system in human aging. meta-analysis. *Adv Gerontol.* 2020; 33(4): 748–760. In Russian [Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А. Изменение вегетативного контроля сердечно-сосудистой системы при старении человека: метаанализ. Успехи геронтологии. 2020; 33(4): 748–760.] DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.018.
- Shan ZZ, Dai SM, Fang F, et al. Changes of central norepinephrine, beta-endorphin, LEU-enkephalin, peripheral arginine-vasopressin, and angiotensin II levels in acute and chronic phases of sino-aortic denervation in rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 43(2):234–241. DOI: 10.1097/00005344-200402000-00011.
- Alexander N, Velasquez MT, Decuir M, et al. Indices of sympathetic activity in the sinoaortic-denervated hypertensive rat. *Am J Physiol.* 1980; 238(4):H521–526. DOI: 10.1152/ajpheart.1980.238.4.H521.
- Barres C, Lewis SJ, Jacob HJ, et al. Arterial pressure lability and renal sympathetic nerve activity are dissociated in SAD rats. *Am J Physiol.* 1992; 263(3 Pt 2):R639–646. DOI: 10.1152/ajpregu.1992.263.3.R639.
- Irigoyen MC, Moreira ED, Ida F, et al. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. *Hypertension.* 1995; 26(6 Pt 2):1111–1116. DOI: 10.1161/01.hyp.26.6.1111.
- Murasato Y, Hirakawa H, Harada Y, et al. Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats. *Am J Physiol.* 1998; 275(3):H797–804. DOI: 10.1152/ajpheart.1998.275.3.H797.

28. Zhong Y, Jan KM, Ju KH, et al. Quantifying cardiac sympathetic and parasympathetic nervous activities using principal dynamic modes analysis of heart rate variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 291(3):H1475–1483. DOI: 10.1152/ajpheart.00005.2006.
29. Montano N, Cogliati C, Porta A, et al. Central vagotonic effects of atropine modulate spectral oscillations of sympathetic nerve activity. *Circulation*. 1998; 98(14):1394–1399. DOI: 10.1161/01.cir.98.14.1394.
30. Martinmäki K, Rusko H, Kooistra L, et al. Intraindividual validation of heart rate variability indexes to measure vagal effects on hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006; 290(2):H640–647. DOI: 10.1152/ajpheart.00054.2005.
31. Wang YP, Cheng YJ, Huang CL. Spontaneous baroreflex measurement in the assessment of cardiac vagal control. *Clin Auton Res*. 2004; 14(3):189–193. DOI: 10.1007/s10286-004-0192-0.
32. Chen X, Mukkamala R. Selective quantification of the cardiac sympathetic and parasympathetic nervous systems by multisignal analysis of cardiorespiratory variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294(1):H362–371. DOI: 10.1152/ajpheart.01061.2007.
33. Poller U, Nedelka G, Radke J, et al. Age-dependent changes in cardiac muscarinic receptor function in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 29(1):187–193. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)00437-8.
34. Parlow J, Viale JP, Annat G, et al. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses. *Hypertension*. 1995; 25(5):1058–1068. DOI: 10.1161/01.hyp.25.5.1058.
35. de Souza Neto EP, Abry P, Loiseau P, et al. Empirical mode decomposition to assess cardiovascular autonomic control in rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007; 21(5):481–496. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2007.00508.x.
36. Pereira de Souza Neto E, Custaud M, Somody L, et al. Assessment of autonomic cardiovascular indices in non-stationary data in rats. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*. 2001; 128(1):105–115. DOI: 10.1016/s1095-6433(00)00285-3.
37. Hong Y, Cechetto DF, Weaver LC. Spinal cord regulation of sympathetic activity in intact and spinal rats. *Am J Physiol*. 1994; 266(4 Pt 2):H1485–1493. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.266.4.H1485.
38. Beckers F, Verheyden B, Ramaekers D, et al. Effects of autonomic blockade on non-linear cardiovascular variability indices in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33(5–6):431–439. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2006.04384.x.
39. Silva LEV, Geraldini VR, de Oliveira BP, et al. Comparison between spectral analysis and symbolic dynamics for heart rate variability analysis in the rat. *Sci Rep*. 2017; 7(1):8428. DOI: 10.1038/s41598-017-08888-w.
40. Silva GJ, Ushizima MR, Lessa PS, et al. Critical analysis of autoregressive and fast Fourier transform markers of cardiovascular variability in rats and humans. *Braz J Med Biol Res*. 2009; 42(4):386–396. DOI: 10.1590/s0100-879x2009000400012.
41. Waki H, Katahira K, Polson JW, et al. Automation of analysis of cardiovascular autonomic function from chronic measurements of arterial pressure in conscious rats. *Exp Physiol*. 2006; 91(1):201–213. DOI: 10.1113/expphysiol.2005.031716.
42. Dabiré H. Relationship between noradrenaline and nonlinear indexes of blood pressure dynamics in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Fundam Clin Pharmacol*. 2004; 18(6):643–648. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00283.x.
43. Durkot M, Martinez O, Pease V, et al. Atropine: effects on glucose metabolism. *Aviat Space Environ Med*. 1990; 61(5):424–429.
44. Miller AW, Sims JJ, Canavan A, et al. Impaired vagal reflex activity in insulin-resistant rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1999; 33(5):698–702. DOI: 10.1097/00005344-199905000-00004.
45. Souza HC, Ballejo G, Salgado MC, et al. Cardiac sympathetic overactivity and decreased baroreflex sensitivity in L-NAME hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(2):H844–850. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.2.H844.
46. Formes KJ, Wray DW, O-Yurvati AH, et al. Sympathetic cardiac influence and arterial blood pressure instability. *Auton Neurosci*. 2005; 118(1–2):116–124. DOI: 10.1016/j.autneu.2005.01.002.
47. Haberthür C, Schächinger H, Langewitz W, et al. Effect of beta blockade with and without sympathomimetic activity (ISA) on sympathovagal balance and baroreflex sensitivity. *Clin Physiol*. 1999; 19(2):143–152. DOI: 10.1046/j.1365-2281.1999.00162.x.
48. Joannides R, Moore N, Iacob M, et al. Comparative effects of ivabradine, a selective heart rate-lowering agent, and propranolol on systemic and cardiac haemodynamics at rest and during exercise. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(2):127–137. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02544.x.
49. Hart EC, Charkoudian N, Wallin BG, et al. Sex and ageing differences in resting arterial pressure regulation: the role of the β -adrenergic receptors. *J Physiol*. 2011; 589(Pt 2):5285–5297. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.212753.
50. Nagata Y. Flecainide augments muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circ J*. 2002; 66(4):377–381. DOI: 10.1253/circj.66.377.
51. Jacobsen TN, Converse RL Jr, Victor RG. Contrasting effects of propranolol on sympathetic nerve activity and vascular resistance during orthostatic stress. *Circulation*. 1992; 85(3):1072–1076. DOI: 10.1161/01.cir.85.3.1072.
52. Pichot V, Gaspoz JM, Molliex S, et al. Wavelet transform to quantify heart rate variability and to assess its instantaneous changes. *J Appl Physiol* (1985). 1999; 86(3):1081–1091. DOI: 10.1152/jappl.1999.86.3.1081.
53. Limberg JK, Malterer KR, Matzek LJ, et al. Resting sympathetic activity is associated with the sympathetically mediated component of energy expenditure following a meal. *Physiol Rep*. 2017; 5(16):e13389. DOI: 10.14814/phy2.13389.
54. Machackova J, Sanganalmath SK, Barta J, et al. Amelioration of cardiac remodeling in congestive heart failure by beta-adrenoceptor blockade is associated with depression in sympathetic activity. *Cardiovasc Toxicol*. 2010; 10(1):9–16. DOI: 10.1007/s12012-009-9058-y.
55. Keeton TK, Biediger AM. Propranolol and atenolol inhibit norepinephrine spillover rate into plasma in conscious spontaneously hypertensive rats. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1991; 344(1):47–55. DOI: 10.1007/BF00167382.
56. Majcherczyk S, Mikulski A, Sjölander M, et al. Increase of renal sympathetic nerve activity by metoprolol or propranolol in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*. 1987; 91(4):711–714. DOI: 10.1111/j.1476-5381.1987.tb11267.x.

57. Han P, Shen FM, Xie HH, et al. The combination of atenolol and amlodipine is better than their monotherapy for preventing end-organ damage in different types of hypertension in rats. *J Cell Mol Med*. 2009; 13(4):726–734. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2008.00365.x.
58. Ling G, Liu AJ, Shen FM, et al. Effects of combination therapy with atenolol and amlodipine on blood pressure control and stroke prevention in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2007; 28(11):1755–1760. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00630.x.
59. Xie HH, Shen FM, Zhang XF, et al. Blood pressure variability, baroreflex sensitivity and organ damage in spontaneously hypertensive rats treated with various antihypertensive drugs. *Eur J Pharmacol*. 2006; 543(1–3):77–82. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.05.034.
60. Latini R, Masson S, Jeremic G, et al. Comparative efficacy of a DA2/alpha2 agonist and a beta-blocker in reducing adrenergic drive and cardiac fibrosis in an experimental model of left ventricular dysfunction after coronary artery occlusion. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31(4):601–608. DOI: 10.1097/00005344-199804000-00020.
61. Tank J, Diedrich A, Szczech E, et al. Alpha-2 adrenergic transmission and human baroreflex regulation. *Hypertension*. 2004; 43(5):1035–1041. DOI: 10.1161/01.HYP.0000125729.90521.94.
62. Furlan R, Ardizzone S, Palazzolo L, et al. Sympathetic overactivity in active ulcerative colitis: effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2006; 290(1):R224–232. DOI: 10.1152/ajpregu.00442.2005.
63. Taittonen MT, Aantaa R, Kirvelä OA. Effect of clonidine on changes in plasma catecholamine concentrations and oxygen consumption caused by the cold pressor test. *Br J Anaesth*. 1998; 81(2):140–144. DOI: 10.1093/bja/81.2.140.
64. Lazzeri C, La Villa G, Mannelli M, et al. Effects of clonidine on power spectral analysis of heart rate variability in mild essential hypertension. *J Auton Nerv Syst*. 1998; 74(2–3):152–159. DOI: 10.1016/s0165-1838(98)00148-9.
65. Muzi M, Goff DR, Kampine JP, et al. Clonidine reduces sympathetic activity but maintains baroreflex responses in normotensive humans. *Anesthesiology*. 1992; 77(5):864–871. DOI: 10.1097/00005344-199211000-00005.
66. Harron DW, Riddell JG, Shanks RG. Effects of azepevole and clonidine on baroreceptor mediated reflex bradycardia and physiological tremor in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1985; 20(5):431–436. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1985.tb05093.x.
67. Guthrie GP Jr, Kotchen TA. Effects of prazosin and clonidine on sympathetic and baroreflex function in patients with essential hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1983; 23(8–9):348–354. DOI: 10.1002/j.1552-4604.1983.tb02747.x.
68. King KA, Pang CC. Differential cardiovascular effects of central clonidine and B-HT 920 in conscious rats. *Can J Physiol Pharmacol*. 1988; 66(11):1455–1460. DOI: 10.1139/y88-237.
69. Kawasaki H, Yamamoto R, Takasaki K. Possible mechanisms underlying the hypertensive response to clonidine in freely moving, normotensive rats. *Jpn J Pharmacol*. 1986; 42(3):405–417. DOI: 10.1254/jjp.42.405.
70. Chang AP, Dillard M, Dixon WR. Effect of naloxone on blood pressure responses and plasma catecholamine levels following clonidine injection in conscious, unrestrained rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1989; 13(2):277–282. DOI: 10.1097/00005344-198902000-00016.
71. Szabo B, Fritz T, Wedzony K. Effects of imidazoline antihypertensive drugs on sympathetic tone and noradrenaline release in the prefrontal cortex. *Br J Pharmacol*. 2001; 134(2):295–304. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704237.
72. Wang WZ, Wang LG, Gao L, et al. Contribution of AMPA/kainate receptors in the rostral ventrolateral medulla to the hypotensive and sympathoinhibitory effects of clonidine. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293(3):R1232–1238. DOI: 10.1152/ajpregu.00233.2007.
73. Yamazato M, Sakima A, Nakazato J, et al. Hypotensive and sedative effects of clonidine injected into the rostral ventrolateral medulla of conscious rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2001; 281(6):R1868–1876. DOI: 10.1152/ajpregu.2001.281.6.R1868.
74. Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Adrenergic and imidazoline mechanisms of circulation central regulation in rats of different lines. *Russian journal of physiology*. 2016; 102(4): 442–453. In Russian [Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г. Адренергические и имидазолиновые механизмы центральной регуляции кровообращения у крыс разных линий. Российский физиологический журнал. 2016; 102(4): 442–453.]
75. Ma XJ, Shen FM, Liu AJ, et al. Clonidine, moxonidine, folic acid, and mecobalamin improve baroreflex function in stroke-prone, spontaneously hypertensive rats. *Acta Pharmacol Sin*. 2007; 28(10):1550–1558. DOI: 10.1111/j.1745-7254.2007.00644.x.
76. El-Mas MM. Facilitation of reflex bradycardia does not contribute to the enhanced hypotensive effect of clonidine in aortic barodenervated rats. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1998; 31(6):869–875. DOI: 10.1097/00005344-199806000-00010.
77. Garty M, Deka-Starosta A, Chang P, et al. Effects of clonidine on renal sympathetic nerve activity and norepinephrine spillover. *J Pharmacol Exp Ther*. 1990; 254(3):1068–1075.
78. Tank J, Jordan J, Diedrich A, et al. Clonidine improves spontaneous baroreflex sensitivity in conscious mice through parasympathetic activation. *Hypertension*. 2004; 43(5):1042–1047. DOI: 10.1161/01.HYP.0000125884.49812.72.
79. El-Mas MM, Abdel-Rahman AA. Intermittent clonidine regimen abolishes tolerance to its antihypertensive effect: a spectral study. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007; 49(3):174–181. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3180318afb.
80. Robertson D, Goldberg MR, Tung CS, et al. Use of alpha 2 adrenoreceptor agonists and antagonists in the functional assessment of the sympathetic nervous system. *J Clin Invest*. 1986; 78(2):576–581. DOI: 10.1172/JCI112611.
81. Le Corre P, Parmer RJ, Kailasam MT, et al. Human sympathetic activation by alpha2-adrenergic blockade with yohimbine: Bimodal, epistatic influence of cytochrome P450-mediated drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 76(2):139–153. DOI: 10.1016/j.clpt.2004.04.010.
82. Tank J, Heusser K, Diedrich A, et al. Yohimbine attenuates baroreflex-mediated bradycardia in humans. *Hypertension*. 2007; 50(5):899–903. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095984.
83. Lenders JW, Golczynska A, Goldstein DS. Glucocorticoids, sympathetic activity, and presynaptic alpha 2-adrenoceptor function in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995; 80(6):1804–1808. DOI: 10.1210/jcem.80.6.7775627.

