

# Кардиологический Вестник

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ



Том VIII (XX)

№ 1

2013

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ КОМПЛЕКС

# Кардиологический Вестник

БЮЛЛЕТЕНЬ РОССИЙСКОГО КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО  
НАУЧНО-ПРОИЗВОДСТВЕННОГО КОМПЛЕКСА

Основан в 1987 г. как БЮЛЛЕТЕНЬ ВКНЦ АМН СССР  
• Возобновлен в 2006 г. •

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

№ 1

Том VIII (XX)  
2013

Включен в перечень ВАК и рекомендован для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.  
Представлен в Российском индексе научного цитирования

*Редакционная коллегия:*

**Главный редактор Е.И.Чазов**

Ф.Т.Агеев, Р.С.Акчурин, С.П.Голицын, О.М.Елисеев (ответственный секретарь),  
Ю.А.Карпов (заместитель главного редактора), В.И.Капелько, В.В.Кухарчук, В.З.Ланкин,  
С.Н.Наконечников (ответственный секретарь), А.Н.Рогоза, Л.В.Розенштраух, М.Я.Руда,  
В.Е.Синицын, В.Н.Смирнов, И.Е.Чазова

Зарегистрирован в Государственном комитете Российской Федерации по печати  
Рег. номер: ПИ № ФС 77-24371. Тираж 3 тыс. экз.  
© Медиа Медика, 2012

Научное производственно-практическое издание.  
Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного  
производственно-практического издания допускается без размещения знака информационной продукции.

Адрес редакции: Москва, ул. 3-я Черепковская, д.15 А, РКНПК МЗиСР РФ  
Тел.: 414-65-64, 414-65-60  
E-mail: dubrovo@list.ru  
www.cardioweb.ru

## Содержание

## Contents

### Передовая статья

**Е.И.Чазов**

История создания и формирования кардиологического общества в нашей стране

### 5 Editorial

**E.I.Chazov**

The history of the Cardiology Society in our country

### Оригинальные статьи

**А.А.Федорович, О.В.Родненков, Н.В.Агеева, М.К.Осяева, А.Н.Рогоза**

Параметры микроциркуляторного кровотока в коже человека в условиях длительного теплового стресса (модельный эксперимент)

### 7 Original articles

**A.A.Fedorovich, O.V.Rodnenkov, N.V.Ageeva, M.K.Osyayeva, A.N.Rogoza**

Parameters of microcirculatory blood flow in human skin under long-term thermal stress (model experiment)

**М.Д.Смирнова, Г.Г.Коновалова, А.К.Тихазе, М.К.Осяева, О.Н.Свирида, Л.Г.Ратова, А.Ю.Постнов, Ф.Т.Агеев, В.З.Ланкин, И.Е.Чазова**

Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

**18 M.D.Smirnova, G.G.Konvalova, A.K.Tikhaze, M.K.Osyayeva, O.N.Svirida, L.G.Ratova, A.Yu.Postnov, F.T.Ageev, V.Z.Lankin, I.E.Chazova**

The influence of summer heat on the parameters of oxidative stress in patients with cardiovascular disease

**В.З.Ланкин, А.Ю.Постнов, О.В.Родненков, Г.Г.Коновалова, Н.А.Дорошук, А.К.Тихазе, М.К.Осяева, А.Д.Дорошук, Ю.Д.Хесуани, И.Е.Чазова**

Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий

**22 V.Z.Lankin, A.Yu.Postnov, O.V.Rodnenkov, G.G.Konvalova, N.A.Doroschuk, A.K.Tikhaze, M.K.Osyayeva, A.D.Doroschuk, Yu.D.Hesuan, I.E.Chazova**

Oxidative stress as a risk-factor for complications of cardiovascular disease and premature aging under the action of adverse climatic conditions

**В.В.Ермишкин, Е.В.Лукошкова, В.Л.Лакомкин, А.А.Абрамов, В.А.Колесников, С.В.Лакомкин, В.И.Капелько**

Неинвазивная оценка сократимости миокарда крыс

**26 V.V.Ermishkin, E.V.Lukoshkova, V.L.Lakomkin, A.A.Abramov, V.A.Kolesnikov, S.V.Lakomkin, V.I.Kapelko**

Non-invasive assessment of myocardial contractility in rats

**М.А.Сазонова, С.Д.Нурбаев, А.В.Желанкин, М.М.Иванова, К.Ю.Митрофанов, И.А.Собенин, А.Ю.Постнов**

Ассоциация мутаций митохондриальных генов субъединиц 1, 2, 5 и 6 NADH-дегидрогеназы с липофиброзными бляшками аорты человека

**32 M.A.Sazonova, S.D.Nurbaev, A.V.Zhelankin, M.M.Ivanova, K.Yu.Mitrofanov, I.A.Sobenin, A.Yu.Postnov**

The association of mutations in mitochondrial genes of subunits 1, 2, 5 and 6 of NADH-dehydrogenase with atherosclerotic lipofibrous plaques in human's aortas

**М.Г.Митрошкин, Ю.Г.Матчин, М.С.Сафарова, Р.Н.Аджиев, М.В.Ежов, В.В.Кухарчук**

Морфологические особенности атеросклеротических бляшек в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

**35 M.G.Mitrosbkin, Yu.G.Matchin, M.S.Safarova, R.N.Adzbiev, M.V.Ezbov, V.V.Kukbarchuk**

Morphologic features of atherosclerotic plaques in relation to degree of coronary artery stenosis in patients with stable ischemic heart disease

**Т.А.Сахнова, Е.В.Блинова, Н.М.Чихладзе, З.С.Валиева, А.А.Ермалицкая, М.А.Саидова, С.В.Добровольская, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова**

Изменения показателей ортогональной электрокардиограммы у больных артериальной гипертензией с гиперальдостеронизмом

**41 T.A.Sakbnova, E.V.Blinova, N.M.Chikbladze, Z.S.Valieva, A.A.Ermalitskaya, M.A.Saidova, S.V.Dobrovolskaya, A.N.Rogoza, I.Ye.Chazova**

Changes of orthogonal electrocardiogram in hypertensive patients with hyperaldosteronism

**Е.А.Табакьян, А.Е.Комлев, А.А.Марголина, С.А.Партигулов, М.Г.Лепилин, Р.С.Акчурун**

Заместительная почечная терапия после эндоваскулярных и гибридных операций на сердце и сосудах

**45 E.A.Tabakyan, A.E.Komlev, A.A.Margolina, S.A.Partigulov, M.G.Lepilin, R.S.Akchurin**

Renal replacement therapy after endovascular and hybrid operations on the heart and vessels

**Е.Н.Дюжеева, Г.В.Рябыкина, А.В.Соболев, Э.Е.Власова, Р.С.Акчурун**

Показатели турбулентности сердечного ритма и их взаимосвязь с фракцией выброса левого желудочка и желудочковыми нарушениями ритма у больных, направленных на коронарное шунтирование

**50 E.N.Dyuzbeva, G.V.Ryabikina, A.V.Sobolev, A.E.Vlasova, R.S.Akchurin**

Heart rate turbulence parameters and its relationship with left ventricular ejection fraction and ventricular arrhythmias in patients, candidates for coronary artery bypass grafting

### Обзоры

**О.Ю.Миронова, Р.М.Шахнович**

Экстракция тромба из коронарных артерий при остром коронарном синдроме

### 55 Review

**O.Yu.Mironova, R.M.Shabkovich**

Thrombus extraction from the coronary arteries in acute coronary syndrome

**Ф.Т.Агеев, О.Н.Свирида, М.Д.Смирнова**

Влияние волн жары на здоровье населения. Часть 1

**61 F.T.Ageev, O.N.Svirida, M.D.Smirnova**

The power of the climate. Impact of heat waves on human health. Part 1

### Юбилей

**Карпов Юрий Александрович – 60 лет**

### 67 Anniversary

**Karpov Yuri Aleksandrovich is 60 years old**

### Календарь проведения научных мероприятий

### 68 Calendar of Scientific Events

*Е.И. Чазов*

# История создания и формирования кардиологического общества в нашей стране

**The history of the Cardiology Society in our country***E.I. Chazov*

Одна из популярных песен прошедших лет начинается вопросом: «С чего начинается Родина?» Когда меня попросили написать статью об истории отечественной кардиологии, я вспомнил этот вопрос и задал его себе, но уже в другом ракурсе жизни, в которой 60 лет было отдано формированию и развитию кардиологии в нашей стране. Так с чего же и когда начиналась отечественная кардиология?

Любая история очень сложна, и нередко в ней искажаются факты, или иногда люди вообще не углубляются в суть исторического процесса. Описание истории нашей кардиологии (как в России, так и в Советском Союзе) по всем учебникам и монографиям начиналось с двух медицинских событий. Это были работы В.П. Образцова и Н.Д. Стражеско, в которых впервые в 1910 г. была описана клиническая картина инфаркта миокарда, и Н.Н. Аничкова в 1912 г., опубликовавшего разработанную им холестериную теорию патогенеза атеросклероза. Эти работы получили международное признание как основополагающие в изучении теоретических и практических проблем этих заболеваний.

В 1920–30-е годы в Советском Союзе сформировались три научные школы, в которых среди разных терапевтических направлений активно занимались и вопросами кардиологии. В Ленинграде во главе этой школы стоял Г.Ф. Ланг – наиболее известный по разработкам проблем артериальной гипертонии. В Киеве под руководством Н.Д. Стражеско активно велось исследование по проблемам сердечной недостаточности и поражения сердечно-сосудистой системы при ревматизме. Эти проблемы были и в центре внимания М.П. Кончаловского в Москве, где работал и В.Ф. Зеленин – в те времена наиболее известный по электрокардиографическим работам и изучению «грудной жабы» (стенокардии), лечение которой каплями Зеленина широко применялось.

В 1945 г., когда В.Ф. Зеленин возглавил организованный Академией медицинских наук СССР Институт терапии, появилось первое научное учреждение, в котором кардиология стала основным направлением исследований. К сожалению, работы тех лет не достигали международного уровня, да и в здравоохранении кардиология не выделялась, оставаясь разделом «внутри» терапии.

Вот почему я считаю, что формирование отечественной кардиологии следует относить к периоду создания Академии медицинских наук, образования при ней Комитета по сердечно-сосудистой патологии, который возглавил мой учитель и научный руководитель А.Л. Мясников. И не только это, но и то, что в официальных документах появились темы научных исследова-

ний по многим направлениям решения кардиологических проблем.

Может быть, это покажется, по крайней мере, странным, но факт, что прогресс в здравоохранении и медицинской науке, в том числе и в формировании кардиологии, в значительной степени был связан с разрушением «железного занавеса». Открылись широкие возможности для контактов с иностранными учеными и врачами. Одним из первых среди советских ученых и врачей с успехом вышел на международную арену медицинской науки А.Л. Мясников. Случайно он попадает в общество ведущих в мире ученых-медиков. А затем мне повезло быть свидетелем начала его большой человеческой дружбы с выдающимся американским ученым и врачом Полем Уайтом. П. Уайт был известен как один из ведущих разработчиков электрокардиографии, и его имя осталось в названии синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта.

П. Уайт был учеником одного из создателей электрофизиологии – А.Ф. Самойлова, который эмигрировал из России в начале 1920-х годов в США и работал в Бостонском университете, и, вероятно, поэтому Уайт очень хорошо относился к нашему народу. Именно он одним из первых после падения «занавеса» решил познакомиться с нашей страной, нашей медициной. Конечно, в первую очередь он хотел познакомиться с кардиологией.

Естественно, официально ему рекомендовали посетить клинику А.Л. Мясникова. Встречи с А.Л. Мясниковым, с коллективом клиники, обсуждения проблем кардиологии с одновременным проведением консультации больных проходили в дружеской обстановке и привели к обоюдному решению о необходимости не только широких контактов, но и сотрудничества в изучении этих проблем.

Кардиология и ее оформление в нашей стране стали активно развиваться. В январе 1961 г. вышел в свет первый номер журнала «Кардиология» под редакцией А.Л. Мясникова. Создание журнала способствовало, с одной стороны, объединению кардиологов и кардиохирургов страны в решении проблем борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), с другой – информированию широкой аудитории врачей о современных методах диагностики и лечения ССЗ.

В те годы кардиология и кардиохирургия были тесно связаны. Кардиологи и кардиохирурги совместно обсуждали и решали проблемы борьбы с ССЗ. С каждым годом кардиологическое сообщество расширялось, активно внедрялись не только новые методы диагностики и лечения, но и создавались новые организационные структуры, как, например, блоки интенсивной терапии и реанимации, специализированная скорая помощь.



Все чаще и чаще на симпозиумах, конференциях, собраниях ставился вопрос о необходимости создания общества кардиологов. Однако, помимо чиновничьего принципа при появлении предложения о новшестве «как бы чего не вышло», играла отрицательную роль и позиция определенной части терапевтического и хирургического «патриархата», возражавшего против выхода из руководимых ими обществ наиболее прогрессивной их части – активно формирующейся кардиологии и кардиохирургии.

А.Л.Мясников к этому времени уже вошел в круг ведущих кардиологов мира и руководства созданного Международного общества кардиологов, организатором и президентом которого был его друг П.Уайт. Пользуясь политической обстановкой, созданной Н.С.Хрущевым, выходом страны на международную арену по разным направлениям, в том числе науки и здравоохранения, А.Л.Мясников обратился к П.Уайту с просьбой письменно рекомендовать создание в СССР общества кардиологов и пригласить его войти в состав международного общества. Я помню, как, получив письмо П.Уайта, радостный Александр Леонидович сказал: «Ну, теперь Кудряшов (в те годы министр здравоохранения, не любивший Мясникова) вынужден открыть нам дорогу». Сегодня абсурдным кажется торможение создания общества кардиологов, но я описываю всю ситуацию тех лет, чтобы новые поколения кардиологов знали, в какой тяжелой обстановке работали создатели известного сегодня Российского кардиологического общества, и чтобы память о них сохранилась в истории нашей медицины.

Но все формальности тех лет были выполнены, получен приказ министерства о проведении 1–2 февраля 1963 г. Всесоюзной учредительной кардиологической конференции в Ленинграде и утвержден организационный комитет во главе с председателем академиком АМН СССР А.Л.Мясниковым.

Александр Леонидович выбрал для проведения учредительной конференции Ленинград по двум причинам: во-первых, там прошли лучшие годы его становления известным врачом и ученым, профессором; во-вторых, его ученики во главе с руководителем клиники З.М.Вольнским, которую А.Л.Мясников когда-то возглавлял, были хорошими организаторами и могли создать прекрасные условия для проведения конференции. Мне казалось, что была еще одна причина – Александр Леонидович хотел провести конференцию подальше от министерских чиновников и недругов, которые могли осложнить проведение мероприятия.

1 февраля 1963 г. в небольшом скромном конференц-зале Военно-медицинского музея собрался цвет медицины тех лет. Сегодня, когда я перелистываю потрепанную книгу трудов первой Всесоюзной кардиологической конференции в скромном бумажном переплете, я удивляюсь не только высокому научному и организационному уровню участников конференции, среди которых было много представителей, навечно вошедших в историю медицины, таких, например, как Н.Н.Аничков, А.Л.Мясников, П.Е.Лукомский, В.Н.Виноградов, А.Н.Бакулев, Б.В.Петровский, Е.В.Шмидт, я удивляюсь и высокому уровню кардиологии в годы начала ее становления, что было отражено в докладах.

Необычным оказалось и заседание, на котором избирались президиум и президент общества. Тогда я впервые стал свидетелем борьбы с установками чиновников в решении вопросов сугубо медицинского сообщества. В кулуарах конференции обсуждалась одна фигура на место президента – А.Л.Мясникова. И не только потому, что он был самым видным кардиологом страны, известным и за рубежом, но и потому, что он был организатором учредительной конференции и руководителем общества. Но каково же было удивление делегатов, когда председатель заседания – известный ленинградский хирург П.А.Куприянов – ознакомил участников конференции с рекомендацией Министерства здравоохранения СССР, которое выдвинуло на этот пост П.Е.Лукомского. В те времена рекомендации министерства рассматривались как приказы. Чиновники четко рассчитали эффективность их рекомендации, учитывая, что П.Е.Лукомский дружит с А.Л.Мясниковым, да к тому же сын Александра Леонидовича работает ассистентом в клинике П.Лукомского. Так и получилось. Рекомендация эта вызвала возмущение у некоторых делегатов. Помню эмоциональное выступление известного профессора С.В.Шестакова из Куйбышева, который заявил, что все понимают, что А.Л.Мясников должен быть председателем, но боятся сказать открыто. «Как мы сможем смотреть в глаза Александру Леонидовичу?» – заявил он в заключение своего выступления.

А.Л.Мясников спокойно перенес эту недостойную по отношению к нему ситуацию. Я спросил его, как нам – его ученикам и сотрудникам, которые составляли значительную часть делегатов конференции, – вести себя? «Ничего не надо делать, воздержитесь от голосования», – сказал он. Я думал, что начнется острая дискуссия, но Александр Леонидович, зная рекомендацию министерства, предотвратил в кулуарах возможность скандала своим спокойствием и безразличием. Через 2 года его не стало. Я в те времена, когда мы с профессором З.З.Дорофеевой (заведующей электрокардиографической лабораторией) установили у А.Л.Мясникова наличие тяжелой формы ишемической болезни сердца, считал, что учредительная конференция кардиологов для него была одной из причин усугубления тяжести его болезни.

После избрания президента выбирали президиум кардиологического общества. Думаю, что жестом сатисфакции А.Л.Мясникову и его кардиологической школе было предложение председателюствующего П.А.Куприянова избрать меня генеральным секретарем общества. В своем выступлении он не раз повторил, что это важно для тесной связи ведущей кардиологической организации, то есть А.Л.Мясникова и кардиологического общества. Учитывая, что общество объединяет и кардиохирургов страны, был избран второй генеральный секретарь – В.И.Бураковский, который должен был представлять эту секцию в президиуме общества. Мы дружили с Владимиром Ивановичем, и поэтому для меня это был лучший вариант для сотрудничества. Пройдет энное количество лет, и Владимир Иванович обратится ко мне уже как к президенту кардиологического общества с предложением выделить секцию кардиохирургов в самостоятельное обще-

ство, учитывая значимость этой новой официальной врачебной специальности и ее важность в системе здравоохранения. Я не только поддержал это предложение, но и предоставил для первого съезда кардиохирургов зал, созданный в кардиоцентре специально для проведения съездов и конференций.

В 1963 г. прошла учредительная конференция Кардиологического общества, и начала развиваться новая жизнь в кардиологии нашей страны. В 1966 г. был проведен первый съезд общества кардиологов, который был посвящен актуальной как с научной точки зрения, так и практической медицинской проблеме – «артериальная гипер-

тония». Президент общества П.Е.Лукомский, оказавшийся прекрасным организатором, использовал свое положение главного терапевта 4-го Главного управления Минздрава и добился проведения съезда на территории Кремля, в существовавшем тогда Кремлевском театре.

Пройдет 10 лет, и в 1975 г. по нашему предложению руководитель государства Л.И.Брежнев подпишет распоряжение о создании в здравоохранении страны системы кардиологической помощи. Спустя годы советская кардиология выйдет на международный уровень, о чем свидетельствует проведение в 1982 г. в Кремле IX Всемирного конгресса кардиологов.

А.А.Федорович, О.В.Родненков, Н.В.Агеева, М.К.Осяева, А.Н.Рогоза

## Параметры микроциркуляторного кровотока в коже человека в условиях длительного теплового стресса (модельный эксперимент)

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

### Резюме

**Цель** – исследовать особенности микроциркуляторного кровотока в коже верхних конечностей по данным лазерной доплеровской флоуметрии и компьютерной капилляроскопии в условиях модельного эксперимента, воспроизводящего аномально жаркое лето 2010 г.

**Материалы и методы.** В исследование включили 6 здоровых мужчин в возрасте 24–44 лет, которые на протяжении 30 сут находились в герметичном жилом модуле, где поддерживался микроклимат с дневной температурой  $+30...+38^{\circ}\text{C}$  ( $33,9\pm 2,3$ ) при относительной влажности воздуха 30–50% ( $38,3\pm 6,9$ ) и ночной температурой  $+26...+31^{\circ}\text{C}$  ( $28,1\pm 1,5$ ) и относительной влажности 50–75% ( $68,5\pm 7,1$ %). Исследование микроциркуляции проводили 2 раза в день (утром и вечером) через день в положении сидя при температуре воздуха  $+29...+30^{\circ}\text{C}$  и влажности 30%.

**Результаты.** Увеличения кожной перфузии и амплитуд эндотелиального, нейрогенного и миогенного механизмов вазомоций микрососудов не было получено. На фоне увеличения амплитуд респираторно обусловленных осцилляций кровотока возникло снижение амплитуд пульсовых колебаний. С 6–8-х суток эксперимента отмечено стойкое и выраженное увеличение констрикторной активности микрососудов кожи при активации симпатической нервной системы и венолартериальном констрикторном ответе. Отмечено резкое увеличение скорости капиллярного кровотока ( $>3500$  мкм/с) и выраженное увеличение размера перикапиллярной зоны (ПЗ), что отражает степень гидратации интерстициального пространства. ПЗ имела отчетливые суточные колебания – утром она была выше ( $p<0,000001$ ), чем вечером, и достоверно коррелировала с уровнем систолического –  $r=-0,59$  ( $p=0,000000002$ ) и диастолического артериального давления –  $r=-0,46$  ( $p=0,000007$ ).

**Заключение.** В условиях длительного теплового стресса эффективность терморегуляторных процессов в коже обусловлена функционированием механизма артериоловеноулярного шунтирования кровотока во всех слоях кожи и эффективностью процессов фильтрации на уровне капилляров, что необходимо для образования пота. На фоне длительного теплового стресса отмечалась высокая констрикторная активность микрососудов кожи на все виды сосудосуживающих стимулов.

**Ключевые слова:** тепловой стресс, терморегуляция, микроциркуляция в коже человека, лазерная доплеровская флоуметрия, капилляроскопия, констрикция микрососудов, артериоловеноулярное шунтирование, перикапиллярная зона, артериальное давление, вязкость крови.

### Parameters of microcirculatory blood flow in human skin under long-term thermal stress (model experiment)

AA.Fedorovich, O.V.Rodnenkov, N.V.Ageeva, M.K.Osyaeva, A.N.Rogozha  
Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

### Summary

**Aim** – to study peculiarities of skin microcirculatory blood flow of the upper limbs according to laser Doppler flowmetry (LDF) and computer capillaroscopy (CCS) during the model experiment, restoring the conditions of the hot summer of 2010.

**Material and methods.** The study included 6 healthy men aged 24 to 44 years ( $34,3\pm 9,6$ ), who stayed in the airproof accommodation module for 30 days, with constant day temperature  $+30...+38^{\circ}\text{C}$  ( $33,9\pm 2,3$ ), relative humidity 30–50%

(38,3±6,9) and night temperature values +26...+31°C (28,1±1,5), relative humidity 50–75% (68,5±7,1). Investigation of microvasculature was performed twice a day (in the morning and evening) every other day in the sitting airproof accommodation module with air temperature +29...+30°C and humidity 30%.

**Results.** According to LDF data, the increase of cutaneous perfusion and amplitudes of endothelial, neurogenic and myogenic mechanisms of microvessels vasomotions was not detected. During the increase of the amplitude of respiratory blood flow oscillations there was determined the reduction of the amplitude of pulse fluctuations. After 6–8 days of the experiment was marked stable and significant elevation in the constrictor activity of skin microvessels with sympathetic nervous system activation and venoarteriolar constrictor response. According to the CCS, there were marked a dramatic increase in the capillary blood flow speed более 3500 Mm/s and significant elevation in the size of pericapillary zone (PZ), reflecting the hydration degree of the interstitial space. PZ had distinct daily fluctuations – in the morning it was higher ( $p < 0,000001$ ) than in the evening and significantly correlated with systolic blood pressure level:  $r = -0,59$  ( $p = 0,000000002$ ), and diastolic blood pressure level:  $r = -0,46$  ( $p = 0,000007$ ).

**Conclusion.** Under the conditions of long-term thermal stress the efficiency of skin thermoregulatory processes is determined by functioning of: 1) mechanism of arteriolo-venular shunt perfusion in all cutaneous layers; 2) efficiency of filtering processes at the capillary level, which is necessary for sweat production. During long-term thermal stress a high constrictor activity of skin microvessels on all constrictor stimulus types.

**Key words:** heat stress, thermoregulation, microcirculation in human skin, laser Doppler flowmetry, capillaroscopy, constriction of microvessels, arteriolo-venular shunting, pericapillary zone, blood pressure, blood viscosity.

### Сведения об авторах

Федорович Андрей Александрович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: faa-micro@yandex.ru

Родненков Олег Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. хронической ишемической болезни сердца ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Агеева Наталья Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Осяева Мария Константиновна – лаборант-исследователь отд. хронической ишемической болезни сердца ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, проф., рук. отд. новых методов диагностики ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

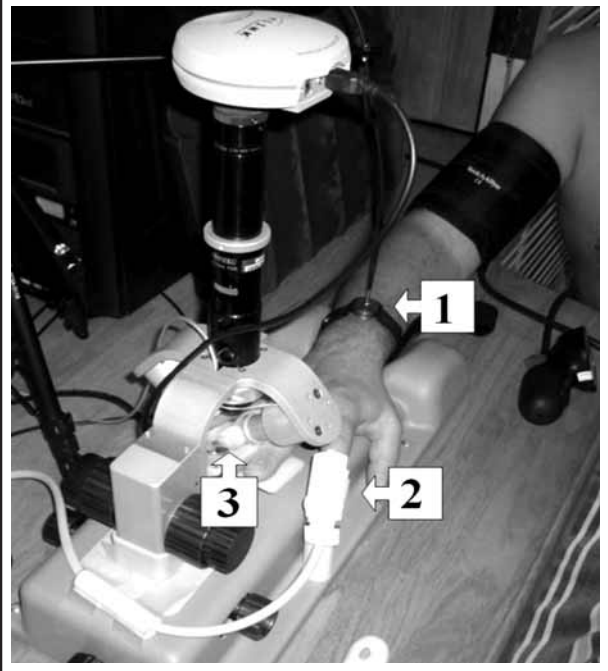
В последнее десятилетие в разных регионах земного шара все чаще стали отмечаться климатические нарушения, обусловленные аномально жаркой погодой, которая сохранялась на протяжении длительного периода времени. Данные более 50 европейских исследований о смертности населения в периоды летней жары показали, что наиболее высокой она была у пожилых людей, страдающих хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, сахарным диабетом (СД) [1].

Основными органами, отвечающими за температурный гомеостаз, являются легкие и кожа. В термонейтральных условиях через легкие выделяется 300–400 мл воды в сутки, что способствует потере 175–230 ккал, а через кожу путем потоотделения испаряется до 500 мл воды в сутки, но суммарная отдача тепла выше и составляет порядка 400–500 ккал. Более высокая эффективность кожной терморегуляции обусловлена функционированием нескольких механизмов теплоотдачи:

- 1) излучением – отдача тепла в окружающую среду поверхностью тела человека в виде электромагнитных волн инфракрасного диапазона;
- 2) теплопроводением – отдача тепла при контакте кожных покровов с другими физическими телами;
- 3) конвекцией – перенос тепла движущимися частицами воздуха (воды);
- 4) испарением – способ рассеяния тепла в окружающую среду за счет его затраты на испарение пота или влаги с поверхности кожи.

Значение потоотделения в процессах терморегуляции особенно велико при тяжелой мышечной работе и в условиях высокой температуры окружающего воздуха. При температуре воздуха выше температуры тела потоотделение стано-

Рис. 1. Комплексная оценка МЦ в коже: 1 – ЛДФ в области предплечья; 2 – ЛДФ в области подушечки II пальца; 3 – ККС в области ногтевого ложа IV пальца.



вится единственным средством, предохраняющим организм от перегревания, так как, испаряясь, пот поглощает с поверхности кожи большое количество тепла. При температуре воздуха 35°C и высокой влажности (более 70%) потоотделение может достигать 350 мл/ч [2].

Высокая эффективность механизмов кожной терморегуляции обусловлена как структурными, так и функциональными особенностями микроциркуляторного русла (МЦР) кожи. Начало артериям кожи дают подлежащие сосуды фасциаль-



ных пространств скелетных мышц и подкожной жировой клетчатки. По мере приближения к поверхности кожи диаметр сосудов уменьшается, а площадь поперечного сечения сосудистого русла увеличивается. Непосредственно в коже и подкожной клетчатке формируется два артериальных сплетения (глубокое и поверхностное) и три венозных (два поверхностных и одно глубокое). Не менее важным структурным компонентом является наличие артериоловеноулярных анастомозов (АВА), особенно в дистальных зонах конечностей, которые располагаются в несколько слоев – самые глубокие, соединяющие более крупные артерии и вены, лежат в подкожной клетчатке, затем на границе подкожной клетчатки и кожи и в сосочковом слое. Основное количество кожных АВА лежит на уровне концевых отделов потовых желез. Все АВА лежат глубже по отношению к собственно обменным микрососудам кожи – капиллярам. Функциональные особенности заключаются в богатой иннервации МЦР кожи, которая представлена симпатической адренергической и холинергической системой регуляции и системой ноцицепции. В термонеutralных условиях на кожный кровоток приходится  $\approx 5\%$  сердечного выброса или 200–500 мл/мин. При холодном воздействии кожный кровоток может снижаться практически до нуля, а при тепловом стрессе за счет выраженной вазодилатации на его долю может приходиться до 60% сердечного выброса [3].

Несмотря на большой и давний интерес к процессам тепловой вазодилатации микрососудов кожи механизм их до конца не установлен. При локальном тепловом воздействии расширение кожных микрососудов обусловлено комплексным действием дилаторных нейропептидов С-афферентных нервных окончаний, которые выделяются по аксон-рефлекторному механизму, тепловым релизингом эндотелием оксида азота (NO), простаноидов, исключением констрикторного влияния симпатической адренергической системы [4–15]. При общем тепловом воздействии дилатация кожных микрососудов обусловлена не только исключением констрикторного влияния симпатической адренергической системы и тепловым релизингом NO, но и включением симпатического холинергического механизма регуляции с выделением ацетилхолина и вазоинтестинального пептида, а в качестве возможных участников рассматриваются также простаноиды, гистамин и брадикинин [16–24].

Работ, посвященных неинвазивному исследованию микроциркуляторного кровотока (МЦК) в коже на протяжении длительного периода теплового воздействия на организм человека, в доступной литературе нами не выявлено.