84. Grossman E, Rea RF, Hoffman A, et al. Yohimbine increases sympathetic nerve activity and norepinephrine spillover in normal volunteers. *Am J Physiol*. 1991; 260(1 Pt 2):R142–147. DOI: 10.1152/ajpregu.1991.260.1.R142.
85. Bharucha AE, Charkoudian N, Andrews CN, et al. Effects of glucagon-like peptide-1, yohimbine, and nitrgic modulation on sympathetic and parasympathetic activity in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295(3):R874–880. DOI: 10.1152/ajpregu.00153.2008.
86. Moak JP, Goldstein DS, Eldadah BA, et al. Supine low-frequency power of heart rate variability reflects baroreflex function, not cardiac sympathetic innervation. *Heart Rhythm*. 2007; 4(12):1523–1529. DOI: 10.1016/j.hrthm.2007.07.019.
87. Maignan E, Legrand M, Aboufath I, et al. Norepinephrine kinetics in freely moving rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001; 281(4):E726–735. DOI: 10.1152/ajpendo.2001.281.4.E726.
88. Tjurmina OA, Goldstein DS, Palkovits M, et al. Alpha2-adrenoceptor-mediated restraint of norepinephrine synthesis, release, and turnover during immobilization in rats. *Brain Res*. 1999; 826(2):243–252. DOI: 10.1016/S0006-8993(99)01281-0.
89. Kuo YJ, Keeton TK. Is the sympathoexcitatory effect of yohimbine determined by brain yohimbine concentration? *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*. 1991; 344(3):308–313. DOI: 10.1007/BF00183005.
90. Purkayastha S, Saxena A, Eubank WL, et al. α 1-Adrenergic receptor control of the cerebral vasculature in humans at rest and during exercise. *Exp Physiol*. 2013; 98(2):451–461. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.066118.
91. Grassi G, Seravalle G, Stella ML, et al. Sympathoexcitatory responses to the acute blood pressure fall induced by central or peripheral antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*. 2000; 13(1 Pt 1):29–34. DOI: 10.1016/S0895-7061(99)00150-8.
92. Moore N, Fresel J, Joannidès R, et al. A comparison of the hemodynamic effects of urapidil, prazosin, and clonidine in healthy volunteers. *Blood Press Suppl*. 1994; 4:7–12.
93. Mazzeo RS, Dubay A, Kirsch J, et al. Influence of alpha-adrenergic blockade on the catecholamine response to exercise at 4,300 meters. *Metabolism*. 2003; 52(11):1471–1477. DOI: 10.1016/S0026-0495(03)00259-2.
94. Keeton TK, Biediger AM. The differential effects of prazosin and hydralazine on sympathoadrenal activity in conscious rats. *Eur J Pharmacol*. 1989; 164(3):479–486. DOI: 10.1016/0014-2999(89)90255-0.
95. Zhang ZH, Felder RB. Hypothalamic corticotrophin-releasing factor and norepinephrine mediate sympathetic and cardiovascular responses to acute intracarotid injection of tumour necrosis factor-alpha in the rat. *J Neuroendocrinol*. 2008; 20(8):978–87. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2008.01750.x.
96. Farah VM, Joaquim LF, Morris M. Stress cardiovascular/autonomic interactions in mice. *Physiol Behav*. 2006; 89(4):569–575. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.07.015.
97. Laude D, Baudrie V, Elghozi JL. Applicability of recent methods used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity to resting mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 294(1):R142–150. DOI: 10.1152/ajpregu.00319.2007.
98. Jones PP, Spraul M, Matt KS, et al. Gender does not influence sympathetic neural reactivity to stress in healthy humans. *Am J Physiol*. 1996; 270(1Pt2):H350–357. DOI: 10.1152/ajpheart.1996.270.1.H350.
99. Ng AV, Callister R, Johnson DG, et al. Sympathetic neural reactivity to stress does not increase with age in healthy humans. *Am J Physiol*. 1994; 267(1 Pt 2):H344–353. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.1.H344.
100. Trico D, Fanfani A, Varocchi F, et al. Endocrine and haemodynamic stress responses to an arithmetic cognitive challenge. *Neuro Endocrinol Lett*. 2017; 38(3):182–186.
101. Punita P, Saranya K, Kumar SS. Gender difference in heart rate variability in medical students and association with the level of stress. *Natl J Physiol Pharm Pharmacol*. 2016; 6:431–437. DOI: 10.5455/njppp.2016.6.0102325042016.
102. Goldstein DS, Kopin IJ. Adrenomedullary, adrenocortical, and sympathoneural responses to stressors: a meta-analysis. *Endocr Regul*. 2008; 42(4):111–119.
103. Dampney RAL. Resetting of the Baroreflex Control of Sympathetic Vasomotor Activity during Natural Behaviors: Description and Conceptual Model of Central Mechanisms. *Front Neurosci*. 2017; 11:461. DOI: 10.3389/fnins.2017.00461.
104. Järvelin-Pasanen S, Sinikallio S, Tarvainen MP. Heart rate variability and occupational stress-systematic review. *Ind Health*. 2018; 56(6):500–511. DOI: 10.2486/indhealth.2017-0190.
105. Crestani CC. Emotional Stress and Cardiovascular Complications in Animal Models: A Review of the Influence of Stress Type. *Front Physiol*. 2016; 7:251. DOI: 10.3389/fphys.2016.00251.
106. Kanbar R, Oréa V, Barrès C, et al. Baroreflex control of renal sympathetic nerve activity during air-jet stress in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292(1):R362–367. DOI: 10.1152/ajpregu.00413.2006.
107. Mayorov DN, Head GA. Ionotropic glutamate receptors in the rostral ventrolateral medulla mediate sympathetic responses to acute stress in conscious rabbits. *Auton Neurosci*. 2002 Jun 28;98(1-2):20–3. DOI: 10.1016/S1566-0702(02)00024-3.
108. Inagaki H, Kuwahara M, Tsubone H. Effects of psychological stress on autonomic control of heart in rats. *Exp Anim*. 2004; 53(4):373–378. DOI: 10.1538/expanim.53.373.
109. Franzini de Souza CC, Maccariello CE, Dias DP, et al. Autonomic, endocrine and behavioural responses to thunder in laboratory and companion dogs. *Physiol Behav*. 2017; 169:208–215. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.12.006.
110. Iellamo F, Pizzinelli P, Massaro M, et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. *Circulation*. 1999; 100(1):27–32. DOI: 10.1161/01.cir.100.1.27.
111. Kingsley JD, Figueroa A. Acute and training effects of resistance exercise on heart rate variability. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2016; 36(3):179–187. DOI: 10.1111/cpf.12223.
112. Yeung PK, Feng JD, Fice D. Exercise hemodynamic and neurohormone responses as sensitive biomarkers for diltiazem in rats. *J Pharm Pharm Sci*. 2006; 9(2):245–251.
113. Koba S, Yoshida T, Hayashi N. Renal sympathetic and circulatory responses to activation of the exercise

pressor reflex in rats. *Exp Physiol*. 2006; 91(1):111–119. DOI: 10.1113/expphysiol.2005.031666.

114. Jamurtas AZ, Goldfarb AH, Chung SC, et al. Beta-endorphin infusion during exercise in rats: blood metabolic effects. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32(9):1570–1575. DOI: 10.1097/00005768-200009000-00007.

115. Maeda S, Miyauchi T, Kobayashi T, et al. Exercise causes tissue-specific enhancement of endothelin-1 mRNA expression in internal organs. *J Appl Physiol* (1985). 1998; 85(2):425–431. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.2.425.

116. Tadjoré M, Bergeron R, Latour M, et al. Effects of dietary manipulations and glucose infusion on glucagon response during exercise in rats. *J Appl Physiol* (1985). 1997; 83(1):148–152. DOI: 10.1152/jappl.1997.83.1.148.

117. Miki K, Kosho A, Hayashida Y. Method for continuous measurements of renal sympathetic nerve activity and cardiovascular function during exercise in rats. *Exp Physiol*. 2002; 87(1):33–39. DOI: 10.1113/eph8702281.

118. Kuzmenko NV, Tsyrlin VA, Pliss MG. Predictors and markers of experimental vasorenal hypertension onset in the model “2 kidneys, 1 clamp”. *Arterial Hypertension*. 2018; 24(4):416–426. In Russian [Кузьменко Н.В., Цырлин В.А., Плисс М.Г. Предикторы и маркеры развития экспериментальной вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». *Артериальная гипертензия*. 2018; 24(4):416–426.] DOI: 10.18705/1607-419X-2018-24-4-416-426

119. Kuzmenko NV, Knyazeva AA, Golovkin AS, et al. To the analysis of a possible mechanisms of unilateral vasorenal hypertension development. *Russian journal of physiology*. 2017; 103 (12): 1377–1394. In Russian [Кузьменко Н.В., Князева А.А., Головкин А.С. и др. К анализу возможных механизмов развития унилатеральной вазоренальной гипертензии. *Российский физиологический журнал*. 2017; 103 (12): 1377–1394.]

120. Liu Y, Tao T, Li W, et al. Regulating autonomic nervous system homeostasis improves pulmonary function in rabbits with acute lung injury. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1):98. DOI: 10.1186/s12890-017-0436-0.

121. Taylor JA, Myers CW, Halliwill JR, et al. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001; 280(6):H2804–2814. DOI: 10.1152/ajpheart.2001.280.6.H2804.

122. Cohen MA, Taylor JA. Short-term cardiovascular oscillations in man: measuring and modelling the physiologies. *J Physiol*. 2002; 542(Pt 3):669–683. DOI: 10.1113/jphysiol.2002.017483.

123. Hayano J, Mukai S, Sakakibara M, et al. Effects of respiratory interval on vagal modulation of heart rate. *Am J Physiol*. 1994; 267(1Pt2):H33–40. DOI: 10.1152/ajpheart.1994.267.1.H33.

124. Pliss MG, Kuzmenko NV, Knyazeva AA, et al. Effect of the quality of laboratory rats on the dynamics of parameters in the development of vasorenal hypertension in the “2 kidneys, 1 clamp” model. *Translational Medicine*. 2018; 5 (5): 53–61. In Russian [Плисс М.Г., Кузьменко Н.В., Князева А.А. и др. Влияние качества лабораторных крыс на динамику параметров при развитии вазоренальной гипертензии в модели «2 почки, 1 зажим». *Трансляционная медицина*. 2018; 5(5):53–61.] DOI: 10.18705/2311-4495-2018-5-5-53-61.

125. Kuzmenko NV, Shcherbin YI, Pliss MG, et al. Changes of the sympathetic activity in the heart and vessels

in the development of experimental vasorenal hypertension (2 kidneys — 1 clip). *Arterial hypertens*. 2014; 20(6): 513–521. In Russian [Кузьменко Н.В., Щербин Ю.И., Плисс М.Г. и др. Характер изменения симпатической активности к сердцу и сосудам при развитии экспериментальной вазоренальной гипертензии (2 почки — 1 зажим). *Артериальная гипертензия*. 2014; 20(6): 513–521.] DOI:10.18705/1607-419X-2014-20-6-515-521.

126. Mann MC, Exner DV, Hemmelgarn BR, et al. Impact of gender on the cardiac autonomic response to angiotensin II in healthy humans. *J Appl Physiol* (1985). 2012; 112(6):1001–1007. DOI: 10.1152/japplphysiol.01207.2011.

127. Bonaduce D, Marciano F, Petretta M, et al. Effects of converting enzyme inhibition on heart period variability in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1994; 90(1):108–113. DOI: 10.1161/01.cir.90.1.108.

128. Polson JW, Dampney RA, Boscan P, et al. Differential baroreflex control of sympathetic drive by angiotensin II in the nucleus tractus solitarius. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293(5):R1954–1960. DOI: 10.1152/ajpregu.00041.2007.

129. Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK. Angiotensin II-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest*. 1987; 80(2):443–457. DOI: 10.1172/JCI113092.

130. Kurjanova EV, Teplyj DL. Influence of central neurotransmitters on heart rate variability in outbred rats at rest and during acute stress: nature of very-low-wave spectrum component revisited. *Bull Exp Biol Med*. 2010; 149(1):10–13. English, Russian. DOI: 10.1007/s10517-010-0862-y.

131. Bayevskiy RM, Ivanov GG, Chireykin LV, et al. Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines). *Bulletin of arrhythmology*. 2001; 24: 65–87. In Russian [Баевский Р.М., Иванов Г.Г., Чирейкин Л.В. и др. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 65–87.]

132. Coote JH, Chauhan RA. The sympathetic innervation of the heart: Important new insights. *Auton Neurosci*. 2016; 199:17–23. DOI: 10.1016/j.autneu.2016.08.014.

133. Montano N, Cogliati C, da Silva VJ, et al. Effects of spinal section and of positive-feedback excitatory reflex on sympathetic and heart rate variability. *Hypertension*. 2000; 36(6):1029–1034. DOI: 10.1161/01.hyp.36.6.1029.

134. Barman SM, Gebber GL, Calaresu FR. Differential control of sympathetic nerve discharge by the brain stem. *Am J Physiol*. 1984; 247(3Pt2):R513–519. DOI: 10.1152/ajpregu.1984.247.3.R513.

135. Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, et al. Dynamic and static baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity (SNA) parallels that of renal and cardiac SNA during physiological change in pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289(6):H2641–2648. DOI: 10.1152/ajpheart.00642.2005.

136. Henderson LA, James C, Macefield VG. Identification of sites of sympathetic outflow during concurrent recordings of sympathetic nerve activity and fMRI. *Anat Rec (Hoboken)*. 2012; 295(9):1396–1403. DOI: 10.1002/ar.22513.

137. Osborn JW, Jacob F, Guzman P. A neural set point for the long-term control of arterial pressure: beyond

- the arterial baroreceptor reflex. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005; 288(4):R846–855. DOI: 10.1152/ajpregu.00474.2004.
138. Behar JA, Rosenberg AA, Weiser-Bitoun I, et al. PhysioZoo: A Novel Open Access Platform for Heart Rate Variability Analysis of Mammalian Electrocardiographic Data. *Front Physiol.* 2018;9:1390. DOI: 10.3389/fphys.2018.01390.
139. Behar JA, Rosenberg AA, Shemla O, et al. A Universal Scaling Relation for Defining Power Spectral Bands in Mammalian Heart Rate Variability Analysis. *Front Physiol.* 2018; 9:1001. DOI: 10.3389/fphys.2018.01001.
140. von Borell E, Langbein J, Després G, et al. Heart rate variability as a measure of autonomic regulation of cardiac activity for assessing stress and welfare in farm animals — a review. *Physiol Behav.* 2007; 92(3):293–316. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.01.007.
141. Mahdiani S, Jeyhani V, Peltokangas M, et al. Is 50 Hz high enough ECG sampling frequency for accurate HRV analysis? *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015; 2015:5948–5951. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319746.
142. Kwon O, Jeong J, Kim HB, et al. Electrocardiogram Sampling Frequency Range Acceptable for Heart Rate Variability Analysis. *Healthc Inform Res.* 2018; 24(3):198–206. DOI: 10.4258/hir.2018.24.3.198.
143. Hintsala H, Kenttä TV, Tulppo M, et al. Cardiac repolarization and autonomic regulation during short-term cold exposure in hypertensive men: an experimental study. *PLoS One.* 2014; 9(7):e99973. DOI: 10.1371/journal.pone.0099973.
144. Liu YP, Lin YH, Chen YC, et al. Spectral analysis of cooling induced hemodynamic perturbations indicates involvement of sympathetic activation and nitric oxide production in rats. *Life Sci.* 2015; 136:19–27. DOI: 10.1016/j.lfs.2015.06.011.
145. Kuzmenko NV, Rubanova NS, Pliss MG, et al. Adaptability of the cardiovascular system in normotensive rats of various ages at fluctuations of air temperature and atmospheric pressure. *Aviakosmicheskaya i Ekologicheskaya Meditsina.* 2022; 56 (3): 25–32. In Russian [Кузьменко Н.В., Рубанова Н.С., Плисс М.Г. и др. Адаптивные способности сердечно-сосудистой системы нормотензивных крыс разного возраста при колебаниях температуры воздуха и атмосферного давления. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2022; 56 (3): 25–32.] DOI: 10.21687/0233-528X-2022-56-3-25-32.
146. Palmer SJ, Rycroft MJ, Cermack M. Solar and geomagnetic activity, extremely low frequency magnetic and electric fields and human health at the Earth's surface. *Surv Geophys.* 2006; 27(5): 557–595. DOI:10.1007/S10712-006-9010-7.
147. Bilan A, Witczak A, Palusiński R, et al. Circadian rhythm of spectral indices of heart rate variability in healthy subjects. *J Electrocardiol.* 2005; 38(3):239–243. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2005.01.012.
148. Markov A, Solonin I, Bojko E. Heart rate variability in workers of various professions in contrasting seasons of the year. *Int J Occup Med Environ Health.* 2016; 29(5):793–800. DOI: 10.13075/ijom.1896.00276.
149. Kuzmenko NV, Rubanova NS, Pliss MG, et al. Functioning of cardiovascular system of laboratory rats under conditions of seasonal fluctuations in atmospheric pressure and geomagnetic activity. *Russian journal of physiology.* 2018; 104 (4): 477–492. In Russian [Кузьменко Н.В., Рубанова Н.С., Плисс М.Г. и др. Функционирование сердечно-сосудистой системы лабораторных крыс в условиях сезонных колебаний атмосферного давления и геомагнитной активности. *Российский физиологический журнал.* 2018; 104 (4): 477–492.]
150. Koenig J, Thayer JF. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016; 64:288–310. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.007.
151. Drenjancevic I, Grizelj I, Harsanji-Drenjancevic I, et al. The interplay between sympathetic overactivity, hypertension and heart rate variability (review, invited). *Acta Physiol Hung.* 2014; 101(2):129–142. DOI: 10.1556/APhysiol.101.2014.2.1.
152. Spallone V. Update on the Impact, Diagnosis and Management of Cardiovascular Autonomic Neuropathy in Diabetes: What Is Defined, What Is New, and What Is Unmet. *Diabetes Metab J.* 2019; 43(1):3–30. DOI: 10.4093/dmj.2018.0259.
153. Kohara K, Hara-Nakamura N, Hiwada K. Left ventricular mass index negatively correlates with heart rate variability in essential hypertension. *Am J Hypertens.* 1995; 8(2):183–188. DOI: 10.1016/0895-7061(94)00190-M.
154. Kushkova NE, Spitsin AP, Negodyaeva NL. Effect of intended frequency respiration on heart rate variability in subjects with different initial vegetative status. *Perm Medical Journal.* 2007; 4: 80–85. In Russian [Кушкова Н.Е., Спицин А.П., Негодяева И.Л. Влияние дыхания с заданной частотой на вариабельность сердечного ритма у лиц с различным исходным вегетативным статусом. *Пермский медицинский журнал.* 2007; 4: 80–85.]
155. Devaev NP, Suvorov VV. Influence of the psychoemotional stress on the heart rhythm regulation of the female students. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2010; 1: 131–135. In Russian [Деваев Н.П., Суворов В.В. Влияние психоэмоционального стресса на регуляцию сердечного ритма у студенток. *Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова.* 2010; 1: 131–135.]
156. Krasnikova IV, Krasnikov GV, Piskunova GM. Influence of mental stress on the heart rhythm of students with different type of vegetative balance. *Izvestiya TulGU.* 2017; 4: 73–81. In Russian [Красникова И.В., Красников Г.В., Пискунова Г.М. Влияние ментального стресса на сердечный ритм студентов с различными вегетотипами. *Известия ТулГУ. Естественные науки.* 2017; 4: 73–81.]
157. Porges SW. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. *A Polyvagal Theory. Psychophysiology.* 1995; 32(4):301–318. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1995.tb01213.x.
158. Porges SW. Cardiac vagal tone: a physiological index of stress. *Neurosci Biobehav Rev.* 1995; 19(2):225–233. DOI: 10.1016/0149-7634(94)00066-a.