### Цель исследования

Изучение характера МЦК в коже здоровых добровольцев по данным лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и компьютерной капилляроскопии (ККС) в условиях модельного эксперимента, воспроизводящего условия аномально жаркого лета 2010 г.

### Материалы и методы

В исследование включили 6 здоровых, физически активных мужчин, проинформированных о

целях и методах исследования и давших свое письменное согласие. Каждому участнику эксперимента был присвоен индивидуальный номер.

Исследование МЦК в коже проводили с использованием неинвазивных методов исследования: ККС и ЛДФ. Параметры тканевой перфузии оценивали при помощи одноканального лазерного анализатора кожного кровотока «ЛАКК-02» (ООО НПП «ЛАЗМА», Москва) в ближнем инфракрасном диапазоне (длина волны 780 нм), что позволяет проникать в кожу на глубину не более 1,0–1,2 мм и оценивать характер перфузии в  $\approx 1,0–1,5$  мм<sup>3</sup> кожи. Учитывая длину волны лазера и ангиоархитектонику МЦР, при ЛДФ мы получаем информацию о кровотоке преимущественно в артериольно-веноулярном отделе МЦР, так как вклад капиллярного кровотока в общую спектральную мощность отраженного сигнала не превышает 15–20%.

ЛДФ проводили в двух областях, что обусловлено существенными структурно-функциональными различиями МЦР [25]. Первая область – волярная поверхность ногтевой фаланги II пальца правой кисти (рис. 1: 2). Данная область кожи имеет выраженную васкуляризацию с обилием АВА разного диаметра, величина просвета которых регулируется исключительно симпатической адренергической системой иннервации. Вторая область – срединная линия наружной поверхности правого предплечья на 4–5 см проксимальнее мыщелков лучевой и локтевой костей (рис. 1: 1). В этой области кожи меньше микрососудов, а количество АВА минимально. Исходя из структурно-функциональных особенностей МЦР можно говорить о том, что характер микроциркуляции (МЦ) в данной области больше отражает обменную, чем терморегуляторную направленность микрокровотока, которая больше характерна для МЦ в области подушечки пальца [25].

Хорошо известно, что кровоток в МЦР подвержен колебаниям, которые отражают текущее функциональное состояние систем его регуляции. Разнонаправленные влияния на состояние периферического кровотока сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и других систем отражаются в ритмической структуре колебаний кровотока [26]. Анализ амплитудно-частотного спектра отраженного сигнала с использованием математического аппарата вейвлет-преобразования, который в настоящее время находит широкое применение для анализа сигналов физиологической природы, позволяет оценивать изолированно вклад каждого звена МЦР, принимающего участие в модуляции кровотока (рис. 2). Среди регуляторных звеньев выделяют «пассивные» и «активные», которые в полосе частот от 0,005 до 3 Гц формируют 5 не перекрывающихся частотных диапазонов:

- 1) 0,007–0,017 Гц – диапазон активности микрососудистого эндотелия (Аэ);
- 2) 0,023–0,046 Гц – диапазон нейрогенной (симпатической адренергической) активности (Ан);
- 3) 0,05–0,145 Гц – диапазон миогенной (гладкомышечной) активности (Ам);
- 4) 0,21–0,6 Гц – диапазон респираторного (веноулярного) ритма (Ав);
- 5) 0,7–1,6 Гц диапазон кардиального (пульсового) ритма (Ас).



Рис. 2. ЛДФ: а – характер тканевой перфузии; б – усредненный по времени амплитудно-частотный вейвлет-анализ осцилляций кровотока.

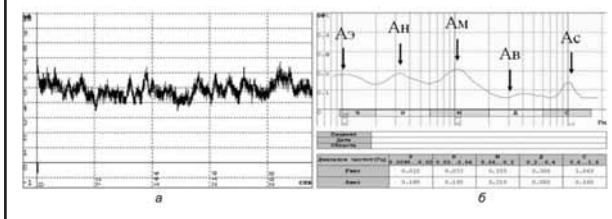


Рис. 3. Констрикторные функциональные пробы: а – ДП; б – проба с ВО.

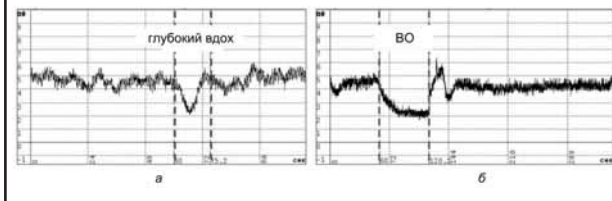
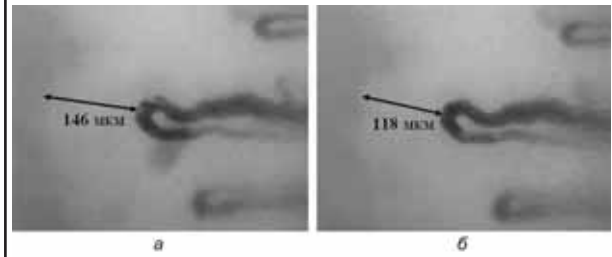


Рис. 4. Определение размера ПЗ: а – ПЗ утром; б – ПЗ вечером.



Регистрируемый в ЛДФ-грамме колебательный процесс является результатом наложения колебаний, обусловленных функционированием «активных» и «пассивных» механизмов модуляции кровотока [27–30].

Расстройства МЦ не всегда проявляются в условиях покоя. Для определения состояния механизмов регуляции тканевого кровотока, выявления скрытых нарушений микрогемодинамики и адаптационных резервов системы МЦ необходимо выполнение функциональных проб. Мы в процессе эксперимента выполняли две констрикторные пробы (рис. 3) – дыхательную (ДП) и пробу с венозной окклюзией (ВО). Констрикторную способность микрососудов оценивали по степени снижения перфузии ( $\Delta M \downarrow$ ), которую рассчитывали по формуле:  $\Delta M = (M_{\text{баз}} - M_{\text{мин}}) / M_{\text{баз}} \times 100\%$ , где  $M_{\text{баз}}$  – средний уровень перфузии до констрикторного стимула,  $M_{\text{мин}}$  – минимальный уровень перфузии при выполнении пробы.

Быстрый и глубокий вдох с задержкой дыхания на высоте вдоха на 15 с приводит к рефлекторной активации преганглионарных симпатических вазомоторных нейронов, спазму микрососудов (артериол), что приводит к кратковременному снижению тканевой перфузии с дальнейшим восстановлением кровотока до исходного уровня (рис. 3, а). Таким образом, снижение перфузии при ДП отражает симпатическую регуляцию микрососудов, ограниченную преимущественно нейрососудистым синапсом [25, 31].

Снижение тканевой перфузии при ВО является следствием развития веноартериолярного констрикторного ответа (рис. 3, б). Подъем давления

в манжете тонометра, расположенного на плече (см. рис. 1), до 50–60 мм рт. ст. на 1 мин является достаточным, чтобы прекратить отток венозной крови на фоне сохраненного артериального притока. В первую фазу происходит пассивное растяжение венозных сосудов, которое на начальном этапе компенсирует нарастание венозного давления. Так как капилляры нерастяжимы, то по мере дальнейшего нарастания посткапиллярного сопротивления и повышения капиллярного давления происходит сокращение артериол, что обусловлено высокой чувствительностью прекапиллярных микрососудов к внутрисосудистому давлению. Сокращение прекапиллярных артериол и сфинктеров лимитирует количество функционирующих капилляров, что приводит к падению коэффициента капиллярной фильтрации и предупреждает развитие тканевого отека. Данный веноартериолярный констрикторный рефлекс является защитной физиологической реакцией [32–34].

### ККС

В отличие от метода ЛДФ, который дает нам представление о характере циркуляции крови преимущественно на уровне артериол (приток) и венул (отток) и функциональном состоянии данных отделов, метод ККС позволяет оценить кровоток непосредственно в капиллярах. Оценку капиллярного кровотока в области ногтевого ложа IV пальца правой кисти мы выполняли на приборе «Капилляроскан-01» (ООО «Новые энергетические технологии», Москва). Выбор данной зоны обусловлен тем, что в отличие от других участков кожи, где капилляры расположены перпендикулярно к поверхности кожи, в области ногтевого ложа они располагаются параллельно, что позволяет визуализировать все отделы капилляров (артериальный, переходный, венозный). Использование иммерсионного масла, методов оптического и цифрового увеличения, высокоскоростной цифровой видеокамеры и специально разработанных компьютерных программ позволяет при большом увеличении ( $\times 320$ ) оценивать ангиоархитектонику капиллярного русла (форма и расположение капилляров), скорость капиллярного кровотока (СКК) в единичном капилляре и размер перикапиллярной зоны (ПЗ). ПЗ – линейный размер от наиболее близкой точки переходного отдела капилляра до максимально удаленной точки кожного сосочка. Данный параметр позволяет оценивать степень гидратации интерстициального пространства кожи (рис. 4).

### Оценка вязкости крови

Учитывая условия эксперимента и вероятность развития изменений реологических свойств крови, мы оценивали показатели вязкости венозной крови и плазмы исходно, на 3-и, 10-е, 17-е и 27-е сутки эксперимента, а также сразу же после окончания эксперимента. Исследования проводили на реометре Low-Shear 30 (Швейцария). Динамическую вязкость крови, характерную для магистральных артериальных сосудов, определяли при скорости сдвига  $128\text{c}^{-1}$ , а структурную вязкость, характерную для МЦР и венозного русла, определяли при скорости сдвига в  $0,1\text{c}^{-1}$ .

Рис. 5. Индивидуальная динамика температуры барабанной перепонки уха.

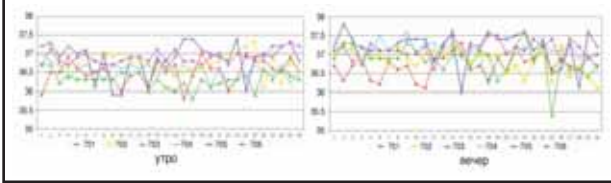


Рис. 6. Усредненный уровень тканевой перфузии по данным ЛДФ. По оси ординат представлен уровень тканевой перфузии в условных перфузионных единицах (пф). Точки «0» на оси абсцисс – исходные значения перфузии за неделю до начала эксперимента, «К» – через неделю после окончания эксперимента. Серые прямоугольники – диапазон нормы в термонейтральных условиях.

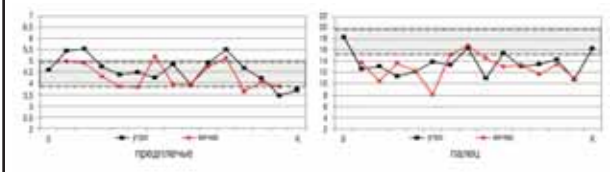


Рис. 7. Усредненный уровень артериоловеноулярного коэффициента (Ас/Ав). Точка «0» на оси абсцисс – исходные значения коэффициента за неделю до начала эксперимента, «К» – через неделю после окончания эксперимента. Серые прямоугольники – диапазон нормы в термонейтральных условиях.

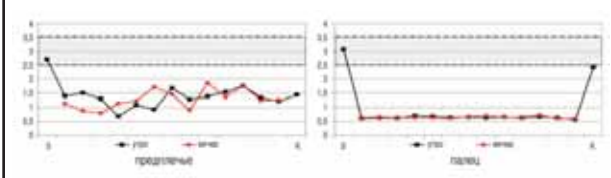


Рис. 8. Усредненный уровень констрикторной активности микрососудов кожи. Точки «0» на оси абсцисс – исходные уровни констрикции за неделю до начала эксперимента, «К» – значения через неделю после окончания эксперимента. Серые прямоугольники – диапазон нормы в термонейтральных условиях.

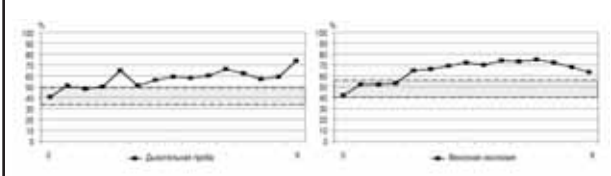
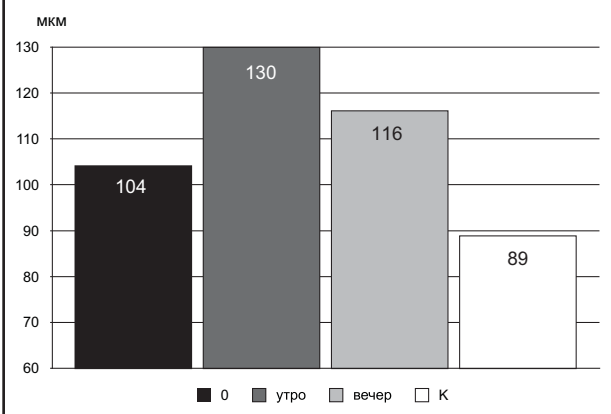


Рис. 9. Динамика ПЗ (мкм). «0» – исходные значения за неделю до начала эксперимента, «К» – через неделю после окончания эксперимента.



### Контроль параметров гемодинамики, температуры и массы тела

Параметры гемодинамики оценивали при помощи цифрового автоматического измерителя

Рис. 10. Динамика показателей вязкости крови: а – на больших скоростях сдвига ( $128\text{c}^{-1}$ ); б – на малых скоростях сдвига ( $0,1\text{c}^{-1}$ ); в – вязкость плазмы. Серые прямоугольники – диапазон нормы. «0» – исходные значения за неделю до начала эксперимента, «К» – через неделю после окончания эксперимента.

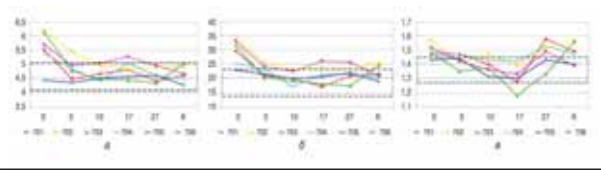


Рис. 11. Показатели гематокрита и агрегации эритроцитов: а – гематокрит; б – агрегация эритроцитов. Серые прямоугольники – диапазон нормы. «0» – исходные показатели за неделю до начала эксперимента, «К» – через неделю после окончания эксперимента.

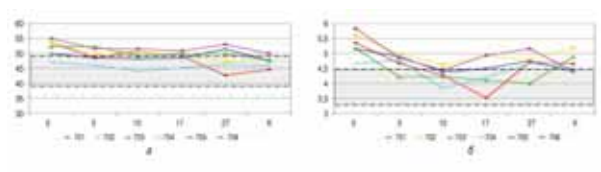
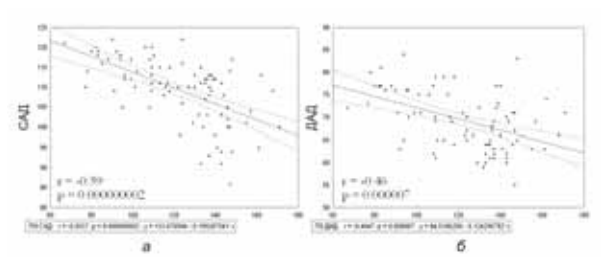


Рис. 12. Взаимосвязь уровня АД с размером ПЗ: а – САД; б – ДАД.



артериального давления (АД) и частоты пульса «OMRON M10-IT» (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Japan). Для оценки эффективности терморегуляторных процессов у участников эксперимента проводили контроль температуры в подмышечной впадине цифровым термометром «OMRON i-Temp» (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Japan) и температуры барабанной перепонки уха инфракрасным термометром «OMRON Gentle Temp 510» (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Japan). Все перечисленные приборы были индивидуальными. Контроль местной температуры тела выполняли в областях исследования МЦ (см. рис. 1) при помощи инфракрасного термометра «AND DT-635» (A&D Company Ltd., Japan). Контроль массы тела проводили на напольных весах «OMRON BF 508» (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Japan).

### Статистика

Для оценки достоверности внутригрупповой динамики разных параметров относительно исходных значений использовали тест Вилкоксона. Динамику параметров считали достоверной при значениях  $p < 0,05$ . Обработку полученных результатов проводили с помощью программы «StatSoft Statistica v6.0» (StatSoft Inc, USA).

### Экспериментальный протокол

Протокол был одобрен этическими комитетами ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ и ГИЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН. Исследование реакции кожной МЦ на тепловое

воздействие проводили в условиях длительной изоляции на базе медико-технического комплекса ГНЦ РФ Институт медико-биологических проблем РАН. На протяжении 30 сут в герметичном жилом модуле поддерживался микроклимат, соответствующий погодным условиям лета 2010 г. Дневные значения температуры составляли от +30 до +38°C (33,9±2,3) при относительной влажности воздуха от 30 до 50% (38,3±6,9), ночные значения температуры колебались от +26 до +31°C (28,1±1,5), а относительная влажность от 50 до 75% (68,5±7,1). Атмосферное давление поддерживалось на уровне 743–753 мм рт. ст. (748,7±1,05).

Жилой модуль общей площадью 59 м<sup>2</sup> и суммарным объемом 150 м<sup>3</sup> предназначен для размещения 6 чел. Внутри модуля расположены 6 индивидуальных кают, кухня-столовая на 6 чел, кают-компания и санузел. Участники эксперимента, используя индивидуальные приборы, контролировали параметры гемодинамики, а также субаксиллярную и ушную температуры 2 раза в день – утром и вечером. Получаемые данные заносили в дневник самоконтроля. Утром АД и частота сердечных сокращений измеряли в трех положениях в последовательности: лежа, сидя, стоя. Вечером измерения выполняли в обратной последовательности: стоя, сидя, лежа. В каждом положении производили по 3 измерения с интервалом в 1 мин и автоматический усредненные данные заносили в дневник самоконтроля. В приеме жидкости участники эксперимента ограничены не были, но вели контроль принятой и выделенной жидкости. Также утром и вечером производилось взвешивание с точностью до 0,1 кг. Все данные заносили в дневник.

Исследования МЦК в коже выполняли в медицинском модуле общей площадью 40 м<sup>2</sup> и объемом 100 м<sup>3</sup>. В модуле микроклимат поддерживался на постоянном уровне – температура воздуха +29...+30°C, влажность воздуха 30%. Участники эксперимента перемещались из жилого модуля в медицинский через шлюз, оснащенный двумя люками. Исследование МЦ выполняли утром до завтрака (8:00–10:00) и вечером перед ужином (18:00–20:00) в одно и то же для каждого участника время суток через день. Участники эксперимента удобно располагались на стуле и на протяжении 15 мин адаптировались к положению и температурному режиму в помещении. На протяжении периода адаптации измеряли местную температуру кожи в областях исследования и АД и фиксацию датчиков (см. рис. 1). Проводили одномоментную регистрацию базального кровотока методом ЛДФ на протяжении 10 мин и ККС. После регистрации базального кровотока участники эксперимента 2 раза с интервалом в 3 мин выполняли ДП. После 3-минутного восстановления проводили пробу с ВО. Общее время исследования, включая период адаптации, составляло 40–45 мин.

## Результаты

На протяжении эксперимента субъективных и объективных признаков перегревания ни у одного из участников эксперимента зафиксировано не было. На рис. 5 представлены индивидуальные результаты измерения температуры барабанной перепонки уха как основного показателя величины внутренней температуры тела.

По данным ЛДФ, несмотря на незначительные индивидуальные колебания в отдельные дни, в характере тканевой перфузии прослеживались довольно четкие закономерности, отмечаемые у всех участников эксперимента. Первая особенность заключается в том, что мы не получили увеличения уровня тканевой перфузии, что было весьма логичным предположением на фоне высокой температуры окружающей среды. Более того, уровень тканевой перфузии в области подушечки пальца имел более низкие значения, чем исходно в термонейтральных условиях. Усредненные по всем участникам эксперимента значения показателя тканевой перфузии приведены на рис. 6.

Видно, что на протяжении всего эксперимента уровень тканевой перфузии в области наружной поверхности предплечья находился в диапазоне нормативных значений для термонейтральных условий, а в области концевой фаланги пальца отмечалось снижение перфузии относительно нормы с первых дней эксперимента.

Не нашли подтверждения и предположения о том, что в условиях теплового стресса будет иметь место выраженная динамика «активных», формирующих тонус механизмов модуляции кровотока, к которым относятся эндотелиальный, нейрогенный и миогенный компоненты регуляции величины просвета микрососудов. Определенной динамики мы не отметили, и если представить амплитудную активность каждого звена в графическом виде, то она практически ничем не будет отличаться от графиков температуры барабанной перепонки уха (см. рис. 6).

Совершенно по иному ведут себя «пассивные» механизмы модуляции микрокровотока – пульсовой (артериолярный) и дыхательный (венулярный). «Пассивные» механизмы модуляции кровотока – пульсовой (Ас) на «входе» в систему МЦ и дыхательный (Ав) на «выходе» – связаны с изменением продольного градиента давления в МЦР, который, в свою очередь, обусловлен периодическим изменением АД на входе в МЦР (пульсовое АД) и вариацией давления в венах в ходе дыхательных циклов. Увеличение Ас свидетельствует о повышении притока в МЦР артериальной крови. Ав отражает вклад в общую мощность сигнала составляющей, отраженной от эритроцитов веноулярного отдела, и увеличение данного параметра расценивается как признак застойных явлений на уровне посткапиллярных венул [27, 35–37]. Таким образом, величина амплитуды «пассивных» механизмов модуляции кровотока позволяет косвенно судить о величине давления на пре- и посткапиллярном уровне МЦР, которое в норме, по мнению ряда исследователей, должно составлять около 4–5/1 [34, 38]. Поэтому мы для удобства анализа используем артериоловеноулярный коэффициент МЦ – Ас/Ав, который рассчитывается простым делением амплитуды пульсовых колебаний на амплитуду веноулярного ритма. По нашему опыту, у здоровых добровольцев в термонейтральных условиях коэффициент Ас/Ав колеблется в пределах 2,5–3,5. Полученные в ходе эксперимента результаты коэффициента Ас/Ав приведены на рис. 7. Видно, что коэффициент Ас/Ав на предплечье имеет умеренное, но достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение с первых дней эксперимента за счет незначительного снижения величины Ас и такого же незначительного увеличения Ав. В коже пальца мы



получили выраженное и достоверное ( $p < 0,005$ ) снижение данного параметра также с первых дней теплового воздействия. Причем данное снижение обусловлено довольно умеренным увеличением  $A_v$  на  $\approx 40$ – $60\%$  и резким снижением  $A_c$  в  $\approx 4$ – $5$  раз.

При анализе функциональной активности МЦР отмечалось существенное увеличение констрикторной активности как при активации симпатической нервной системы (ДП), так и при венуло-артериолярном констрикторном ответе (ВО). Различия в степени сосудосуживающего ответа в утренние и вечерние часы минимальны, поэтому на рис. 8 представлены усредненные значения. Видно, что у всех участников через 6–8 сут от начала эксперимента констрикторная активность микрососудов кожи достоверно ( $p < 0,05$ ) повышалась относительно границ нормы для термонеutralных условий. Высокая констрикторная активность на сосудосуживающие стимулы сохранялась и через неделю после окончания эксперимента, на протяжении которой участники эксперимента вели обычный образ жизни, а контрольные исследования выполнялись в условиях температурного комфорта.

Исследование параметров капиллярного кровотока показали, что в капиллярах ногтевого ложа во всех видимых капиллярах отмечался интенсивный кровоток на протяжении всего эксперимента. Рассчитать СКК в автоматическом режиме не представлялось возможным, поскольку допустимым верхним пределом являлись значения СКК на уровне 3000 мкм/с, что обусловлено скоростью видеосъемки (100 кадров в секунду) и увеличением ( $\times 320$ ). Оценка СКК в ручном режиме методом покадрового анализа показала, что у всех участников на протяжении эксперимента значения СКК находились в пределах 3500–5000 мкм/с. В термонеutralных условиях за неделю до начала эксперимента значения СКК составляли от 425 до 584 мкм/с ( $487 \pm 73$ ), через неделю после окончания от 411 до 532 мкм/с ( $469 \pm 58$ ). В зависимости от качества видеофрагментов СКК рассчитывали в 3–10 капиллярах на протяжении 3–8 с, а полученные данные усреднялись.

Размер ПЗ при исходном и контрольном исследовании колебался в диапазоне 78–124 мкм ( $104 \pm 21$ ) и 66–108 ( $89 \pm 17$ ) соответственно. ПЗ рассчитывали по 6–11 капиллярам, после чего значение усредняли. На протяжении всего эксперимента оценку ПЗ у каждого участника эксперимента производили в единичном капилляре, который имел характерные признаки строения (был хорошо «узнаваем») и наиболее четко визуализировался (см. рис. 4). Уже с первых дней эксперимента у всех участников отмечается достоверное ( $p < 0,005$ ) увеличение размера ПЗ в среднем на 20–30% с максимальными значениями в отдельные дни у некоторых участников эксперимента до 176 мкм. Причем данный параметр имел четко выраженную суточную динамику – в утренние часы он был достоверно выше ( $p < 0,000001$ ), чем в вечерние часы. Усредненные по группе значения ПЗ представлены на рис. 9.

Местная температуры кожи в области исследований относительно значений в термонеutralных условиях была в среднем на 1–2°C выше для кожи предплечья и на 3–5°C выше для области пальцев (ногтевое ложе, подушечка пальца). Выраженной местной гипертермии нами не

отмечено, и на протяжении всего эксперимента местная температура колебалась от минимальных 32,1°C в области предплечья до максимальных значений 36,8°C в области подушечки пальца. Как правило, температура в области предплечья была на 0,5–1,0°C ниже, чем в области подушечки пальца и ногтевого ложа, чего не наблюдается в термонеutralных условиях, когда температура в области предплечья, как правило, на 1–2°C выше.

Вязкость крови на больших и малых скоростях сдвига, а также и вязкость плазмы исходно были повышены относительно границ нормы за исключением участника эксперимента 705. Уже с 3-х суток от начала эксперимента отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение вязкости крови и плазмы у всех участников, которые сохранялись на протяжении всего эксперимента и в основном находились в диапазоне нормативных значений. Исключение составляет вязкость плазмы, которая продемонстрировала тенденцию к увеличению у всех участников к концу эксперимента – 27-е сутки (рис. 10).

Показатели гематокрита (Ht) и агрегации эритроцитов представлены на рис. 11. Агрегацию эритроцитов определяли по формуле:  $n_2/n_1$ , где  $n_2$  – структурная вязкость крови при скорости сдвига  $0,1 \text{ c}^{-1}$ , а  $n_1$  – динамическая вязкость крови при скорости сдвига  $128 \text{ c}^{-1}$ . Исходный уровень Ht превышал значения нормы для данной возрастной категории практически у всех участников, и на протяжении эксперимента существенных колебаний не было. В связи с тем, что агрегационная способность эритроцитов рассчитывали из показателей вязкости крови на разных скоростях сдвига, отмечаемые изменения данного показателя имеют соответствующую динамику.

При анализе полученных результатов МЦК и параметров гемодинамики выявлена высоко достоверная отрицательная корреляционная зависимость между размером ПЗ и уровнем АД. Усредненные по трем положениям (стоя, сидя, лежа) уровни АД в утренние и вечерние часы в дни исследования МЦ сопоставлялись с ПЗ. Полученные результаты представлены на рис. 12.

В условиях отсутствия в процессе эксперимента ограничений по объему принимаемой жидкости средний по группе водный баланс составил  $+1946 \pm 825$  мл/сут. За время эксперимента 3 участника увеличили массу тела от 3,8 до 5,8 кг, а у 3 масса незначительно снизилась – от 0,8 до 2,0 кг.

## Обсуждение

Неинвазивная оценка МЦК в коже являлась одной из целей модельного эксперимента по длительному тепловому воздействию на организм человека, поскольку роль кожи как органа в процессах терморегуляции переоценить невозможно. Мы не ставили перед собой задачи выявления каких-то определенных механизмов терморегуляции, и полученные результаты носят больше феноменологический характер.

Первым неожиданным результатом явилось отсутствие ожидаемого нами увеличения уровня кожной перфузии по данным ЛДФ. Похожий результат получили и A. Bernjak и соавт. при общем тепловом воздействии на организм участников эксперимента на протяжении 30–40 мин в помещении с температурой воздуха  $+38^\circ\text{C}$  [39]. Другие группы исследователей, используя разные



варианты термобелья, отмечали увеличение уровня тканевой перфузии более чем в 3–5 раз [24, 40, 41]. Возможно, что полученные расхождения обусловлены различием применяемых методов общего теплового воздействия. При использовании термобелья затрудняется функционирование таких терморегуляторных механизмов, как излучение, конвекция и испарение, что в итоге и может приводить к существенному увеличению уровня тканевой перфузии.

Вероятнее всего, феномен отсутствия увеличения уровня тканевой перфузии вытекает из особенностей ангиоархитектоники МЦР и длины волны лазера, которая позволяет проникать в кожу на глубину не более 1 мм. Исходя из данных работы I.Braverman, следует, что при этой длине волны в зондируемый объем ткани ( $\approx 1 \text{ мм}^3$ ) попадают микрососуды диаметром 10–35 мкм, которые включают терминальные и прекапиллярные артериолы, капилляры, безмышечные посткапиллярные и собирательные вены из поверхностных венозных сплетений, а также АВА [42]. Именно роль АВА и является решающей для характера регистрируемой кожной перфузии.

Существенное снижение тканевой перфузии и амплитуды пульсовых колебаний на фоне умеренного увеличения амплитуды веноулярного ритма в области подушечки пальцев, на наш взгляд, свидетельствует о выраженных процессах шунтирования кровотока в глубже расположенных отделах МЦР кожи, которые на данной длине волны лазера являются недостижимыми. Как уже отмечалось, структурной особенностью МЦР в области подушечки пальцев кисти является обилие (до 500) АВА на  $1 \text{ см}^2$  площади поверхности, а в других областях кожи число анастомозов существенно меньше и колеблется от 15 до 35 на  $1 \text{ см}^2$ . Преобладающий диаметр АВА кожи варьирует от 5 до 63 мкм [33, 43, 44], величина просвета которых зависит от симпатической адренергической иннервации, что наглядно продемонстрировано при грудной симпатэктоми [45, 46]. Именно выраженным шунтированием кровотока в глубже расположенных по отношению к поверхности кожи отделах МЦР и можно объяснить феномен снижения тканевой перфузии.

Однако, несмотря на выраженный сброс крови, СКК по данным ККС резко увеличена, что свидетельствует о дилатации не только крупных, глубже расположенных артериол, но и прекапиллярных артериол, которые располагаются ближе к поверхности кожи. Суммарный эффект такого двойного увеличения кровотока (по артериоловеноулярному пути и капиллярному руслу) в итоге и приводит к существенной теплоотдаче организмом с увеличением местной температуры кожи относительно термонейтральных условий в среднем на  $3\text{--}5^\circ\text{C}$ .

Несколько иначе обстоят дела с кожной перфузией в области предплечья. В данной области кожи МЦР имеет на порядок меньшее количество АВА, поэтому данная область больше отражает обменный характер микрогемодинамики. В процессе эксперимента уровень кожной перфузии в данной области колебался в пределах нормативных (для термонейтральных условий) значений. Однако и здесь можно говорить о наличии элементов шунтирования кровотока, которое выражается в умеренном снижении амплитуды пульсо-

вых колебаний и незначительном увеличении амплитуды веноулярного ритма со снижением коэффициента  $A_c/A_v$ , что сопровождается более умеренным, чем в области пальца, увеличением местной температуры.

Косвенным подтверждением наличия артериоловеноулярного сброса крови может служить отмечаемое во время эксперимента выраженное полнокровие (вздутие) подкожных вен у всех участников эксперимента и даже развитие болевых ощущений по ходу подкожных венозных сосудов при выполнении пробы с ВО и измерениях АД.

Таким образом, усиление кожного кровотока на всех глубинах кожного покрова позволяет осуществлять терморегуляцию путем механизмов излучения, конвекции и теплопроводения. Но тепловая вазодилатация имеет и гемодинамические последствия, которые заключаются в усилении кровотока на уровне обменного звена МЦР, что приводит к существенному увеличению гидростатического давления в капиллярах и смещению точки равновесия между процессами фильтрации и реабсорбции в сторону преобладания первого из них. Это закономерное следствие изменений регионарной микрогемодинамики является крайне необходимым процессом с точки зрения поддержания теплового гомеостаза организма. Повышенная фильтрация воды в кожных покровах необходима для продукции пота, поскольку испарение воды с поверхности кожи является одним из самых эффективных механизмов терморегуляции в условиях высокой температуры окружающей среды.

Процесс образования и испарения пота наиболее отчетливо демонстрирует динамика размера ПЗ по данным ККС. Выраженное увеличение ПЗ с первых дней эксперимента свидетельствует о существенном преобладании процессов фильтрации на уровне капилляров. Суточные колебания ПЗ, вероятнее всего, обусловлены несколькими механизмами. Достоверно более высокие значения ПЗ в утренние часы можно объяснить тем, что, несмотря на более низкие значения температуры в ночные часы, влажность воздуха была существенно выше, что затрудняло испарение пота, и отсутствие физической активности в ночные часы также снижало эффективность процессов потоотделения. В результате объем жидкости, который участники эксперимента принимали после ужина и в ночное время, фильтровался, но не испарялся. Достоверное снижение размера ПЗ в вечерние часы свидетельствует об эффективности процессов потоотделения на фоне физической активности и более «благоприятных погодных» условий, обусловленных низкой влажностью и более высокой температурой воздуха в дневные часы.

Взаимосвязь ПЗ и уровня АД явилась для нас несколько неожиданной находкой. Из выявленной отрицательной корреляционной зависимости следует, что чем больше размер ПЗ, тем ниже АД. Другими словами, чем больше жидкости выходит из сосудистого русла, что приводит к снижению объема циркулирующей крови, тем ниже уровень АД. На наш взгляд, выявленная взаимосвязь является вполне логичной и закономерной.

Вообще обмен жидкости в условиях теплового стресса играет одну из ключевых ролей. Для поддержания механизма терморегуляции путем испарения пота необходимо адекватное поступление жидкости в организм. Дефицит влаги в условиях теплового стресса является одним из основных патогенетических механизмов развивающихся осложнений, которые выражаются в нарушении реологических свойств крови. В условиях нашего эксперимента участники в приеме жидкости ограничены не были и принимали ее по потребности. Водный баланс являлся положительным и в среднем по группе составлял около 2 л/сут. Одним из показателей адекватности водного баланса служит величина гематокрита, который исходно был незначительно повышен у 5 участников и на протяжении эксперимента колебался в пределах верхней границы нормы. Несмотря на отсутствие признаков гемодилюции исходно повышенная вязкость крови на всех скоростях сдвига достоверно снизилась уже с 3-го дня теплового воздействия. Несомненно, что снижение вязкости крови носит компенсаторный характер, облегчая циркуляцию крови на уровне МЦР, но механизм его не совсем понятен. Хорошо известно, что вязкость любой жидкости снижается при повышении температуры, но условия повышенной температуры наблюдались только при взятии крови, а исследования проводились в стандартных условиях. Таким образом, можно предполагать, что изменились свойства самой крови. Гипотетически здесь можно рассматривать два варианта. Первый может заключаться в том, что на фоне выраженных процессов артериоло-венулярного шунтирования кровотока неизбежно будет происходить артериализация венозной крови, а мы хорошо знаем, что вязкость артериальной крови ниже, чем венозной [2, 47]. В качестве второго механизма снижения вязкости можно предполагать наличие в крови большого количества разных гуморальных веществ, которые вырабатываются в процессе тепловой вазодилатации и могут способствовать улучшению реологических свойств крови.

Еще одной неожиданной находкой для нас явилось отсутствие динамики со стороны «активных», формирующих тонус (эндотелиальный, нейрогенный и миогенный) механизмов модуляции кровотока. В основе данного явления может лежать несколько механизмов. Во-первых, процесс терморегуляции в условиях теплового стресса – это многоуровневый и многогранный процесс. При активации преоптической области переднего гипоталамуса и спинного мозга повышенной температурой крови [48] запускается целый каскад цепных реакций с вовлечением в процесс терморегуляции всех известных механизмов регуляции просвета кожных микрососудов. Во-вторых, несмотря на то, что все регуляторные механизмы работают на вазодилатацию, нельзя не учитывать того фактора, что гладкомышечные клетки прекапиллярных микрососудов весьма чувствительны к высокому давлению и на растяжение реагируют сокращением. Возможно, что такой своего рода функциональный антагонизм регуляторных механизмов (констрикция в ответ на дилатацию) и лежит в основе отсутствия динамики активности тонус-формирующих механизмов.

Не менее важным наблюдением является наличие стойкого и выраженного повышения констрикторной активности микрососудов кожи на все виды сосудосуживающих стимулов. Стойкое повышение сосудосуживающей реакции в ответ на активацию симпатической нервной системы при ДП можно объяснить существенным увеличением активности кожных симпатических нервов, которое наблюдается при общем тепловом воздействии [39, 41], но при ВО констрикторный ответ развивается без вовлечения симпатической нервной системы и обусловлен сокращением гладкомышечных клеток прекапиллярных артериол по веноулоартериолярному механизму [49, 50]. Возможно, что в основе повышенной констрикторной активности микрососудов может лежать снижение тонуса гладкомышечных клеток микрососудов. Хорошо известно, что степень укорочения миоцитов зависит от величины их тонуса, и чем ниже исходный тонус гладкомышечной клетки, тем больше она способна укоротиться [34, 38]. В отдельные дни у некоторых участников эксперимента констрикторный ответ при ВО достигал 93%, что можно расценивать как практически полное закрытие просвета прекапиллярных артериол.

Другой возможный механизм повышения констрикторной активности микрососудов может быть обусловлен оксидативным стрессом, на что указывает ряд работ, опубликованных в последние годы [51, 52]. Учитывая длительность теплового стресса, приводящего к гемодинамической перегрузке и «травме» микрососудов с одной стороны, и избыточного количества поступающего в МЦР кислорода, которое существенно превосходит метаболические потребности кожи, с другой стороны, в итоге и может приводить к повышению констрикторной активности микрососудов, начиная с 6–8-х суток эксперимента.

### Заключение

Выявленные нами в процессе модельного эксперимента на здоровых добровольцах феноменологические особенности МЦ в условиях длительного теплового стресса отражают компенсаторно-приспособительные реакции организма, которые могут совершенно по-другому проявлять себя у больных с заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы, существенно усугубляя имеющиеся у них нарушения гемодинамики.

Первый неблагоприятный фактор – это наличие повышенной констрикторной активности микрососудов. Несмотря на то, что микрососуды кожи не подвержены механизмам барорефлекторной регуляции и механизмы повышения сосудосуживающей функции в условиях теплового стресса до конца не понятны, наличие данного феномена может иметь существенное значение у больных с артериальной гипертонией. При общем тепловом воздействии повышается активность не только кожных, но и мышечных симпатических нервных стволов [39], что может оказывать существенное влияние на параметры системной гемодинамики, особенно в группе пациентов, склонных к кризовому течению заболевания. А как себя будет вести МЦК на фоне высокого симпатического тонуса и будет ли в данных условиях эффективно работать терморегуляторный механизм артериоловенулярного шунтирования крови?

Второй неблагоприятный фактор – гемодинамическая перегрузка МЦР. Наличие вазомоторной дисфункции эндотелия на уровне магистральных артериальных сосудов при сердечно-сосудистых заболеваниях является хорошо доказанным фактом. Но нельзя исключать и того, что будет страдать и обменная функция эндотелия на уровне МЦ. Нарушение метаболической функции эндотелия на уровне обменного звена может приводить к повышению проницаемости не только для воды, но и для крупномолекулярных веществ. Выход белков, липидов и даже форменных элементов крови в интерстициальное пространство в свою очередь может являться пусковым механизмом для целого каскада патологических процессов, начиная от нарушений гематокоагуляционных и реологических свойств крови и заканчивая нарушениями процессов потообразования и терморегуляции.

Третий неблагоприятный фактор – функциональная несостоятельность венозной системы, которая хоть и в меньшей степени, но вовлекается в патологический процесс при заболеваниях органов сердечно-сосудистой системы. Резкое изменение венозной гемодинамики на фоне теплового шунтирования крови требует адекватного функционирования данного отдела сосудистого русла, что важно не только для гемодинамики в целом, но и для процессов терморегуляции.

Четвертый фактор, который может неблагоприятно сказываться на процессах терморегуляции, – это наличие феномена микрососудистой rarefакции, который отмечается не только у больных с артериальной гипертензией [53–56], но и у пожилых людей, у которых помимо уменьшения количества функционирующих микрососудов отмечается существенное снижение регуляторных механизмов в ответ на разные сосудорасширяющие стимулы [57–60].

К высокой группе риска относятся и больные СД, у которых выраженные функциональные нарушения в виде снижения МЦР коронарного резерва отмечаются уже на ранних стадиях СД, задолго до появления тощаковой гипергликемии [61]. Наличие диабетической полинейропатии существенно нарушает функционирование терморегуляторных механизмов, поэтому больные СД очень плохо переносят жаркую погоду. Сочетание поражения органов сердечно-сосудистой системы и сопутствующее нарушение углеводного обмена встречается в клинической практике довольно часто, что делает данную группу больных одной из самых уязвимых.

Приведенные факторы сегодня носят гипотетический характер и далеко не исчерпывают всех возможных вариантов развития осложнений у больных с заболеваниями органов сердечно-сосудистой системы, что требует дальнейших всесторонних исследований в данном направлении.

### Благодарность

Участники эксперимента выражают благодарность компании «СиЭс Медика» за предоставление комплекта приборов фирмы OMRON HEALTHCARE для индивидуального мониторинга состояния участников в процессе эксперимента, а также выражают благодарность ООО НПП «ЛАЗМА» (Москва) и ООО «Новые Энергетические Технологии» (Москва) за предоставление приборов для исследований системы МЦ. В условиях

высокой температуры и влажности все приборы продемонстрировали отличную функциональную надежность.

### Литература

1. Climate change and communicable diseases in the EU Member States. Handbook for national vulnerability, impact and adaptation assessment. Eur Centre Dis Prevent Control 2010.
2. Чвырев В.Г., Ажаев А.Н., Новожилов Г.Н. Тепловой стресс. М.: Медицина.
3. Rowell LB. Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress. *Physiol Rev* 1974; 54: 75–159.
4. Pergola PE, Kellogg DL, Johnson JM, Kosiba WA. Role of sympathetic nerves in the vascular effects of local temperature in human forearm skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1993; 265: H785–H792.
5. Magerl W, Treede RD. Heat-evoked vasodilation in human skin: axon reflexes due to low-level activity of nociceptive afferents. *J Physiol* 1996; 497: 837–48.
6. Minson CT, Berry LT, Joyner MJ. Nitric oxide and neurally mediated regulation of skin blood flow during local heating. *J Appl Physiol* 2001; 91: 1619–26.
7. Stephens DP, Charkoudian N, Benevento JM et al. The influence of topical capsaicin on the local thermal control of skin blood flow in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R894–R901.
8. Shastri S, Joyner MJ. Geldanamycin attenuates NO-mediated dilatation in human skin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H232–H236.
9. Golay S, Haerberli C, Delachaux A et al. Local heating of human skin causes hyperemia without mediation by cholinergic muscarinic receptors of prostanoids. *J Appl Physiol* 2004; 97: 1781–6.
10. Kellogg DL, Zhao JL, Coey U, Green JV. Acetylcholine-induced vasodilation is mediated by nitric oxide and prostaglandins in human skin. *J Appl Physiol* 2005; 98: 629–32.
11. Houghton BL, Meendering JR, Wong BJ, Minson CT. Nitric oxide and noradrenaline contribute to the temperature threshold of the axon reflex response to gradual local heating in human skin. *J Physiol* 2006; 572 (3): 811–20.
12. Gooding KM, Hanneman MM, Tooke JE et al. Maximal skin hyperaemia induced by local heating: possible mechanisms. *J Vasc Res* 2006; 43: 270–7.
13. Красников Г.В., Танканаг А.В., Коняева Т.Н. и др. Оценка изменений в системах регуляции кровотока в коже человека при локальном нагреве. *Рос. физиол. журн. им. ИМ.Сеченова*. 2007; 93 (4): 394–401.
14. Tankanag A, Chemeris N. Application of adaptive wavelet transform for analysis of blood flow oscillations in the human skin. *Phys Med Biol* 2008; 53 (21): 5967–76.
15. Tankanag AV, Chemeris NK. A method of adaptive wavelet filtering of the peripheral blood flow oscillations under stationary and non-stationary conditions. *Phys Med Biol* 2009; 54 (19): 5935–48.
16. Hökfelt TM, Johansson O, Ljungdahl A et al. Peptidergic neurons. *Nature* 1980; 284: 515–21.
17. Iton N, Obata K, Yanaibara N, Okamoto H. Human preprovasoactive intestinal polypeptide contains a novel PHI-27-like peptide, PHM-27. *Nature* 1983; 304: 547–9.
18. Kellogg DL, Pergola PE, Kosiba WA et al. Cutaneous active vasodilation in humans is mediated by cholinergic nerve co-transmission. *Circ Res* 1995; 77: 1222–8.
19. Kellogg DL, Liu Y, McAllister K et al. Bradykinin does not mediate cutaneous active vasodilation during heat stress in humans. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1215–21.
20. Roddie IC. Sympathetic vasodilation in human skin. *J Physiol* 2003; 548: 336–7.
21. Kenny GP, Periard J, Journeay WS et al. Cutaneous active vasodilation in humans during passive heating postexercise. *J Appl Physiol* 2003; 95: 1025–31.



22. Wong BJ, Wilkins BW, Minson CT. H1 but not H2 histamine receptor activation contributes to the rise in skin blood flow during whole body heating in humans. *J Physiol* 2004; 560: 941–8.
23. Kamijo YI, Lee K, Mack GW. Active cutaneous vasodilation in resting humans during mild heat stress. *J Appl Physiol* 2005; 98: 829–37.
24. McCord GR, Cracowski J-L, Minson CT. Prostanoid contribute to cutaneous active vasodilation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 291: R596–R602.
25. Крупаткин АИ. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). М.: Научный мир, 2003.
26. Salerud EG, Tenland T, Nilsson GE, Oberg P. Rhythmical variations in human skin blood flow. *Int J Microcirc Clin Exp* 1983; 2: 91–102.
27. Schmid-Schönbein H, Ziege S, Grebe R et al. Synergetic interpretation of patterned vasomotor activity in microvascular perfusion: discrete effects of myogenic and neurogenic vasoconstriction as well as arterial and venous pressure fluctuations. *Int J Microcirc* 1997; 17: 346–59.
28. Kvernmo HD, Stefanovska A, Bracic A et al. Oscillations in the human cutaneous blood perfusion signal modified by endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilators. *Microvasc Res* 1999; 57: 298–309.
29. Stefanovska A, Bracic M, Kvernmo HD. Wavelet analysis of oscillations in peripheral blood circulation measured by Doppler technique. *IEEE Trans Biomed Eng* 1999; 46: 1230–9.
30. Bernjak A, Clarkson PBM, McClintock PVE, Stefanovska A. Low-frequency blood flow oscillations in congestive heart failure and after  $\beta$ 1-blockade treatment. *Microvasc Res* 2008; 76 (3–2): 224–32.
31. Микроциркуляция в кардиологии. Под ред. В.И.Маколкина. М.: Визарт, 2004.
32. Baez S, Laidlaw Z, Orkin LR. Localization and measurement of microcirculatory responses to venous pressure elevation in the rat. *Blood Vessels* 1974; 11 (5–6): 260–76.
33. Джонсон П. Периферическое кровообращение. М.: Медицина, 1982.
34. Caro CG, Pedly TJ, Schroter RC, Seed WA. The mechanics of the circulation. Cambridge: University Press, 2012.
35. Schmid-Schönbein H, Ziege S, Rytten W, Heidtmann H. Active and passive modulation of cutaneous red cell flux as measured by laser Doppler anemometry. *Vasa* 1992; 34: 38–47.
36. Bollinger A, Yanar A, Hoffmann U, Franzeck UK. Is high-frequency flux motion due to respiration or to vasomotion activity? In: K.Messmer (ed). *Progress in applied microcirculation*. Basel Karger 1993; 20: 52–8.
37. Muck-Weymann ME, Albrecht HP, Hiller D et al. Respiration-dependence of cutaneous laser Doppler flow motion. *Vasa* 1994; 23 (4): 299–304.
38. Гайтон АК, Холл Д.Э. Медицинская физиология. Пер. с англ. под ред. В.И.Кобрина. М.: Логосфера, 2008.
39. Bernjak A, Cui J, Iwase S et al. Human sympathetic outflows to skin and muscle target organs fluctuate concordantly over a wide range of time-varying frequencies. *J Physiol* 2012; 590 (2): 363–75.
40. Crandall CG, MacLean DA. Cutaneous interstitial nitric oxide concentration does not increase during heat stress in humans. *J Appl Physiol* 2001; 90: 1020–4.
41. Cui J, Satishkumar M, Wilson TE et al. Spectral characteristics of skin sympathetic nerve activity in heat-stressed humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1601–H1609.
42. Braverman IM. The cutaneous microcirculation: ultrastructure and microanatomical organization. *Microcirculation* 1997; 4 (3): 329–40.
43. Курьянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. М.: Медицина, 1975.
44. Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция. М.: Медицина, 1975.
45. Crandall CG, Meyer DM, Davis SL, Dellaria SM. Palmar skin blood flow and temperature responses throughout endoscopic sympathectomy. *Anesth Analg* 2005; 100: 277–83.
46. Eisenach JH, Pike TL, Wick DE et al. A comparison of peripheral skin blood flow and temperature during endoscopic thoracic sympathectomy. *Anesth Analg* 2005; 100: 269–76.
47. Фирсов Н.Н., Джанашия П.Х. Введение в экспериментальную и клиническую гемореологию. М.: РГМУ, 2008.
48. Jessen C. Interaction of body temperatures in control of thermoregulatory effector mechanisms. In: *Handbook of Physiology: Section 4, Environmental physiology*. C. Blattei, M. Fregly, eds. Oxford University Press: New York, 1996: 1: 127–38.
49. Maeda J, Takemiyu T, Shimoda M et al. Local vascular response induced by arm position change: the related myogenic mechanism and veno-arteriolar reflex in humans. *Adv Exerc Sports Physiol* 1997; 3 (2): 67–73.
50. Okazaki K, Fu Q, Martini ER et al. Vasoconstriction during venous congestion: effects of venoarteriolar response, myogenic reflexes, and hemodynamics of changing perfusion pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1354–R1359.
51. Bailey SR, Mitra S, Flavahan S, Flavahan NA. Reactive oxygen species from smooth muscle mitochondria initiate cold-induced constriction of cutaneous arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289: H243–250.
52. Resta TC, Broughton BR, Jernigan NL. Reactive oxygen species and RhoA signaling in vascular smooth muscle: role in chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Adv Exp Med Biol* 2010; 661: 355–73.
53. Noon JP, Walker BR, Webb DJ et al. Impaired microvascular dilation and rarefaction in young adults with a predisposition to blood pressure. *J Clin Invest* 1997; 99: 1873–9.
54. Antonios TFF, Singer DRJ, Marcandu ND et al. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 998–1001.
55. Antonios TF, Rattray FM, Singer DR et al. Rarefaction of skin capillaries in normotensive offspring of individuals with essential hypertension. *Heart* 2003; 89: 175–8.
56. Penna GLA, Garbero RF, Neves MF et al. Treatment of essential hypertension does not normalize capillary rarefaction. *Clinics* 2008; 63 (5): 613–8.
57. Minson CT, Holowatz LA, Wong BJ et al. Decreased nitric oxide- and axon reflex-mediated cutaneous vasodilation with age during local heating. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1644–9.
58. Sadoun E, Reed MJ. Impaired angiogenesis in aging is associated with alterations in vessel density, matrix composition, inflammatory response, and growth factor expression. *J Histochem Cytochem* 2003; 51 (9): 1119–30.
59. Бойцов С.А., Федорович А.А., Рогоза А.Н. Основные параметры микроциркуляторного кровотока в норме по данным лазерной доплеровской флоуметрии. *Сб. науч. трудов НМХЦ* 2009; 2: 86–101.
60. Тихонова И.В., Танжанаг А.В., Чемерис Н.К. Возрастные особенности динамики амплитуд колебаний кровотока кожи в процессе постокклюзионной реактивной гиперемии. *Физиол. чел.* 2010; 36 (2): 114–20.
61. Yu Y, Obmori K, Kondo I et al. Correlation of functional and structural alterations of the coronary arterioles during development of type II diabetes mellitus in rats. *Cardiovasc Res* 2002; 56: 303–11.

\* —————



М.Д.Смирнова, Г.Г.Коновалова, А.К.Тихазе, М.К.Осяева, О.Н.Свирида,  
Л.Г.Ратова, А.Ю.Постнов, Ф.Т.Агеев, В.З.Ланкин, И.Е.Чазова

## Влияние летней жары на показатели окислительного стресса у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

### Резюме

**Цель исследования** – изучить влияние летней жары на состояние сердечно-сосудистой системы, развитие окислительного стресса и течение заболевания у пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

**Материал и методы.** При клиническом обследовании в крови пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы определяли содержание окисленных липопротеидов низкой плотности, уровень продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (малонилдальдегид) и активность супероксиддисмутазы с помощью стандартных тест-наборов.

**Результаты.** В период летней жары у обследованных пациентов наблюдали развитие окислительного стресса (увеличение уровня первичных и вторичных продуктов свободнорадикального окисления липидов) и, как следствие этого, обострение заболеваний сердечно-сосудистой системы. В период последующего осеннего понижения температуры происходила нормализация параметров окислительного стресса.

**Ключевые слова:** свободнорадикальное окисление, окисленные липопротеиды низкой плотности, малонилдальдегид, супероксиддисмутаза, волна жары, обострение заболеваний сердечно-сосудистой системы.

### The influence of summer heat on the parameters of oxidative stress in patients with cardiovascular disease

M.D.Smirnova, G.G.Konovlova, A.K.Tikhaze, M.K.Osyayeva, O.N.Svirida, L.G.Ratova,  
A.Yu.Postnov, F.T.Ageev, V.Z.Lankin, I.E.Chazova

Myasnikovs' Institute Clinical Cardiology, Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

### Summary

**Aim.** To study the effect of summer heat on the cardiovascular system, oxidative stress development and disease course in patients with cardiovascular pathology.

**Material and methods.** Under clinical examination in the blood of patients with cardiovascular disease determined the content of oxidized low density lipoprotein, the level of 2-thiobarbituric acid reacting substances (malondialdehyde) and superoxide dismutase activity by using standard test kits.

**Results.** During the summer heat in the examined patients were observed oxidative stress development (increasing of levels of the primary and secondary products of free radical lipoperoxidation) and, as a consequence, exacerbation of cardiovascular disease. During the subsequent autumn lowering of temperature we found the normalizing of oxidative stress parameters.

**Key words:** free radical peroxidation, oxidized low density lipoprotein, malondialdehyde, superoxide dismutase, heat wave, exacerbation of cardiovascular disease.

### Сведения об авторах

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, науч. сотр. научно-диспансерного отдела Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: naliya1@yandex.ru

Коновалова Галина Георгиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Тихазе Алла Карловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Осяева Мария Константиновна – лаборант-исследователь отдела хронической ишемической болезни сердца Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Свирида Ольга Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. научно-диспансерного отдела сердца Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Ратова Людмила Геннадьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отдела системной гипертензии сердца Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Постнов Антон Ювенальевич – д-р мед. наук, рук. отдела сердечно-сосудистой патологии и лаборатории медицинской генетики сердца Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Агеев Фаиль Таитович – проф., д-р мед. наук, рук. научно-диспансерного отдела НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Ланкин Вадим Зиновьевич – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: lankin@cardio.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, дир. Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Окислительный стресс является этиологическим и патогенетическим фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), включая атеросклероз, артериальную гипертонию (АГ), инфаркт миокарда и хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1–7]. Повышение температуры окружающей среды может провоцировать увеличение образования активных форм кислорода, продуктов свободнорадикального окисления и развитие окислительного стресса в организме [8]. Потепление климата, согласно оценкам экспертов Intergovernmental Panel on Climate Change (Межправительственная группа экспертов по изменению климата), в ближайшие годы будет продолжаться. Вероятные диапазоны глобального среднего потепления находятся в пределах от 1,8 до 4,0°C, причем прогнозируется возрастание числа дней с экстремально высокой температурой и учащение тепловых волн (3 дня и более) [9]. В связи с этим представляется актуальным изучение влияния аномальной жары на организм человека и разработка методов защиты населения от ее негативных последствий. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения «практически при всех хронических болезнях период аномальной жары сопряжен с дополнительным риском смерти или обострения болезни. Это в наибольшей степени доказано для больных с психическими нарушениями, в том числе с депрессией, для лиц, страдающих сахарным диабетом (СД), а также расстройствами функций легких, ССС и мозгового кровообращения» [10]. Поскольку аномальную жару трудно предугадать, планирование и проведение исследований по ее влиянию на организм затруднено, причем большинство таких исследований носит ретроспективный характер, поэтому в них обычно отсутствует репрезентативность выборок и рандомизация и т.д. Эти недостатки могут быть частично устранены при искусственном моделировании теплового стресса, что позволяет изучить механизмы его влияния на организм [8], однако включение в эти исследования больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) считается неэтичным. Следовательно, можно изучать реакции здорового организма, но не механизмы адаптации и дезадаптации к тепловому стрессу кардиологических больных. Еще один возможный путь исследования этой проблемы – изучение влияния типичной для данной местности («не аномальной») летней жары на больных с ССЗ. Именно такой подход и был использован в настоящем исследовании, целью которого было оценить влияние летней жары на состояние ССС, окислительный стресс и течение заболевания у больных с патологией ССС.

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 123 человека – 52 (40,6%) мужчины и 76 женщин (57,4%) с умеренным (17,3%) и высоким (82,7%) риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО). В группу умеренного риска ССО вошли больные с риском смерти от ССЗ 1–4% по шкале SCORE в ближайшие 10 лет, в группу высокого и очень высокого риска – с риском смерти по шкале SCORE >5% , а также больные с ишемической болезнью сердца (ИБС), пациенты с атеросклерозом сонных и/или

периферических артерий, сопровождающимся клиническими симптомами, пациенты с уровнем в крови общего холестерина более 8,0 ммоль/л, пациенты с тяжелой АГ, а также больные СД типа 2 [11]. Средний возраст больных, включенных в исследование, составлял 61,9±9,9 года, средний индекс массы тела составлял 29,6±5,6. При этом ИБС была выявлена у 39,8 %, АГ – у 92,2%, разные клинически значимые нарушения ритма сердца (экстрасистолия, пароксизмальная или постоянная формы фибрилляции предсердий) – у 42,2%, доля больных СД типа 2 составила 9,2%.

#### Дизайн исследования

Первый этап: отбор пациентов – исходная точка, май 2012 г. Второй этап: 1-й визит, июль-август 2012 г. В первой декаде июля 2012 г. была зафиксирована дневная температура воздуха 29°C и выше. Такая температура рассматривается как «пороговая» для жителей зоны умеренного климата [12]. За период с 9 июля по 9 августа 2012 г. температура, равная или превышающая «пороговую», наблюдалась в течение 8 дней, причем зафиксирована была одна волна жары (3 дня) с 30.06.12 по 1.08.12 с максимальной температурой 32°C (по данным <http://meteoinfo.ru>). В течение этого периода жары проводили активный вызов участников исследования и их повторное обследование. Третий этап: 2-й визит, сентябрь-октябрь 2012 г.

Всем больным предлагали специально разработанный нами опросник, кроме того, проводили комплексное обследование, включающее осмотр, сбор анамнеза, регистрацию электрокардиограммы, измерение офисного артериального давления (АД), сфигмографию (определение скорости пульсовой волны).

В качестве конечных точек рассматривали острые инфаркты миокарда (ОИМ), острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), госпитализации, вызовы скорой медицинской помощи, дни нетрудоспособности, гипертонические кризы, внеплановые визиты к врачу. Кроме того, мы определяли комбинированную конечную точку (ККТ) – количество нежелательных явлений в период жары (ККТ в жару) и после ее окончания (ККТ после жары).

ККТ = (ОИМ+ОНМК + госпитализации + внеплановые визиты к врачу + гипертонические кризы + вызовы скорой медицинской помощи)

#### Биохимические исследования

Для оценки уровня окислительного стресса определяли содержание окисленных липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме крови, используя иммуноферментный набор Mercodia Oxidized LDL ELISA (Швеция). Содержание продуктов, реагирующих с 2-тиобарбитуровой кислотой (преимущественно малоновый диальдегид – МДА) определяли в плазме крови, используя диагностические тест-наборы фирмы «АГАТ» (Россия). Активность супероксиддисмутазы (СОД) в эритроцитах определяли, используя диагностические тест-наборы RANSOD фирмы RANDOX (США). На основании результатов анализов рассчитывали отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови. Для расчетов использовали показатели содержания МДА (нмоль/л) и активности СОД (ед/г Hb).