Информация об авторах:

Кузьменко Наталья Владимировна, к.б.н., старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Цырлин Виталий Александрович, д.м.н., главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Плисс Михаил Гениевич, к.м.н., заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Natalia V. Kuzmenko, Ph.D., Senior Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research, Almazov National Medical Research Centre;

Vitaliy A. Tsyrlin, D.M.Sc., Chief Researcher, Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research, Almazov National Medical Research Centre;

Mikhail G. Pliss, MD, Head of the Department of Experimental Physiology and Pharmacology of Preclinical and Translational Research, Almazov National Medical Research Centre.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ВНЕКЛЕТОЧНЫХ ВЕЗИКУЛ РАЗЛИЧНОГО КЛЕТОЧНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ АКТИВНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Золотова Е. А.¹, Симакова М. А.¹, Мельничникова О. С.¹,
Сироткина О. В.^{1,2,3}, Жиленкова Ю. И.¹, Моисеева О. М.¹,
Вавилова Т. В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Петербургский институт ядерной физики имени
Б. П. Константинова Национального исследовательского центра
«Курчатовский институт», Санкт-Петербург, Россия

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени академика
И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Золотова Екатерина Алексеевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: katerinazolotova1@gmail.com

Статья поступила в редакцию 22.08.2022
и принята к печати 16.09.2022

Резюме

Актуальность. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и хроническая тромбоэмболическая болезнь (ХТЭБ) — проявления посттромбоэмболического синдрома у пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Было показано, что внеклеточные везикулы (ВВ) различного клеточного происхождения участвуют в патогенезе данных заболеваний благодаря активации системы гемостаза. **Цель.** Оценка относительного количества ВВ и их коагуляционной активности с помощью теста генерации тромбина у пациентов с посттромбоэмболическим синдромом. **Материалы и методы.** В исследование включен 21 пациент: группа ХТЭБ (n = 7) (ДЛА < 25 мм рт. ст.) и группа ХТЭЛГ (n = 14) с прекапиллярной ЛГ. Группа сравнения — доноры (n = 11) без сердечно-сосудистых и тромбоэмболических заболеваний в анамнезе. ВВ выделяли набором Echo-FACS и анализировали методом проточной цитометрии с использованием флуоресцентно меченных антител к клеточным маркерам. Оценка активности микрочастиц проводилась в тесте генерации тромбина с использованием триггерного реактива без добавления ТФ с помощью планшетного флюориметра. **Результаты.** У пациентов с ХТЭЛГ и ХТЭБ относительное содержание внеклеточных везикул тромбоцитарного и эндотелиального происхождения выше по сравнению с группой контроля. Уровень тромбоцитарных внеклеточных везикул коррелирует с уровнями СРБ и D-димера. В тесте генерации тромбина у пациентов с ХТЭЛГ значительно увеличено LT и ttPeak относительно контроля. **Выводы.** Повышение уровня ВВ тромбоцитарного и эндотелиального происхождения у пациентов с ХТЭЛГ и ХТЭБ свидетельствует о вкладе микровезикуля-

ции в формирование посттромбоэмболического синдрома. Понижение активности генерации тромбина под действием ТФ-ВВ возможна в результате эффекта потребления ТФ при эндотелиальной дисфункции либо при длительной активации прокоагулянтных путей.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, проточная цитометрия, тест генерации тромбина, тромбоэмболия легочной артерии, хроническая тромбоэмболическая болезнь, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Для цитирования: Золотова Е.А., Симакова М.А., Мельничникова О.С., Сироткина О.В., Жиленкова Ю.И., Моисеева О.М., Вавилова Т.В. Исследование циркулирующих внеклеточных везикул различного клеточного происхождения и их активности у пациентов с посттромбоэмболическим синдромом. *Трансляционная медицина*. 2022;9(3):59-69. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-59-69

EVALUATION OF THE PROFILE OF CIRCULATING EXTRACELLULAR VESICLES OF DIFFERENT CELL ORIGIN AND THEIR ACTIVITY IN PATIENTS WITH POSTTHROMBOEMBOLIC SYNDROME

Ekaterina A. Zolotova¹, Maria A. Simakova¹,
Olga S. Melnichnikova¹, Olga V. Sirotkina^{1,2,3}, Yulia I. Zhilenkova¹,
Olga M. Moiseeva¹, Tatiana V. Vavilova¹

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Petersburg Nuclear Physics Institute named by B. P. Konstantinov of National Research Centre "Kurchatov Institute", Saint Petersburg, Russia

³ Academician I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ekaterina A. Zolotova,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str., 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: katerinazolotova1@gmail.com

Received 22 August 2022; accepted
16 September 2022.

Abstract

Background. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and chronic thromboembolic disease (CTEP) are manifestations of post-thromboembolic syndrome in patients with pulmonary embolism. Extracellular vesicles (EVs) are involved in the pathogenesis of these diseases due to the activation of the hemostasis system. **Objective.** Evaluation of the relative amount of EVs and their coagulation activity using the thrombin generation test in CTEP and CTEPH patients. **Design and methods.** The study included 21 patients: the CTEP group (n = 7) and the CTEPH group (n = 14); and 11 healthy donors. EVs were isolated with the Exo-FACS kit and analyzed by flow cytometry using fluorescently labeled antibodies. The activity of the microparticles was assessed in a thrombin generation test using a trigger reagent without the addition of TF using a plate fluorimeter. **Results.** The relative content of EVs of platelet and endothelial origin was increased in CTEPH and CTEP groups. The level of platelet EVs correlates with the levels of CRP and D-dimer. LT and ttPeak were significantly increased in patients with CTEPH. **Conclusion.** An increase in the level of platelet and endothelial EVs in patients with CTEPH and CTEP indicates the contribution of microvesiculation to the formation of post-thromboembolic syndrome. The activity of thrombin generation decrease under the action of TF-EVs could be a result of TF consumption in endothelial dysfunction, or prolonged activation of procoagulant pathways.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, extracellular vesicles, flow cytometry, pulmonary embolism, thrombin generation test.

For citation: Zolotova EA, Simakova MA, Melnichnikova OS, Sirotkina OV, Zhilenkova YuI, Moiseeva OM, Vavilova TV. Evaluation of the profile of circulating extracellular vesicles of different cell origin and their activity in patients with postthromboembolic syndrome. *Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine*. 2022;9(3):59-68. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-59-68

Список сокращений: АФС — антифосфолипидный синдром, ВВ — внеклеточные везикулы, ДЛА — давление в легочной артерии, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, СРБ — С-реактивный белок, ТГТ — тест генерации тромбина, ТФ — тканевой фактор, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФВ — фактор Виллебранда, ХТЭБ — хроническая тромбоэмболическая болезнь, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

Введение

Термин «посттромбоэмболический синдром» на сегодняшний день объединяет различные патологические состояния, ассоциированные с эпизодом острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). Было показано, что после ТЭЛА на фоне 3–6 месяцев антикоагулянтной терапии у 55 % пациентов сохраняется снижение толерантности к физическим нагрузкам, в 40–48 % случаев констатируется резидуальный тромбоз в легочной артерии (ЛА), а дилатация и/или дисфункция правого желудочка наблюдается у 20–25 % пациентов [1]. У больных с посттромбоэмболическим синдромом причиной нарушения трудоспособности и одышки является резидуальный тромбоз ЛА, вероятно, за счет появления вентиляционно-перфузионного несоответствия, клинически значимого для каждого больного исходя из его исходного функционального статуса. Крайним проявлением посттромбоэмболического синдрома является хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — орфанное заболевание, характеризующееся повышением давления в ЛА и клиникой правожелудочковой сердечной недостаточности. По данным различных регистров, частота формирования ХТЭЛГ после ТЭЛА колеблется от 0,4 % до 9,1 %, что в среднем составляет 3,4 % [2, 3]. В течение последних пяти лет в литературе появилось также понятие хронической тромбоэмболической болезни (ХТЭБ) для описания пациентов с персистирующим тромботическим поражением ЛА и симптомами, характерными для ХТЭЛГ, при отсутствии критериев легочной гипертензии

в покое [4]. Распространенность данного заболевания неизвестна, а критерии его диагностики пока точно не определены [5, 6]. Кроме того, остается неясным, является ли ХТЭБ этапом трансформации в ХТЭЛГ или самостоятельным состоянием с более благоприятным прогнозом [7]. Следует подчеркнуть, что этот вопрос принципиален для выбора лечебной стратегии.

Не менее важно и знание патогенеза для разработки новых лекарственных препаратов, воздействующих на начальные, клинически незначимые стадии заболевания или предотвращающих его развитие в группе риска. В современной концепции развития ХТЭЛГ можно выделить два патогенетических аспекта: обструктивное поражение ветвей ЛА за счет неполного разрешения тромботических масс или нарушения в фибринолитической системе. Повышение коагуляционного потенциала и нарушение фибринолиза у пациентов с ХТЭЛГ проявляются в виде увеличения уровня t-PA, PAI-1, повышения активности фактора VIII, а также снижения уровня тромбомодулина [8]. Кроме того, у пациентов с ХТЭЛГ показана роль активации тромбоцитов в механизме формирования обструктивной васкулопатии. Так, в исследовании на мышинной модели авторами продемонстрировано, с одной стороны, повышенное тромбообразование после выполнения спленэктомии, а с другой — отсроченное его рассасывание за счет нарушения ангиогенеза. В том же исследовании сообщалось об увеличении количества внеклеточных везикул (ВВ) тромбоцитарного происхождения у больных ХТЭЛГ со спленэктомией по сравнению с пациентами без этого фактора риска [9]. В работе А. Khandagale и соавторов (2020 г.) было отмечено, что популяции ВВ доноров и пациентов с ХТЭЛГ отличаются клеточным происхождением, экспрессией Р-селектина и белковым составом [10]. У пациентов с ХТЭЛГ наблюдалось повышение уровня циркулирующих ВВ эндотелиального происхождения из-за усиленного апоптоза эндотелия вследствие прогрессирования заболевания [11]. Также Р. Diehl и коллеги (2011 г.) продемонстрировали активацию тром-

боцитов и увеличение маркеров воспаления при ХТЭЛГ, ассоциированные с повышением уровня ВВ тромбоцитарного и лейкоцитарного происхождения [12]. Часто ВВ характеризуются асимметрией фосфолипидов, что приводит к появлению большого количества фосфатидилсерина на их поверхности, который может связывать факторы свертывания и запускать коагуляционный каскад [13]. Одним из перспективных методов оценки прокоагулянтной активности циркулирующих микрочастиц является тест генерации тромбина (ТГТ). Для исследования активности ВВ используется модификация теста, в которой в качестве триггерного реагента используются низкие количества фосфолипидов без добавления тканевого фактора (ТФ), что позволяет запустить реакцию генерации тромбина ТФ, который несут на своей поверхности ВВ (ТФ-ВВ). При обследовании пациентов с тромботическими событиями ($n = 66$) ТГТ, опосредованный ТФ-ВВ, продемонстрировал более высокую активность тромбообразования. Более того, у пациентов с повторными тромбозами параметры ТГТ были значимо выше по сравнению с лицами, у которых зарегистрированы единичные случаи тромбоза, и группой контроля [14]. Таким образом, целью настоящего исследования является оценка относительного количества ВВ, их клеточной принадлежности и коагуляционной активности у пациентов с посттромбоэмболическим синдромом.

Материалы и методы

В исследование включен 21 пациент в возрасте 18–75 лет, перенесший ТЭЛА, подтвержденную мультисрезовой компьютерной томографией, с клиникой посттромбоэмболического синдрома. Все включенные в исследование подписали добровольное информированное согласие. Пациенты были разделены на 2 группы: группа ХТЭБ ($n = 7$) с уровнем среднего давления в легочной артерии (срДЛА) < 25 мм рт. ст. (средний возраст 39,0 [32,0–48,0], 1 мужчина, 6 женщин) и группа ХТЭЛГ ($n = 14$) (средний возраст 58,0 [50,0–67,0] лет, 8 мужчин, 6 женщин) с верифицированным диагнозом в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов от 2015 года [15]. Все пациенты на момент проведения исследования находились на антикоагулянтной терапии варфарином (целевое МНО 2,5–3,5) или ривароксабаном (20 мг). Группу сравнения составили доноры ($n = 11$) без сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических эпизодов в анамнезе, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами (средний возраст 48,5 [44,0–53,0], 6 мужчин, 5 женщин).

Эксперименты были одобрены локальным Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» (протокол № 0603-21 от 15.03.2021 г.).

Всем включенным в исследование выполнялся клинический анализ крови (Cell-Dyn Ruby Abbott, США), измерялся уровень мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP, С-реактивного белка (СРБ) (Architect, Abbott, США), D-димера, фактора Виллебранда и активности фактора VIII (STA-compact, Diagnostica Stago SAS, Франция), проводилось тестирование на тромбофилию (FV Leiden, G20210A F2). Для исключения антифосфолипидного синдрома измеряли уровень критериальных антител к кардиолипину (IgM, IgG, антитела к b2-гликопротеину-I-типа) с интервалом 12 недель.

Образцы крови получали путем пункции кубитальной вены в вакуумные пробирки с К2ЭДТА (для изучения уровня ВВ) и 3,2 % цитрата натрия (для проведения ТГТ) в качестве антикоагулянта. Для изучения ВВ производилось двойное центрифугирование плазмы в течение 15 мин при $2200 \times g$ в соответствии с рекомендациями ISTH [16]. Плазма дополнительно центрифугировалась при $10000 \times g$ в течение 30 мин для осаждения дебриса. Для получения ВВ из плазмы крови использовался набор Eхо-FACS (HansaBioMed Life sciences Ltd, Эстония) согласно рекомендациям производителя. Набор состоит из реагента EхоPrep для химической преципитации ВВ, латексных частиц (Beads) для адсорбции изолированных ВВ и антител к тетраспанину (CD9 AF488) — маркеру внеклеточной мембраны для детекции ВВ. Полученная плазма инкубировалась с реагентом EхоPrep с последующим центрифугированием при $10000 \times g$. Изолированные ВВ инкубировались с латексными частицами, затем комплекс ВВ-Beads дважды отмывали в буфере. Фенотип ВВ оценивали с помощью высокочувствительной проточной цитометрии (CytoFlex B4-R2-V2, Beckman Coulter, США) с использованием флуоресцентно меченных антител к поверхностным маркерам клеток: CD41-PE/Cy7 (тромбоциты), CD45-PC7 (лейкоциты), CD235a-PE (эритроциты) и CD105-PE (эндотелиоциты). Экспрессия клеточных маркеров оценивалась как процент положительных (CD41+, CD235a+, CD45+ и CD105+) ВВ среди CD9-положительных событий [17].

Для ТГТ кровь пациентов и доноров центрифугировалась при $2000 \times g$ в течение 10 минут. Аликвоты хранили при температуре -80°C . После размораживания при 37°C образцы центрифугировали при $20\,000 \times g$ в течение 20 минут. Для исключения эффектов антикоагулянтной терапии осадок ресуспендировали в пулированной донорской плазме (PNP) ($n = 20$) [14]. PNP была получена от 20 здоровых добровольцев с помощью двойного

центрифугирования (2000×g в течение 10 минут, затем 20000×g в течение 20 минут), надосадок смешивали и аликвотировали для дальнейшего хранения при -80° С. ТГТ проводился по методу калибровочной автоматизированной тромбограммы, предложенному Hemker и соавторами (2003 г.) [18]. Для запуска реакции использовался коммерческий реактив, содержащий только прокоагулянтные фосфолипиды (REF 86222, Stago). Таким образом, в качестве активатора реакции коагуляции выступают микрочастицы, несущие ТФ на своей поверхности (ТФ-ВВ). Смесь специфичного субстрата и буфера (REF 86197, Stago, Франция) автоматически добавлялась в исследуемую плазму. Калибровка проводилась в каждой пробе с помощью калибратора с заведомо известной концентрацией тромбина (REF 86192, Stago, Франция). Сигнал регистрировался с помощью флуориметра Fluoroskan Ascent (ThermoFisher Scientific, США). Рассчитывались следующие показатели ТГТ: максимальная концентрация тромбина в образце (Peak), нмоль/л; площадь под кривой — эндогенный тромбиновый потенциал (ETP), нмоль/л×мин; время инициации коагуляции (LagTime), мин; время достижения пика (ttPeak), мин. Скорость образования тромбина считалась по формуле: $VI = \text{Peak}/(\text{ttPeak}-\text{LagTime})$ нмоль/мин. Для устранения аналитической ошибки и стандартизации данных полученные результаты нормировались относительно PNP и представлены в процентах.