**Таблица 1. Количество осложнений в период жары и после ее окончания (n=96)**

Осложнения	1-й визит июль-август 2012 г.	2-й визит сентябрь 2012 г.	$P_{1-2}$
Обострение ХСН	19 (20,2%)	6 (6,4%)	0,005
Нарушения ритма сердца	25 (26,6%)	21 (20%)	нд
ОИМ	0	0	нд
ОНМК	0	0	нд
ККТ	1,46 (0,51; 2,40)	1,04 (-0,1; 2,2)	0,009
Гипертонические кризы	0,46 (0,24; 0,67)	0,1 (0,03; 0,7)	0,001
Госпитализации (ССЗ)	0	0,03 (-0,01; 0,02)	нд
Госпитализации (другие причины)	0,19 (-0,19; 0,59)	0,55 (-0,07; 1,18)	0,07
Внеплановые визиты в поликлинику	0,4 (0,12; 0,71)	0,03 (-0,05; 0,08)	0,01
Количество дней нетрудоспособности	0,37 (-0,10; 0,87)	0,31 (-0,23; 0,85)	нд

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: нд – нет данных.

**Таблица 2. Изменение параметров окислительного стресса у обследуемых пациентов в период аномального повышения температуры и после его окончания**

Параметры	Исходно май 2012 г.	1-й визит июль-август 2012	$P_{0-1}$	2-й визит сентябрь 2012 г.	$P_{0-2}$
Окисленные ЛПНП, ед/л	75,9 (71,2; 80,5)	79,8 (74,5; 85,1)	0,1	69,1 (64,6; 73,6) $p_{1-2}=0,0001$	0,01
МДА, мкмоль/л	4,3 (1,7; 7,0)	4,8 (2,2; 7,5)	0,0001	4,7 (2,1; 7,3)	0,0001
СОД, ед/г Нв	938 (844; 976)	901 (826; 976)	нд	1061 (985; 1138) $p_{1-2}=0,004$	0,04
МДА/СОД	3,2 (2,5; 4,6)	4,0 (3,0; 4,7)	0,02	3,6 (3,2; 4,0) $p_{1-2}=0,003$	нд

**Статистический анализ** проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 for Windows. При анализе достоверности различий средних величин между группами при условии нормального распределения рассчитывали значения *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок в предположении равенства дисперсий. Сравнение значений с распределением признаков отличия от нормального проводился с помощью критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически достоверными при  $p < 0,05$ . Для анализа корреляций использовали непараметрический метод с использованием ранговой корреляции Спирмена. Сравнение распределения качественных признаков проводили с использованием критерия Фишера. Непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, представляли как  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее и  $\sigma$  – стандартное отклонение. Непрерывные переменные, распределение которых отличалось от нормального, представляли медианой и 95% доверительным интервалом – ДИ (-95% ДИ, +95% ДИ). Для оценки динамики показателей проводили однофакторный анализ динамики в контрольных и основных группах. Для критерия Даннета представлены *p*-значения.

## Результаты исследования

### Метеоусловия в период исследования

В мае 2012 г. среднемесячная температура составляла 15,1°C (отклонение от нормы +1,9°C). В период 1-го визита среднемесячная температура составляла 20,9°C в июле (отклонение от нормы +1,7°C) и 17,7°C в августе (отклонение от нормы +0,7°C). «Пороговой» среднесуточной температурой в московском регионе в это время принято считать среднесуточную температуру +22,7°C, за максимальную температуру принимают 29°C. Число дней со среднесуточной температурой более +22,7°C составило 11 в июле и 2 в августе. Такая температура держалась 4 дня подряд с

8.07.12 по 12.07.12, а затем 3 дня подряд в период 30.06.12–1.08.12. За период с 8 июля по 9 августа 2012 г. максимальная температура (29°C и выше) наблюдалась в течение 8 дней, причем зафиксирована была одна волна жары (3 дня) с 30.06.12 по 1.08.12, максимальная температура (32,5°C была зафиксирована 7 августа (+7,1°C от нормы).

Во время 2-го визита в сентябре 2012 г. среднемесячная температура составляла 12,9°C при норме 11,3°C. За весь период наблюдения у включенных в исследование не было ни одного ОИМ или ОНМК, причем количество других нежелательных явлений также было невелико (табл. 1). Это согласуется с данными эпидемиологических исследований, согласно которым смертность от ССЗ имеет ярко выраженный сезонный характер с минимумом в августе и максимумом в январе [13, 14]. Так, смертность от ИБС для всех возрастов в январе достигает в среднем 127% от аналогичного показателя для августа, а смертность от ОНМК – 134%. Тем не менее 20,2% наблюдаемых нами больных жаловались на обострение или возникновение проявлений сердечной недостаточности: одышки, отеков ног во время жары, 26,6% – на сердцебиение и перебои в работе сердца. Количество ССО – гипертонических кризов ( $p=0,001$ ), внеплановых визитов в поликлинику ( $p=0,01$ ), ККТ ( $p=0,009$ ) – было больше во время жары, чем в период после ее окончания.

Данные, отражающие влияние повышенной температуры на параметры окислительного стресса, представлены в табл. 2. В период пика легкой жары у обследуемых пациентов возрастал уровень продуктов свободнорадикального окисления в плазме крови – содержание окисленных ЛПНП ( $p < 0,1$ ) и особенно МДА ( $p < 0,0001$ ), тогда как активность антиоксидантного фермента – эритроцитарной СОД практически не изменялась. В период осеннего понижения температуры (2-й визит) отмечено достоверное снижение



Параметры	1-й визит МДА/СОД ↓ (n=26)	2-й визит МДА/СОД ↑ (n=59)	P <sub>1-2</sub>
Возраст	61,5 (56,5; 65,0)	63,0 (60,4; 65,1)	нд
Пол (мужчины/женщины), %	46,4/53,6	35,8/64,2	нд
Индекс массы тела	29,0 (27,2; 31,4)	29,9 (28,7; 31,5)	нд
Больные с ИБС, %	32,1	38,8	нд
Больные СД, %	14,3	57,5	нд
Прием статинов в жару, %	56,1	59,3	нд
Прием ИАПФ в жару, %	44,4	42,2	нд
Прием β-адреноблокаторов в жару, %	59,0	60,7	нд
Систолическое АД, мм рт. ст.	130,0 (28,0; 141,2)	136,0 (132,6; 142,5)	нд
Диастолическое АД, мм рт. ст.	80,0 (80,0; 86,6)	80,0 (80,7; 85,8)	нд
Скорость пульсовой волны, м/с	14,5 (13,6; 15,7)	13,8 (13,3; 14,7)	нд
Общий холестерин, ммоль/л	5,4 (4,9; 5,7)	5,5 (5,2; 5,7)	нд
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (5,1; 6,1)	5,2 (5,2; 5,5)	нд
Натрий, ммоль/л	142,0 (141,7; 143,0)	143,0 (142,3; 143,3)	нд
Количество дней, проведенных под воздействием жары	8,0 (5,1; 18,8)	8,0 (6,9; 12,8)	нд
ХСН в жару	4 (15,4%)	13 (22,4%)	0,048
ХСН после жары	2 (7,8%)	3 (5,3%)	нд
Нарушения ритма сердца в жару	7 (26,9%)	22 (37,3%)	0,06
Нарушения ритма сердца после жары	5 (19,2%)	13 (22,0%)	нд
ККТ в жару	0,001 (-0,8; 5,4)	0,001 (0,5; 1,4)	нд
ККТ после жары	0,001 (-1,7; 6,6)	0,001 (0,1; 0,5)	нд
Натрий Δ <sub>0-2</sub> , ммоль/л	1,0 (0,0; 2,6)	1,0 (0,2; 1,3)	0,045
Систолическое АД Δ <sub>0-2</sub> , мм рт. ст.	0,001 (-6,5; 4,2)	-3,5(-10,4; -0,8)	нд
Диастолическое АД Δ <sub>0-2</sub> , мм рт. ст.	0,001 (-1,7; 5,7)	0,001 (-6,0; -0,01)	0,05
Скорость пульсовой волны Δ <sub>0-2</sub> , м/с	-0,2 (-1,2; 0,4)	0,001 (-0,6; 0,2)	нд

Примечание. ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

уровня окисленных ЛПНП, тогда как содержание МДА оставалось повышенным, причем в это же время у обследуемых пациентов достоверно увеличилась активность СОД в эритроцитах. Следовательно, летняя жара привела к возникновению у пациентов с риском ССО окислительного стресса, что выражалось в увеличении содержания как первичных (окисленные ЛПНП), так и (в большей степени) вторичных (МДА) продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ) при отсутствии изменений активности фермента, утилизирующего активные формы кислорода (СОД). Понижение температуры в осенний период сопровождалось достоверным снижением уровня первичных продуктов ПОЛ (окисленные ЛПНП), тогда как содержание вторичных продуктов ПОЛ (МДА) все еще оставалось на повышенном уровне, несмотря на компенсаторное увеличение активности антиоксидантного фермента СОД (см. табл. 2). Отношение МДА/СОД, характеризующее «окислительный потенциал» крови, достоверно возрастало в период летней жары и снижалось до исходных значений в период осеннего понижения температуры. Таким образом, в период летнего повышения температуры опасность возникновения окислительного стресса у пациентов с риском ССЗ возрастает, но снижается с сезонным уменьшением температуры. Эти данные в целом соответствуют нашим результатам, полученным при исследовании здоровых добровольцев, подвергнутых воздействию повышенного температурного режима в течение 30 дней [8].

При анализе группы больных, у которых отношение МДА/СОД в период пика летней жары повышалось, было отмечено увеличение обострений

заболеваний ССС у этих «чувствительных» к развитию окислительного стресса пациентов (табл. 3). Следует отметить, что пациентов, «резистентных» к окислительному стрессу по этому показателю (отношение МДА/СОД), в исследуемом контингенте было выявлено вдвое меньше, чем пациентов, «чувствительных» к развитию окислительного стресса. Таким образом, аномально высокая летняя жара может провоцировать развитие окислительного стресса у большей части пациентов с заболеваниями ССС и, как следствие этого, вызывать обострение этих заболеваний.

#### Литература

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2001; 40 (7): 48–61.
2. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АРТА, 2008; с. 21–36.
3. Lankin VZ, Tikhaze AK. Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. In: A.Tomasi, T.Özben, V.Skulachev (eds). *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects*. Vol. 344. IOS Press, NATO Science Series, Amsterdam etc. 2003; p. 218–31.
4. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. *Кардиология*. 2004; 44 (2): 72–81.
5. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И. и др. Механизм окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. *Биохимия*. 2007; 72 (10): 1081–90.
6. Арзамасцева Н.Е., Ланкин В.З., Коновалова Г.Г. и др. Окислительный стресс у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2. *Бюлл. экспер. биол. и медицины*. 2007; 143 (2): 207–9.



7. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG et al. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins. In: *Handbook of Lipoprotein Research*, Nova Sci Pub, New York 2011; p. 85–107.
8. Ланкин В.З., Постнов А.Ю., Родненков О.В. и др. Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий. *Кардиол. вестник*. 2013; 8 (1).
9. *Climate change and communicable diseases in the EU Member States*. Technical document. Stockholm 2010; p. 1–50, [www.ecdc.europa.eu](http://www.ecdc.europa.eu)
10. Природные пожары и аномальная жара в Российской Федерации. Медико-санитарные рекомендации 2010; [http://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0019/120745/Sitrep\\_19August\\_RUS\\_wildfires.pdf](http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/120745/Sitrep_19August_RUS_wildfires.pdf)
11. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рос. рекомендации. М., 2012; <http://cardioline.ru/uploads/Pocket%20Guidelines.pdf>
12. Ревич БА., Малеев В.В. Изменения климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.: ЛЕНАНД, 2011.
13. Ревич БА. Волны жары и смертность. *Демоскоп Weekly* 2010; с. 439–40, <http://www.demoscope.ru/weekly/2010/0439/tema04/pbp>
14. Ревич БА., Шапошников Д.А., Семутникова Е.Г. Климатические условия и качество атмосферного воздуха как факторы риска смертности населения Москвы в 2000–2006 гг. *Медицина труда и промышленная экология* 2008; 9: 29–35.

В.З.Ланкин, А.Ю.Постнов, О.В.Родненков, Г.Г.Коновалова, Н.А.Дорощук,  
А.К.Тихазе, М.К.Осяева, А.Д.Дорощук, Ю.Д.Хесуани, И.Е.Чазова

## Окислительный стресс как фактор риска осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременного старения при действии неблагоприятных климатических условий

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

### Резюме

**Цель исследования** – изучить влияние неблагоприятных факторов внешней среды (повышенная температура и увеличение содержания CO в воздухе) на основные параметры окислительного стресса, а также на окислительные повреждения ДНК (в частности, на изменение относительной длины теломерных участков молекул ДНК).

**Материалы и методы.** 6 практически здоровых добровольцев (мужчины в возрасте 22–46 лет) были подвергнуты действию искусственно созданных климатических условий, имевших место в июле-августе 2010 г. в Москве. До начала исследования и через 30 дней после его окончания у участников эксперимента определяли уровень малонового диальдегида в плазме крови, активность каталазы и глутатионпероксидазы в эритроцитах и относительную длину теломерных повторов хромосом лейкоцитов.

**Результаты.** После 30 дней пребывания в условиях гипертермии и гипоксии у участников эксперимента выявлено достоверное увеличение содержания малонилдиальдегида (на 62%), а также снижение активности антиоксидантных ферментов – каталазы (на 11%) и глутатионпероксидазы (на 19%), причем одновременно отмечено уменьшение длины теломеров (на 16,5%). Полученные результаты свидетельствуют о развитии у участников эксперимента окислительного стресса, способного провоцировать осложнения сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременное старение.

**Ключевые слова:** активные формы кислорода, свободнорадикальное окисление, малонилдиальдегид, каталаза, глутатионпероксидаза, ДНК, укорочение теломеров.

### Oxidative stress as a risk-factor for complications of cardiovascular disease and premature aging under the action of adverse climatic conditions

V.Z.Lankin, A.Yu.Postnov, O.V.Rodnenkov, G.G.Konovalova, N.A.Doroschuk, A.K.Tikhaze, M.K.Osyayeva, A.D.Doroschuk, Yu.D.Hesuan, I.E.Chazova  
Myasnikov's Institute Clinical Cardiology, Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

### Summary

**Aim.** To investigate the influence of environmental factors (as a high temperature and an increase of CO in the air) on the basic parameters of oxidative stress (the content of free radical lipoperoxidation secondary product – malondialdehyde and activity of key antioxidant enzymes – catalase and glutathione peroxidase), as well as the oxidative injury of DNA molecules, in particular, the changes of the relative length of telomeric regions of DNA.

**Material and methods.** 6 RAS healthy volunteers (man aged 22 to 46 years) were exposed to artificial climatic conditions that occurred in July and August 2010 in Moscow. At the baseline and 30 days after the end of the test subjects to determine the level of malondialdehyde in plasma, catalase and glutathione peroxidase activity in red blood cells as well as the relative length of telomeric repeats in leukocyte chromosomes.

**Results.** After 30 days in the conditions of hyperthermia and hypoxia in the subjects showed a significant increase in malondialdehyde (+62%) and decreased activity of key antioxidant enzymes – catalase (-11%) and glutathione peroxidase (-19%). At the same time marked decrease in telomere length (-16,5%). These results indicate about the development of oxidative stress that can trigger complications of heart disease and premature aging.

**Key words:** reactive oxygen species, free radical peroxidation, malondialdehyde, catalase, glutathione peroxidase, DNA, telomere shortening.

**Сведения об авторах**

Ланкин Вадим Зиновьевич – д-р биол. наук, проф., рук. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: lanakin@cardio.ru

Постнов Антон Ювенальевич – д-р мед. наук, рук. отд. сердечно-сосудистой патологии и лаборатории медицинской генетики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Родненков Олег Владимирович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. хронической ишемической болезни сердца ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Коновалова Галина Георгиевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Дорожуж Наталья Александровна – врач-лаборант лаб. медицинской генетики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Тихазе Алла Карловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. биохимии свободнорадикальных процессов ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Осяева Мария Константиновна – лаборант-исследователь отд. хронической ишемической болезни сердца ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Дорожуж Александр Дмитриевич – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. медицинской генетики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Хесуани Юсеф Джоржевич – лаборант-исследователь лаб. медицинской генетики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Чазова Ирина Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., член-корр. РАМН, дир. ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Свободнорадикальные процессы играют важную роль в клеточных реакциях в качестве звеньев сигнальной системы, системы клеточного иммунитета и ферментных систем биосинтеза биологически активных соединений, таких как простагландины, лейкотриены, простаглицлины и тромбоксаны [1, 2]. Нарушение регуляции свободнорадикальных реакций сопровождается неконтролируемым неферментативным окислением полиеновых липидов и автоокислением углеводов, а также окислительным повреждением белков и нуклеиновых кислот, что приводит к возникновению так называемого окислительного стресса (ОС) [1, 2], характеризующегося накоплением первичных (органические гидропероксиды) и вторичных (карбонильные соединения) высокоокислительных продуктов свободнорадикального окисления в крови и тканях вследствие усиленного генерирования активных форм кислорода (АФК), таких как супероксидный анион-радикал, пероксид водорода и др. и/или подавления активности утилизирующих АФК антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы – GSH-Px) [1–3]. Следует отметить, что окислительные повреждения возникают преимущественно в теломерных участках молекул ДНК, причем механизм репарации этих повреждений теломерной ДНК отсутствует [4, 5], вследствие чего ОС можно рассматривать в качестве патогенетического фактора преждевременного старения [6]. Кроме того, ОС является фактором риска возникновения и развития «старческих болезней», таких как заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет типа 2 и нейродегенеративные болезни [1, 7]. Нарушения экологии и аномальные повышения температуры воздуха, сопровождающие процессы глобального изменения климатических условий, могут индуцировать ОС, что, в свою очередь, может способствовать развитию ишемической болезни сердца и атеросклероза и/или вызывать осложнения этих заболеваний [7–11]. Образующийся при ОС продукт свободнорадикального окисления липидов – малоновый диальдегид (МДА) вызывает атерогенную модифика-

цию липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), вследствие чего они приобретают способность ускоренно накапливаться в клетках стенки сосудов, вызывая предатеросклеротические липоидозные повреждения [7, 11–14].

**Целью** настоящей работы было исследование влияния таких неблагоприятных факторов внешней среды, как повышенная температура и гипоксия (увеличение содержания СО в воздухе) на ключевые параметры ОС: содержание вторичного продукта свободнорадикального окисления полиеновых липидов – МДА в плазме крови и активность ключевых эритроцитарных антиоксидантных ферментов – каталазы и GSH-Px, утилизирующих пероксид водорода и липоидгидропероксиды. Кроме того, изучали влияние неблагоприятных факторов внешней среды на окислительные повреждения ДНК, в частности на изменение относительной длины теломерных участков ДНК лейкоцитов.

**Материалы и методы**

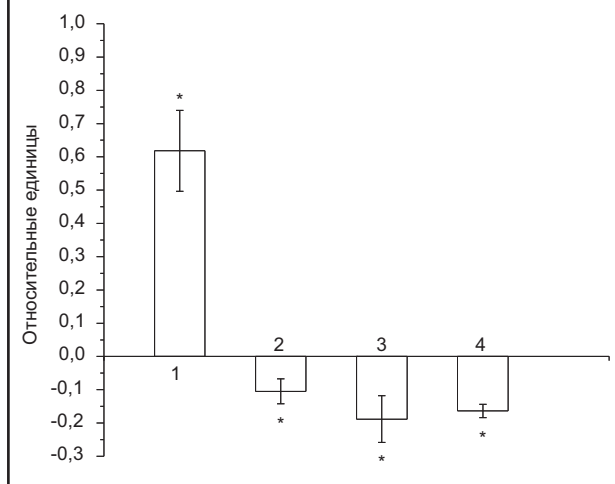
В исследование, которое проводили на базе медико-технического комплекса (МТК) Института медико-биологических проблем РАН\*, включили 6 практически здоровых добровольцев мужского пола в возрасте 22–46 лет. Все участники эксперимента прошли предварительное медицинское обследование и подписали информированное согласие на включение в исследование. В течение 30 дней добровольцы проживали в ограниченной изоляции в искусственно созданных климатических условиях, имевших место в июле-августе 2010 г. в Москве\*\*. Температура в дневное время колебалась в пределах 30–38°C при влажности 30–60%; температура в ночное время составляла 23–31°C при влажности 50–75%. В модулях МТК поддерживался уровень СО, зарегистрированный в июле-августе 2010 г. в Москве (по данным ГПБУ «Мосэкомониторинг») от 5 до 40 мг/м<sup>3</sup>. Все регламентации между помещениями были строго регламентированы для предотвращения нарушений установленных параметров обитания; нормативный уровень микробной обсемененности газовой среды поддерживался за

\*МТК Института медико-биологических проблем РАН предназначен для проведения исследований с участием участников эксперимента в условиях искусственно регулируемой среды обитания. Этот комплекс включает в себя помещения для индивидуального проживания и общего пользования площадью 59 м<sup>2</sup>.

\*\*В соответствии с данными Росгидромета РФ.



**Рис. 2. Относительные изменения параметров ОС и окислительного повреждения ДНК в крови участников эксперимента, подвергшихся действию гипертермии и гипоксии в течение 30 дней.** Результаты представлены в виде относительных единиц (уровень соответствующих показателей до начала исследования принят за единицу; \* достоверность отличий для каждого показателя приведена в тексте); 1 – содержание МДА в плазме крови; 2 – активность каталазы в эритроцитах; 3 – активность GSH-Px в эритроцитах; 4 – относительная длина теломеров лейкоцитов периферической крови.



счет работы установки для обеззараживания воздуха. Взятие венозной крови проводили утром натощак в вакутейнеры фирмы Monovette, содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту в качестве антиоксиданта и антикоагулянта, для чего участников эксперимента переводили в медицинский модуль. В настоящем сообщении анализируются результаты исследования биохимических и генетических параметров до начала исследования и после 30 дней после пребывания в МТК.

Содержание вторичных продуктов свободнорадикального окисления (преимущественно МДА) в плазме крови определяли по реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой в кислой среде, анализируя количество образовавшегося триметинового комплекса при 532 нм [15]. Активность каталазы определяли по скорости утилизации пероксида водорода при 240 нм [16]. За единицу активности каталазы принимали количество фермента, необходимое для восстановления 1 мкмольа  $H_2O_2$ /мин. Активность содержащей Se GSH-Px определяли в сопряженной глутатионредуктазной системе по скорости окисления NADPH при 340 нм [16]. При расчете начальной скорости вводили поправку на неферментативное окисление

глутатиона за время реакции. За единицу активности GSH-Px принимали количество фермента, необходимое для окисления 1 мкмольа GSH/мин. Активность антиоксидантных ферментов выражали в ед/гНб, после чего результаты пересчитывали, принимая показатели до начала исследования за единицу. Определения проводили, используя регистрирующий спектрофотометр Hitachi-557 (Япония). Относительную длину теломерных повторов хромосом лейкоцитов из периферической крови человека определяли, как описано в литературе [17] с некоторыми изменениями с использованием ДНК-амплификатора в реальном времени АНК-32 (Россия). Статистическую обработку результатов проводили, используя непараметрический критерий Вилкоксона (программа AtteStat).

## Результаты и обсуждение

Известно, что гипоксия [1, 7] и гипертермия [18, 19] вызывают увеличение генерирования АФК. АФК могут вызывать атерогенную окислительную модификацию ЛПНП [7–13] и окислительное повреждение молекул ДНК [18, 20, 21]. При свободнорадикальном окислении липидов в плазме крови накапливается МДА, который можно рассматривать в качестве маркера ОС [1–3] (рис. 1). Стационарная концентрация МДА в плазме крови определяется двумя факторами: во-первых, интенсивностью образования АФК и свободнорадикальных интермедиатов, инициирующих окисление липидного субстрата [1–3] и окислительные повреждения ДНК [20, 21], и, во-вторых, снижением эффективности природных антиоксидантных систем, включая антиоксидантные ферменты, утилизирующие АФК и другие прооксиданты [1–3]. Результаты наших предшествующих исследований указывали на то, что увеличение уровня продукта свободнорадикального окисления МДА при одновременном подавлении активности антиоксидантных ферментов является надежным критерием наличия ОС [15, 16]. Окислительные повреждения молекул ДНК при ОС приводят к появлению продукта деструкции ДНК – 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в крови и моче [20, 21], а также к укорочению теломерных участков молекул ДНК [4–6] (см. рис. 1). Природные дикарбонилы, включая МДА, могут ингибировать антиоксидантные ферменты, что может приводить к увеличению стационарной концентрации токсичных альдегидов в плазме крови и усугублять проявления ОС вследствие снижения эффективности утилизации АФК [16]. Таким образом, в условиях гипертермии и гипоксии (увеличение содержания  $CO$  в воздухе) можно было ожидать проявления ОС, в частности увеличение содержания продуктов свободнорадикального окисления и одновременное снижение активности антиоксидантных ферментов в крови (см. рис. 1).

Действительно, как следует из результатов биохимических исследований, представленных на рис. 2, в течение месяца проведения исследования у участников эксперимента существенно вырос уровень одного из основных продуктов свободнорадикального окисления полиеновых липидов – МДА в плазме крови (на 62%,  $p < 0,001$ ) и одновременно в эритроцитах достоверно снизились активности антиоксидантных ферментов каталазы (на 11%,  $p < 0,01$ ) и GSH-Px (на 19%,  $p < 0,045$ ),



ответственных за утилизацию пероксида водорода и липогидропероксидов. Эти данные свидетельствуют о том, что после 30 дней пребывания в искусственно созданных климатических условиях (гипертермии и гипоксии) у участников эксперимента возникли характерные изменения, свидетельствующие о наличии у них ОС – увеличение содержания продуктов свободнорадикального окисления на фоне снижения эффективности утилизации АФК. В соответствии с этим логично было предположить, что в условиях ОС окислительные повреждения молекул ДНК должны существенно возрасти, а относительная длина теломеров соответственно уменьшиться. Действительно, в лейкоцитах периферической крови участников эксперимента было отмечено значительное укорочение теломеров (на 16,5%,  $p < 0,02$ ); см. рис. 2.

Следовательно, полученные данные однозначно доказывают, что при моделировании экстремальных условий природной среды у участников эксперимента развивается ОС. Это подтверждается как существенным увеличением уровня продукта свободнорадикального окисления – МДА, так и достоверным снижением активности ключевых антиоксидантных ферментных систем (каталазы и GSH-Px), что, согласно данным ранее выполненных нами исследований [15, 16], является характерным проявлением ОС. Обнаруженное одновременно значительное укорочение теломерных последовательностей в ДНК лейкоцитов за время пребывания участников эксперимента в МТК при описанных условиях представляется вполне объяснимым, поскольку известно, что ОС может сопровождаться окислительной деструкцией молекул ДНК и накоплением в крови и моче продукта окислительной дегградации ДНК – 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина [18]. Укороченные теломеры рассматривают в качестве маркеров старения, а ОС считают одним из основных механизмов преждевременного старения [4–6]. Важно отметить, что связанные с образованием АФК повреждения ДНК были зарегистрированы в условиях повышения температуры и в модельной системе [19, 20], причем повышение температуры может способствовать также генерированию пероксида водорода и гидроксил-радикала с участием некоторых аминокислот [20]. В последние годы обсуждается возможность учащения развития осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы, связанных с глобальным изменением климатических условий. Поскольку можно считать установленным, что ОС играет важную роль в этиологии и патогенезе атеросклероза и его осложнений [7, 8, 11], исходя из результатов настоящего исследования, негативное влияние гипоксии и аномальных повышений температуры окружающей среды в прогрессировании атеросклероза нельзя недооценивать. Полученные нами данные позволяют полагать, что ОС, возникающий при неблагоприятных климатических условиях может действовать в качестве дополнительного фактора риска возникновения и прогрессирования тяжести сердечно-сосудистых заболеваний, а также и преждевременного старения организма.

#### Литература

1. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Кардиология*. 2001; 40 (7): 48–61.

2. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Слово, 2006.

3. Lankin VZ. The enzymatic systems in the regulation of free radical lipid peroxidation. In: A.Tomasi, T.Özben, V.Skulachev (eds.) *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects*, vol. 344. IOS Press, NATO Science Series, Amsterdam 2003; p. 8–23.

4. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci* 2002; 27 (7): 339–44.

5. Tchirkov A, Lansdorp PM. Role of oxidative stress in telomere shortening in cultured fibroblasts from normal individuals and patients with ataxia-telangiectasia. *Human Molecular Genetics* 2003; 12 (3): 227–32.

6. Saretzki G, von Zglinicki T. Replicative aging, telomeres, and oxidative stress. *Ann NY Acad Sci* 2002; 959: 24–9.

7. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания. Новосибирск: АПА, 2008; с. 21–36.

8. Lankin VZ, Tikhaze AK. Atherosclerosis as a free radical pathology and antioxidative therapy of this disease. In: A.Tomasi, T.Özben, V.Skulachev (eds.) *Free radicals, nitric oxide, and inflammation: molecular, biochemical, and clinical aspects*, vol. 344. IOS Press, NATO Sci Series, Amsterdam 2003; p. 218–31.

9. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra. *Кардиология*. 2004; 44 (2): 72–81.

10. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Капелько В.И. и др. Механизм окислительной модификации липопротеидов низкой плотности при окислительном и карбонильном стрессе. *Биохимия*. 2007; 72 (10): 1081–90.

11. Lankin VZ, Tikhaze AK, Konovalova GG et al. Aldehyde-dependent modification of low density lipoproteins. In: *Handbook of Lipoprotein Research*, Nova Sci Publishers NY 2011; 85–107.

12. Тихазе А.К., Вуйгимаа М., Коновалова Г.Г. и др. Взаимосвязь между наличием малонилдальдегид-зависимой модификации и содержанием холестерина в липопротеидах низкой плотности. *Бюл. экспер. биол. мед.* 2010; 149 (2): 143–45.

13. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Кумскова Е.М. Захват культивируемыми моноцитами-макрофагами человека липопротеидов низкой плотности, обогащенных первичными и вторичными продуктами свободнорадикального окисления липидов. *Кардиологический вестник*. 2012; 7 (1): 18–22.

14. Кумскова Е.М., Аксенов Д.В., Коновалова Г.Г. и др. Роль окислительных процессов в увеличении атерогенности частиц липопротеидов низкой плотности. *Кардиология*. 2012; 52 (6): 73–8.

15. Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Недосугова Л.В. Глюкоза инициирует атерогенную окислительную модификацию липопротеидов низкой плотности *in vitro* и у больных сахарным диабетом типа 2. *Кардиологический вестник*. 2011; 6 (1): 16–22.

16. Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К. Влияние атерогенных альдегидных соединений на активность антиоксидантных ферментов. *Кардиологический вестник*. 2011; 6 (2): 26–30.

17. Cautthon RM. Telomere length measurement by a novel monocrome multiplex quantitative PCR method. *Nucleic Acids Res* 2009; 37 (3): e21.

18. Черников А.В., Гудков С.В., Штаркман И.Н., Брусков В.И. Кислородный эффект при тепловых повреждениях ДНК. *Биофизика*. 2007; 52 (2): 244–51.

19. Штаркман И.Н., Гудков С.В., Черников А.В., Брусков В.И. Образование перекиси водорода и гидроксильных радикалов в водных растворах L-аминокислот при воздействии рентгеновского излучения и тепла. *Биофизика*. 2008; 53 (1): 1–14.

20. Lunec J, Holloway KA, Cooke MS et al. Urinary 8-oxo-2-deoxyguanosine: redox regulation of DNA repair *in vivo*? *Free Radic Biol Med* 2002; 33 (7): 875–85.

21. Masugata H, Senda S, Murao K et al. Association between urinary 8-hydroxydeoxyguanosine, an indicator of oxidative stress, and the cardio-ankle vascular index in hypertensive patients. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19 (8): 747–55.



В.В.Ермишкин<sup>1</sup>, Е.В.Лукошкова<sup>1</sup>, В.Л.Лакомкин<sup>1</sup>, А.А.Абрамов<sup>1</sup>,  
В.А.Колесников<sup>1</sup>, С.В.Лакомкин<sup>2</sup>, В.И.Капелько<sup>1</sup>

## Неинвазивная оценка сократимости миокарда крыс

<sup>1</sup>Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

<sup>2</sup>Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

### Резюме

**Цель работы:** исследование в опытах на крысах предложенного ранее для человека импедансного метода оценки длительности периода предизгнания (ДПП) для характеристики сократимости миокарда.

**Материалы и методы.** В опытах на анестезированных крысах использовали модифицированный импедансный метод, адаптированный для сердца крыс, в сочетании с введением миллеровского микрокатетера в аорту или левый желудочек.

**Результаты.** Величины ДПП, определяемые импедансным и инвазивным методами, отличались мало – на 5–6 мс, между ними отмечена очень высокая корреляция ( $r=0,95$ ). Также хорошая корреляция ( $r=0,75–0,78$ ) найдена между ДПП и инвазивными индексами сократимости ( $dP/dt_{max}$  и  $dP/dt_{max}/P$ ) как в контроле, так и при действии дофамина, повышающего сократимость миокарда, или кетамина, снижающего ее. Вместе с тем изменения притока к сердцу или уровня артериального давления, как показали опыты с ортопробой или введением гипотензивного препарата оксакома, также могут влиять на ДПП.

**Заключение.** Величина ДПП, как и инвазивные индексы сократимости, не только отражает изменения сократимости миокарда в чистом виде, но также зависит от условий механической деятельности сердца, что нужно учитывать в экспериментальной практике.

**Ключевые слова:** неинвазивный метод, сократимость сердца, импедансная кардиография, период предизгнания, миллеровский катетер, скорость нарастания давления в левом желудочке, анестезированные крысы.

### Non-invasive assessment of myocardial contractility in rats

V.V.Ermishkin<sup>1</sup>, E.V.Lukosbkova<sup>1</sup>, V.L.Lakomkin<sup>1</sup>, A.A.Abramov<sup>1</sup>, V.A.Kolesnikov<sup>1</sup>, S.V.Lakomkin<sup>2</sup>, V.I.Kapelko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation; <sup>2</sup>A.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation

### Summary

**Aim.** To study in experiments on anesthetized rats the impedance method of myocardial contractility assessment, previously proposed for men, which is based on evaluation of preejection period (PEP).

**Materials and methods.** The modified impedance method adapted for rats combined with insertion of Millar tip catheter into aorta or the left ventricle has been used in anesthetized rats.

**Results.** The PEP estimates determined by impedance and invasive catheter methods manifested a very close correlation ( $r=0,95$ ) and differed by only 5–6 ms. Also, a suitable correlation ( $r=0,75–0,78$ ) was found between the PEP and invasive indices of myocardial contractility,  $dP/dt_{max}$  and  $dP/dt_{max}/P$  both in the control state and under the positive action of dopamine or negative effect of ketamine on myocardial contractility. Meanwhile, alterations in cardiac diastolic filling or arterial pressure level caused by tilt test or hypotensive drug, oxacom, also may influence PEP.

**Conclusion.** The value of PEP, as well as many invasive contractility indices, not only reflects changes in myocardial contractility per se, but also depends on mechanical factors influencing the cardiac performance. This should be taken into consideration when using PEP in experimental practice.

**Key words:** noninvasive method, cardiac contractility, impedance cardiography, preejection period, Millar pressure catheter, maximum rate of left ventricular contraction, anesthetized rats.

### Сведения об авторах

Ермишкин Владимир Вячеславович – канд. биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: v.v.erm@mail.ru

Лукошкова Елена Владимировна – д-р биол. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: elena.lukosbkova@mail.ru

Лакомкин Владимир Леонидович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Абрамов Александр Александрович – мл. науч. сотр. лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: ferk\_88@list.ru

Колесников Владимир Александрович – электроник лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: kolesnikovhome@gmail.com

Лакомкин Сергей Владимирович – аспирант отд. хронической сердечной недостаточности и заболеваний миокарда ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: selak@yandex.ru

Капелько Валерий Игнатьевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаборатории экспериментальной патологии сердца ИЭК ФГБУ РКНПК. E-mail: v.kapelko@cardio.ru

## Введение

Сократимость миокарда представляет базисную характеристику насосной функции сердца, и ее определение при разной патологии представляет значительный интерес. Наиболее широко используется индекс сократимости левого желудочка (ЛЖ) сердца – максимальная скорость роста давления в ЛЖ  $dP/dt_{max}$  [1, 2], реже используется индекс Veragut и Kraeyenbuhl –  $dP/dt_{max}/P$ , где  $P$  – давление, развиваемое ЛЖ в момент измерения максимума  $dP/dt$  [3]. На протяжении многих лет эти индексы являлись своего рода «золотым стандартом» при оценке сократимости сердца *in vivo* не только у животных, но и у людей. Применение катетеризации, однако, ограничено, поэтому предпочтение отдается различным неинвазивным методам оценки сократимости.

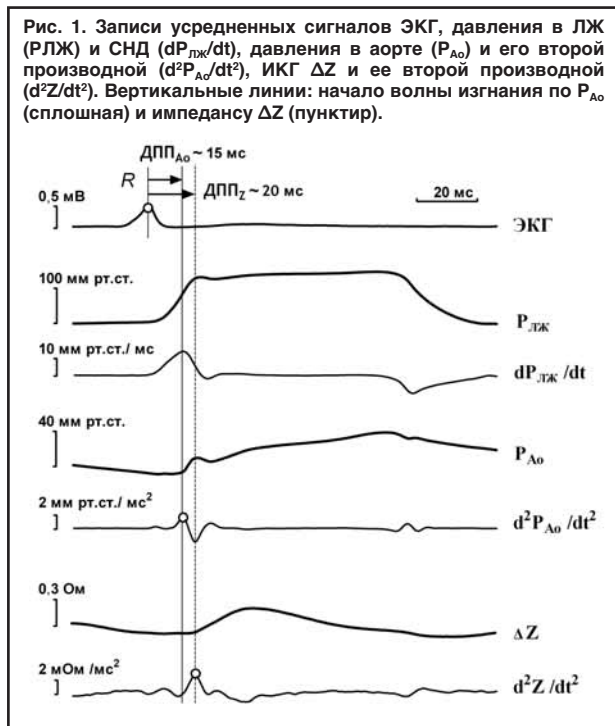
В прошлом веке при неинвазивном исследовании сердца человека наибольшую популярность приобрел поликардиографический метод анализа фаз сердечного цикла [4, 5], затем благодаря относительной простоте и информативности его сменил метод реографический, или импедансный [6]. Начиная с Уиггера (1921 г.), фаза изоволюмического сокращения ЛЖ находится под пристальным вниманием исследователей [7]. Ее длительность тем короче, чем выше сократимость ЛЖ, и она весьма чувствительна к инотропным воздействиям, в частности, со стороны симпатической нервной системы [5, 8]. При использовании «классического» импедансного подхода начало изгнания связывают с нахождением точки  $B$  на дифференцированной импедансной кардиограмме (ИКГ). Однако вид и положение этой «особенности» на кривой крайне изменчивы и общепринятого алгоритма ее идентификации до сих пор не существует [8–9]. Разработанный В.М.Хаютиным и сотрудниками новый вариант импедансного метода (патент РФ №2362483) [10] отличается от «классического» тем, что длительность периода измеряют не от зубца  $Q$ , как это обычно делается, а от зубца  $R$  электрокардиограммы (ЭКГ), а начало изгнания определяют по максимуму второй производной систолической волны импедансного сигнала. Нахождение этого максимума можно сравнительно легко запрограммировать и производить автоматически, с помощью компьютера. Метод позволяет надежно и практически непрерывно измерять длительность периода предизгнания (ДПП) и регистрировать как быстро, так и медленно развивающиеся эффекты веществ на сократимость, причем их можно воспроизводить многократно на одном и том же животном.

Это преимущество особенно важно при работе с мелкими лабораторными животными с высокой частотой сердечных сокращений (ЧСС), превышающей аналогичный показатель у человека в 6–7 раз. Соответственно, длительность всех интервалов значительно укорачивается, и для адекватного измерения ДПП требуется специальная модификация измерительной аппаратуры и программы. Разработанная недавно одним из авторов данной статьи (Е.В.Лукошкова) программа позволила измерять интервалы сердечного цикла крыс с высокой точностью (до 0,1 мс). Задачей этой работы была верификация данной методики при помощи инвазивных методов исследования. При этом мы использовали разные стимулы, изменяющие в широких пределах сократимость сердца.

## Методика исследования

Опыты выполняли на наркотизированных кетаминном (100 мг/кг) самцах крыс Вистар массой 400–450 г. У животных непрерывно регистрировали ЭКГ во II стандартном отведении, среднее артериальное давление (АД), давление в ЛЖ и тетраполярную ИКГ. В яремную вену вставляли катетер для введения веществ. Для регистрации давления в ЛЖ и аорте использовали миллеровский прецизионный микроманометр (МКМ) на конце тонкого (диаметр 0,53 мм) катетера («SciSense Instruments», Канада), введенный через сонную артерию, и тензометрический усилитель Hugo Sachs Elektronik (США). АД через катетер в бедренной артерии измеряли с помощью электроманометра Gould Statham P23 Db (США). Для регистрации ИКГ вводили подкожно токовые электроды-иглы в области нижней челюсти и одной из нижних конечностей, а сигнальные – по верхней и нижней границе грудины. Сигнал ИКГ ( $\Delta Z$ ) регистрировали с помощью модифицированного для работы с мелкими лабораторными животными реоплетизмографа РПКА-2-01 («Медасс», Россия) с расширенной полосой пропускания (от 0,1 до 150 Гц при несущей частоте 40 кГц и амплитуде импульсов тока 3,5 мА).

Сигналы ЭКГ и АД подавали на Biograph-4 (Санкт-Петербургский государственный университет аэрокосмического приборостроения). Все сигналы оцифровывали с частотой 1 кГц с помощью аналого-цифрового преобразователя NI-USB-6210 («National Instruments», США) и записывали на жесткий диск компьютера. Для записи и обработки физиологических сигналов были разработаны собственные программы (автор – Е.В.Лукошкова). Величины всех параметров рассчитывали на основе анализа записей первичных сигналов, подвергнутых предварительной процедуре пульс-синхронного усреднения, которая обеспечивает автоматический расчет «усредненных форм» сигналов по 40 кардиоциклам каждые 5 с. Для этого сначала производили интерполяцию и переоцифровку сегментов ЭКГ-сигнала, содержащих комплекс  $QRS$ , с шагом 0,2 мс, что необходимо для точного определения положения вершины зубца  $R$  в каждом кардиоцикле. Затем все фрагменты пульсовых волн исследуемых сигналов синхронизовали, совмещая во времени вершины зубцов  $R$ . Синхронизированные по зубцу  $R$  сигналы подвергали медианной фильтрации для удаления помех и сильно отличающихся по форме или амплитуде волн. Полученные семейства кривых усредняли и рассчитывали первые и вторые производные сигналов  $\Delta Z$  и давления, применяя метод полиномиальной фильтрации-дифференцирования Савицкого–Голая [11]. Чтобы обеспечить аккуратность оценки амплитуд максимумов производных этих сигналов и необходимое разрешение при измерении соответствующих временных интервалов, снова применяли интерполяцию с переходом к дробному шагу 0,1 мс. В результате получали хорошо воспроизводимые кривые с минимумом помех и разрешением во времени до 0,1 мс, несмотря на сравнительно небольшую частоту аппаратной оцифровки (шаг 1 мс). Расчет ЧСС производили каждые 5 с по средней длительности интервалов  $RR$  для каждого из наборов кардиоциклов.



Для неинвазивной оценки сократимости ЛЖ использовали измерение ДПП (мс) по методу В.М.Хаютина [10] (рис. 1). Эту величину опреде-

ляли по сигналу ИКГ – от вершины зубца *R* до максимума второй производной импедансного сигнала ( $d^2Z/dt^2$ )<sub>max</sub>, а также по сигналу давления в аорте – от зубца *R* до пика второй производной – ( $d^2P_{Ao}/dt^2$ )<sub>max</sub>. При записи давления в ЛЖ величину ДПП оценивали также от зубца *R*, но до максимума скорости повышения давления ( $dP_{ЛЖ}/dt$ )<sub>max</sub> (по J.Siegel [6]). ДПП сопоставляли с традиционными показателями сократимости, оцениваемыми по давлению в ЛЖ – максимальной скоростью развития давления ( $dP_{ЛЖ}/dt$ )<sub>max</sub> и индексом U.Veragut и H.Krayenbuhl [3] ( $dP/dt$ )<sub>max</sub>/P (нормирован на давление в момент достижения максимума  $dP/dt$ ). В тех опытах, когда МКМ вводили не в ЛЖ, а в аорту, среднюю скорость нарастания давления (СНД) в ЛЖ [4, 12] рассчитывали по формуле  $СНД = (P_{диаст} - 10) / (ДПП - 5)$  (мм рт. ст./мс), вычитая из ДПП укороченную в случае крыс временную поправку (5 мс). Кроме того, измеряли обычные для ИКГ показатели – интервал *RZ* от вершины *R* до максимума  $dZ/dt$  (С-волны), амплитуды ( $dZ/dt$ )<sub>max</sub> и ( $d^2Z/dt^2$ )<sub>max</sub> и рассчитывали индекс Хитера [ $HI = (dZ/dt)_{max} / RZ$ ] [13].

## Результаты исследования

### 1. Измерение инвазивных и неинвазивных показателей сократимости миокарда

На рис. 1 представлены записи усредненных сигналов ЭКГ, давления в ЛЖ и СНД ( $dP/dt$ ), давления в аорте (Р<sub>Ао</sub>) и его второй производной

Параметры	Фон без МКМ	МКМ в аорте	МКМ в ЛЖ
ЧСС, мин <sup>-1</sup>	431±5	424±7	428±5
Среднее АД, мм рт. ст.	141±2	139±2	126±3***
Базовый импеданс Z <sub>0</sub> , Ом	396±9	390±8	360±18**
ДПП <sub>Z</sub> , мс	18,3±0,3	19,0±0,4*	17,5±0,4***
(dZ/dt) <sub>max</sub> , мОм/мс	24,1±1,1	23,8±1,2	25,1±1,2*
(d <sup>2</sup> Z/dt <sup>2</sup> ) <sub>max</sub> , мОм/мс <sup>2</sup>	2,02±0,11	2,04±0,12	2,24±0,12***
Систолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	–	–	142±2
(dP <sub>ЛЖ</sub> /dt) <sub>max</sub> , мм рт. ст./мс	–	–	15,2±0,4
(dP <sub>ЛЖ</sub> /dt) <sub>max</sub> /P <sub>ЛЖ</sub> , с <sup>-1</sup>	–	–	215±5

\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 по сравнению с фоном до введения МКМ (парный t-тест).

	M	SD	SEM	SEM/M, %
Время до (dP <sub>ЛЖ</sub> /dt) <sub>max</sub> , мс	12,0	2,6	0,4	3
ДПП <sub>Z</sub> , мс	18,0	2,7	0,4	2
(dZ/dt) <sub>max</sub> , мОм/мс	25,4	7,9	1,2	5
max (d <sup>2</sup> Z/dt <sup>2</sup> ) <sub>max</sub> , мОм/мс <sup>2</sup>	2,21	0,88	0,13	6
Индекс Хитера, мОм/мс <sup>2</sup>	1,1	0,4	0,1	9
СНД, мм рт. ст./мс	4,8	1,0	0,2	4

	ДПП <sub>ЛЖ</sub>	(dP <sub>ЛЖ</sub> /dt) <sub>max</sub>	(dP <sub>ЛЖ</sub> /dt) <sub>max</sub> /dP <sub>ЛЖ</sub>	ЧСС
ДПП <sub>Z</sub> , мс	0,95	-0,75	-0,78	-0,57
RZ, мс	0,88	-0,76	-0,77	-0,60
Время до (d <sup>2</sup> P/dt <sup>2</sup> ) <sub>max</sub>	0,76	-0,40	-0,41	-0,54
1/ДПП <sub>Z</sub> , с <sup>-1</sup>	0,91	0,71	0,76	0,53
СНД, мм рт. ст./мс	0,82	0,83	0,56	0,66
(dZ/dt) <sub>max</sub> , мОм/мс	0,21	0,18	0,14	0,22
(d <sup>2</sup> Z/dt <sup>2</sup> ) <sub>max</sub> , мОм/мс <sup>2</sup>	0,31	0,16	0,16	0,17
Индекс Хитера, мОм/мс <sup>2</sup>	0,45	0,38	0,37	0,34

Примечание. Коэффициенты корреляции по Спирмену.



$(d^2P/dt^2)$ , ИКГ  $\Delta Z$  и ее второй производной  $(d^2Z/dt^2)$ . Все сигналы синхронизированы по зубцу  $R$ . Видно, что длительность интервалов от зубца  $R$  до пика  $dP/dt$  в ЛЖ и до пика второй производной давления в аорте (сплошная линия), если датчик располагается вблизи аортального клапана, практически совпадают – они характеризуют ДПП. Его длительность, определяемая по ИКГ (пунктирная линия), немного больше – на 5–6 мс. При отодвигании МКМ от клапана примерно до области перехода дуги в нисходящую аорту это отличие нивелировалось, а если датчик давления находился дистальнее, то регистрируемая волна  $P_{Ao}$ , наоборот, отставала от волны  $\Delta Z$ .

Введение в аорту катетера с МКМ практически не отражалось на форме синхронно записываемого импедансного ( $Z$ ) сигнала. Однако аккуратные измерения ДПП $_Z$  при введении и перемещении катетера позволили обнаружить небольшие (<10%), но достоверные ее изменения, особенно при прохождении МКМ через клапан (переход из ЛЖ в аорту и обратно) – табл. 1.

Снижение среднего АД сочеталось с уменьшением ДПП и снижением базового импеданса  $Z_0$ , но повышением амплитудно-скоростных показателей  $(dZ/dt)_{max}$  и  $(d^2Z/dt^2)_{max}$ . Эти изменения, вероятнее всего, вызваны уменьшением количества крови в полости ЛЖ, вытесненной катетером, и компенсаторным усилением сократимости миокарда для стабилизации ударного объема. Для последующего анализа установленный факт не имеет существенного значения, поскольку в дальнейшем будут сопоставляться данные, полученные импедансным и катетерным методами в одинаковых условиях.

Средние величины основных показателей – ЧСС, АД и работа ЛЖ ( $P_{LЖ}$ ) – соответствуют данным, получаемым в лаборатории в последние годы. Средние величины ДПП, представленные в табл. 2, показывают, что эта величина, измеренная с помощью микроманометра, т.е. интервал от зубца  $R$  до максимума скорости повышения давления в ЛЖ  $(dP/dt)_{max}$ , достигаемого в конце изоволюмической фазы систолы, короче ДПП $_Z$  на  $6,0 \pm 0,6$  мс. При этом оба показателя характеризуются наименьшей относительной степенью разброса.

Как видно из табл. 3, наиболее высокая корреляция – 0,95 наблюдается при сопоставлении величин ДПП, полученных импедансным и катетерным методами. С последними величинами также хорошо коррелирует интервал  $RZ$ , или время от зубца  $R$  до пика  $(dZ/dt)_{max}$ . Оба импедансных показателя – и ДПП $_Z$ , и  $RZ$  – хорошо коррелируют и с другим инвазивным показателем сократимости – индексом  $(dP/dt)_{max}/P$ .

## 2. Сравнительная реакция инвазивных и неинвазивных показателей сократимости на инотропные стимулы

Для изучения инотропной реакции миокарда мы сопоставили изменения ДПП, полученные импедансным и катетерным методами, на протяжении всей записи (более 1,5 ч), во время которой крысам проводили ортостатическую пробу, вводили в разных дозах симпатомиметик ДА, добавляли анестетик кетамин (рис. 2). Видно, что в ответ на введение ДА в разных дозах ДПП, измеряемая этими методами, укорачивается синхронно и практически одинаково. Более того, восстановление ДПП после прекращения введения

Рис. 2. Оценка согласованности результатов измерений ДПП, определяемой по сигналу давления в аорте (ДПП $_{Ao}$ , МКМ вблизи клапана) и по ИКГ (ДПП $_Z$ ): а – тренды ДПП $_{Ao}$  (черная кривая) и ДПП $_Z$  (серая кривая); стрелки указывают начало инфузии разных доз ДА: 1 – 20 мкг/кг/мин; 2 – 15 мкг/кг/мин; 3 – 10 мкг/кг/мин. Укорочение ДПП соответствует усилению сократимости; б – корреляция (по Пирсону) между ДПП $_Z$  и ДПП $_{Ao}$ ; в – их сопоставление по методу Бланда–Альтмана.

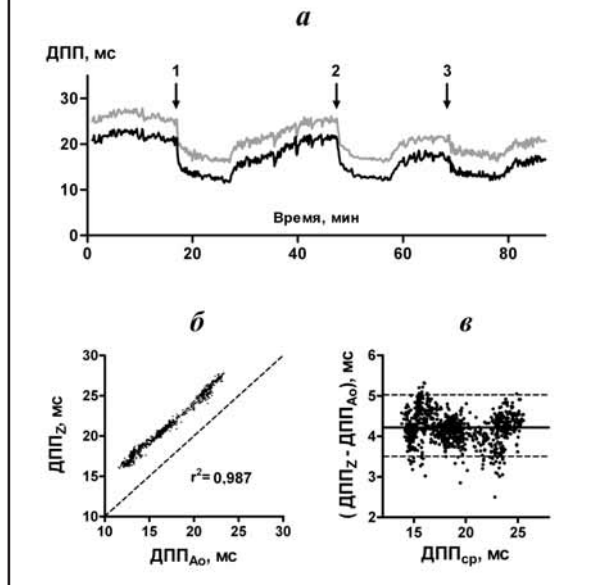
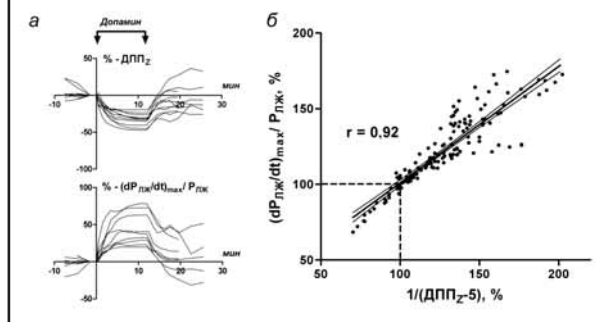


Рис. 3. Относительные величины (% к фону) градуальных изменений сократимости определяемой неинвазивно по ДПП $_Z$  и инвазивно по  $(dP_{LЖ}/dt)_{max}/dP_{LЖ}$  во время инфузии ДА (10 мкг/кг/мин) и восстановления. Для каждой крысы ( $n=10$ ) проводили одну пробу с ДА, на каждую реакцию приходилось 16–18 измерений (всего 169 пар точек): а – увеличению сократимости соответствует уменьшение ДПП $_Z$  и, наоборот, увеличение индекса Верагута – индивидуальные графики; б – график корреляции % изменений одновременно измеренных величин параметров  $(dP_{LЖ}/dt)_{max}/dP_{LЖ}$  и  $1/(DPP_Z-5)$  мс – коэффициент корреляции по Пирсону.



ДА также происходит синхронно. Между величинами ДПП по импедансу (ДПП $_Z$ ) и давлению в аорте (ДПП $_{Ao}$ ) отмечена высокая корреляция (Б), а их сопоставление по методу Бланда–Альтмана (В) показывает, что разность между ними почти не зависит от самой величины ДПП и, следовательно, сводится к постоянной по величине задержке в определении момента начала изгнания импедансным методом, обычно около 4–5 мс.

Смещенность величин ДПП $_Z$  относительно  $P_{Ao}$  выражается в параллельном сдвиге облака пар значений на корреляционном графике относительно пунктирной прямой, обозначающей линию их теоретического тождества. Еще более наглядно это представлено на графике (в), на котором сплошная горизонтальная прямая показывает среднее смещение одного показателя относительно другого, а пунктирные линии – разброс величин этих сме-



Рис. 4. Корреляция между неинвазивным импедансометрическим индексом сократимости  $1/(ДПП_2-5)$  и инвазивным индексом  $(dP_{ЛЖ}/dt)_{max}/dP_{ЛЖ}$ . Всего 100 пар точек для группы из 60 наркотизированных крыс. Показаны также средние значения индексов ( $M \pm SE$ ) в контроле ( $n=60$ ), на пике действия ДА ( $n=9$ ) и кетамина ( $n=11$ ).

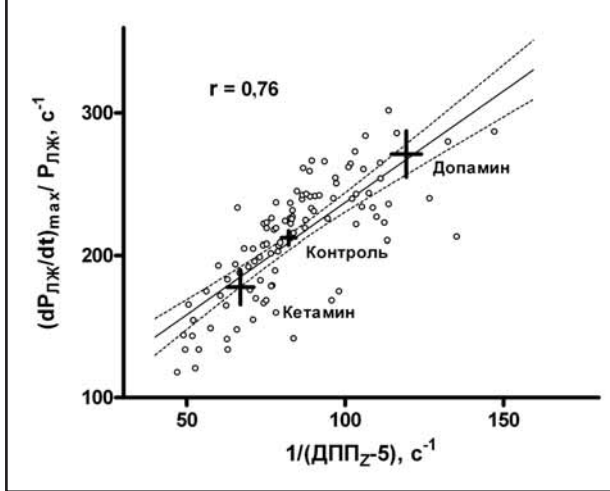
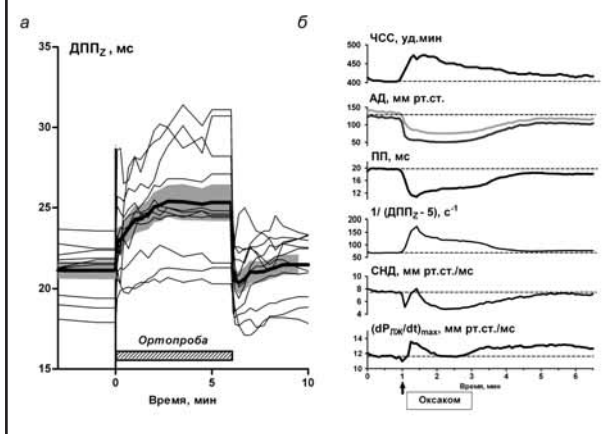


Рис. 5. а – изменения  $ДПП_2$  при ортостатической пробе ( $n=11$ ; толстая линия – средняя кривая, заштрихованная область – SE); б – реакция при введении оксакома (40 мг/кг).



щений ( $\pm SD$ ) относительно среднего (в данном случае весь разброс составил от 3,5 до 5 мс). Но самое важное, что облако разностей двух показателей на графике, построенном по методу Бланда–Альмана, расположено в данном случае горизонтально, что демонстрирует независимость смещения импедансной оценки  $ДПП_2$  от уровня сократимости, изменяемого добутамином. Другими словами, с точностью до небольшого смещения ( $\sim 5$  мс), которое легко скорректировать, обе величины  $ДПП_2$ , инвазивная и неинвазивная, оказались идентичными.

На рис. 3 представлены сравнительные изменения  $ДПП_2$  и инвазивного индекса сократимости  $(dP/dt)_{max}/P$  при введении ДА (10 мг/кг/мин) в серии опытов с регистрацией давления в ЛЖ. Видно, что индекс сократимости в разных опытах возрастал в пределах 20–75%, а  $ДПП_2$  укорачивалась на 20–50%. Для удобства сопоставления величина  $ДПП_2$  была преобразована в форму  $1/ДПП_2$ , что позволило представить относительные изменения показателей в сопоставимой системе координат (рис. 3, б). При сравнении относительных отклонений на всем протяжении введения и его прекращения обнаружена очень высокая корреляция ( $r=0,92$ ).

На рис. 4 отложены соответствующие пары величин инвазивного и неинвазивного показате-

лей сократимости, измеренные у крыс в контроле, а также на пике действия ДА и кетамина. Даже в состоянии покоя сократимость ЛЖ у животных под наркозом варьировала в широких пределах в соответствии с текущим уровнем нейронной регуляции, глубины наркоза или других факторов. В группе из 60 наркотизированных животных показано наличие достаточно тесной корреляции ( $r=0,76$  по Пирсону) между абсолютными величинами изучаемых параметров.

Видно, что под влиянием ДА инвазивный индекс сократимости возрастал в среднем на 28%, а  $1/(ДПП_2-5)$  на 45%. Под влиянием кетамина (дополнительно 25–30 мг/кг) происходили обратные изменения – на 16 и 18% соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что основным фактором, определяющим величину обоих показателей в фоне, является состояние сократимости миокарда.

### 3. Влияние наполнения желудочков и давления в аорте на $ДПП_2$

Для практических целей представлялось необходимым проследить изменения  $ДПП_2$  при воздействиях, меняющих нагрузку на сердце. При выполнении ортостатической пробы (подъем столика до  $70-90^\circ$ ), сочетающейся с уменьшением притока к сердцу, величины индивидуальных реакций  $ДПП_2$  у 11 крыс (рис. 5) заметно отличались, однако динамика изменений  $ДПП_2$  имела общий характер, который лучше прослеживается на усредненной кривой. Видно, что  $ДПП_2$  начинает сначала быстро, затем более плавно расти, выходя на плато примерно через 2 мин. После возвращения в горизонтальное положение  $ДПП_2$  резко уменьшается, становясь слегка короче, чем исходно, до пробы, и затем в течение нескольких минут плавно восстанавливается до исходного уровня.