Статистическая обработка результатов проводилась в программе Statistica 12.0. Для проверки нормальности распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [Q1-Q3]). Для сравнения двух независимых групп применялся тест Манна-Уитни, при количестве групп более двух использовался критерий Краскела-Уоллиса. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена использовался для оценки взаимосвязи между количественными переменными. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В основе деления пациентов с посттромбоэмболическим синдромом на две группы лежит факт наличия легочной гипертензии, степень которой определяет преднагрузку на правый желудочек и выраженность правожелудочковой сердечной недостаточности. В исследование включались пациенты с впервые верифицированным диагнозом ХТЭЛГ, при этом большинство из них находились в 3 ФК (ВОЗ), что согласуется с данными международного регистра пациентов с ХТЭЛГ и свиде-

тельствует о поздней диагностике заболевания [19]. Признаками дисфункции правого желудочка являлся высокий уровень NT-proBNP (1816 [493–2066] пг/мл) и низкий сердечный индекс.

В группе ХТЭЛГ у двух пациентов (14,3 %), а в группе ХТЭБ — у одного пациента (7 %) был выявлен АФС. Гетерозиготное носительство мутации FV Leiden встречалось только у пациентов с ХТЭЛГ ($n = 2$; 14,3 %), при этом гетерозиготное носительство G202010A F2 встречалось в обеих группах: 7 % ($n = 1$) в группе ХТЭЛГ и 14 % ($n = 1$) в группе ХТЭБ. В то время как АФС относится к факторам риска формирования ХТЭЛГ, согласно данным наблюдательных регистров, ассоциация наследственных тромбофилий с формированием ХТЭЛГ до настоящего времени обсуждается. Так, в исследовании M. W. Dodson и соавторов (2020 г.) частота наследственных тромбофилий у пациентов с эпизодом венозных тромбоэмболических осложнений в анамнезе и у пациентов с ХТЭЛГ значительно не отличалась, что согласуется с результатами, полученными в настоящей работе [20].

Среди лабораторных показателей отмечено повышение уровня СРБ у пациентов с ХТЭЛГ в сравнении с группой ХТЭБ и донорами (табл. 1), что может быть связано с воспалительным компонентом, являющимся одним из звеньев патогенеза ХТЭЛГ. СРБ может индуцировать экспрессию ТФ на моноцитах и способствовать формированию тромбов. Увеличение экспрессии ТФ моноцитов может также привести к повреждению эндотелиальных клеток [21]. В исследовании N. Skoro-Sajer и коллег (2018 г.) показано, что пациенты с более высоким уровнем СРБ на момент постановки диагноза имели тенденцию к более тяжелому течению заболевания и чаще умирали от правожелудочковой сердечной недостаточности [22].

Также в группе пациентов было показано повышение активности фактора VIII по сравнению с донорами ($p < 0,05$) [23]. Уровень антигена фактора Виллебранда (ФВ) был значительно выше как в группе ХТЭЛГ, так и в группе пациентов с ХТЭБ, что может быть связано с эндотелиальной дисфункцией, развивающейся после перенесенной ТЭЛА [24]. Схожие результаты были получены и в исследовании M. Newnham и коллег (2019 г.). Авторы показали, что уровень ФВ был значительно выше у больных с ХТЭЛГ (167 %) и у пациентов с ХТЭБ (170 %) относительно контрольной группы [25].

В результате сравнения количеств внеклеточных везикул было выявлено значимое повышение ВВ тромбоцитарного (CD9+CD41+) происхождения у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с донорами ($p < 0,05$) (табл. 2). Также в этой группе наблюдалась

тенденция к увеличению содержания ВВ эндотелиального (CD9+CD105+) происхождения относительно группы контроля ($p = 0,06$). У пациентов с ХТЭБ наблюдалось значимое увеличение количества эндотелиальных и тромбоцитарных ВВ относительно доноров ($p < 0,05$). В то же время количество ВВ лейкоцитарного (CD9+CD45+) и эритроцитарного (CD9+CD235a+) происхождения не отличалось между собой в группах ХТЭЛГ и ХТЭБ.

Увеличение относительного количества внеклеточных везикул тромбоцитарного и эндо-

телиального происхождения может косвенно указывать на активацию тромбоцитов и повреждение эндотелия у пациентов с ХТЭЛГ и ХТЭБ, что соотносится с результатами, полученными другими авторами [26]. Некоторые исследователи показали, что уровень циркулирующих внеклеточных везикул лейкоцитарного (CD11b+), тромбоцитарного (CD31+CD61+) и эндотелиального (CD62e+) происхождения, измеренный методом проточной цитометрии, был значительно выше у пациентов с легочной

Таблица 1. Основные лабораторные показатели

Показатель	Доноры (n = 11)	ХТЭЛГ (n = 14)	ХТЭБ (n = 7)	p
СРБ, мг/л	2,57 [0,34–4,89]	5,09 [1,77–9,80]	0,37 [0,20–0,44]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,016$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} = 0,002$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} = 0,0001$
D-димер, мкг/мл FEU	0,36 [0,27–0,42]	0,33 [0,28–1,10]	0,34 [0,27–0,41]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} > 0,05$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} > 0,05$
Фибриноген, г/л	2,40 [2,18–3,05]	3,40 [2,90–3,90]	2,80 [2,70–2,90]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,0012$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} = 0,0364$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} = 0,0479$
Фактор Виллебранда, %	76,00 [75,75–83,50]	173,00 [131,50–232,00]	173,50 [94,25–216,00]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,0003$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} = 0,0087$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} > 0,05$
Фактор VIII, %	93,5 [43,00–142,80]	161,1 [104,50–211,00]	143,6 [88,00–192,00]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} > 0,039$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,047$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} > 0,05$

Table 1. Main laboratory results

Parameters	Donors (n = 11)	CTEPH (n = 14)	CTED (n = 7)	p
C-RP, mg/l	2.57 [0.34–4.89]	5.09 [1.77–9.80]	0.37 [0.20–0.44]	$P_{\text{donor-CTEPH}} = 0.016$ $P_{\text{donor-CTED}} = 0.002$ $P_{\text{CTED-CTEPH}} = 0.0001$
D-dimer, mkg/ml FEU	0.36 [0.27–0.42]	0.33 [0.28–1.10]	0.34 [0.27–0.41]	$P_{\text{donor-CTEPH}} > 0.05$ $P_{\text{donor-CTED}} > 0.05$ $P_{\text{CTED-CTEPH}} > 0.05$
Fibrinogen, g/l	2.40 [2.18–3.05]	3.40 [2.90–3.90]	2.80 [2.70–2.90]	$P_{\text{donor-CTEPH}} = 0.0012$ $P_{\text{donor-CTED}} = 0.0364$ $P_{\text{CTED-CTEPH}} = 0.0479$
Willebrand factor, %	76.00 [75.75–83.50]	173.00 [131.50–232.00]	173.50 [94.25–216.00]	$P_{\text{donor-CTEPH}} = 0.0003$ $P_{\text{donor-CTED}} = 0.0087$ $P_{\text{CTED-CTEPH}} > 0.05$
Factor VIII, %	93.5 [43.00–142.80]	161.1 [104.50–211.00]	143.6 [88.00–192.00]	$P_{\text{donor-CTEPH}} > 0.039$ $P_{\text{donor-CTED}} > 0.047$ $P_{\text{CTED-CTEPH}} > 0.05$

гипертензией (ЛГ) относительно контрольной группы [27, 28]. При этом уровень внеклеточных везикул коррелировал с тяжестью заболевания и был ассоциирован с неблагоприятными клиническими исходами [29, 30]. В настоящем исследовании также выявлены значимые положительные корреляции между количеством внеклеточных везикул тромбоцитарного происхождения (CD9+CD41+) и уровнями СРБ ($r = 0,786$, $p = 0,021$) и D-димера ($r = 0,510$, $p = 0,044$) у пациентов с ХТЭЛГ. Таким образом, увеличение относительного содержания тромбоцитарных ВВ у пациентов связано с воспалительным компонентом и может являться диагностическим маркером посттромбоэмболического синдрома.

При исследовании ТГТ с использованием ТФ-ВВ в качестве триггера были получены данные, представленные в таблице 3. В группе ХТЭЛГ значимо снижены количественные показатели и удлинены временные относительно группы контроля, что указывает о снижении активности микрочастиц в исследуемой группе ($p < 0,05$). Однако после нормализации параметров ТГТ было выявлено, что у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с донорами значимо увеличены только хронометрические показатели теста: время LagTime и ttPeak ($p < 0,05$) (табл. 3). В результате исследования ТГТ в PNP были получены следующие показатели: LagTime — 12,57 мин, ЕТР — 1032,31 нмоль/л×мин, Peak — 120,20 нмоль/л, ttPeak — 16,92 мин,

Таблица 2. Профиль циркулирующих внеклеточных везикул

Показатель	Доноры (n = 11)	ХТЭЛГ (n = 14)	ХТЭБ (n = 7)	p
CD9+CD41 ⁺ , %	15,8 [8,4–27,6]	42,2 [26,3–54,9]	40,8 [29,8–58,0]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,036$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} = 0,041$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} > 0,05$
CD9+CD105 ⁺ , %	1,9 [1,43–2,8]	4,75 [2,23–5,9]	10,3 [4,1–11,9]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,06$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} = 0,003$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} > 0,05$
CD9+CD45 ⁺ , %	6,3 [5,2–10,9]	4,8 [2,9–7,6]	8,5 [4,0–11,3]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} > 0,05$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} > 0,05$
CD9+CD235a ⁺ , %	6,2 [5,3 – 6,9]	4,7 [3,9–5,2]	6,1 [4,7–7,1]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} > 0,05$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭБ-ХТЭЛГ}} > 0,05$

Table 2. Phenotyping of circulating extracellular vesicles

Parameter	Donors n = 11)	СТЕРН (n = 14)	CTED (n = 7)	p
CD9+CD41 ⁺ , %	15.8 [8.4–27.6]	42.2 [26.3–54.9]	40.8 [29.8–58.0]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0.036$ $p_{\text{donor-CTED}} = 0.041$ $p_{\text{CTED-CTEPH}} > 0.05$
CD9+CD105 ⁺ , %	1.9 [1.43–2.8]	4.75 [2.23–5.9]	10.3 [4.1–11.9]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0.06$ $p_{\text{donor-CTED}} = 0.003$ $p_{\text{CTED-CTEPH}} > 0.05$
CD9+CD45 ⁺ , %	6.3 [5.2–10.9]	4.8 [2.9–7.6]	8.5 [4.0–11.3]	$p_{\text{donor-CTEPH}} > 0.05$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0.05$ $p_{\text{CTED-CTEPH}} > 0.05$
CD9+CD235a ⁺ , %	6.2 [5.3 – 6.9]	4.7 [3.9–5.2]	6.1 [4.7–7.1]	$p_{\text{donor-CTEPH}} > 0.05$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0.05$ $p_{\text{CTED-CTEPH}} > 0.05$

VI — 28,91 нмоль/мин, что указывает на снижение генерации тромбина в отсутствие ТФ в пробе плазмы.

Удлинение LagTime у пациентов с ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой свидетельствует либо о снижении активности микрочастиц, либо об эффекте потребления активированных ВВ в результате активации каскада коагуляции. В недавнем исследовании с использованием выделенных ВВ было определено, что в образцах с повышенным образованием тромбина микрочастицы вносят вклад в различные параметры ТГТ: 50 ± 19 % для Peak thr., 58 ± 24 % для VI и 35 ± 13 % для ЕТР. Однако в образцах плазмы с нормальными показателями ТГТ микро-

частицы не способствуют генерации тромбина [31]. Поэтому нельзя утверждать, что полученные нами результаты говорят о снижении коагуляционной активности ВВ. В ранее проведенном исследовании мы обнаружили, что у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией наблюдалось значимое снижение активности тромбинообразования [32]. В другом исследовании была зарегистрирована склонность к гипокоагуляции у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [33]. Так, анализ ЕТР выявил значительно сниженные значения ЕТР, Peak thr. и ttPeak у пациентов с ЛАГ. Длительный гемостатический стимул, вызванный,

Таблица 3. Показатели теста генерации тромбина в разных группах

Показатель	Доноры (n = 11)	ХТЭЛГ (n = 14)	ХТЭБ (n = 7)	p
LagTime, мин	10,6 [10,0–11,4]	11,6 [10,8–15,6]	11,3 [9,6–14,0]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,025$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
ЕТР, нмоль/ л×мин	1554,0 [1459,0–1666,7]	1188,2 [1063,5–1409,0]	1362,5 [1319,0–1512,0]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,01$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
Peak, нмоль/л	222,2 [169,9–246,2]	112,6 [93,73–164,9]	175,7 [135,1–193,3]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,01$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
ttPeak, мин	14,8 [14,3–16,5]	16,8 [15,1–19,3]	16,1 [13,6–18,8]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,04$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
VI, нмоль/мин	45,8 [34,9–66,9]	21,8 [17,0–38,0]	40,5 [27,9–52,7]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} > 0,05$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
LagTime, мин	10,6 [10,0–11,4]	11,6 [10,8–15,6]	11,3 [9,6–14,0]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,025$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
Данные после нормализации				
LagTime, %	83,9 [79,0–93,3]	94,1 [91,4–117,3]	97,1 [72,8–111,8]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,010$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
ЕТР, %	129,2 [113,6–195,3]	140,6 [105,1–156,1]	140,6 [109,5–175,8]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,05$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
Peak thr., %	136,3 [109,8–284,5]	112,5 [89,9–164,2]	167,8 [125,9–184,7]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} > 0,05$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
ttPeak, %	87,9 [85,7–97,6]	100,5 [90,9–114,3]	98,0 [80,8–111,4]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,045$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$
VI, %	153,6 [121,3–237,4]	93,1 [62,8–120,3]	154,7 [106,2–187,7]	$p_{\text{контр.-ХТЭЛГ}} = 0,05$ $p_{\text{контр.-ХТЭБ}} > 0,05$ $p_{\text{ХТЭЛГ-ХТЭБ}} > 0,05$

Table 3. Parameters of a thrombin generation test

Parameter	Donors (n = 11)	CTEPH (n = 14)	CTED (n = 7)	p
LagTime, min	10.6 [10.0–11.4]	11.6 [10.8–15.6]	11.3 [9.6–14.0]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0,025$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0,05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0,05$
ETP, nmol/ l×min	1554.0 [1459.0–1666.7]	1188.2 [1063.5–1409.0]	1362.5 [1319.0–1512.0]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0,01$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0,05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0,05$
Peak, nmol/l	222.2 [169.9–246.2]	112.6 [93.73–164.9]	175.7 [135.1–193.3]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0,01$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0,05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0,05$
ttPeak, min	14.8 [14.3–16.5]	16.8 [15.1–19.3]	16,1 [13.6–18.8]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0,04$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0,05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0,05$
VI, nmol/min	45.8 [34.9–66.9]	21.8 [17.0–38.0]	40.5 [27.9–52,7]	$p_{\text{donor-CTEPH}} > 0,05$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0,05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0,05$
LagTime, min	10.6 [10.0–11.4]	11,6 [10.8–15.6]	11,3 [9,6–14,0]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0,025$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0,05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0,05$
Parameters after normalization				
LagTime, %	83.9 [79.0–93.3]	94.1 [91.4–117.3]	97.1 [72.8–111.8]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0.010$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0.05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0.05$
ETP, %	129.2 [113.6–195.3]	140.6 [105.1–156.1]	140.6 [109.5–175.8]	$p_{\text{donor-CTEPH}} \Rightarrow 0.05$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0.05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0.05$
Peak thr., %	136.3 [109.8–284.5]	112.5 [89.9–164.2]	167.8 [125.9–184.7]	$p_{\text{donor-CTEPH}} > 0.05$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0.05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0.05$
ttPeak, %	87.9 [85.7–97.6]	100.5 [90.9–114.3]	98.0 [80.8–111.4]	$p_{\text{donor-CTEPH}} = 0.045$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0.05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0.05$
VI, %	153.6 [121.3–237.4]	93.1 [62.8–120.3]	154.7 [106.2–187.7]	$p_{\text{donor-CTEPH}} > 0.05$ $p_{\text{donor-CTED}} > 0.05$ $p_{\text{CTEPH-CTED}} > 0.05$

например, эндотелиальной дисфункцией и длительной активацией прокоагулянтных путей, также может приводить к постоянной и избыточной продукции тромбина и к «истощению» способности генерировать тромбин [33].

Заключение

Повышение уровня внеклеточных везикул тромбоцитарного и эндотелиального происхождения у пациентов с ХТЭЛГ и ХТЭБ подтверждает активацию тромбоцитов и повреждение эндотелия, что характерно для посттромбоэмболического синдрома. При этом ХТЭЛГ ассоции-

ровано с повышением С-реактивного белка и демонстрирует патофизиологическую взаимосвязь между повреждением эндотелия, тромбоцитарными реакциями и воспалением.

Зарегистрированная с помощью ТГТ более низкая, чем в контрольной группе, активность генерации тромбина возможна в результате эффекта потребления коагуляционно более активных ВВ при эндотелиальной дисфункции, либо при длительной активации прокоагулянтных путей, что подтверждается достоверным повышением уровня фактора VIII и антигена фактора Виллебранда у пациентов с ХТЭЛГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132/> / The research was carried out at the expense of the grant of the Russian Science Foundation No. 22-25-20132, <https://rscf.ru/project/22-25-20132/>

Список литературы / References

- Lachant D, Bach C, Wilson B, et al. Clinical and imaging outcomes after intermediate — or high-risk pulmonary embolus. *Pulm Circ.* 2020; 10(3):2045894020952019. DOI: 10.1177/2045894020952019.
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, et al. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(143):160112. DOI: 10.1183/16000617.0112-2016.
- Pang W, Zhang Z, Wang Z, et al. Higher Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension After Acute Pulmonary Embolism in Asians Than in Europeans: A Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8:721294. DOI: 10.3389/fmed.2021.721294.
- Held M, Kolb P, Grün M, et al. Functional Characterization of Patients with Chronic Thromboembolic Disease. *Respiration.* 2016; 5091(6):503–9. DOI: 10.1159/000447247.
- Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Pulmonary chronic thromboembolic disease. *Arch Bronconeumol.* 2020; 56(5):314–321. DOI: 10.1016/j.arbr.2020.03.007.
- Konstantinides SV. Chronic thromboembolic disease following pulmonary embolism: more work ahead. *Eur Respir J.* 2020; 55(4):2000229. DOI: 10.1183/13993003.00229-2020.
- Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021; 57(6):2002828. DOI: 10.1183/13993003.02828-2020.
- Kato F, Tanabe N, Ishida K, et al. Coagulation-Fibrinolysis System and Postoperative Outcomes of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circ J.* 2016; 80(4):970–979. DOI: 10.1253/circj.CJ-15-1208.
- Frey MK, Alias S, Winter MP, et al. Splenectomy is modifying the vascular remodeling of thrombosis. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(1):e000772. DOI: 10.1161/JAHA.113.000772.
- Khandagale A, Åberg M, Wikström G, et al. Role of Extracellular Vesicles in Pulmonary Arterial Hypertension: Modulation of Pulmonary Endothelial Function and Angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020; 40(9):2293–2309. DOI: 10.1161/ATVBAHA.120.314152.
- Mohan A, Agarwal S, Clauss M, et al. Extracellular vesicles: novel communicators in lung diseases. *Respir Res.* 2020; 21(1):175. DOI: 10.1186/s12931-020-01423-y.
- Diehl P, Aleker M, Helbing T, et al. Increased platelet, leukocyte and endothelial microparticles predict enhanced coagulation and vascular inflammation in pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis.* 2011; 31(2):173–179. DOI: 10.1007/s11239-010-0507-z.
- Alias S, Lang IM. Coagulation and the vessel wall in pulmonary embolism. *Pulm Circ.* 2013; 3(4):728–738. DOI: 10.1086/674768.
- Bidot L, Jy W, Bidot C Jr, et al. Microparticle-mediated thrombin generation assay: increased activity in patients with recurrent thrombosis. *J Thromb Haemost.* 2008; 6(6):913–919. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2008.02963.x.
- Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J.* 2016; 37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Lacroix R, Judicone C, Mooberry M, et al. Standardization of pre-analytical variables in plasma microparticle determination: results of the international society on thrombosis and haemostasis SSC collaborative workshop. *J Thromb Haemost.* 2013; 2:10.1111/jth.12207.
- Melnichnikova O, Zhilenkova Y, Sirotkina O et al. Circulating Small Extracellular Vesicles Profiling and Thrombin Generation as Potential Markers of Thrombotic Risk in Glioma Patients. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022; 9:789937.
- Hemker HC, Giesen P, Al Dieri R, et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2003; 33(1):4–15. DOI: 10.1159/000071636.
- Guth S, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Current strategies for managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the worldwide prospective CTEPH Registry. *ERJ Open Res.* 2021; 7(3):00850–2020. DOI: 10.1183/23120541.00850-2020.
- Dodson MW, Sumner K, Carlsen J, et al. The Factor V Leiden variant and risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2020; 56(4):2000774. DOI: 10.1183/13993003.00774-2020.
- Yang M, Deng C, Wu D, et al. The role of mononuclear cell tissue factor and inflammatory cytokines in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Thrombolysis.* 2016; 42(1):38–45. DOI: 10.1007/s11239-015-1323-2.
- Skoro-Sajer N, Gerges C, Gerges M, et al. Usefulness of thrombosis and inflammation biomarkers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension-sampling plasma and surgical specimens. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37(9):1067–1074. DOI: 10.1016/j.healun.2018.04.003.
- Sharma S, Lang IM. Current understanding of the pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Res.* 2018; 164:136–144. DOI: 10.1016/j.thromres.2017.06.011.
- Chazova IE, Karabasheva MB, Danilov NM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: modern view on the problem. *Russian Cardiology Bulletin.* 2019; 14(2):14–23. In Russian [Чазова И.Е., Карабашева М.Б., Данилов Н.М. и др. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: современный взгляд на проблему. Кардиологический вестник. 2019; 14(2):14–23.] DOI: 10.17116/Cardiobulletin20191402114.

25. Newnham M, South K, Bleda M, et al. The ADAMTS13-VWF axis is dysregulated in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2019; 53(3):1801805. DOI: 10.1183/13993003.01805-2018.

26. Banaszekiewicz M, Gasecka A, Darocha S, et al. Circulating Blood-Based Biomarkers in Pulmonary Hypertension. *J Clin Med*. 2022; 11(2):383. DOI: 10.3390/jcm11020383.

27. Amabile N, Rautou PE, Tedgui A, et al. Microparticles: key protagonists in cardiovascular disorders. *Semin Thromb Hemost*. 2010; 36(8):907–916. DOI: 10.1055/s-0030-1267044.

28. Ohayon L, Zhang X, Dutta P. The role of extracellular vesicles in regulating local and systemic inflammation in cardiovascular disease. *Pharmacol Res*. 2021; 170:105692. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105692.

29. Amabile N, Heiss C, Real WM, et al. Circulating endothelial microparticle levels predict hemodynamic severity of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177(11):1268–1275. DOI: 10.1164/rccm.200710-1458OC.

30. Amabile N, Heiss C, Chang V, et al. Increased CD62e(+) endothelial microparticle levels predict poor outcome in pulmonary hypertension patients. *J Heart Lung Transplant*. 2009; 28(10):1081–1086. DOI: 10.1016/j.healun.2009.06.005.

31. Gasa N, Meiring M. Microparticles: a link to increased thrombin generation. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2021; 32(3):204–208. DOI: 10.1097/MBC.0000000000001018.

32. Melnichnikova O, Simakova M, Moiseeva O, et al. The dynamics of thrombin formation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Thromb Res*. 2021; 208:230–232. DOI: 10.1016/j.thromres.2021.07.015.

33. Vrigkou E, Tsangaris I, Bonovas S, et al. Platelet and coagulation disorders in newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension. *Platelets*. 2019; 30(5):646–651. DOI: 10.1080/09537104.2018.1499890.

Информация об авторах:

Золотова Екатерина Алексеевна, аспирант кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Симакова Мария Александровна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории кардиомиопатий, руководитель научно-исследовательской группы по кардиоонкологии научно-исследовательского центра персонализированной медицины НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Мельничникова Ольга Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской группы по кардиоонкологии научно-исследовательского центра персонализированной медицины НЦМУ «Центр персонализированной медицины», ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Сироткина Ольга Васильевна, д.б.н., профессор кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России; ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики человека Петербургского института ядерной физики им. Б. П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт»; старший научный сотрудник отдела молекулярно-ге-

нетических и нанобиологических технологий Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова;

Жиленкова Юлия Исмаиловна, к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Моисеева Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Вавилова Татьяна Владимировна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой лабораторной медицины и генетики ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Ekaterina A. Zolotova, PhD student of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Maria A. Simakova, MD, PhD, Senior Researcher, Noncoronary Heart Disease Department, Head of Research Group of Cardio-oncology, Research Centre of Personalized Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Olga S. Melnichnikova, MD, PhD, Senior Researcher, Research Group of Cardio-Oncology, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Centre;

Olga V. Sirotkina, MD, PhD, DSc, professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre, senior researcher, Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Centre «Kurchatov Institute»; senior researcher, Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University;

Yulia I. Zhilenkova, MD, PhD, Associate Professor of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre;

Olga M. Moiseeva, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Noncoronary Heart Disease Department, Almazov National Medical Research Centre;

Tatiana V. Vavilova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Laboratory Medicine and Genetics, Almazov National Medical Research Centre.

ПРЕДОПЕРАЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ ПРИ ОСТРОМ МЕЗЕНТЕРИАЛЬНОМ ТРОМБОЗЕ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

Пономарёва А. Д.¹, Лейдерман И. Н.¹, Кашерининов И. Ю.¹,
Данилов И. Н.¹, Беликов В. Л.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Медико-
санитарная часть Министерства внутренних дел России по Санкт-
Петербургу и Ленинградской области», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Лейдерман Илья Наумович,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: inl230970@gmail.com

Статья поступила в редакцию 04.05.2022
и принята к печати 21.07.2022

Резюме

Введение. Острый мезентериальный тромбоз (ОМТ) — состояние, развивающееся при тромбозе в сосудах мезентериального бассейна, что вызывает гипоперфузию кишечной стенки и приводит к вторичным воспалительным изменениям. Смертность при ОМТ составляет 80–85 %. Ранняя диагностика ОМТ затруднена из-за отсутствия специфических клинических признаков и лабораторных маркеров. **Цель исследования:** Выявить предоперационные факторы риска развития неблагоприятных клинических исходов при ОМТ. **Материалы и методы:** В одноцентровое ретроспективное обсервационное когортное исследование было включено 47 пациентов с диагнозом ОМТ, установленным на основании КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием или при выполнении диагностической лапароскопии. Были проанализированы следующие данные пациентов: возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), оценка состояния пациентов по шкалам SOFA, APACHE II, EuroSCORE. Проанализированы лабораторные показатели: лактат смешанной венозной крови, маркеры системного воспалительного ответа, уровень D-димера в крови в предоперационном и послеоперационном периодах. **Результаты:** Частота онкологических заболеваний в группе летальных исходов ОМТ была значительно выше, чем в группе выживших пациентов. Перенесенное в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) достоверно чаще встречалось в группе умерших пациентов. Выявлена взаимосвязь более высоких сывороточных уровней лактата, D-димера, креатинина, лейкоцитоза и прокальцитонина в предоперационном периоде с развитием неблагоприятного клинического исхода при ОМТ. **Заключение.** Основными факторами риска развития неблагоприятного клинического исхода мезентериального тромбоза у пациентов являются: наличие злокачественных новообразований, ОНМК в анамнезе, высокий уровень лактата смешанной венозной крови, креатинина, D-димеров, прокальцитонина, лейкоцитоз, а также высокие дозы (более 0,5 мкг/кг/мин) норадреналина в предоперационном периоде.

Ключевые слова: клинический исход, критические состояния, острый мезентериальный тромбоз, периоперационный период, факторы риска.

Для цитирования: Пономарёва А.Д., Лейдерман И.Н., Кашерининов И.Ю., Данилов И.Н., Беликов В.Л. Предоперационные факторы риска развития неблагоприятных исходов при остром мезентериальном тромбозе в отделении реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. Трансляционная медицина. 2022;9(3):70-80. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-70-80

PREOPERATIVE RISK FACTORS FOR NEGATIVE CLINICAL OUTCOMES IN ACUTE MESENTERIC THROMBOSIS IN SURGICAL ICU

Alena D. Ponomareva¹, Ilya N. Leyderman¹, Igor Y. Kasherininov¹,
Ivan N. Danilov¹, Vladimir L. Belikov²

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

² Medical and sanitary division of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Saint Petersburg and Leningrad Region, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Ilya N. Leyderman,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: inl230970@gmail.com

Received 4 May 2022; accepted 21 July 2022

Abstract

Background. Acute mesenteric thrombosis (AMT) is a condition that develops with thrombosis in the vessels of the mesenteric pool, which causes hypoperfusion of the intestinal wall and leads to secondary inflammatory changes. Mortality in OMT is 80–85 %. Early diagnosis of OMT is difficult due to the lack of specific clinical signs and laboratory markers. **Objective.** To identify preoperative risk factors for adverse clinical outcomes in OMT. **Design and Methods.** A single-center retrospective observational cohort study included 47 patients diagnosed with OMT. The following patient data were analyzed: age, gender, body mass index (BMI), assessment of the patients' condition according to the SOFA, APACHE II, EuroSCORE scales. Various laboratory parameters in the preoperative and postoperative periods were analyzed. **Results.** The incidence of oncological diseases and history of acute cerebrovascular accident (ACV) were significantly higher in the group of lethal outcomes of OMT than in the group of surviving patients. The correlation of higher serum levels of lactate, D-dimer, creatinine, leukocytosis and procalcitonin in the preoperative period with the development of an unfavorable clinical outcome was revealed. **Conclusion.** The main risk factors for the development of an unfavorable clinical outcome of mesenteric thrombosis in patients are the presence of malignant neoplasms, a history of stroke, a high level of mixed venous blood lactate, creatinine, D-dimers, procalcitonin, leukocytosis in the preoperative period.

Key words: acute mesenteric thrombosis, clinical outcome, critical illness, perioperative period, risk factors.

For citation: Ponomareva AD, Leyderman IN, Kasherininov IU, Danilov IN, Belikov VL. Preoperative risk factors for negative clinical outcomes in acute mesenteric thrombosis in surgical ICU. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;8(5):70-80. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-70-80

Список сокращений: АКШ — аортокоронарное шунтирование, ВАП — вентилятор-ассоциированная пневмония, ЗНО — злокачественные новообразования, МРП — механическая респираторная поддержка, ОМТ — острый мезентериальный тромбоз, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОПП — острое почечное повреждение, ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии, СПОН — синдром полиорганной недостаточности, СРБ — С-реактивный белок, ФП — фибрилляция предсердий.

Введение

Острый мезентериальный тромбоз (ОМТ) — состояние, развивающееся при блоке тромбом или эмболом артериального или венозного кровотока в мезентериальных сосудах, характеризующееся нарушением перфузии различных отделов кишечника, которое приводит к клеточному повреждению, ишемии определенного сегмента и, как следствие, вторичным воспалительным изменениям. При отсутствии своевременной диагностики и лечения данный процесс может закончиться некрозом участка кишки, транслокацией кишечной флоры, перитонитом, сепсисом и синдромом полиорганной недостаточности с летальным исходом [1]. Уровень летальности при ОМТ остается достаточно высоким, несмотря на современные методы диагностики и лечения. В течение последнего десятилетия смертность составляла 80–85 % [2]. Большую роль в возникновении ОМТ у хирургических пациентов играет сопутствующая патология, которая зачастую и определяет развитие заболевания. К основным факторам риска ОМТ относят: фибрилляцию предсердий, инфаркт миокарда, митральный стеноз, аневризму левого желудочка, инфекционный эндокардит, артериальные эмболии в анамнезе, мультифокальный атеросклероз и онкологические заболевания [3]. В целом, острую мезентериальную ишемию можно разделить на четыре типа. Эмболическая и тромботическая артериальная окклюзия является причиной приблизительно в 2/3 случаев, в то время как неокклюзионная мезентериальная ишемия и мезентериальный венозный тромбоз составляют 1/6 случаев [3, 4]. В большинстве эпизодов этиология мезентериального тромбоза объясняется триадой Вирхова: снижением скорости кровотока, гиперкоагуляцией и воспалением сосудистой стенки [5]. Подавляющее число случаев ОМТ (55–60 %) обусловлено сосудистой эмболией. Чаще всего поражается верхняя брыжеечная артерия (ВБА) из-за ее анатомических и топографических особенностей. Однако в 1/5 части случаев эмболия ВБА может сопровождаться эмболией

почечной и селезеночной артерий [6]. Ранняя диагностика ОМТ нередко затруднена из-за отсутствия чувствительных и специфичных клинических признаков и лабораторных маркеров. Компьютерная томография в «ангиорежиме» в настоящее время является «золотым стандартом» диагностической процедуры при ОМТ. Специфичность данного исследования достигает 99 % [7, 8]. Однако на ранних стадиях развития заболевания при выполнении компьютерной томографии нельзя достоверно оценить уровень поражения [9].