Обратная динамика  $ДПП_2$  наблюдалась при другом способе уменьшения притока – введении гипотензивного препарата оксакома (40 мг/кг). При этом происходило быстрое падение АД с последующим медленным восстановлением, а ЧСС претерпевала обратную динамику. Величина  $ДПП_2$  изменялась подобно АД, а обратный показатель  $1/(ДПП_2-5)$  увеличивался. Инвазивный индекс  $dP/dt$ , измеренный в том же опыте, показал другое: на пике снижения АД он возрастал, но гораздо слабее ( $<20\%$ ), чем это показал индекс  $1/(ДПП_2-5)$ , который увеличился почти в 3 раза. Подобная динамика была характерна и для показателя СНД.

### Обсуждение

Использованная в данной работе программа измерения интервалов сердечного цикла у крыс доказала свою пригодность:  $ДПП_2$ , измеренная методом ИКГ с высокой точностью (до 0,1 мс), близко соответствует данным, полученным при помощи инвазивного метода с регистрацией давления в ЛЖ. Ее величина по методу ИКГ всегда немного больше, чем при измерении интервала до пика  $dP/dt$ , из-за задержки, обусловленной открытием аортального клапана и началом изгнания. Однако расхождение величин этих показателей практически постоянно и очень мало.

Показатель  $ДПП_2$ , полученный при помощи импедансного метода, адекватно реагировал на инотропные влияния. Этот результат совпадает с ранее

полученными данными по измерению интервала  $QA$  – от зубца  $Q$  до начала подъема давления в аорте [2, 14]. В работе K.Norton и соавт. [2] при телеметрической регистрации давления в аорте и ЛЖ собак было показано, что изменения  $+dP/dt_{max}$  под влиянием адrenomиметика пимобендана и адренолитика атенолола хорошо коррелируют с противоположными изменениями интервала  $QA$ . Практически идентичные результаты были получены при 20-часовом наблюдении за крысами в свободном поведении [2, 13]. В совокупности эти данные свидетельствуют, что длительность изоволюмического интервала вполне адекватно отражает состояние сократимости миокарда.

Фактически ДПП, определяемая в наших опытах, очень близка интервалу  $QA$  [2, 13], но коэффициент корреляции ДПП как с  $+dP/dt$ , так и с индексом Верагута значительно выше ( $0,77 > 0,57$ ). При этом в наших опытах высокая корреляция между ДПП и инвазивными индексами сократимости сохранялась не только на пике эффекта, но и в любой момент действия инотропного фактора. Это позволяет проследить за динамикой изменения сократимости при исследовании новых фармакологических препаратов.

Вместе с тем следует отметить, что применяемый индекс, как и инвазивные данные, не является абсолютным показателем сократимости, он также чувствителен к механическим условиям работы сердца. Оценка сократимости миокарда всегда представляла большие трудности в связи с множественной природой факторов, влияющих на сократимость. В числе основных можно назвать чувствительность миофибрилл к  $Ca^{2+}$ , аденозинтрифосфатазную активность миозина, действующую концентрацию  $Ca^{2+}$  в миоплазме и степень возможного взаимодействия между активными и миомиоцитными фибриллами. Если первые два фактора являются относительно постоянными для данного сердца, то два последних фактора сильно переменчивы, они зависят как от инотропных, так и механических факторов. Так, известно, что при увеличенном наполнении ЛЖ возрастает не только длина миофибрилл, но и вход  $Ca^{2+}$  в кардиомиоциты, что, естественно, затрудняет разделение собственно механического влияния от инотропного.

Одним из важных факторов, влияние которого надо учитывать, является ЧСС. При ее увеличении длительность всех интервалов сердечного цикла должна укорачиваться, в основном это сопровождается укорочением периодов наполнения и изгнания, в то время как период предизгнания является наиболее стабильным.

При изменении нагрузки на сердце – уменьшении притока к сердцу при ортопробе или депонировании крови в венах под влиянием оксида азота, выделяемого при введении оксакома [15], – наблюдались противоположные изменения ДПП<sub>z</sub>. При выполнении ортопробы у человека включаются известные рефлекторные механизмы поддержания минутного объема, которые, действуя через симпатические нервы, усиливают производительность сердца: растет ЧСС и, вероятно, сократимость кардиомиоцитов. Однако удлинение периода предизгнания указывает на ослабление сократимости ЛЖ при вертикальном положении, что противоречит ожидаемому укорочению ДПП при усилении симпатических инотропных влияний на сердце при

ортопробе. Основная причина увеличения ДПП – отток крови из легочного резервуара в нижерасположенные вены. Размер камер сердца в конце диастолы уменьшается, миоциты укорачиваются и сокращаются слабее – эффективность действия механизма Франка–Старлинга снижается [10]. У крысы в отличие от человека вертикальное положение тела является необычным, и механизмы стабилизации деятельности сердца при ортостазе могут несколько отличаться.

Напротив, при быстром падении АД под влиянием оксакома наблюдалось значительное укорочение периода предизгнания, причем его динамика совпадала с динамикой АД. Это позволяет предполагать, что укорочение ДПП может быть следствием не только вероятного усиления сократимости, необходимого для компенсации выброса при резко сниженном притоке, о чем свидетельствует и рост  $dP/dt_{max}$ , но и следствием облегченного изгнания из-за сниженного конечного диастолического давления в аорте. При этом аортальные клапаны открываются при меньшем усилии, развиваемом ЛЖ, и за укороченное время, что и отражает укорочение ДПП<sub>z</sub>.

Таким образом, величина ДПП<sub>z</sub>, как и инвазивные индексы сократимости, отражает не только изменения сократимости миокарда в чистом виде, но также зависит от условий механической деятельности сердца, что нужно учитывать в экспериментальной практике.

#### Литература

1. Markert M, Klumpp A et al. The value added by measuring myocardial contractility in vivo in safety pharmacological profiling of drug candidates. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2007; 56 (2): 203–11.
2. Norton K, Iacono G et al. Assessment of the pharmacological effects of inotropic drugs on left ventricular pressure and contractility: an evaluation of the QA interval as an indirect indicator of cardiac inotropism. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2009; 60 (2): 193–7.
3. Veragut UP, Krayenbuhl HP. Estimation and quantification of myocardial contractility in the closed chest dog. *Cardiology* 1965; 47 (2) 96–112.
4. Карпман ВЛ. Фазовый анализ сердечной деятельности. М.: Медицина, 1965.
5. Lewis RP, Leighton RF, Forester WF, Weissler AM. Systolic time intervals. In: *Non-invasive cardiology*. Ed.: AWeissler. NY, Grune & Stratton 1974; p. 301–68.
6. Siegel JH, Fabian M, Lankau C et al. Clinical and experimental use of thoracic impedance plethysmography in quantifying myocardial contractility. *Surgery* 1970; 67 (6): 907–17.
7. Хаютин ВМ, Лукошкова ЕВ. Очерки истории классической физиологии сердца. Начальная фаза систолы. *Успехи физиол. наук*. 2011; 42 (2): 25–40.
8. Sherwood A, Allen MT et al. Methodological guidelines for impedance cardiography. *Psychophysiol* 1990; 27 (1): 1–23.
9. Хаютин ВМ, Лукошкова ЕВ, Ермишкин ВВ, Солина ПС. Показатель сократимости сердца человека – период предизгнания. Неинвазивное определение при каждом сокращении. *Успехи физиол. наук*. 2009; 40 (4): 3–20.
10. Хаютин ВМ, Николаев ДВ, Ермишкин ВВ, Лукошкова ЕВ. Способ непрерывной динамической оценки сократимости левого желудочка сердца человека. Патент на изобретение №2362483. Приоритет от 24.04.2006.
11. Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP. *Numerical recipes in C: the art of scientific computing*. Cambridge University Press 1992; p. 994.
12. Yilmaz H, Minareci K et al. Diastolic blood pressure-estimated left ventricular dp/dt. *Echocardiography* 2002; 19 (2): 89–93.
13. Kubicek WG, Kotke FJ, Ramos MU et al. The Minnesota impedance cardiograph – theory and applications. *Biomed Eng* 1974; 9 (9): 410–6.
14. Adeyemi O, Roberts S et al. QA interval as an indirect measure of cardiac contractility in the conscious telemetered rat: model optimization and evaluation. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2009; 60 (2): 159–66.
15. Лакомкин ВЛ, Тимошин АА, Орлова ЦР. и др. Действие динитрозильного комплекса железа с глутатионом – донора оксида азота – на систему кровообращения крыс и обезьян. *Кардиология*. 2009; 49 (5): 53–60.

М.А.Сазонова<sup>1,2</sup>, С.Д.Нурбаев<sup>2</sup>, А.В.Желанкин<sup>2</sup>, М.М.Иванова<sup>2</sup>,  
К.Ю.Митрофанов<sup>2</sup>, И.А.Собенин<sup>1,2</sup>, А.Ю.Постнов<sup>1</sup>

## Ассоциация мутаций митохондриальных генов субъединиц 1, 2, 5 и 6 NADH-дегидрогеназы с липофиброзными бляшками аорты человека

<sup>1</sup>ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва

### Резюме

**Цель исследования** – пилотный анализ уровня гетероплазмы 11 мутаций митохондриальных генов субъединиц 1, 2, 5 и 6 NADH-дегидрогеназы в атеросклеротических бляшках и нормальной интиме аорт человека.

**Материалы и методы.** Исследовали образцы ткани из интимы аорты 7 лиц, погибших в результате несчастного случая или от внезапной смерти. Нормальную (непораженную) интиму аорты сравнивали с липофиброзными бляшками аорты. ПЦР-фрагменты ДНК, содержащие область исследуемых мутаций, анализировали оригинальным методом количественной оценки мутантного аллеля митохондриального генома, основанной на технологии пиросеквенирования.

**Результаты.** Уровень гетероплазмы был значительно выше в липофиброзных бляшках, чем нормальной (непораженной) сосудистой ткани по 4 из 11 исследованных мутаций митохондриального генома: в 29% аорт по мутациям T3336C и G14459A и 86% – по мутации G13513A. По мутации C5178A в 57% аорт уровень гетероплазмы был существенно выше в нормальной интиме, чем в пораженной сосудистой ткани.

**Заключение.** Мутации T3336C, G13513A, G14459A митохондриальных генов субъединиц 1, 2, 5 и 6 NADH дегидрогеназы ассоциированы с атеросклеротическими поражениями. Мутация C5178A, локализованная в гене субъединицы 2 NADH-дегидрогеназы, вероятно, имеет антиатерогенный эффект.

**Ключевые слова:** митохондриальная мутация, гетероплазмия, атеросклероз, интима, липофиброзная бляшка, ген NADH-дегидрогеназы.

### The association of mutations in mitochondrial genes of subunits 1, 2, 5 and 6 of NADH-dehydrogenase with atherosclerotic lipofibrous plaques in human's aortas

MA.Sazonova<sup>1,2</sup>, SD.Nurbayev<sup>2</sup>, AV.Zhelankin<sup>2</sup>, MM.Ivanova<sup>2</sup>, KYu.Mitrofanov<sup>2</sup>, IA.Sobenin<sup>1,2</sup>, AYu.Postnov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation;

<sup>2</sup>Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Russian Academy of Medical Sciences

### Summary

**Aim of the study.** The aim of this study was a pilot analysis of the heteroplasmy level in 11 mutations in mitochondrial genes of subunits 1, 2, 5 and 6 of NADH-dehydrogenase in lipofibrous plaques and normal intima of human aortas.

**Materials and methods.** The materials for the study are tissue samples from aortal intima of 7 people, who died by accident or who had sudden death. Normal (unaffected) aortic intima was compared to lipofibrous plaques. Amplified by PCR fragments of DNA containing regions of investigated mutations were analyzed by original method of quantitative assay of mutant allele in mitochondrial genome, based on pyrosequencing technology.

**Results.** The level of heteroplasmy in lipofibrous plaques was significantly higher in comparison with normal (unaffected) vascular tissue in 29% aortic samples for T3336C and G14459A mutations, in 57% for C5178A mutation, and in 86% for G13513A mutation.

**Conclusion:** Mutations T3336C, C5178A, G13513A, G14459A of mitochondrial genes of subunits 1, 2, 5 and 6 of NADH-dehydrogenase are associated with atherosclerotic lesions.

**Key words:** mitochondrial mutation, heteroplasmy, atherosclerosis, intima, lipofibrous plaque, gene of NADH-dehydrogenase.

### Сведения об авторах

Сазонова Маргарита Александровна – ст. науч. сотр. ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, автор, ответственный за контакты с редакцией, ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. E-mail: daisy29@mail.ru

Нурбаев Серик Долдашевич – вед. науч. сотр. ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН.

E-mail: sdnurbayev@mail.ru

Желанкин Андрей Викторович – мл. науч. сотр. ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН.

E-mail: paleomania@yandex.ru

Иванова Мария Михайловна – мл. науч. сотр. ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН.

E-mail: masba\_i@inbox.ru

Митрофанов Константин Юрьевич – мл. науч. сотр. ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН.

E-mail: zerberaid@gmail.com

Собенин Игорь Александрович – вед. науч. сотр. ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН. E-mail: clinics@inat.ru

Постнов Антон Ювенальевич – д-р биол. наук, зав. лаб. ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: anton-5@mail.ru



Одним из современных социально значимых заболеваний является атеросклероз (АС), поскольку основной причиной возникновения и развития ишемических заболеваний сердца, мозга и нижних конечностей является наличие атеросклеротических поражений интимы артерий. Выявить группы риска могут помочь исследования генома человека, которые делают возможным раннюю, досимптомную диагностику АС, в частности, при помощи детекции мутаций, приводящих к развитию этих заболеваний.

В геноме человека имеются области, в которых могут возникать мутации в течение его жизни. Наиболее часто соматические мутации появляются в митохондриальном геноме. Пенетрантность данных мутаций варьирует в широких пределах и зависит от уровня гетероплазмы (смеси мутантных и нормальных молекул митохондриального генома). Поэтому при изучении ассоциации митохондриальных мутаций с заболеваниями человека считается необходимой количественная оценка мутантного аллеля митохондриального генома (уровня гетероплазмы) [1–11].

В настоящей работе был проведен пилотный анализ 11 мутаций митохондриального генома, локализованных в генах субъединиц 1, 2, 5 и 6 NADH-дегидрогеназы в атеросклеротических бляшках и нормальной интиме аорты человека (табл. 1).

Точечные мутации, инсерции и делеции данных генов вызывают образование дефектного белка некоторых субъединиц NADH-дегидрогеназы. Это приводит к полной дисфункции фермента дыхательной цепи митохондрий. Молчащая мутация T3336C, вероятно, ассоциирована с мутантным гаплотипом, вызывающим некоторые заболевания человека, например сахарный диабет типа 2. В то же время мутация C5178A, вероятно, может иметь антиатерогенный эффект у пациентов с сахарным диабетом типа 2 [12].

## Материалы и методы

Материалом исследования были образцы ткани из интимы аорты 7 лиц, погибших в результате несчастного случая или от внезапной смерти.

Митохондриальную ДНК выделяли из образцов с помощью набора AquaPure Genomic Tissue Kit фирмы BioRad, следуя соответствующим протоколам. Амплификацию фрагментов, содержащих область мутаций, осуществляли с праймерами, приведенными в табл. 1. Режим ПЦР и размер амплификатов указаны в табл. 2.

Пиросеквенирование амплификатов проводили на автоматическом пиросеквенаторе PSQTMHS96MA [13].

Праймеры подбирали с помощью программы Primer3 (см. табл. 1) [14].

Визуализацию результатов осуществляли на основе программы, прилагающейся при установке пиросеквенатора, с помощью нового оригинального метода, который разработан авторами [15–17].

Для подсчета процента гетероплазмы мутаций по данным пираграммы используется ранее разработанная формула [15, 17]:

$$P = (h - N) \div (M - N) \times 100\%,$$

где P – процент гетероплазмы, h – высота пика исследуемого нуклеотида, N – высота пика исследуемого нуклеотида, соответствующая наличию в образце 100% нормальных аллелей, M – высота

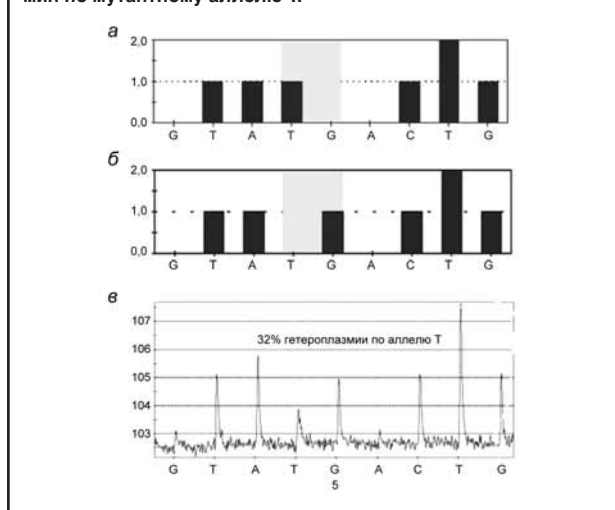
Ген	Мутация	Прямой праймер для ПЦР	Обратный праймер для ПЦР	Праймер для секвенса
Ген субъединицы 1 NADH-дегидрогеназы	G3316A	bio-AGGACAAGAGAAATAAGGCC (3129–3149)	ACGTTGGGGCCCTTTCGCGTAG (3422–3403)	GGAGTAGGAGGTTGG (3331–3317)
	T3336C			TCCGATTAGAATGGGTAC (3354–3337)
Ген субъединицы 2 NADH-дегидрогеназы	5132delAA	bio-GCAGTTGAGGGTGGATTAAAC (4963–4982)	GGAGTAGATTAGGCGTAGGTTAG(5366–5345)	TCGTGGTGCCTGGAG (5148–5135)
	C5178A			ATTAAGGGGTGTTAGTCATGT (5200–5181)
Ген субъединицы 5 NADH-дегидрогеназы	G13513A	CCSCACAGGTTTCTACTSCAAA (13491–13512)	bio-AAGTCTAGAAAAGTGACGCGAGG (13825–13806)	AGGTTTCTACTSCAA (13497–13511)
	G14459A			
Ген субъединицы 6 NADH-дегидрогеназы	C14482G			
	C14482A	CAGCTTCCACACATATAAAGT(14303–14334)		GATACCTCAATAAGCCA (14439–14456) ATATCCAAAAGACAAC (14467–14481)
	T14484C		bio-GTTTTTTTAAATTTATTTA (14511–14489) GGGGGG	
	T14487C			

Таблица 1. Праймеры.

Таблица 2. Условия для ПЦР

Мутации	Размер ПЦР-фрагмента, п.н	Концентрация MgCl <sub>2</sub> в буфере для ПЦР, мМ	Денатурация, °С	Отжиг, °С	Синтез, °С
5132insAA, 5132delAA, C5178A	383	2,5	94	60	72
G3316A, T3336C	294	2,5	94	55	72
G13513A	335	1,5			
G14459A, C14482G, C14482A, T14484C, T14487C	209	1,5	94	50	72

Рис. 1. Анализ уровня гетероплазии мутации C5178A (G→T при использовании обратного праймера для сиквенса): а – 100% гомоплазия по мутантному аллелю Т; б – 100% гомоплазия по нормальному аллелю G; в – 32% гетероплазия по мутантному аллелю Т.



пика исследуемого нуклеотида, соответствующая наличию в образце 100% мутантных аллелей.

Например, согласно данной формуле процент гетероплазии по мутации C5178A (G→T при использовании обратного праймера для сиквенса) в образце ДНК 47-летней пациентки составил 32% (рис. 1).

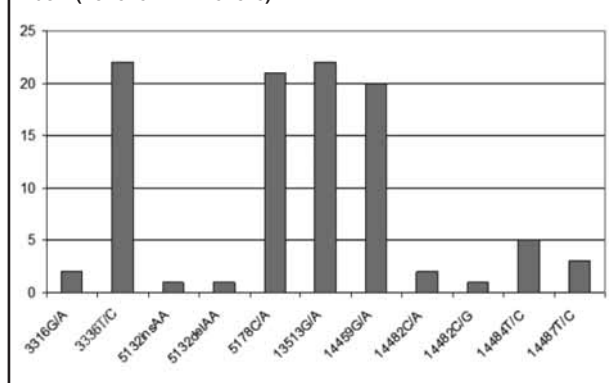
В работе использовали бутстреп-анализ для выявления статистически достоверных ассоциаций исследуемых мутаций с липофиброзными бляшками аорты человека [18–20].

## Результаты и обсуждение

При бутстреп-анализе методом повторных выборок выявили 4 из 11 анализируемых мутаций, у которых порог обнаружения был более 20% на 1 тыс. бутстреп-выборках, для остальных мутаций этот порог обнаружения оказался меньше 5% (рис. 2). Уровень гетероплазии по 3 из 4 мутаций был значительно выше в липофиброзных бляшках, чем в нормальной (непораженной) сосудистой ткани: в 29% аорт по мутациям T3336C и G14459A, 86% – по мутации G13513A. В то же время по мутации C5178A в 57% аорт уровень гетероплазии был существенно выше в нормальной интиме, чем в пораженной АС сосудистой ткани.

Так как мутации G13513A и G14459A приводят к полной дисфункции фермента дыхательной цепи, вероятно, при достижении порогового значения уровня гетероплазии в интиме аорты происходит окислительный стресс, приводящий к возникновению и развитию АС. Нонсенс-мутация T3336C, возможно, ассоциирована с мутантным гаплотипом, вызывающим атеросклеротические поражения. В то же время мутация C5178A, вызывающая аминокислотную замену (Leu→Met),

Рис. 2. Результаты бутстреп-анализа по 11 мутациям митохондриальных генов субъединиц 1, 2, 5 и 6 NADH-дегидрогеназы (пояснения в тексте).



преобладает в нормальной интиме и, по-видимому, имеет антиатеросклеротические свойства.

Анализ уровня гетероплазии по данным мутациям, проведенный в здоровой и пораженной АС интиме аорты, показал существенные отличия уровня гетероплазии митохондриального генома между разными участками аорты, полученными от одного и того же донора аутопсийного материала. Это может свидетельствовать о селективном распределении мутантного аллеля по разным участкам одной ткани в процессе онтогенеза или о преимущественном выживании клеток, несущих нормальный (или мутантный) аллель. Кроме того, возможно избирательное возникновение соматических мутаций в клетках в разных участках ткани при неблагоприятных условиях среды.

## Заключение

Мутации T3336C, G13513A, G14459A митохондриальных генов субъединиц 1, 5 и 6 NADH-дегидрогеназы ассоциированы с атеросклеротическими поражениями. Мутация C5178A, локализованная в гене субъединицы 2 NADH-дегидрогеназы, преобладает в нормальной интиме, что указывает на ее антиатерогенный эффект. Данная информация может быть полезна для медицинских генетиков и практикующих врачей при выявлении групп риска, проведении ранней диагностики и семейного генетического анализа АС.

## Работа поддержана Минздравом РФ.

### Литература

1. Иванова М.М., Сазонова М.А., Желанкин А.В. и др. Мутации митохондриального генома в патологии человека. *Фундаментальные науки и практика*. 2010; 1 (4): 164–7.
2. Желанкин А.В., Сазонова М.А. Роль мутаций митохондриального генома человека в развитии сахарного диабета 2 типа, артериальной гипертензии и различных видов кардиомиопатии. *Проблемы и перспективы современной науки*. 2011; 3 (1): 85–7.
3. Митрофанов К.Ю., Сазонова М.А. Связь мутаций митохондриального генома человека с клиническими проявлениями.

- ниями ишемической болезни сердца. Проблемы и перспективы современной науки. 2011; 3 (1): 92–6.
4. Postnov AY, Sazonova MA, Budnikov YY et al. Association of somatic mitochondrial mutations with atherosclerosis. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, Helsinki, Finland, June 10–13, 2007. *Atherosclerosis (Suppl.)* 2007; 8 (1): 46.
5. Sazonova M, Andrianova I, Khasanova Z et al. Quantitative mitochondrial genome mutation investigation and possible role of the somatic mutations in development of atherosclerotic lesion of human aorta. 77th Congress of European Atherosclerosis Society, Istanbul, Turkey, April 26–29, 2008. *Atherosclerosis (Suppl.)* 2008; 9 (1): 113.
6. Sazonova MA, Budnikov YY, Khasanova ZB et al. Possible role of somatic mitochondrial mutations in the development of atherosclerotic lesion of human aorta. ACC 57th Annual Scientific Session, Chicago, USA, March 29 – April 1, 2008. *J Am Coll Cardiol (Suppl. A)* 2008; 51 (10): A285.
7. Сазонова МА, Иванова ММ, Желанкин АВ. и др. Ассоциация мутации митохондриального генома 652INSG с атеросклеротическими поражениями человека. *Фундаментальные науки и практика.* 2010; 1 (4): 168–71.
8. Собенин ИА, Сазонова МА, Мясоедова ВА. и др. Полиморфизм 3256С/Т митохондриальной ДНК как маркер ишемической болезни сердца и атеросклероза. *Проблемы и перспективы современной науки.* 2011; 3 (1): 108–10.
9. Сазонова МА, Иванова ММ, Желанкин АВ. и др. Детекция мутации митохондриального генома человека 652insG при атеросклеротических поражениях сосудов человека. Молекулярная диагностика-2010. Сб. тр. VII Всероссийской научно-практической конф. с междунар. участием. 2010; 5: 109–12.
10. Сазонова МА, Желанкин АВ, Иванова ММ. и др. Анализ мутации митохондриального генома A1555G при атеросклерозе интимы аорты человека. *Совр. мир, природа и человек.* 2011; 2 (1): 67–9.
11. Сазонова МА, Иванова ММ, Желанкин АВ. и др. Детекция митохондриальной делеции гуанина в позиции 652 при атеросклеротических поражениях человека. *Проблемы и перспективы совр. науки.* 2011; 3 (1): 105–7.
12. Matsunaga H, Tanaka Y, Tanaka M et al. Antiatherogenic mitochondrial genotype in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 500–3.
13. Alderborn A, Kristofferson A, Hammerling U. Determination of single-nucleotide polymorphisms by real-time pyrophosphate DNA sequencing. *Genome Res* 2000; 10: 1249–58.
14. <http://simgene.com/Primer3>
15. Сазонова МА, Постнов АЮ, Орехов АН, Собенин ИА. Новый метод количественной оценки мутантного аллеля митохондриального генома. *Пат. физиол. эксперим. тер.* 2011; 4: 82–5.
16. Sazonova MA, Budnikov YY, Khasanova ZB et al. Direct quantitative assessment of mutant allele in mitochondrial genome in atherosclerotic lesion of human aorta. 76th Congress of the European Atherosclerosis Society, Helsinki, Finland, June 10–13, 2007. *Atherosclerosis (Suppl.)* 2007; 8 (1): 45–6.
17. Сазонова МА, Иванова ММ, Желанкин АВ. и др. Прямая количественная оценка мутантного аллеля митохондриального генома. *Фундаментальные науки и практика. Материалы тр. второй междунар. телеконференции.* 2010; 1 (2): 19–21.
18. Вейр Б. Анализ генетических данных: Пер. с англ. М.: Мир, 1995.
19. Efron B. *The Jackknife, the Bootstrap and Other Resampling Plans.* CBMS-NSF Regional Conference Series in Applied Mathematics, 1982 Monograph 38, SIAM, Philadelphia.
20. Quenouille M. Notes on bias in estimation. *Biometrika* 1956; 43: 253–60

М.Г.Митрошкин, Ю.Г.Матчин, М.С.Сафарова, Р.Н.Аджиев,  
М.В.Ежов, В.В.Кухарчук

## Морфологические особенности атеросклеротических бляшек в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий у больных со стабильной ишемической болезнью сердца

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

### Резюме

**Цель исследования.** Изучение особенностей состава атером и процессов ремоделирования в зависимости от степени стенозирования коронарных артерий (КА) при стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) с использованием внутрисосудистого ультразвукового исследования с функцией виртуальной гистологии (ВСУЗИ-ВГ).

**Материал и методы.** В исследование включили 50 больных со стабильным течением ИБС и клиническими показаниями для проведения коронарографии. Степень стенозирования КА определяли с помощью количественного анализа. Для проведения ВСУЗИ отбирали сегменты магистральных КА или их крупных ветвей второго порядка, не подвергавшиеся ранее эндоваскулярному вмешательству, имеющие стенозы от 20 до 75% по диаметру КА. Количественный и качественный анализ данных ВСУЗИ-ВГ проводили в соответствии с международными рекомендациями.

**Результаты.** Выполнили ВСУЗИ-ВГ 92 пораженных сегментов в 52 КА. Фиброатеромы с тонкой капсулой выявили в 17 (19%) участках у 12 (24%) больных. Из 92 пораженных участков 35 имели степень стенозирования КА до 50%, в 57 участках стенозы были свыше 50%. Значимые стенозы не отличались от незначимых по общему объему бляшки ( $150 \pm 71 \text{ мм}^3$  и  $129 \pm 71 \text{ мм}^3$ ;  $p=0,3$ ), величине некротического ядра ( $23,9 \pm 18,4 \text{ мм}^3$  и  $19,2 \pm 15,0 \text{ мм}^3$ ;  $p=0,3$ ), фиброзного компонента ( $52,5 \pm 24,5 \text{ мм}^3$  и  $52,0 \pm 33,7 \text{ мм}^3$ ;  $p=0,9$ ), но имели большее содержание кальция ( $11,6 \pm 9,6 \text{ мм}^3$  и  $6,2 \pm 5,6 \text{ мм}^3$ ;  $p=0,03$ ) соответственно. Корреляционный анализ не выявил связи между степенью стенозирования КА, факторами риска атеросклероза, объемом и компонентами атеромы.

**Заключение.** У больных со стабильной ИБС, несмотря на разную степень стенозов КА, в 24% случаев обнаруживались атеромы с нестабильным фенотипом. Состав атеромы не зависит от степени стенозирования КА, за исключением большего содержания кальция в атеросклеротических бляшках со степенью сужения 50–75%.