Целью исследования является определение основных факторов риска развития неблагоприятного клинического исхода ОМТ у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) хирургического профиля.

Материалы и методы

Дизайн исследования. В одноцентровое ретроспективное, наблюдательное, когортное исследование было включено 47 пациентов хирургического ОРИТ ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России с установленным диагнозом мезентериального тромбоза. Когорта исследуемых подбиралась по архивным материалам истории болезни за период с 2016 по 2021 годы.

Критерии включения. В исследование были включены пациенты с различными вариантами коморбидности вне зависимости от пола, возраста, с установленным диагнозом мезентериального тромбоза, перенесшие оперативное вмешательство в объеме лапаротомии в экстренном порядке по поводу острой ишемии мезентериального сосудистого русла. Из 47 больных, госпитализированных в ОРИТ, у 17 пациентов в анамнезе было оперативное вмешательство на сердце давностью менее 7 суток (аортокоронарное шунтирование (АКШ), протезирование и/или пластика клапанного аппарата сердца, трансплантация сердца); 28 пациентов имели в анамнезе оперативное вмешательство на органах брюшной полости давностью менее 7 суток (лапароскопические и лапаротомические вмешательства, резекция кишечника, резекция желудка по поводу злокачественных новообразований, РХПГ); у 2 пациентов было проведено оперативное вмешательство на других органах и тканях давностью менее 7 суток. Диагноз ОМТ был установлен по результатам мультиспиральной компьютерной томографии в ангиорежиме (пневматоз, окклюзия брыжеечных артерий), а также на основании анамнеза, клинических проявлений, интраоперационной картины. На предоперационном этапе всем пациентам производилась оценка риска развития послеоперационных осложнений

и тяжести состояния с помощью шкал EuroSCORE, SOFA и APACHE II.

Всем пациентам с установленным диагнозом ОМТ была выполнена лапаротомия, резекция пораженного участка кишечника, санация и дренирование брюшной полости, выведение энтеростомы на переднюю брюшную стенку или наложение энтероанастомоза. При наличии показаний через 24 часа выполнялась релапаротомия для выполнения ревизии органов брюшной полости и повторной санации. Окончательной причиной смерти у умерших пациентов оказывался сепсис и синдром полиорганной недостаточности, который зачастую присутствовал уже на момент постановки диагноза.

Были проанализированы следующие данные:

- демографические (пол, возраст, рост, вес, ИМТ, BSA);
- при поступлении пациента в ОРИТ проводилась оценка по шкалам SOFA, APACHE II [10];
- у всех пациентов оценивался кардиологический риск по Европейской системе оценки (EuroSCORE) [11];
- проводился мониторинг лабораторных показателей: уровень лактата (ммоль/л) смешанной венозной и артериальной крови, общий анализ крови

с лейкоцитарной формулой и биохимические показатели (мочевина, креатинин, АСТ, АЛТ, билирубин и его фракции, общий белок, альбумин, С-реактивный белок (СРБ)), показатели коагуляционного звена гемостаза (МНО, фибриноген, АЧТВ), уровень D-димера крови, прокальцитонинотест.

Этика и согласие. Учитывая дизайн исследования, одобрение Комитета по этике не требовалось.

Статистический анализ

Статистический анализ массива данных проводился с помощью программ Microsoft Excel и Statistica 10.0. Количественные признаки представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q25;75)). Для качественных показателей указывали n (%), где n — абсолютное число, % — относительная величина в процентах. Для оценки различий между независимыми выборками по уровню количественных признаков был использован U-критерий Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Результаты

В ОРИТ находилось 47 пациентов с установленным диагнозом ОМТ, из них 72,3 % — мужчины.

Таблица 1. Демографические данные, оценка пациентов по шкалам EuroSCORE, SOFA и APACHE II

Параметры	Me (Q25;75)
Возраст (лет)	65,8 ± [57,7–78,7]
Вес (кг)	81,9 [58,3–98,4]
ИМТ кг/м ²	26,4 [22,7–34,1]
EuroSCORE (баллы)	14,94 [11,2–17,1]
SOFA (баллы)	17,82 [14,2–21,9]
APACHE II (баллы)	24,25 [21,4–28,7]

Table 1. Demographic data, assessment of patients according to the EuroSCORE, SOFA and APACHE II scales

Parameters	Me (Q25;75)
Age (years)	65.8 ± [57.7–78.7]
Weight (kg)	81.9 [58.3–98.4]
IMB kg/m ²	26.4 [22.7–34.1]
EuroSCORE (score)	14.94 [11.2–17.1]
SOFA (score)	17.82 [14.2–21.9]
APACHE II (score)	24.25 [21.4–28.7]

На момент постановки диагноза у значительной части пациентов уже развивались явления полиорганной недостаточности. Это было связано с высокой частотой (58 %) сепсиса или септического шока как основной причины госпитализации в ОРИТ. Все сводные демографические показатели, оценка кардиологического риска, тяжесть состояния по шкалам SOFA и APACHE II приведены в таблице 1.

Все пациенты, которым был установлен диагноз ОМТ, были прооперированы по плановым или экстренным показаниям в рамках основного заболевания. Причины госпитализации в медицинский центр указаны в таблице 2.

Пациенты, госпитализированные в отделения сердечно-сосудистой хирургии, имели длительный анамнез гипертонической болезни, легочной гипертензии и ишемической болезни сердца. Пациенты, госпитализированные в отделение абдоминальной хирургии для выполнения оперативного вмешательства на органах брюшной полости, также имели в анамнезе сердечно-сосудистую патологию, но ведущее место занимали злокачественные новообразования (ЗНО) желудка и кишечника как один из важных факторов развития синдрома гиперкоагуляции. Среди выживших пациентов

21,4 % переносили ЗНО, а в группе летальных исходов — у 78,5 % больных основными диагнозами были ЗНО органов брюшной полости ($p < 0,001$) (табл. 3).

При сравнительном анализе сопутствующей патологии выявлено, что частота онкологических заболеваний в группе летальных исходов была значительно выше (78,5 %), чем в группе выживших пациентов (21,4 %). Также перенесенное ОНМК в анамнезе достоверно чаще встречалось в группе умерших пациентов 19,7 % и 9,7 % соответственно. Остальная сопутствующая патология не была существенно связана с клиническим исходом заболевания.

Пациентам, у которых развивался сепсис или септический шок, требовалась длительная механическая респираторная поддержка (МРП) и большие дозы адреномиметиков ($p = 0,005$), постоянная седация и миорелаксация. Все это осложнялось присоединением вторичной бактериальной инфекции, развитием тяжелой внутрибольничной пневмонии с острой дыхательной недостаточностью, требующей более жестких параметров вентиляции, развивался синдром полиорганной недостаточности (СПОН) ($p = 0,001$), что подтверждалось достоверно более высокими оценками по шкалам SOFA и APACHE II.

Таблица 2. Структура оперативных вмешательств в сравниваемых группах

Показатели	Выжившие (n = 10)	Умершие (n = 37)	P
Кардиохирургия (плановые вмешательства)	7 (10)	10 (37)	< 0,001
Повторные кардиохирургические вмешательства (в данную госпитализацию)	3 (7)	1 (10)	0,02
Абдоминальная хирургия (плановая)	3 (10)	27 (37)	< 0,001
Повторные абдоминальные вмешательства (в данную госпитализацию)	1 (3)	7 (27)	< 0,001
Другая хирургическая патология	1 (10)	1 (37)	0,57

Table 2. Structure of surgical interventions in the compared groups

Parameters	Survivals (n = 10)	Deceased (n = 37)	P
Cardiac surgery (planned interventions)	7 (10)	10 (37)	< 0.001
Repeated cardiac surgery (in this hospitalization)	3 (7)	1 (10)	0.02
Abdominal surgery (elective)	3 (10)	27 (37)	< 0.001
Repeated abdominal interventions (in this hospitalization)	1 (3)	7 (27)	< 0.001
Other surgical pathology	1 (10)	1 (37)	0.57

Таблица 3. Сопутствующая патология у выживших и умерших пациентов

Заболевания (%)	Выжившие (n = 10)	Умершие (n = 37)	P
Артериальная гипертензия	83,7 [69,7–87,4]	72,2 [63,7–77,9]	0,04
Сахарный диабет	23 [18,3–34,7]	31,8 [21–42,7]	0,08
Фибрилляция предсердий	47,7 [32,9–54,2]	37,3 [24,9–47,7]	0,31
Ишемическая болезнь сердца	85,8 [81,7–92,3]	67,3 [54,2–69,7]	0,02
Постинфарктный кардиосклероз	77,84 [64,3–84,5]	50,4 [47,4–55,7]	0,027
Патология клапанного аппарата сердца	15,1 [11,3–22,1]	5,5 [2,3–7,6]	0,002
Легочная гипертензия	68,7 [54,2–74,2]	32,4 [24,9–42,9]	0,3
Тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе	39,6 [32,3–44,8]	43,4 [31,5–49,5]	0,06
Электроимпульсная терапия (во время данной госпитализации)	67,4 [63,2–72,4]	31,5 [24,1–44,2]	0,05
Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе	9,7 [7,3–14,5]	19,7 [12,5–25,8]	0,008
Онкологическое заболевание	21,4 [14,9–31,1]	78,5 [65,5–85,7]	0,0004

Table 3. Comorbidities in Survivors and Deceased Patients

Diseases (%)	Survivals (n = 10)	Deceased (n = 37)	P
Arterial hypertension	83.7 [69.7–87.4]	72.2 [63.7–77.9]	0.04
Diabetes mellitus	23 [18.3–34.7]	31.8 [21–42.7]	0.08
Atrial fibrillation	47.7 [32.9–54.2]	37.3 [24.9–47.7]	0.31
Coronary artery disease	85.8 [81.7–92.3]	67.3 [54.2–69.7]	0.02
Postinfarction cardiosclerosis	77.84 [64.3–84.5]	50.4 [47.4–55.7]	0.027
Pathology of the valvular apparatus of the heart	15.1 [11.3–22.1]	5.5 [2.3–7.6]	0.002
Pulmonary hypertension	68.7 [54.2–74.2]	32.4 [24.9–42.9]	0.3
History of pulmonary embolism	39.6 [32.3–44.8]	43.4 [31.5–49.5]	0.06
Electrical impulse therapy (during this hospitalization)	67.4 [63.2–72.4]	31.5 [24.1–44.2]	0.05
Acute cerebrovascular accident (ACV) in history	9.7 [7.3–14.5]	19.7 [12.5–25.8]	0.008
Oncological disease	21.4 [14.9–31.1]	78.5 [65.5–85.7]	0.0004

На следующем этапе исследования был проведен анализ ряда предоперационных лабораторных показателей, отражающих тяжесть системного воспаления и нарушений тканевой перфузии (табл. 5).

Была выявлена взаимосвязь более высоких сывороточных уровней лактата, D-димера, креатинина сыворотки крови, а также лейкоцитоза и высоких значений прокальцитонина крови в предоперационном периоде с развитием неблагоприятного клинического исхода при ОМТ.

В таблице 6 представлены максимальные значения аналогичных показателей в послеоперационном периоде через 4 часа после выполнения оперативного вмешательства.

В послеоперационном периоде в группе умерших наблюдался значительный рост лактата смешанной венозной крови — до 8,4 ммоль/л. Явления острого почечного повреждения (ОПП) прогрессировали, креатинин крови увеличился в среднем до 220 мкмоль/л.

Для анализа динамики сывороточных уровней D-димера и лактата в группе выживших пациентов

(«ОМТ 1 (предоперационный показатель)» и «ОМТ 2 (через 4 часа после операции)») был использован U-критерий Манна-Уитни. Результаты представлены в таблице 7 и на рисунке 1. Значение $p < 0,05$ рассматривалось как статистически значимое.

Выявлены достоверные различия уровней лактата крови между группой «ОМТ 1 (предоперационный показатель)» и группой «ОМТ 2 (через 4 часа после операции)» ($U = 5,3$, $p < 0,01$) (рис. 1). Достоверных различий в уровнях D-димера выявлено не было. Критерий расценили как статистически незначимый ($p = 0,574$). Таким образом, положительная динамика лактата крови в периоперационном периоде при ОМТ может рассматриваться как прогностически благоприятный признак.

Обсуждение

В нашем исследовании уровень смертности у 47 пациентов с установленным диагнозом ОМТ составил 78,7 %. Этот показатель согласуется с данными систематического обзора Schoots

Таблица 4. Тяжесть критического состояния, особенности интенсивной терапии и частота развития сепсиса в сравниваемых группах

Показатели	Выжившие (n = 10)	Умершие (n = 37)	P
SOFA, баллы	6 ± 5	16 ± 4,9	0,001
APACHE II, баллы	19 ± 6,7	29 ± 12,2	0,0012
Сепсис, септический шок, %	24,1 [20; 29,1]	84,3 [77; 93,6]	0,0003
Вазопрессорная поддержка за 24 часа до постановки диагноза, %	35,3 [22,9; 39,4]	79,7 [70,2; 85,4]	0,005
Максимальная доза норадреналина, мкг/кг/мин	0,4 [0,1; 0,55]	1,5 [0,75; 2,0]	0,001

*SD — стандартное отклонение.

Table 4. Severity of the critical condition, features of intensive care and the incidence of sepsis in the compared groups

Parameters	Survivals (n = 10)	Deceased (n = 37)	P
SOFA, score	6 ± 5	16 ± 4.9	0.001
APACHE II, score	19 ± 6,7	29 ± 12.2	0.0012
Sepsis, septic shock, %	24.1 [20; 29.1]	84.3 [77; 93.6]	0.0003
Vasopressor support 24 hours before diagnosis, %	35.3 [22.9; 39.4]	79.7 [70.2; 85.4]	0.005
Maximum dose of norepinephrine, mcg/kg/min	0.4 [0.1; 0.55]	1.5 [0.75; 2.0]	0.001

*SD — standard deviation

Таблица 5. Некоторые предоперационные лабораторные показатели пациентов с ОМТ

Показатели	Выжившие (n = 10)	Умершие (n = 37)	P
С-реактивный белок (СРБ), (мг/л)	185 [114; 210]	284 [210; 325]	0,02
Лактат (ммоль/л)	3,62 [2,54; 4,94]	6,3 [4,7; 8,5]	0,001
D-димер (мкг/мл FEU)	0,99 [0,5; 3,1]	4,89 [2,2; 5,9]	0,001
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	12,3 [9,3; 17,8]	21,9 [17,4; 28,3]	0,005
Креатинин (мкмоль/л)	119 [75; 142]	178 [124; 220]	0,005
Прокальцитонин (мг/мл)	1,75 [0,8; 2,9]	6,84 [3,57; 8,6]	0,012

Table 5. Some preoperative laboratory parameters of patients with OMT

Parameters	Survivals (n = 10)	Deceased (n = 37)	P
C-reactive protein (CRP), (mg/l)	185 [114; 210]	284 [210; 325]	0.02
Lactate (mmol/l)	3.62 [2.54; 4.94]	6.3 [4.7; 8.5]	0.001
D-dimer (μg/ml FEU)	0.99 [0.5; 3.1]	4.89 [2.2; 5.9]	0.001
Leukocytes (*10 ⁹ /l)	12.3 [9.3; 17.8]	21.9 [17.4; 28.3]	0.005
Creatinine (μmol/l)	119 [75; 142]	178 [124; 220]	0.005
Procalcitonin (mg/ml)	1.75 [0.8; 2.9]	6.84 [3.57; 8.6]	0.012

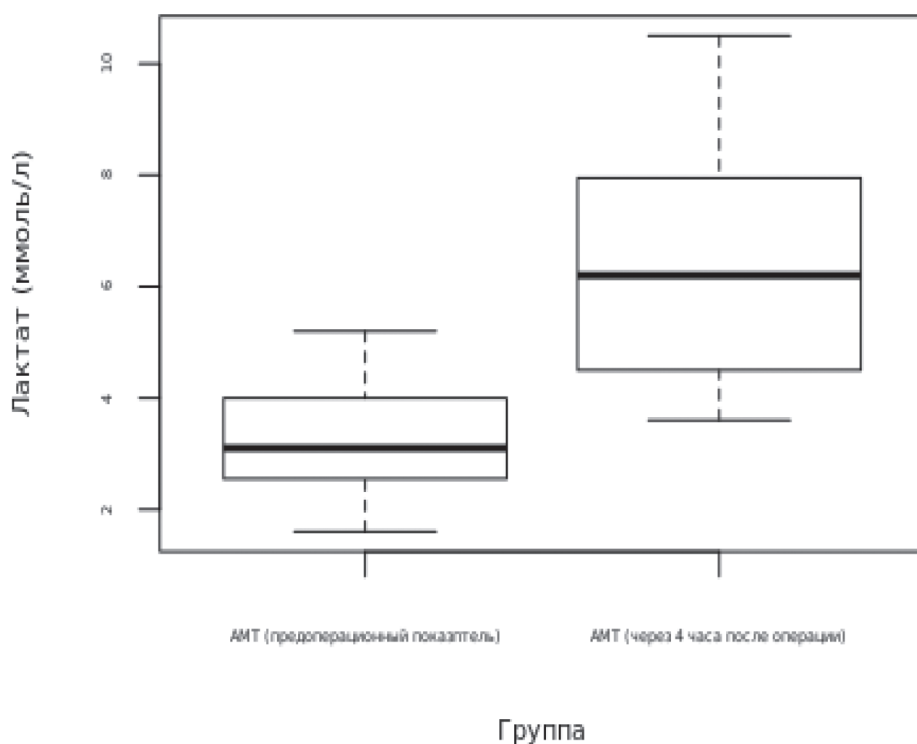


Рис. 1. Сравнительный анализ уровней лактата крови в предоперационном периоде и через 4 часа после операции при ОМТ

Figure 1. Comparative analysis of blood lactate levels in the preoperative period and 4 hours after surgery in OMT

и соавторов [12], где госпитальная летальность при ОМТ превышала 71 %. Такой высокий уровень летальных исходов связан, в первую очередь, с тяжелой сопутствующей патологией. Большая часть пациентов (90,5 %) перенесла повторные лапаротомии по поводу основного заболевания. Осложняли течение мезентериального тромбоза онкологические заболевания — 87,4 %. В раннем послеоперационном периоде после кардиохирургического вмешательства

(операции на клапанном аппарате (37,3 %)) нередко возникали множественные нарушения ритма (чаще всего — тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (ФП)). В данном исследовании была выявлена взаимосвязь между пароксизмом ФП и возникновением ОМТ. Схожие данные упомянуты в исследовании Caluwaerts с соавторами [13].

Артериальная гипертензия в анамнезе либо не влияла на тяжесть мезентериального тромбоза,

Таблица 6. Послеоперационные лабораторные показатели пациентов с ОМТ

Показатели	Выжившие (n = 10)	Умершие (n = 37)	P
С-реактивный белок (СРБ), (мг/л)	191 [138; 223]	390 [234; 345]	0,001
Лактат (ммоль/л)	6,4 [3,97; 7,2]	8,4 [5,5; 12,4]	0,0002
D-димер (мкг/мл FEU)	0,78 [0,41; 3,4]	5,61 [3,21; 6,4]	0,0003
Лейкоциты (*10 ⁹ /л)	12,1 [9,24; 16,4]	24,2 [16,9; 30,1]	0,006
Креатинин (мкмоль/л)	141 [95; 152,8]	220 [174; 284,7]	0,001

Table 6. Postoperative laboratory parameters of patients with OMT

Parameters	Survivals (n = 10)	Deceased (n = 37)	P
C-reactive protein (CRP), (mg/l)	191 [138; 223]	390 [234; 345]	0.001
Lactate (mmol/l)	6.4 [3.97; 7.2]	8.4 [5.5; 12.4]	0.0002
D-dimer (µg/ml FEU)	0.78 [0.41; 3.4]	5.61 [3.21; 6.4]	0.0003
Leukocytes (*10 ⁹ /l)	12.1 [9.24; 16.4]	24.2 [16.9; 30.1]	0.006
Creatinine (µmol/l)	141 [95; 152.8]	220 [174; 284.7]	0.001

Таблица 7. Сравнение динамики лактата и D-димера сыворотки крови у выживших пациентов в пред- и послеоперационном периодах

Показатели	Среднее значение в группе «ОМТ1»	Среднее значение в группе «ОМТ 2»	Эмпирическое значение критерия	Уровень значимости
Лактат (ммоль/л)	3,621	6,451	5,3	0,003
D-димер (мкг/мл FEU)	0,871	1,04	0,912	0,574

Table 7. Comparison of the dynamics of lactate and D-dimer in blood serum in surviving patients in the pre- and postoperative period

Parameters	Average value OMT1	Average value OMT2	Empirical value of the criterion	Significance level
Lactate (mmol/l)	3.621	6.451	5.3	0.003
D-dimer (µg/ml FEU)	0.871	1.04	0.912	0.574

либо, напротив, улучшала прогноз заболевания. Причина этого защитного механизма остается неясной, но можно предположить, что данный феномен, по-видимому, связан со сформировавшимся защитным механизмом ауторегуляции перфузионного давления в чревном стволе [14].

Также на прогноз оказывали влияние длительность МРП, вазопрессорной и инотропной поддержки (79,7 %). Длительная МРП, которая является фактором риска развития вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), присоединения вторичной бактериальной инфекции, способствовала развитию сепсиса и септического шока. Также было подтверждено прогностическое значение уровня лактата крови в течение первых 24 часов после начала ишемии кишечника, в дальнейшем он мог снижаться или оставаться в пределах референсных значений длительное время, пока не наступали необратимые изменения тканей и тотальный некроз кишечника. Повышенный уровень лактата в сыворотке крови более 2 ммоль/л был связан с необратимой ишемией кишечника при установленном диагнозе ОМТ. В большинстве исследований было подтверждено диагностическое значение лактатемии [5, 15]. В контексте ОМТ устойчиво повышенный уровень лактата в сыворотке отражает продолжающуюся гипоперфузию внутренних органов или прогрессирование полиорганной недостаточности. Диагностическая эффективность клиренса лактата при ОМТ иногда может быть выше, чем у пациентов с сепсисом. Следует иметь в виду, что нормальное значение лактата не исключает диагноза ОМТ [16]. На основе многофакторного анализа данное исследование предлагает оценивать риск неблагоприятных исходов, основываясь на высокодозной поддержке адреномиметиками и высоком уровне лактата смешанной венозной крови.

Заключение

Основными факторами риска развития неблагоприятного клинического исхода мезентериального тромбоза у пациентов хирургического ОРИТ являются: наличие злокачественных новообразований, ОНМК в анамнезе, высокий уровень лактата смешанной венозной крови, креатинина, Д-димеров, прокальцитонина, лейкоцитоз, а также высокие дозы (более 0,5 мкг/кг/мин) норадреналина в предоперационном периоде.

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Russell CE, Wadhwa RK, Piazza G. Mesenteric venous thrombosis. *Circulation*. 2015; 131(18):1599–1603. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012871.
2. Hmoud B, Singal AK, Kamath PS. Mesenteric venous thrombosis. *J Clin Exp Hepatol*. 2014; 4(3):257–263. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.03.052.
3. Acosta S. Mesenteric ischemia. *Curr Opin Crit Care*. 2015; 21(2):171–178. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000189.
4. Harnik IG, Brandt LJ. Mesenteric venous thrombosis. *Vasc Med*. 2010; 15(5):407–418. DOI: 10.1177/1358863X10379673.
5. Bala M, Kashuk J, Moore EE, et al. Acute mesenteric ischemia: guidelines of the World Society of Emergency Surgery. *World J Emerg Surg*. 2017; 12:38. DOI: 10.1186/s13017-017-0150-5.
6. Clair DG, Beach JM. Mesenteric Ischemia. *N Engl J Med*. 2016; 374(10):959–968. DOI: 10.1056/NEJMr1503884.
7. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, et al. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg*. 2008; 95(10):1245–1251. DOI: 10.1002/bjs.6319.
8. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med*. 2011; 365(2):147–156. DOI: 10.1056/NEJMr1011170.
9. Cooke M, Sande MA. Diagnosis and outcome of bowel infarction on an acute medical service. *Am J Med*. 1983; 75(6):984–992. DOI: 10.1016/0002-9343(83)90879-3.
10. Brunaud L, Antunes L, Collinet-Adler S, et al. Acute mesenteric venous thrombosis: case for nonoperative management. *J Vasc Surg*. 2001; 34(4):673–679. DOI: 10.1067/mva.2001.117331.
11. Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. Erratum to: Outcome of acute mesenteric ischemia in the intensive care unit: a retrospective, multicenter study of 780 cases. *Intensive Care Med*. 2015; 41(5):966–968. DOI: 10.1007/s00134-015-3738-9.
12. Menke J. Diagnostic accuracy of multidetector CT in acute mesenteric ischemia: systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2010; 256(1):93–101. DOI: 10.1148/radiol.10091938.
13. Caluwaerts M, Castanares-Zapatero D, Laterre PF, et al. Prognostic factors of acute mesenteric ischemia in ICU patients. *BMC Gastroenterol*. 2019; 19(1):80. DOI: 10.1186/s12876-019-0999-8.
14. Luther B, Mamopoulos A, Lehmann C, et al. The Ongoing Challenge of Acute Mesenteric Ischemia. *Visc Med*. 2018; 34(3):217–223. DOI: 10.1159/000490318.
15. Al-Diery H, Phillips A, Evennett N, et al. The Pathogenesis of Nonocclusive Mesenteric Ischemia: Implications for Research and Clinical Practice. *J Intensive Care Med*. 2019; 34(10):771–781. DOI: 10.1177/0885066618788827.
16. Kärkkäinen JM, Acosta S. Acute mesenteric ischemia (part I) — Incidence, etiologies, and how to improve early diagnosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017; 31(1):15–25. DOI: 10.1016/j.bpg.2016.10.018.

Информация об авторах:

Пономарёва Алена Дмитриевна, врач анестезиолог-реаниматолог анестезиолого-реанимационного отделения № 4 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Лейдерман Илья Наумович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кашерининов Игорь Юрьевич, к.м.н., заведующий анестезиолого-реанимационным отделением № 4 ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Данилов Иван Николаевич, к.м.н., заведующий отделением хирургических методов лечения онкологических больных ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Беликов Владимир Леонидович, к.м.н., заведующий анестезиолого-реанимационным отделением ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел России по г. Санкт-Петербургу и ЛО».

Author information:

Alena D. Ponomareva, anesthesiologist, Anesthesiology and Critical Care Department N 4, Almazov National Medical Research Centre;

Ilya N. Leyderman, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Chair of Anesthesiology and Critical Care, Almazov National Medical Research Centre;

Igor Y. Kasherininov, Candidate of Medical Sciences, Head of the Anesthesiology and Critical Care Department No. 4, Almazov National Medical Research Centre;

Ivan N. Danilov, Candidate of Medical Sciences, Head of the Department of Surgical Methods of Cancer Treatment, Almazov National Medical Research Centre;

Vladimir L. Belikov, Candidate of Medical Sciences, Head of the Anesthesiology and Critical Care Department, Medical and sanitary unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia for Saint Petersburg and Leningrad Region.

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 616.995.121:616.24-
089.87:616-053.2

ПРИЧИНЫ ПОЗДНЕЙ ДИАГНОСТИКИ ЭХИНОКОККОЗА ЛЕГКИХ В НЕЭНДЕМИЧНОМ РАЙОНЕ

Крылова И. А., Левицкий С. Н., Шабалина И. А.,
Семенова А. В., Турабов И. А.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования «Северный государственный
медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Архангельск, Россия

Контактная информация:

Крылова Ирина Анатольевна,
ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России,
пр. Троицкий, д. 51, Архангельск, Россия,
164000.
E-mail: i-prosperity@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 23.05.2022
и принята к печати 15.07.2022

Резюме

Введение. Диагностика, лечение, профилактика эхинококкозов остаются актуальными задачами для большинства регионов России. Особую сложность вызывает диагностика данного заболевания в неэндемичных регионах. **Цель.** Описать клинический случай кистозного эхинококкоза легких. **Материалы и методы.** Была проведена многосрезовая компьютерная томография грудной клетки с контрастным усилением, серологическая диагностика, гистологическое исследование и последующее оперативное лечение пациента 6 лет. **Результаты.** Представлен случай кистозного эхинококкоза легких у мальчика 6 лет, проживающего в неэндемичном по эхинококкозу регионе. Эхинококкоз диагностирован на стадии кисты большого диаметра при проведении рентгенографии органов грудной клетки с целью исключения пневмонии. Проведено оперативное лечение. Противопаразитарная химиотерапия до и после операции не проводилась. Снижение титров противопаразитарных антител в динамике после операции позволило сделать вывод о выздоровлении от эхинококкоза. Представленный клинический случай демонстрирует типичную ошибку в диагностике эхинококкоза легких и нарушения в тактике диспансерного наблюдения за ребенком. Кистозный эхинококкоз — достаточно редкая патология для Архангельской области: количество выявленных в течение последнего десятилетия случаев составляет до 4 в год, а в некоторых регионах области подобное заболевание не выявлялось. Такая ситуация приводит к отсутствию настороженности в отношении данного гельминтоза и в результате к поздней его диагностике. Основной ошибкой в диагностике данном случае являлось отсутствие настороженности в отношении эхинококкоза и, как следствие, установление неправильного диагноза — пневмонии. **Выводы.** Использование многосрезовой компьютерной томографии грудной клетки с контрастным усилением в совокупности с серологической диагностикой и гистологическим исследованием позволяет точно установить диагноз эхинококкоза легких.

Ключевые слова: детские заболевания, кистозный эхинококкоз, неэндемичный район, эхинококкоз легких, эхинококкоз.

Для цитирования: Крылова И.А., Левицкий С.Н., Шабалина И.А., Семенова А.В., Турабов И.А. Причины поздней диагностики эхинококкоза легких в неэндемичном районе. Трансляционная медицина. 2022;9(3): 81-87. DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-81-87

REASONS FOR LATE DIAGNOSIS OF PULMONARY ECHINOCOCCOSIS IN A NON-ENDEMIC AREA

Irina A. Krylova, Sergey N. Levitsky, Irina A. Shabalina,
Alexandra V. Semenova, Ivan A. Turabov

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia

Corresponding author:

Irina A. Krylova,
Northern State Medical University,
51 Troitskiy Ave., Arkhangelsk, Russia,
164000.
E-mail: i-prosperity@yandex.ru

Received 23 May 2022; accepted 15 July 2022

Abstract

Background. Diagnosis, treatment, prevention of echinococcosis remain relevant tasks for most Russian regions. One of the key problems is the diagnosis of this disease in non-endemic regions. **Objective.** To describe a clinical case of cystic echinococcosis of the lungs. **Materials and methods.** A multislice computed tomography of the chest with contrast enhancement, serological diagnosis and histological examination and subsequent surgical treatment of a 6-year-old patient were performed. **Results.** A case of cystic echinococcosis of the lungs in a 6-year-old boy is presented. Echinococcosis was diagnosed at the stage of a large diameter cyst during chest X-ray to exclude pneumonia. Surgical treatment was performed. The decrease in titers of antiparasitic antibodies in dynamics after the operation allowed to conclude that the patient had recovered. The presented clinical case demonstrates a typical error in the diagnosis of pulmonary echinococcosis. Cystic echinococcosis is a rare pathology in the Arkhangelsk region (up to 4 per year). This situation leads to late diagnosis of this helminthiasis. The main mistake in the diagnosis was the lack of alertness in relation to echinococcosis and, as a result, the establishment of an incorrect diagnosis — pneumonia. **Conclusions.** The use of multislice computed tomography of the chest with contrast enhancement, serological diagnosis and histological examination in combination allows you to accurately establish the diagnosis of echinococcosis of the lungs.

Key words: childhood diseases, cystic echinococcosis, echinococcosis, non-endemic area, pulmonary echinococcosis.

For citation: Krylova IA, Levitsky SN, Shabalina IA, Semenova AV, Turabov IA. Reasons for late diagnosis of pulmonary echinococcosis in a non-endemic area. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2021;9(3):81-87. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2022-9-3-81-87

Введение

Диагностика, лечение, профилактика эхинококков остаются актуальными задачами для большинства регионов России и всего мира [1]. Самая высокая заболеваемость регистрируется на территориях, где население занимается охотничьим промыслом, развито отгонное животноводство и сложились синантропные очаги инвазии [2, 3]. В пределах рода *Echinococcus* существует четыре вида, наиболее распространенными из которых являются *E. granulosus* и *E. multilocularis*, вызывающие кистозный и альвеолярный эхинококкоз.

При этом клиническая картина заболевания может быть неспецифичной. Обычно поражаются печень, легкие, мозг и надпочечники. У детей и молодых людей гидатидные кисты легких встречаются в два раза чаще, чем кисты печени, тогда как у взрослых все наоборот [4, 5].