### Morphologic features of atherosclerotic plaques in relation to degree of coronary artery stenosis in patients with stable ischemic heart disease

M.G.Mitrosbkin, Yu.G.Matchin, M.S.Safarova, R.N.Adzbiev, M.V.Ezbov, V.V.Kukharchuk  
A.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex,  
Ministry of Health of the Russian Federation

#### Summary

**Aim.** To evaluate coronary plaque composition assessed by virtual histology intravascular ultrasound (VH-IVUS) in stable ischemic heart disease (SIHD) patients in relation to degree of stenosis assessed by quantitative coronary angiography (QCA).

**Material and methods.** We have included 50 patients (33 men, mean age 56±8 years) with SIHD scheduled for clinically indicated coronary angiography. The degree of arterial stenosis was determined by QCA. VH-IVUS was performed in ≥1 native coronary arteries with a nonobstructive atheroma (20–75% narrowing of the luminal diameter), in segments free of major side branches and not treated by endovascular methods. Qualitative and quantitative IVUS analysis was performed according to international guidelines.

**Results.** IVUS-VH was performed in 92 lesions of the 52 coronary arteries. Thin-cap fibroatheromas were found in 17 (19%) segments in 12 (24%) patients. Of 92 lesions, 35 had a degree of coronary artery stenosis less than 50% stenosis, in 57 lesions degree of stenosis was ≥50%. There were not difference between significant and non-significant lesions by total atheroma volume (150±71 mm<sup>3</sup> vs 129±71 mm<sup>3</sup>; p=0,3), necrotic core volume (23,9±18,4 mm<sup>3</sup> vs 19,2±15,0 mm<sup>3</sup>; p=0,3), the volume of fibrous component (52,5±24,5 mm<sup>3</sup> vs 52,0±33,7 mm<sup>3</sup>; p=0,9). However, significant stenosis had a higher calcium content comparing with non-significant lesions (11,6±9,6 mm<sup>3</sup> vs 6,2±5,6 mm<sup>3</sup>; p=0,03). Correlation analysis did not reveal any correlation between the degree of narrowing of coronary arteries, atherosclerosis risk factors, and atheroma components.

**Conclusion.** There is unstable plaque phenotype in 24% patients with stable ischemic heart disease. The plaque composition does not depend on the degree of artery stenosis excepting higher calcium content in significant lesions.

#### Сведения об авторах

Митрошкин Максим Геннадьевич – лаборант-исследователь лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ.

E-mail: mmtg-doc@yandex.ru

Матчин Юрий Георгиевич – рук. лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: matchin@hotbox.ru

Сафарова Майя Санановна – лаборант-исследователь отд. проблем атеросклероза ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: dr.maya@bk.ru

Аджиев Ренад Наджиевич – аспирант отд. проблем атеросклероза ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: adrenad@yandex.ru

Ежов Марат Владиславович – ст. науч. сотр. отд. проблем атеросклероза ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: marat\_ezbov@mail.ru

Кухарчук Валерий Владимирович – проф., член-кор. РАМН, рук. отд. проблем атеросклероза ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: v\_kukharchuk@mail.ru

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в России одна из самых высоких в мире, при этом ишемическая болезнь сердца (ИБС) является основной ее причиной [1]. Морфологическим субстратом ИБС более чем в 95% случаев является атеросклероз (АС) коронарных артерий (КА) [2]. Доказано, что риск развития сердечно-сосудистых осложнений увеличивается со степенью стенозирования КА [3]. «Золотым стандартом» диагностики коронарного АС является рентгеноконтрастная коронарная ангиография (КАГ). Основной недостаток этого метода – малая информативность при оценке состояния сосудистой стенки и непосредственной визуализации атеромы.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) – инвазивный метод диагностики, позволяющий получать изображение просвета сосуда и морфологических элементов, образующих его стенку, в норме и при патологии. Первые упоминания о данном методе относятся к 1960-м годам [4, 5]. Благодаря совершенствованию способов усиления и обработки ультразвуковых (УЗ) сигналов миниатюризации внутрисосудистых УЗ-катетеров в конце 1980-х годов стало возможным внедрение данного метода в клиническую практику. Сочетание ВСУЗИ и КАГ позволило преодолеть ограничения последней, существенно дополнив знания о коронарном АС. Следующим этапом развития УЗ-визуализации сосудов стало создание метода радиочастотного спектрального анализа отраженного УЗ-сигнала, или виртуальной гистологии (ВГ), позволяющего проводить детальный качественный и количественный анализ состава бляшек [6]. Сравнение результатов

ВСУЗИ-ВГ и гистопатологического исследования продемонстрировало высокую степень корреляции данных методик в отношении характеристики компонентов атеромы [7–9]. Благодаря ВСУЗИ-ВГ была разработана классификация атеросклеротических бляшек (АСБ), основанная на морфологической оценке их состава [10, 11].

Состав АСБ играет важную роль в развитии острого атеротромбоза и внезапной сердечной смерти, особенно при наличии тонкой фиброзной покрышки, большого некротического ядра и макрофагальной инфильтрации [10, 12]. Ранее в работах по исследованию состава коронарных атером изучали АСБ больных с острым коронарным синдромом и хронической ИБС [13, 14], но при этом не проводили углубленного анализа данных ВСУЗИ-ВГ при стабильном течении заболевания.

**Цель данной работы** заключалась в изучении с использованием ВСУЗИ-ВГ особенностей состава АСБ и ремоделирования КА в зависимости от степени их стенозирования у больных со стабильной ИБС.

#### Материал и методы

В исследование включили 50 больных (средний возраст мужчин 56±8,33 года) со стабильным течением ИБС, которым с октября 2009 по сентябрь 2012 г. была выполнена диагностическая КАГ. У всех больных имелась гиперлипидемия, у 33 (66%) была отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям, 18 (35%) человек курили, 25 (50%) больных страдали артериальной гипертензией, 2 (4%) – сахарным диабетом типа 2. У 25 (50%) больных была стенокардия

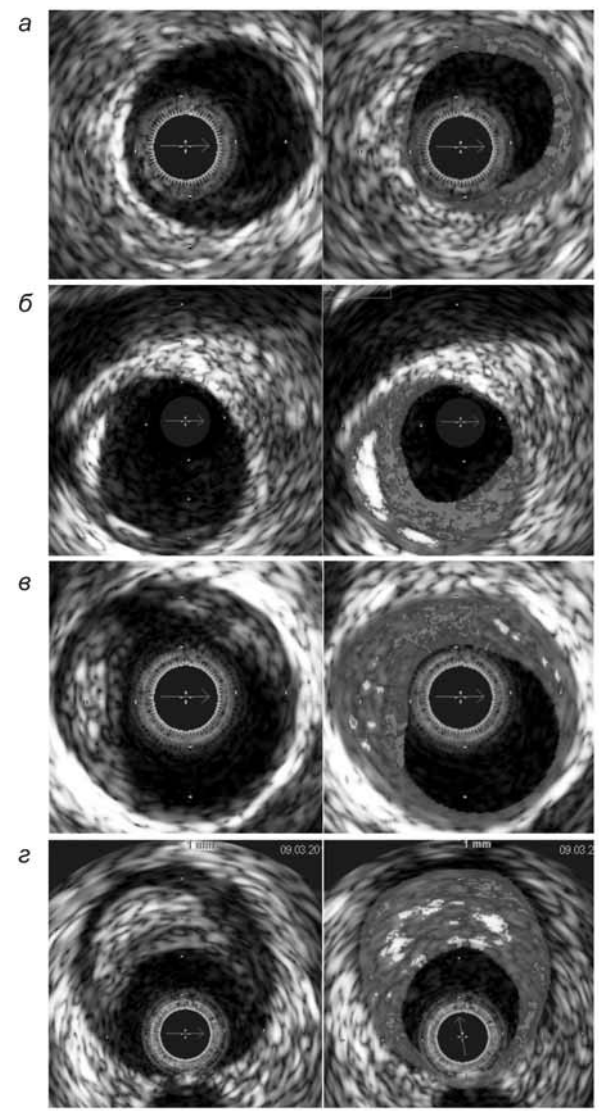
	Количество	
	абс.	%
<b>Общее количество исследованных артерий (n=59)</b>		
• ПНА	27	46
• ОА	16	27
• ПКА	16	27
<b>Общее количество визуализированных АСБ (n=92)</b>		
• в бассейне ПНА	41	45
• в бассейне ОА	25	27
• в бассейне ПКА	26	28
<b>Распределение атером по типу</b>		
• патологическое утолщение интимы	7	8
• фиброатерома	65	71
• кальцинированная фиброатерома	3	3
• ФАТК	17	19
Примечание. ПНА – передняя нисходящая артерия, ОА – огибающая артерия, ПКА – правая КА.		

напряжения I–II функционального класса, у 25 (50%) – III–IV функционального класса, у 28 (56%) в анамнезе был инфаркт миокарда. Все больные получали стандартное лечение статинами, дезагрегантами, β-адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Больных с нарушением функции почек, неконтролируемой артериальной гипертонией, хронической сердечной недостаточностью III–IV функционального класса, злокачественными нарушениями ритма сердца, непереносимостью рентгеноконтрастных препаратов в исследование не включали. Степень стенозирования КА определяли с помощью количественного анализа, используя программное обеспечение Xcelera (Philips, Нидерланды). Для проведения ВСУЗИ отбирали сегменты магистральных КА или их крупных ветвей второго порядка, не подвергавшиеся ранее эндоваскулярному вмешательству, имеющие по данным диагностической КАГ стенозы от 20 до 75% от диаметра КА. После установки в устье КА направляющего катетера интракоронарно вводили 0,2 мг раствора нитроглицерина. По коронарному проводнику дистальнее исследуемой зоны КА проводили внутрисосудистый УЗ-катетер.

Регистрацию данных ВСУЗИ осуществляли при непрерывной обратной тракции электромеханическим протягивающим устройством R-100 со скоростью 0,5 мм/с электронного секторного УЗ-сканера Eagle Eye Gold с рабочей частотой 20 МГц (Volcano Therapeutics Inc., США). Спектральный анализ по времени совпадал с началом зубца R на электрокардиограмме. Количественный анализ

Классификация типов АСБ по данным ВСУЗИ: а – патологическое утолщение интимы; б – фиброкальцинированная атерома; в – фиброатерома; г – ФАТК.



данных ВСУЗИ в серой шкале проводили в соответствии с международными рекомендациями (Clinical Expert Consensus Document of Intravascular Ultrasound Studies) [15]. Анализ ВСУЗИ-ВГ осуществляли с помощью программного обеспечения консоли Volcano S5. Исследуемый стеноз в отдельном сегменте КА идентифицировали при ВСУЗИ и визуализируемых при КАГ анатомических ориентиров: боковых ветвей, участков кальциноза. Измерение минимальной площади просвета артерии (мин. ППА, мм<sup>2</sup>) проводили по границе между интимой

Показатель	Стеноз менее 50% (n=35)	Стеноз более 50% (n=57)	p
ООБ, мм <sup>3</sup>	129,0±72,0	150,0±71,3	0,31
НЧ, мм <sup>3</sup>	19,2±15,0	23,9±18,4	0,26
Ка, мм <sup>3</sup>	6,2±5,6	11,6±9,6	0,03
ФИ, мм <sup>3</sup>	52,0±33,7	52,5±24,5	0,95
ФЛ, мм <sup>3</sup>	10,7±8,8	10,6±7,5	0,99
НЧ/Ка	4,3±1,9	3,7±1,8	0,28
ИР	0,9±0,1	1,0±0,2	0,61
Мин. ППА, мм <sup>2</sup>	7,7±2,5	5,2±1,8	0,001
Примечание. Здесь и далее в табл. 3: НЧ – некротическая часть, ФИ – фиброзный компонент, ФЛ – фибро-липидный компонент, Ка – кальциноз, НЧ/Ка – индекс уязвимости, мин. ППА – минимальная площадь просвета артерии.			

**Таблица 3. Корреляционный анализ между степенью стенозирования КА и характеристиками атеромы по данным ВСУЗИ**

Показатель	R	P
ООБ, мм <sup>3</sup>	0,112	0,347
НЧ, мм <sup>3</sup>	0,156	0,188
НЧ, %	0,076	0,523
Ка, мм <sup>3</sup>	0,200	0,092
Ка, %	0,139	0,240
ФИ, мм <sup>3</sup>	0,092	0,437
ФИ, %	-0,154	0,195
ФЛ, мм <sup>3</sup>	0,134	0,260
ФЛ, %	-0,052	0,664
НЧ/Ка	-0,136	0,254
Мин. ППА, мм <sup>2</sup>	-0,548	<0,05
ИР	0,154	0,193

(внутренняя эластическая мембрана) и просветом КА. Собственную площадь КА (СПА, мм<sup>2</sup>). В качестве референсного участка принимали зону с наибольшим внутренним просветом в пределах одного сегмента КА, не далее 10 мм проксимальнее стеноза, без отхождения крупных ветвей второго порядка. В проксимальном сегменте референсного участка определяли СПА (Реф СПА). Индекс ремоделирования (ИР) рассчитывали по формуле СПА/Реф СПА. Наличие отрицательного ремоделирования КА констатировали при ИР<0,95, положительное ремоделирование – при ИР>1,05. Промежуточные значения расценивали как отсутствие ремоделирования. Границы АСБ определяли по наиболее неизменным участкам КА проксимальнее и дистальнее зоны интереса, ориентируясь на данные КАГ. После этого проводили анализ АСБ на всем протяжении с ручной коррекцией границ «интима-просвет» и «медиа-адвентиция» каждого кадра УЗ-изображения на всем протяжении выбранного сегмента. При анализе данных ВСУЗИ-ВГ в изображении АСБ выделяли четыре составляющих компонента с соответствующей цветовой кодировкой: фиброзный – зеленый, фиброзно-липидный – зелено-желтый, участки некроза – красный, зоны кальциноза – белый. Также в автоматическом режиме рассчитывали следующие параметры: общий объем бляшки (ООБ, мм<sup>3</sup>), объемы всех четырех основных компонентов бляшки (мм<sup>3</sup>) и их процентное соотношение от ООБ. Соотношение объемов некротической части и кальциноза обозначали как индекс уязвимости бляшки. Согласно классификации, применявшейся в ряде работ [10, 16–18], АСБ разделяли на четыре основных типа (см. рисунок):

- 1) патологическое утолщение интимы – в основном содержит фиброзный и фиброзно-липидные компоненты с зоной некроза и участками кальциноза 10% и менее от ООБ;
- 2) фиброкальцинированная атерома – состоит преимущественно из фиброзной ткани с содер-

жанием кальция более 10% от ООБ и объемом некротической части менее 10% от ООБ;

- 3) фиброатерома – АСБ с содержанием некротического ядра более 10% от ООБ, которое покрыто визуализируемой фиброзной капсулой;
- 4) фиброатерома с тонкой капсулой (ФАТК) – АСБ, занимающая более 40% площади просвета КА с содержанием некротического ядра более 10% объема, непосредственно прилегающего к просвету КА (должна визуализироваться в трех последовательных «срезах»).

Все стенозы, подвергнутые ВСУЗИ, были разделены на 2 группы в зависимости от их степени стенозирования по данным ангиографического анализа: группа гемодинамически незначимых стенозов (20–49%), группа значимых стенозов (50–75%).

### Статистический анализ

Непрерывные величины представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD), качественные характеристики выражены в абсолютных и процентных значениях. При сравнении по основным показателям применяли t-критерий Стьюдента для непрерывных переменных и точный тест Фишера для частотных значений. Уровень значимости был принят при  $p < 0,05$ . Изучение связи между процентным соотношением компонентов АСБ, степенью стенозов и ИР проводили с помощью корреляционного анализа по Пирсону.

### Результаты

Выполнили ВСУЗИ-ВГ 92 пораженных сегментов в 59 КА: в бассейне передней нисходящей КА – 41 исследование, в огибающей – 25, в правой – 26 (табл. 1). Из 59 атеросклеротических поражений 65 (71%) были отнесены к фиброатеромам, 17 (19%) классифицированы как ФАТК, 7 (8%) расценены как патологическое утолщение интимы, 3 (3%) атеромы признаны кальцинированными. Из 50 обследованных больных у 12 (24%) были выявлены ФАТК. Все 35 пораженных участков имели ангиографический стеноз до 50%, 57 – более 50%.

При анализе ООБ и ее компонентов в зависимости от степени стенозирования КА по данным количественной коронарной ангиографии статистически достоверных различий не выявлено, за исключением большего содержания кальция в АСБ при ангиографически значимых стенозах (табл. 2). По данным корреляционного анализа не было выявлено взаимосвязи между степенью стенозирования пораженной артерии и разными компонентами АСБ, индексом уязвимости АСБ и ИР (табл. 3). Выявляемость нестабильных атером в общей группе больных составила 24% и не отличалась в подгруппах с разной степенью стенозирования КА (табл. 4). Патологическое утолщение интимы намного чаще определяли в ангиографически незначимых стенозах – 17% против 2% при значимом поражении КА.

**Таблица 4. Распределение типов АСБ**

Тип бляшки	Стеноз менее 50% (n=35)		Стеноз более 50% (n=57)		P
	абс.	%	абс.	%	
Фиброатерома	6	17	11	19	1,0
Патологическое утолщение интимы	6	17	1	2	0,01
Фиброатерома	23	66	42	74	0,48
Кальцинированная фиброатерома	0	0	3	5	0,29



## Обсуждение

В нашей работе мы не выявили достоверных различий по составу АСБ между ангиографически значимыми и незначимыми стенозами КА, за исключением увеличения объема кальция по мере нарастания степени стенозирования. Эти результаты согласуются с данными J.Hodgson и соавт., которые показали, что морфологическая характеристика атеромы может влиять на течение ИБС, однако при этом состав бляшки не связан со степенью стеноза КА [19]. Важно отметить, что между группами больных не наблюдалось различий по частоте обнаружения ФАТК (17 и 19%). Это свидетельствует о том, что у больных независимо от степени стенозирования КА в равной степени имеется риск развития коронарных осложнений. Тем не менее качественная оценка типа атеромы по данным ВСУЗИ-ВГ показала, что в группе АСБ со степенью стенозирования КА менее 50% чаще встречается патологическое утолщение интимы. Однако было ожидаемым увидеть более высокую частоту обнаружения такого типа АСБ, как кальцинированная фиброатерома в поражениях с выраженным стенозированием (0% против 5%). Действительно, индекс коронарного кальция косвенно отражает распространенность и выраженность атеросклеротического процесса в коронарном русле [20]. Мы отметили лишь тенденцию к связи между объемом кальция в атероме (как абсолютным, так и относительным) и степенью стенозирования КА. Вероятно, малое число обследованных больных не позволило выявить более тесную взаимосвязь. Однако это может объясняться и тем, что существует заметное расхождение между очевидным ангиографическим сужением просвета КА и фактическим объемом атеросклеротического поражения. В пользу этого мнения говорит отсутствие отличий по ООБ между гемодинамически значимыми и незначимыми поражениями КА. Несомненно, имеет значение также не только размер АСБ относительно площади поперечного сечения КА, но и ее протяженность.

Благодаря феномену «положительного ремоделирования» значительное увеличение объема АСБ может происходить до того, как она начнет существенно суживать просвет КА. Таким образом, ее состав постепенно становится все более гетерогенным, в то время как просвет КА может не меняться в течение значительного периода времени. I.Sipahi и соавт. показали, что тип артериального ремоделирования (отрицательный или положительный) не влияет на последующее прогрессирование АС у пациентов, принимающих статины [21]. Кроме того, ранее было отмечено, что коронарный кальциевый индекс в большей степени связан с общим объемом поражения, но не с ангиографическим сужением просвета КА [22]. В серии ангиографических исследований было показано, что уязвимость АСБ слабо связана с ангиографической степенью стеноза КА [23–25]. При проспективном двухлетнем исследовании, включавшем 106 больных, у которых выполняли ВСУЗИ пораженного сосуда с исходно незначимым стенозом, не было установлено отличий по мин. ППА, где впоследствии произошла тромботическая окклюзия с развитием острого коронарного синдрома или течение ИБС оставалось стабильным [26]. T.Saam и соавт.,

изучая состав АСБ сонных артерий, установили, что нестабильные поражения одинаково часто присутствуют как в пограничных, так и в гемодинамически значимых стенозах [27].

Коронарный АС уже имеется у большинства молодых людей [28, 29], но обычно требуются десятилетия до появления стенозирующего поражения КА, АСБ могут расти медленно или, наоборот, скачкообразно с периодами прогрессирования и покоя либо непрерывно прогрессировать, вызывая острую, зачастую катастрофическую окклюзию КА [10, 30]. АСБ отличаются по размеру, форме, составу и количеству, и их прогрессирование, как правило, есть следствие долгого воздействия системных и местных факторов риска. Таким образом, трудно отследить весь процесс эволюции конкретной АСБ. В результате в большинстве исследований, как и в нашей работе, анализируется множество АСБ, каждая из которых находится на разных стадиях развития.

Первоначально подробный количественный анализ морфологии коронарных атером был возможен лишь при исследовании аутопсийного материала [31, 32]. С появлением ВСУЗИ-ВГ стало возможным проводить подобные исследования *in vivo*. Теперь доказано, что независимо от степени стенозирования КА основной составляющей атеромы является фиброзный компонент, который в первую очередь подвергается динамическим изменениям в сравнении с другими элементами АСБ. Далее в порядке убывания следуют фибрино-липидный компонент, некротическая часть с кальцинозом. При этом данная тенденция прослеживается независимо от возраста, пола больных и клинических форм ИБС [33]. Частота выявления ФАТК у больных со стабильной стенокардией в нашем исследовании сопоставима с таковой в аналогичных работах: 20% (n=17) [34], 31% (n=29) [35], 30% (n=28) [36].

## Заключение

У больных с хронической ИБС, несмотря на разную степень коронарных стенозов, в 24% случаев обнаруживались нестабильные АСБ – ФАТК. Состав атеромы по данным ВГ не зависит от степени стенозирования КА согласно количественному ангиографическому анализу, что может частично объясняться разной скоростью роста атеромы АС в разных участках коронарного русла.

**Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства г. Москвы (государственный контракт №8/3-284н-10).**

## Литература

1. Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы. М., 2012.
2. Park CB, Lee CW, Lee BK et al. Safety and efficacy with drug-eluting stent in ST-segment elevation and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2006; 29: 199–203.
3. Manoharan G, Ntalianis A, Muller O et al. Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1183–8.
4. Cieszynski T. Intracardiac method for the investigation of structure of the heart with the aid of ultrasonics. *Arch Immunol Ther Exp* 1960; 8: 551–7.
5. Omoto R. Ultrasonic intravenous sounde. 2-nd reporte. *Med Ultrason* 1963; 1: 11.

6. König A, Klauss V. Virtual histology. *Heart* 2007; 93: 977–82.
7. Moore MP, Spencer T, Salter DM et al. Characterisation of coronary atherosclerotic morphology by spectral analysis of radiofrequency signal: in vitro intravascular ultrasound study with histological and radiological validation. *Heart* 1998 79: 459–67.
8. Nair A, Kuban BD, Tuzcu EM et al. Coronary plaque classification with intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Circulation* 2002; 106: 2200–6.
9. Prasad A, Cifber DJ, Prasad A et al. Reproducibility of intravascular ultrasound virtual histology analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2008; 9: 71–7.
10. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262–75.
11. Carlier SG, Mintz GS, Stone GW. Imaging of atherosclerotic plaque using radiofrequency ultrasound signal processing. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 831–40.
12. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 15–22S.
13. Li X, Huang C, Wang T. Comparison of coronary plaque composition among patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. *Chin Med J* 2008; 121: 534–9.
14. Surmely J, Nasu K, Fujita H. Coronary plaque composition of culprit/target lesions according to the clinical presentation: a virtual histology intravascular ultrasound analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2939–44.
15. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the European Society of Cardiology endorsed by the Society of Cardiac Angiography and Interventions. *Eur J Echocardiogr* 2001; 2: 299–313.
16. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, McFadden EP et al. In vivo intravascular ultrasound-derived thin-cap fibroatheroma detection using ultrasound radiofrequency data analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2038–42.
17. Carlier SG, Mintz GS, Stone GW. Imaging of atherosclerotic plaque using radiofrequency ultrasound signal processing. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 831–40.
18. Garcia-Garcia HM, Mintz GS, Lerman A et al. Tissue characterisation using intravascular radiofrequency data analysis: recommendations for acquisition, analysis, interpretation and reporting. *Eurointervention* 2009; 5: 177–89.
19. Hodgson JM, Reddy KG, Suneja R et al. Intracoronary ultrasound imaging: correlation of plaque morphology with angiography, clinical syndrome and procedural results in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 35–44.
20. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 126–40.
21. Sipahi I, Tuzcu EM, Moon KW et al. Do the extent and direction of arterial remodelling predict subsequent progression of coronary atherosclerosis? A serial intravascular ultrasound study. *Heart* 2008; 94: 623–7.
22. Mintz GS, Picbard AD, Popma JJ et al. Determinants and correlates of target lesion calcium in coronary artery disease: a clinical, angiographic and intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 268–74.
23. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56–62.
24. White CW, Wright CB, Doty DB et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984; 310: 819–24.
25. Giroud D, Li JM, Urban P et al. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992; 69: 729–32.
26. Yamagishi M, Terashima M, Awano K et al. Morphology of vulnerable coronary plaque: insights from follow-up of patients examined by intravascular ultrasound before an acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 106–11.
27. Saam T, Underhill HR, Chu B et al. Prevalence of American Heart Association type VI carotid atherosclerotic lesions identified by magnetic resonance imaging for different levels of stenosis as measured by duplex ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1014–21.
28. Mizgala HF, Gray LH, Ferris JA et al. Coronary artery luminal narrowing in the young with sudden unexpected death: a coroner's autopsy study in 350 subjects age 40 years and under. *Can J Cardiol* 1993; 9: 33–40.
29. Joseph A, Ackermann D, Talley JD et al. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims: an autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 459–67.
30. Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T et al. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to moderate or severe stenosis: a study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 1999; 100: 903–9.
31. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT et al. Morphometric analysis of the composition of atherosclerotic plaques in the four major epicardial coronary arteries in acute myocardial infarction and in sudden coronary death. *Circulation* 1989; 80: 1747–56.
32. Kragel AH, Reddy SG, Wittes JT et al. Morphometric analysis of the composition of coronary arterial plaques in isolated unstable angina pectoris with pain at rest. *Am J Cardiol* 1990; 66: 562–7.
33. Qian J, Maehara A, Mintz GS et al. Relation between individual plaque components and overall plaque burden in the prospective, multicenter virtual histology intravascular ultrasound registry. *Am J Cardiol* 2009; 104: 501–6.
34. Jang IK, Tearney GJ, MacNeill B et al. In vivo characterization of coronary atherosclerotic plaque by use of optical coherence tomography. *Circulation* 2005; 111: 1551–5.
35. Rdzanek A, Kochman J, Pietrasik A et al. The prevalence of potentially unstable coronary lesions in patients with coronary artery disease – virtual histology study. *Kardiol Pol* 2008; 66: 244–50.
36. Yamada R, Okura H, Kume T et al. Target lesion thin-cap fibroatheroma defined by virtual histology intravascular ultrasound affects microvascular injury during percutaneous coronary intervention in patients with angina pectoris. *Circ J* 2010; 74: 1658–62.

\* —————

Т.А.Сахнова, Е.В.Блинова, Н.М.Чихладзе, З.С.Валиева, А.А.Ермалицкая,  
М.А.Саидова, С.В.Добровольская, А.Н.Рогоза, И.Е.Чазова

## Изменения показателей ортогональной электрокардиограммы у больных артериальной гипертонией с гиперальдостеронизмом

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

### Резюме

**Цель работы** – изучить изменения электрокардиограммы (ЭКГ) у больных артериальной гипертонией (АГ) в сопоставлении с концентрацией альдостерона в плазме крови (КАП), данными эхокардиографии (ЭхоКГ) и суточного мониторирования артериального давления (СМАД).

**Материалы и методы** – показатели ортогональной ЭКГ, ЭхоКГ и СМАД оценивали у 40 больных АГ: 11 больных с КАП выше 150 нг/мл и 29 с КАП ниже 150 нг/мл.

**Результаты.** У больных с КАП выше 150 нг/мл отмечены достоверное увеличение показателей ортогональной ЭКГ, используемых для диагностики гипертрофии левого желудочка (ЛЖ), а также тенденция к повышению конечного диастолического размера, толщины стенок ЛЖ (ТСЛЖ), массы миокарда (ММЛЖ) и индекса массы миокарда (ИММЛЖ). Статистически значимых различий уровней АД не отмечалось. Были выявлены достоверные прямые корреляционные связи между показателями  $R_x+S_z$  и угол  $\phi$  и ЭхоКГ-параметрами ММЛЖ, ИММЛЖ и ТСЛЖ. У показателей  $SQRS_{xyz}$ ,  $SQRS_{xz}$ , IADIM корреляционных связей с ЭхоКГ-параметрами не было.

**Заключение.** На изменения ЭКГ у больных АГ с повышенной КАП могут влиять не только увеличение ММЛЖ, но и процессы электрического ремоделирования миокарда.

**Ключевые слова:** гипертрофия левого желудочка, артериальная гипертония, электрокардиография, альдостерон.

### Changes of orthogonal electrocardiogram in hypertensive patients with hyperaldosteronism

T.A.Sakhnova, E.V.Blinova, N.M.Chikhladze, Z.S.Valieva, A.A.Ermalitskaya,  
M.A.Saidova, S.V.Dobrovolskaya, A.N.Rogozha, I.Ye.Chazova  
Russian Cardiology Research and Production Complex, Moscow

### Summary

**Objective** – to study the changes of electrocardiogram (ECG) in patients with hypertension in comparison with the concentration in plasma aldosterone (CAP), echocardiographic data and ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

**Materials and methods** – parameters of orthogonal ECG, echocardiography and ABPM were evaluated in 40 patients with hypertension: 11 patients with CAP more than 150 pg/ml and 29 with CAP less than 150 pg/ml.

**Results.** In patients with CAP more than 150 pg/ml, there was a significant increase in the value of orthogonal ECG parameters used for diagnosis of left ventricular hypertrophy, there was a tendency to increase in end-diastolic dimension, wall thickness (WT), left ventricular myocardial mass (LVMM) and left ventricular myocardial mass index (ILVMM); there were no statistically significant differences in blood pressure levels between the groups. Statistically significant direct correlations between  $R_x+S_z$  and the angle  $\phi$  and echocardiographic parameters LVMM, ILVMM and WT were revealed. Orthogonal ECG parameters  $SQRS_{xyz}$ ,  $SQRS_{xz}$  and IADIM did not have any significant correlations with echocardiographic parameters.