Архангельская область (АО) — благополучный регион, где нет синантропных очагов эхинококков. Ареал распространения природных очагов в России — северная часть таежной зоны, тундра [6], то есть АО располагается в его пределах, а в отдельных районах области обнаружена высокая

пораженность диких копытных животных эхинококкозом [7]. Кистозный эхинококкоз — достаточно редкая патология для Архангельской области: количество выявленных в течение последнего десятилетия случаев составляет до 4 случаев в год, а в некоторых регионах области подобное заболевание не выявляется. Такая ситуация приводит к отсутствию настороженности в отношении этого гельминтоза и, как следствие, к поздней его диагностике. В совокупности со скрытым течением заболевания, проявлением незначительных симптомов при эхинококкозе в течение длительного периода ситуация зачастую может приводить к врачебным ошибкам, поэтому необходима ранняя диагностика, своевременная госпитализация и лечение до развития тяжелых осложнений, ухудшающих прогноз и результаты хирургического вмешательства [8].

Клинический случай. Мальчик 7 лет проживает в отдаленной сельской местности Архангельской области, употребляет в пищу ягоды, собранные в лесу, ежедневно контактирует с животными (собаки, кошки). В течение последнего года жалоб не предъявлял, не болел, привит по возрасту. С конца января 2019 года отмечалось повышение температуры до фебрильных цифр, сильный малопродуктивный кашель, слабость, боли в грудной

клетке во время кашля, признаки дыхательной недостаточности I степени. Справа в легких выслушивалось ослабленное дыхание, единичные мелкопузырчатые хрипы, на рентгенограмме органов грудной клетки выявлена инфильтрация в средних отделах правого легкого, установлен диагноз: внебольничная пневмония средней степени тяжести. В лечении получал амоксилав, муколитики, УВЧ. К 10 дню лечения температура нормализовалась, самочувствие улучшилось, кашель уменьшился, дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. При контрольном рентгенологическом исследовании органов грудной клетки 11.02.2019 (на 11-й день заболевания) в средних отделах правого легкого в прямой проекции было выявлено округлое образование с четкими границами размерами до 9 см в диаметре (рис. 1), ребенок госпитализирован в центральную районную больницу. При поступлении общий анализ крови был в пределах нормы. Туберкулез исключен (мокрота на туберкулез, диаскин-тест отрицательные). Ребенок был госпитализирован в хирургическое отделение Областной детской клинической больницы г. Архангельска 19.02.2019 с диагнозом: опухолевидное образование правой половины грудной клетки (бронхогенная киста? эхинококковая киста?). Общеклинические и биохимические лабораторные

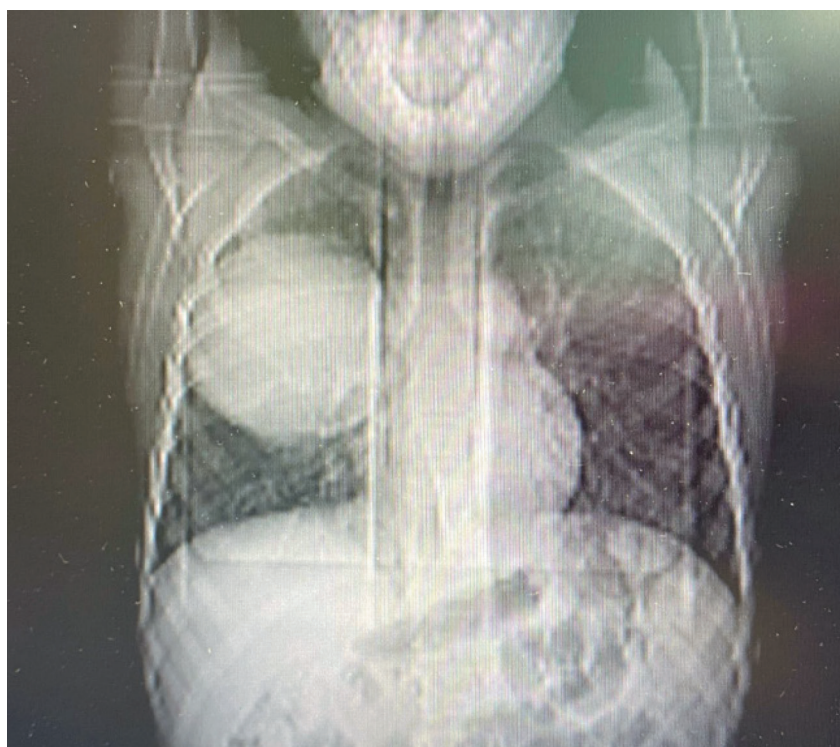


Рис. 1. Рентген органов грудной клетки на 23-й день от начала заболевания

Figure 1. Chest x-ray on day 23 from the onset of the disease

исследования, проведенные в стационаре, не выявили отклонений от возрастной нормы. Выполнена многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) грудной клетки с контрастным усилением, в результате чего выявлено объемное образование средней и, частично, верхней доли правого легкого шарообразной формы, максимальным размером 9,0×7,0×7,6 см, с плотной капсулой толщиной до 2 мм, с однородным гиподенсным содержимым плотностью 8НУ, не фиксирующим контрастное вещество (рис. 2, 3). Серологическое обследование на эхинококкоз не проводилось.

26.02.2019 проведена операция: правосторонняя боковая торакотомия в V межреберье, резекция фиброзной оболочки по границе с легочной тканью. Из полости удалена хитиновая оболочка паразита. В результате гистологического исследования выявлена паразитарная киста с наличием хитиновой оболочки, содержащей живые формы многочисленных червеобразных паразитов, что позволило установить диагноз: эхинококковая киста легкого.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Ребенок консультирован врачом-инфекционистом, рекомендовано наблюдение без химиотерапии, даны рекомендации по диспансерному наблюдению в течение 5 лет. Через 7 месяцев и через 1,5 года после операции антитела в сыворотке крови к эхинококкозу не обнаруживались, что расценивалось как выздоровление. В результате про-

веденных рентгенографии грудной клетки и УЗИ брюшной полости патологии не выявлено.

Обсуждение. Эхинококкоз — достаточно редкая патология детского возраста [7, 9]. Бессимптомный период с момента заражения эхинококкозом до постановки диагноза может продолжаться от 5 до 20 лет и более. Клиническая диагностика эхинококкоза затруднена, что особенно проявляется в неэндемичных по эхинококкозу регионах, где отсутствует настороженность в отношении этого гельминтоза. Окончательными хозяевами эхинококка являются/становятся различные плотоядные животные, наиболее распространенным из которых является собака. Травоядные млекопитающие, например, овцы и крупный рогатый скот, являются промежуточными хозяевами. Люди заражаются алиментарно (фекально-оральным путем) при употреблении пищи или молока, загрязненных собачьими экскрементами, грибов и ягод, содержащих онкосферы паразита, при непосредственном контакте с собаками. Прогноз после хирургического вмешательства хороший, особенно в детском возрасте. Следовательно, ранняя диагностика эхинококкоза имеет решающее значение [3]. Кроме того, раннее выявление эхинококкоза необходимо и для уменьшения хирургических вмешательств с резекцией паренхимы из-за высокой эластичности легочных тканей у детей [10, 11]. Обнаружение кист в различных органах и тканях

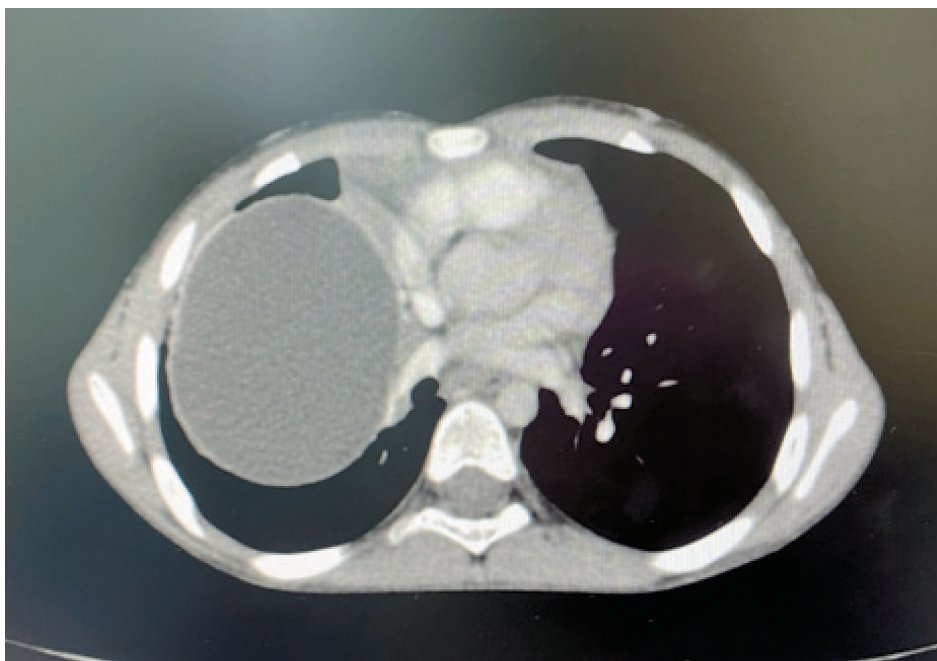


Рис. 2. МСКТ картина объемного образования правого легкого

Figure 2. MSCT picture of a mass formation in the right lung

при эхинококкозе является случайной находкой, так как нет патогномоничных симптомов ни в дебюте заболевания, ни на стадии кист. По мере роста кисты происходит сдавление окружающих тканей, формируется перифокальное воспаление, возникают боли в грудной клетке, кашель, признаки дыхательной недостаточности. Постепенно состояние больных ухудшается, появляется лихорадка, мокрота слизисто-гнойного характера [12]. Физикальные данные при периферическом расположении кисты минимальные: притупление перкуторного звука, дыхание ослабленное или жесткое, реже бронхиальное или амфорическое с наличием сухих и влажных хрипов [13, 14]. Данная симптоматика часто приводит к диагностическим ошибкам с постановкой первичного диагноза «пневмония». В клинических исследованиях, посвященных диагностике эхинококкоза [15], наряду с общепринятыми, в качестве эффективного

инструментального метода, позволяющего проводить дифференциальную диагностику различных поражений легких с эхинококкозом, рекомендуется МСКТ с контрастированием. Серологическая диагностика эхинококкоза дает положительный результат лишь в 70–80 % на стадии кист, что не позволяет использовать исключительно этот метод для скрининга или подтверждения диагноза, тем не менее, увеличивает шансы постановки правильного диагноза. В нашем клиническом примере до операции серологическое исследование не проводилось, инфекционистом ребенок не осматривался и противопаразитарную терапию не получал, МСКТ позволила предположить диагноз, а морфологическое исследование операционного материала подтвердило эхинококкоз. На сегодняшний день вопрос назначения противопаразитарного лечения при эхинококкозе легких до и после операции дискуссионен [16–18].



Рис. 3. МСКТ картина объемного образования правого легкого в боковой проекции (указано стрелкой)

Figure 3. MSCT picture of a volumetric formation of the right lung in the lateral projection (indicated by an arrow)

Таким образом, основной ошибкой диагностики в данном наблюдении являлось отсутствие настороженности в отношении эхинококкоза и, как следствие — установление ошибочного диагноза пневмонии. Отмечалось несоответствие клинических проявлений и данных рентгенологического исследования: при наличии массивного затемнения на рентгенограмме грудной клетки клинические проявления со стороны респираторного тракта были выражены умеренно. Данная ситуация требует включения эхинококкоза в перечень дифференциальной диагностики. Использование в совокупности МСКТ, серологической диагностики и гистологического исследования позволяет точно установить диагноз эхинококкоза легких. Многие клиницисты приходят к выводу о том, что нет никакого подтверждающего диагностического теста, кроме хирургического иссечения и последующего гистопатологического исследования. В связи с чем существует необходимость в более надежных современных диагностических тестах и методиках верификации эхинококкоза [19].

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Khachatryan AS. Analysis of Lethality in Echinococcal Disease. *Korean J Parasitol.* 2017; 55(5):549–553. DOI: 10.3347/kjp.2017.55.5.549.
2. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2021. P. 256. In Russian [О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. С. 256.] https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/5fa/gd-seb_02.06-_s-podpisyu.pdf (14April 2022).
3. Kamath SM, Mysorekar VV, Rao SG, et al. Intraventricular hydatid cyst in a child. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009; 52(4):571–572. DOI: 10.4103/0377-4929.56159.
4. Teoh L, Kerrigan A, May M, et al. Pseudo food allergy. *J Paediatr Child Health.* 2005; 41(1–2):63–64. DOI: 10.1111/j.1440-1754.2005.00539.x.
5. Dudha M, Shaikh Z, Bhaiyat M, et al. A Case of Echinococcal Cyst of the Lung. *Respir Med Case Rep.* 2018; 25:286–292. DOI: 10.1016/j.rmcr.2018.10.007.
6. Zaikov VA, Belyaev VV. The state of the elk population (alcesalces) in the Kargopolsky district of the Arkhangelsk region. *Arctic Environmental Research.* 2015; 1:79–84. In Russian [Зайков В.А., Беляев В.В. Состояние

популяции лося (alcesalces) в Каргопольском районе Архангельской области. *Arctic Environmental Research.* 2015; 1:79–84.]

7. Razin MP, Minaev SV, Turabov IA, et al. *Pediatric surgery: textbook.* 2nd ed., reprint. and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. P. 704. In Russian [Пазин М.П., Минаев С.В., Турабов И.А. и др. *Детская хирургия: учебник.* 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 704.] DOI: 10.33029/9704-5697-2-DHI-2020-1-704.
8. Li B, Quzhen G, Xue CZ, et al. Epidemiological survey of echinococcosis in Tibet Autonomous Region of China. *Infect Dis Poverty.* 2019; 8(1):29. DOI: 10.1186/s40249-019-0537-5.
9. Berberian G, Rosanova T, Inda L, et al. Echinococcosis in children: Experience in a tertiary care hospital outside the endemic area. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(3):282–286. DOI: 10.5546/aap.2017.eng.282.
10. Aqqad A, Hamdi B, Louhaichi S, et al. Giant pulmonary hydatid cyst in children. *Arch Pediatr.* 2021; 28(4):273–277. DOI: 10.1016/j.arcped.2021.02.017.
11. Kuzucu A, Ulutas H, Reha Celik M, et al. Hydatid cysts of the lung: lesion size in relation to clinical presentation and therapeutic approach. *Surg Today.* 2014; 44(1):131–136. DOI: 10.1007/s00595-012-0484-2.
12. Eser I, Karabag H, Gunay S, et al. Surgical approach for patients with unusually located hydatid cyst. *Ann Ital Chir.* 2014; 85(1):50–55.
13. Gorbunova ML, Volkova SN, Shestakova GV, et al. Clinical case of echinococcosis of the lungs and liver. *Kazan Medical Journal.* 2017; 98(2):261–266. In Russian [Горбунова М.Л., Волкова С.Н., Шестакова Г.В. и др. Клинический случай эхинококкоза легких и печени. *Казанский медицинский журнал.* 2017; 98(2):261–266.] DOI: 10.17750/KMJ2017-261.
14. Sanaei Dashti A, Kadivar MR, Alborzi A, et al. Analysis of hospital records of children with hydatid cyst in south of Iran. *J Parasit Dis.* 2017; 41(4):1044–1048. DOI: 10.1007/s12639-017-0932-4.
15. Munzer D. New perspectives in the diagnosis of Echinococcus disease. *J Clin Gastroenterol.* 1991; 13(4):415–423. DOI: 10.1097/00004836-199108000-00011.
16. Qu B, Guo L, Sheng G, Yu F, et al. Management of Advanced Hepatic Alveolar Echinococcosis: Report of 42 Cases. *Am J Trop Med Hyg.* 2017; 96(3):680–685. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0557.
17. Aboksari M.S, Safavi M. Concomitant Pulmonary Cystic Echinococcosis and Aspergillosis in a Male Child. *J Trop Pediatr.* 2020; 66(6):645–647. DOI:10.1093/tropej/fmaa020
18. Aydin Y, Ulas AB, Ince I, et al. Evaluation of albendazole efficiency and complications in patients with pulmonary hydatid cyst. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2022; 34(2):245–249. DOI: 10.1093/icvts/ivab259.
19. Kumar K, Mathew JL, Vaidya PC, et al. Flexible Fibreoptic Bronchoscopy and Bronchoalveolar Lavage for Confirmation of Pulmonary Hydatid Disease in Children: A Case Series. *J Trop Pediatr.* 2021; 67(4):fmaa099. DOI: 10.1093/tropej/fmaa099.

Информация об авторах:

Крылова Ирина Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ СГМУ;

Левицкий Сергей Николаевич, к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ СГМУ;

Шабалина Ирина Алексеевна, к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ СГМУ;

Семенова Александра Владимировна, клинический ординатор кафедры педиатрии ФГБОУ СГМУ;

Турабов Иван Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ СГМУ.

Author information:

Irina A. Krylova, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatrics, Northern State Medical University;

Sergey N. Levitsky, PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University;

Irina A. Shabalina, PhD, Assistant Professor, Department of Medical Biology and Genetics, Northern State Medical University;

Alexandra V. Semenova, Clinical Resident, Department of Pediatrics, Northern State Medical University;

Ivan A. Turabov, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Northern State Medical University.