**Conclusion.** ECG parameters in hypertensive patients with increased CAP can be influenced not only by the increase in LVMM, but also by the processes of electrical remodeling.

**Key words:** left ventricular hypertrophy, arterial hypertension, electrocardiography, aldosterone.

### Сведения об авторах

Сахнова Тамара Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: tamara-sakhnova@mail.ru

Блинова Елена Валентиновна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: blinova2009.73@mail.ru

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. гипертензии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: novella.cardio@mail.ru

Валиева Зарина Султановна – аспирант отд. гипертензии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: vzarina.v@gmail.com

Ермалицкая Анастасия Александровна – аспирант отд. гипертензии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: ermalitski@mail.ru

Саидова Марина Абдулатиповна – д-р мед. наук, рук. лаб. ультразвуковых методов исследования ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел. 8 (495) 414-63-57

Добровольская Светлана Валерьевна – врач лаб. ультразвуковых методов исследования ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел. 8 (495) 414-63-57

Рогоза Анатолий Николаевич – д-р биол. наук, рук. отд. новых методов диагностики ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: anrogoza@gmail.com

Чазова Ирина Евгеньевна – член-корр. РАМН, д-р мед. наук, проф., рук. отд. гипертензии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ



**Г**ипертрофия миокарда левого желудочка (ГЛЖ) – сильный независимый фактор риска сердечно-сосудистой смертности. Развитие ГЛЖ обусловлено совокупностью гемодинамических и негемодинамических факторов, среди которых важную роль отводится артериальной гипертензии (АГ) и нейрогуморальным воздействиям. В последние годы внимание исследователей привлекает роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в целом, а также самостоятельная роль альдостерона в формировании функциональных и структурных изменений в миокарде. Своевременная диагностика ГЛЖ у больных АГ позволяет адекватно оценить степень риска сердечно-сосудистых осложнений и обосновать целенаправленный выбор антигипертензивной терапии. В настоящее время не вызывает сомнений, что эхокардиография (ЭхоКГ) по сравнению с электрокардиографией (ЭКГ) позволяет более точно определять массу миокарда ЛЖ. Вместе с тем показано, что ЭКГ дает независимую информацию, которая указывает на неблагоприятный прогноз течения заболевания, а ЭКГ-признаки обратного развития ГЛЖ в результате проведения антигипертензивной терапии могут служить предиктором благоприятного течения заболевания [1]. В связи с этим все большее внимание привлекают попытки изучения взаимосвязи механических, биохимических и биоэлектрических изменений при ГЛЖ, их сложных взаимодействий и влияния на прогноз [2]. В отчетах, опубликованных международной рабочей группой по ЭКГ-диагностике ГЛЖ, предлагается отойти от старой парадигмы и направить усилия не на поиск показателей ЭКГ, позволяющих определять массу миокарда ЛЖ, а на выяснение механизмов изменений ЭКГ при ГЛЖ [3, 4]. Предполагается, что в идеале ЭКГ должна не «дублировать» ЭхоКГ, а давать дополнительную информацию о патогенезе заболевания у конкретного пациента, что позволит увеличить патогенетическую обоснованность лечения и оптимизировать оценку ее эффективности.

**Целью нашего исследования** было изучение изменений ЭКГ у больных АГ в сопоставлении с концентрацией альдостерона в плазме крови (КАП), а также данными ЭхоКГ и суточного мониторинга артериального давления (СМАД).

#### Материалы и методы исследования

В исследование были включены 40 больных АГ (23 мужчины и 17 женщин) в возрасте  $44,8 \pm 2,4$  года. Клиническое обследование больных проводилось по общепринятой схеме с учетом рекомендаций Российского медицинского общества по АГ (РМОАГ) от 2010 г. [5]. Всем пациентам для исключения симптоматической АГ определяли КАП и активность ренина в плазме крови (АРП) в покое (в 9:00 утром натощак в клиностазе) и после 4 ч ходьбы (в прогулочном темпе в 13:00). КАП и АРП определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием коммерческих наборов фирмы Immunotek (Чехия). Критерием повышения КАП в соответствии с рекомендациями [6] была ее величина выше 150 пг/мл. Кроме того, определяли уровень калия и натрия в плазме крови. За 10–14 дней до гормонального обследования исключалась вся медикаментозная терапия, влияющая на показатели КАП и АРП. При необходимости (в 67% слу-

**Таблица 1. Клинические характеристики групп пациентов с разной КАП в покое**

	КАП выше 150 пг/мл (n=11)	КАП ниже 150 пг/мл (n=29)
Возраст, годы	39,4±5,7	46,8±2,5
САД, мм рт. ст.	153,5±11,7	148,1±2,8
ДАД, мм рт. ст.	89,5±4,7	89,9±2,5
Калий, ммоль/л	4,47±0,35	4,61±0,09
КАП, пг/мл	522,2±180,8	79,4±7,7**
АРП, нг/мл/ч (покой)	0,78±0,26	0,67±0,15
АРП, нг/мл/ч (ходьба)	2,19±0,62	2,99±0,72
САД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	142,2±6,3	140,3±2,1
ДАД <sub>24</sub> , мм рт. ст.	84,1±4,1	87,6±1,7
САД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	146,4±6,3	142,9±2,1
ДАД <sub>д</sub> , мм рт. ст.	87,6±3,8	90,6±1,7
САД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	130,4±6,6	132,6±2,8
ДАД <sub>н</sub> , мм рт. ст.	74,1±3,8	79,9±1,9
КДРЛЖ, см	5,28±0,11	5,06±0,07
ТСЛЖ, см	1,12±0,12	1,00±0,02
ММЛЖ, г	247,9±44,9	189,2±8,3
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	123,6±19,3	98,1±4,2
ОТСЛЖ	0,423±0,039	0,398±0,008
**p<0,01		

чаев) в качестве антигипертензивной терапии назначали верапамил – препарат, не влияющий на функциональное состояние РААС [6].

В данной работе изучали показатели ЭКГ, которые по данным наших предыдущих работ были наиболее информативными в диагностике ГЛЖ [7], а также достоверно изменялись при проведении антигипертензивной терапии [8, 9]. Это были суммарный показатель  $R_x+S_z$ , модуль максимального вектора *QRS* (*MQRS*), пространственная площадь петли *QRS* (*SQRSxyz*), площадь петли *QRS* в горизонтальной плоскости (*SQRSxz*), произведение интегрального показателя длительности активации на модуль максимального вектора *QRS* (*IADIM*), а также показатель, характеризующий реполяризацию желудочков – угол между интегральными векторами пространственных петель *QRS* и зубца *T* (угол  $\phi$ ) [10]. На ЭКГ в 12 отведениях анализировали продолжительность комплекса *QRS* (*tQRS*), показатель Соколова–Лайона и корнельское произведение, которые вычислялись, как уже было описано [11].

Определение уровня АД проводили ручным измерением по методу Н.С.Короткова в положении сидя.

Всем больным проводили СМАД с помощью прибора BP Lab (ООО «Петр Телегин», Россия) с периодичностью измерений 30 мин в дневные часы и 60 мин в ночные часы. Анализировали средние систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) за сутки, день, ночь.

Трансторакальное ЭхоКГ-исследование выполняли на ультразвуковой системе Vivid 7 (GE, США). Оценку размеров полостей, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщины задней стенки (ТЗС) ЛЖ в конце диастолы проводили по стандартной методике Американской ассоциации ЭхоКГ (ASE, 2006). Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) рассчитывали по формуле  $ММЛЖ = 0,8 \times (1,04 \times [(конечный\ диастолический\ размер - КДР + ТЗС + ТМЖП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6$  г с последующей индексацией на пло-

Таблица 2. ЭКГ-характеристики в группах пациентов с разной КАП в покое

	КАП выше 150 пг/мл (n=11)	КАП ниже 150 пг/мл (n=29)
Корнельское произведение, мм×мс	2656±535	1940±131
Показатель Соколова–Лайона, мм	28,9±3,1	24,2±1,4
tQRS, мс	109,5±8,2	98,5±1,7
MQRS, мВ	2,74±0,33	1,99±0,09**
R <sub>x</sub> +S <sub>z</sub> , мВ	3,67±0,40	2,73±0,11**
SQRSxyz, мВ <sup>2</sup>	3,99±0,54	2,59±0,20**
SQRSxz, мВ <sup>2</sup>	2,94±0,44	1,96±0,16*
IADIM, усл. ед.	11682±1006	8729±440**
Угол φ, °	106±15	77±7†

\*p&lt;0,05 \*\*p&lt;0,01; †p&lt;0,1

щадь поверхности тела. Критерием ГЛЖ считался индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) больше 110 г/м<sup>2</sup> у мужчин и 95 г/м<sup>2</sup> у женщин. Среднюю толщину стенок ЛЖ (ТСЛЖ) рассчитывали как (ТМЖП+ТЗС)/2. Относительная ТСЛЖ (ОТСЛЖ) рассчитывалась как (ТМЖП+ТЗС)/КДР.

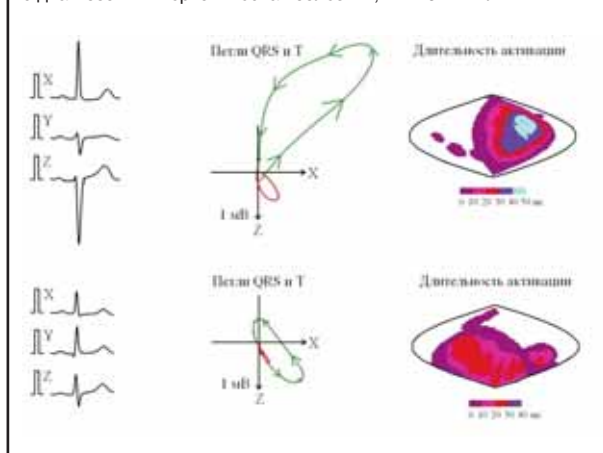
Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Medcalc. Результаты представлены в виде среднего значения и ошибки среднего значения (M±m). Для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли непарный непараметрический метод Манна–Уитни. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычисляли коэффициент корреляции Пирсона. Различия считали достоверными при p<0,05.

## Результаты

По данным проведенного обследования у большинства (58%) больных была установлена АГ 2-й степени, у остальных – АГ 3-й степени тяжести (по РМОАГ от 2010 г.). Исследование показателя РААС в покое и после нагрузки (ходьбы) позволило выявить избыточную продукцию альдостерона у 11 (28%) из 40 больных АГ. У 5 из них была диагностирована альдостерома коры надпочечников. Клинические характеристики пациентов с разной выраженностью гиперальдостеронемии представлены в табл. 1. В группах пациентов с разной КАП не отмечалось статистически значимых различий уровня АД при ручном измерении, а также анализируемых показателей СМАД. Несмотря на существенные различия в КАП средние значения уровня калия в плазме крови и АРП в данных группах статистически значимо не отличались. Однако необходимо отметить, что уровень калия в крови меньше 3,0 ммоль/л наблюдался лишь у 2 больных; еще у 2 пациентов он составлял 3,6 ммоль/л. В группе больных с КАП выше 150 пг/мл отмечалась тенденция к увеличению КДРЛЖ, ТСЛЖ, ММЛЖ и ИММЛЖ, однако различия не достигали уровня статистической достоверности. При использовании более жесткого критерия КАП выше 130 пг/мл, который также применялся в некоторых исследованиях при градации гиперальдостеронемии по степени выраженности, КДРЛЖ и ММЛЖ были достоверно выше, чем при КАП ниже 130 пг/мл. В группе больных с КАП выше 150 пг/мл частота наличия ГЛЖ составила 50%, в группе больных с КАП ниже 150 пг/мл – 36% (различия недостоверны).

ЭКГ-характеристики в группах пациентов с разной КАП представлены в табл. 2. В группе больных с КАП выше 150 пг/мл отмечалось достоверное

Ортогональные ЭКГ, векторкардиограммы и дэкартограммы больных с гиперальдостеронемией (альдостерома) и нормальной КАП. Верхний ряд: ортогональные ЭКГ, петли QRS и T в горизонтальной плоскости и дэкартограмма длительности активации большой К. с диагнозом АГ, альдостерома, КАП 1267 пг/мл. Нижний ряд: ортогональные ЭКГ, петли QRS и T в горизонтальной плоскости и дэкартограмма длительности активации большой К. с диагнозом «гипертоническая болезнь», КАП 94 пг/мл.



увеличение показателей деполяризации желудочков, используемых для диагностики ГЛЖ: R<sub>x</sub>+S<sub>z</sub>, SQRСxyz, SQRСxz, IADIM, MQRС. Отмечалась также тенденция к увеличению угла φ, продолжительности QRS, корнельского произведения и показателя Соколова–Лайона, однако эти изменения не достигали уровня статистической значимости. В группе больных с КАП выше 150 пг/мл средние значения показателей ортогональной ЭКГ значительно превышали норму, в то время как в группе пациентов с КАП меньше 150 пг/мл средние значения этих параметров были в пределах нормальных значений.

На рисунке представлены ортогональные ЭКГ, векторкардиограммы и дэкартограммы 2 больных с разными КАП. У больной К. 54 лет с диагнозом АГ, альдостерома – КАП 1267 пг/мл; АД 140/80 мм рт. ст.; ИММЛЖ 145 г/м<sup>2</sup>; индекс массы тела (ИМТ) 21 кг/м<sup>2</sup>, все изученные показатели ЭКГ значительно превышали нормальные значения (показатель Соколова–Лайона 39 мм, корнельское произведение – 4160 мм×мс, R<sub>x</sub>+S<sub>z</sub> 5,72 мВ, SQRСxz 3,92 мВ<sup>2</sup>, IADIM 17230 усл. ед., угол φ 130°). У больной Б. 43 лет с диагнозом гипертоническая болезнь – КАП 94 пг/мл; АД 140/100 мм рт. ст.; ИММЛЖ 100 г/м<sup>2</sup>; ИМТ 26 кг/м<sup>2</sup>; показатели ЭКГ в пределах нормальных значений (показатель Соколова–Лайона 21 мм, корнельское произведение 1550 мм×мс, R<sub>x</sub>+S<sub>z</sub> 1,78 мВ, SQRСxz 0,82 мВ<sup>2</sup>, IADIM 6825 усл. ед., угол φ 44°). Низкие значения

показателей ЭКГ у больной с увеличенным ИММЛЖ с одной стороны могли быть обусловлены несколько повышенным ИМТ пациентки, однако также могут быть проявлением феномена «относительного дефицита вольтажа QRS», который может наблюдаться на некоторых стадиях развития ГЛЖ [12].

При проведении корреляционного анализа были выявлены достоверные прямые корреляционные связи средней силы между показателем  $R_x+S_z$  и ЭхоКГ-показателями ММЛЖ, ИММЛЖ и ТСЛЖ (во всех случаях  $r=0,4$ ;  $p=0,02$ ), а также между значениями угла  $\varphi$  и ТСЛЖ ( $r=0,4$ ;  $p=0,02$ ) и ОТСЛЖ ( $r=0,5$ ;  $p=0,01$ ). У показателей  $SQRSxyz$ ,  $SQRSxz$ , IADIM корреляционных связей с ЭхоКГ-параметрами не наблюдалось. Не было выявлено достоверных корреляционных связей между ЭКГ-параметрами и показателями, характеризующими уровень АД. Были отмечены достоверные прямые корреляционные связи средней силы между длительностью течения заболевания и ЭхоКГ- и ЭКГ-показателями: ТСЛЖ ( $r=0,4$ ;  $p=0,01$ ), ИММЛЖ ( $r=0,3$ ;  $p=0,04$ ),  $R_x+S_z$  ( $r=0,3$ ;  $p=0,04$ ), угол  $\varphi$  ( $r=0,4$ ;  $p=0,01$ ).

### Обсуждение

Исследование состояния миокарда у больных АГ с гиперсекрецией альдостерона привлекает особое внимание. Экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли альдостерона в формировании периваскулярных и фиброзных изменений в миокарде [13]. Было показано, что больных АГ с первичным альдостеронизмом по сравнению с больными с другими формами АГ при сопоставимых уровнях АД и длительности заболевания ИММЛЖ, оказывается, значительно больше [14–16]. В проведенном ранее исследовании выраженности ГЛЖ и оценке функционального состояния миокарда у больных первичным гиперальдостеронизмом у всех наблюдаемых нами больных по данным ЭхоКГ имели место начальные или умеренно выраженные признаки ГЛЖ [17]. Однако изменения ЭКГ у больных АГ с наличием гиперальдостеронизма остаются относительно малоизученными. Показано, что у таких больных амплитуда комплексов QRS может значительно увеличиваться при гипокалиемии [18]. В нашей предыдущей работе были выявлены изменения вектора ускорения реполяризации у больных первичным гиперальдостеронизмом, особенно выраженные у пациентов с аденомой клубочковой зоны коры надпочечников. Причем параметры вектора ускорения реполяризации коррелировали как с показателями ЭхоКГ и уровнем АД, так и с уровнем калия крови [19]. Особенности группы больных, включенных в настоящее исследование, являются относительно небольшой процент лиц с гипокалиемией и более низкими уровнями АД. Определенный интерес представляет выявленное нами увеличение параметров  $SQRSxyz$ ,  $SQRSxz$  и IADIM у больных с высокой КАП при отсутствии достоверных корреляционных связей этих параметров с ИММЛЖ. Одним из объяснений этого явления может быть влияние на указанные параметры скорости распространения возбуждения по миокарду. В исследованиях с использованием компьютерных моделей было показано, что к изменениям комплекса QRS, характерным для ГЛЖ, приводит именно

сочетание анатомического и электрического ремоделирования миокарда, в частности снижения скорости проведения по миокарду и редукции межклеточных соединений. Возможно, развитие фиброзных изменений в миокарде под влиянием альдостерона может приводить к изменению его электрических свойств, однако, по-видимому, механизмы влияния альдостерона на процессы электрического ремоделирования миокарда требуют специального изучения. Дальнейшие исследования в этом направлении будут способствовать разработке новых критериев диагностики особенностей состояния миокарда у больных АГ с разными формами гиперальдостеронизма.

### Литература

- Okin PM, Devereux RB, Jern S. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study. *Circulation* 2003; 108 (6): 684–90.
- Rodriguez-Padial L, Bacharova L. Electrical remodeling in left ventricular hypertrophy—is there a unifying hypothesis for the variety of electrocardiographic criteria for the diagnosis of left ventricular hypertrophy? *J Electrocardiol* 2012; 45 (5): 494–7.
- Bacharova L, Estes H, Bang L, Mateasik A. The first statement of the Working Group on Electrocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Hypertrophy. *J Electrocardiol* 2010; 43 (3): 197–9.
- Bacharova L, Estes EH, Bang LE et al. Second statement of the working group on electrocardiographic diagnosis of left ventricular hypertrophy. *J Electrocardiol* 2011; 44 (5): 568–70.
- РМОАГ, ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). М., 2010.
- Funder JW, Carey RM, Fardella C et al. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (9): 3266–81.
- Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Саидова М.А. и др. Информативность показателей ортогональной электрокардиограммы в диагностике гипертрофии левого желудочка. *Тер. арх.* 2007; 4: 15–8.
- Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Чихладзе Н.М. и др. Изменение показателей ортогональной электрокардиограммы у больных артериальной гипертензией на фоне комбинированной антигипертензивной терапии. *Тер. арх.* 2008; 1: 38–40.
- Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Рябыкина Г.В. и др. Изменение показателей ортогональной электрокардиограммы у больных артериальной гипертензией на фоне разных вариантов антигипертензивной терапии. *Тер. арх.* 2011; 4: 39–42.
- Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Сергакова Л.М. и др. Возможности использования количественных показателей реполяризации в диагностике гипертрофии левого желудочка у больных артериальной гипертензией. *Тер. арх.* 2009; 4: 13–7.
- Чихладзе Н.М., Сахнова Т.А., Блинова Е.В. и др. Эффективность лозартана у больных артериальной гипертензией с гипертрофией миокарда левого желудочка. *Системные гипертензии.* 2011; 4: 26–32.
- Bacharova L, Szathmary V, Potse M, Mateasik A. Computer simulation of ECG manifestations of left ventricular electrical remodeling. *J Electrocardiol* 2012; 45 (6): 630–4.
- Weber KT, Brilla CG. Myocardial fibrosis and the concepts of cardioprotection and cardioreparation. *J. Hypertens* 1992; 10 (Suppl. 5): S87–S94.
- Tanabe A, Naruse M, Naruse K et al. Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertens Res* 1997; 20 (2): 85–90.
- Matsumura K, Fujii K, Oniki H et al. Role of aldosterone in left ventricular hypertrophy in hypertension. *Am J Hypertens* 2006; 19 (1): 13–8.
- Muiesan ML, Salvetti M, Paimi A et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism. *Hypertension* 2008; 52 (3): 529–34.
- Арабидзе Г.Г., Чихладзе Н.М., Сергакова Л.М., Яровая Е.Б. Структурное и функциональное состояние миокарда левого желудочка у больных первичным альдостеронизмом. *Тер. арх.* 1999; 9: 13–9.
- Maciejewska M, Dabrowska B. Influence of serum potassium on the electrocardiographic pattern of left ventricular hypertrophy in primary hyperaldosteronism. *Clin Cardiol* 1992; 15 (10): 725–7.
- Самедова Х.Ф., Чихладзе Н.М., Блинова Е.В. и др. Оценка функционального состояния миокарда у больных артериальной гипертензией на фоне гиперальдостеронизма с использованием ортогональной ЭКГ. *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика.* 2006; 52 (2): 15–9.



Е.А.Табакьян, А.Е.Комлев, А.А.Марголина, С.А.Партигулов,  
М.Г.Лепилин, Р.С.Акчурин

## Заместительная почечная терапия после эндоваскулярных и гибридных операций на сердце и сосудах

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

### Резюме

**Цель исследования.** Проанализировать обоснованность и эффективность применения гемофильтрации и гемодиализа для предупреждения и лечения острого поражения почек после гибридных операций на сердце и сосудах.

**Материал и методы.** Пациентам проводили коронарную ангиопластику, гибридные операции на сердце: транскатетерное протезирование аортального клапана, эндоваскулярное протезирование грудного и брюшного отделов аорты в сочетании с шунтированием левой общей сонной и подключичной артерий, аутовенозным аортокоронарным шунтированием без искусственного кровообращения. Для визуализации использовали низко- и изоосмолярные контрастные вещества (КВ). Риск развития индуцированной КВ-нефропатии (ИКВН) оценивали по V.Barrett, P.Parfrey. Процедуры гемофильтрации и гемодиализа проводили на аппарате Diapact CRRT. Использовали замещающий раствор Diuosol. Антикоагуляция – гепарином.

**Результаты.** В 8 случаях развития III стадии острой почечной недостаточности (ОПН) по RIFLE (2004 г.) или остро поражения почек по AKIN (2007 г.) проводили гемофильтрацию. У 4 больных имела место полиорганная недостаточность. Летальный исход наблюдали в 2 случаях, в 6 – обратное развитие ОПН, восстановление функции почек. В 1 случае полиорганной недостаточности, гипербилирубинемии, гиперферментемии проводили гемофильтрацию и плазмаферез.

У 4 пациентов с очень высоким риском развития ОПН гемофильтрацию или гемодиализ проводили профилактически, непосредственно после операций на сердце. Значимого снижения скорости клубочковой фильтрации, развития ОПН после применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) не наблюдали.

**Заключение.** Причинами ОПН после эндоваскулярных и гибридных операций на сердце являются не только введение КВ, но и осложнения в периоперационном периоде: мерцательная аритмия, гиповолемия, гипотония. В случаях развития ОПН применение ЗПТ устраняет угрожающие жизни метаболические нарушения. У больных очень высокого риска ИКВН применение ЗПТ непосредственно после операций с введением КВ предупреждает значимое снижение скорости клубочковой фильтрации, развитие ОПН.

**Ключевые слова:** гибридные операции на сердце, коронарная ангиопластика, острая почечная недостаточность, гемофильтрация, гемодиализ.

### Renal replacement therapy after endovascular and hybrid operations on the heart and vessels

E.A.Tabakyan, A.E.Komlev, A.A.Margolina, S.A.Partigulov, M.G.Lepilin, R.S.Akchurin

AMyasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex,  
Ministry of Health of the Russian Federation

### Summary

**Aim.** To analyze the rationale for and efficacy of hemofiltration and hemodialysis used to prevent and treat acute kidney injury after hybrid operations on the heart and vessels.

**Subjects and methods.** The patients underwent coronary angioplasty, hybrid cardiac surgery: transcatheter aortic valve replacement, endovascular thoracic and abdominal aortic replacement in combination with left common carotid and subclavian artery bypass surgery, autovenous aortocoronary bypass without extracorporeal circulation. Low- and iso-osmolar contrast media (CM) were used in visualization. The risk for CM-induced nephropathy (CMIN) was assessed, as described by V.Barrett and P.Parfrey. Hemofiltration and hemodialysis were performed using a Diapact CRRT apparatus. The replacement solution DiuosolR was utilized. Heparin was used as an anticoagulant.

**Results.** Hemofiltration was carried out in 8 patients with Stage III acute renal failure (ARF) according to RIFLE (2004) or acute kidney injury according to AKIN (2007). Multiple organ dysfunction occurred in 4 cases. Two patients died; six cases showed ARF regression and renal function recovery. Hemofiltration and plasmapheresis were done in one case of multiple organ dysfunction, hyperbilirubinemia, hyperenzymemia.

In 4 patients at very high risk for ARF, hemofiltration or hemodialysis was performed prophylactically, just after cardiac surgery. There was no significant reduction in glomerular filtration rate or development of ARF following renal replacement therapy (RRT).

**Conclusion.** The causes of ARF after endovascular and hybrid operations on the heart are not only CM injection, but also perioperative complications: atrial fibrillation, hypovolemia, and hypotension. In cases of ARF, RRT eliminates life-threatening metabolic disturbances. In patients at very high risk for CMIN, RRT performed after surgery with CM injection prevents the significant reduction in glomerular filtration rate and the development of ARF.

**Key words:** hybrid cardiac surgery, coronary angioplasty, acute renal failure, hemofiltration, hemodialysis.

**Сведения об авторах**

*Табакьян Евгений Аведикович – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. искусственного и вспомогательного кровообращения отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: tabakyan@mail.ru*

*Комлев Алексей Евгеньевич – врач-кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК*

*Марголина Анна Арнольдовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. анестезиологии и защиты миокарда отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК*

*Партигулов Станислав Александрович – д-р мед. наук, рук. лаб. искусственного и вспомогательного кровообращения отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК*

*Летилин Михаил Григорьевич – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. анестезиологии и защиты миокарда отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК*

*Акчури Ренат Сулейманович – акад. РАМН, рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК. Тел.: 8 (499) 149-00-69*

**В**недрение эндоваскулярных технологий в сердечно-сосудистой хирургии позволяет осуществлять новые типы вмешательств, в частности у больных с противопоказаниями к операциям на сердце с искусственным кровообращением (ИК). Необходимость применения контрастных веществ (КВ) во время эндоваскулярных операций обуславливает риск развития индуцированной КВ нефропатии (ИКВН), острого повреждения почек (ОПП) или острой почечной недостаточности (ОПН) [1, 2]. КВ непосредственно токсически действуют на почечные канальцы за счет образования свободных радикалов в кислотном окружении [3]. ИКВН определяется как нарушение функции почек в течение 3 дней после введения КВ, не связанное с другими причинами [4]. Клинически ИКВН проявляется в форме неолурической и олигурической нефропатии [5]. Частота развития ИКВН обычно не превышает 2% [6]. Однако ряд факторов увеличивает риск ее развития до 20–30% [7–9], среди них – возраст, хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA (New York Heart Association), гиперхолестеринемия, гиперурикемия, гиповолемия, множественное поражение коронарных артерий, стеноз почечных артерий, низкие уровни гематокрита и альбумина в плазме крови, применение антидиабетических лекарств [4]. На основе многомерного регрессионного анализа определены факторы риска развития ИКВН, рассчитан предполагаемый риск ее развития в процентах и определена необходимость применения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [10]. Следует отметить важную роль артериальной гипотонии, кровотечения, переливания донорской крови в периоперационный период как причин развития ОПП.

**Материалы и методы**

Коронарную ангиопластику со стентированием выполняли трансфеморальным или трансрадиальным доступами. Шунтирование левой общей сонной и подключичной артерий с восходящим отделом аорты выполняли бифуркационным протезом. Эндоваскулярное протезирование брюшного и грудного отделов аорты проводили с использованием стент-графтов, бедренно-бедренное шунтирование – протезом.

Дистальный и проксимальный анастомозы аутовены с огибающей артерией и аортой накладывали с использованием аппарата «Космея-М» системы «Тюльпан» (Россия). Протезирование аортального клапана (АК) выполняли из транспикального и трансфеморального доступов.

Сбор и реинфузию крови в интра- и послеоперационном периоде производили после обработки на сепараторе Cell Saver 5+ (Haemonetics, США).

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) определяли по формуле Кокрофта–Гаулта или MDRD [15]. NGAL в моче определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Abbott Architect i1000sr. Принимали уровень отсечки 132 нг/мл, предложенный Abbott Diagnostics [16]. Предиктором прогрессирования ОПП считали  $A/Kp > 133$  [17]. Образцы мочи брали через 3–5 ч после операции, при необходимости контроля ОПП – через каждые 12 ч.

Для визуализации сосудов применяли низкоосмолярные КВ: ультравист-370, оптирей 350 (осмолярность 770 и 750–790 мосмоль/кг), изоосмолярные – визипак (290 мосмоль/кг). Риск снижения функции почек, потребность в ЗПТ оценивали по V.Barrett, P.Parfrey [10]. ЗПТ проводили при наличии III стадии ОПН по AKIN (2007 г.) или RIFLE (2004 г.) [18].

Продолжительную веновенозную гемодиффузию (ПВВФ) проводили на аппарате Diaract CRRT. Подачу крови обеспечивали через двухпросветный катетер, установленный в подключичную или яремную вены. Поток крови через проксимальный просвет катетера составлял 180–250 мл/мин. Использовали гемодиализеры: Diacap HI PS 12, HI PS 18, HI Flo 18 (коэффициенты ультрафильтрации: 42, 55, 80 мл/ч/мм рт. ст. × м<sup>2</sup>). С целью замещения (методами пред- и постдилюции) применяли раствор на основе бикарбонатного буфера Duosol (B|Braun) Германия. Содержание калия в растворе – 2 или 4 ммоль/л, в зависимости от уровня калиемии. Объем замещения – 35–40 мл/кг/ч. Продолжительный веновенозный гемодиализ (ПВВГД) проводили в режиме рециркуляции диализата. Использовали диализатор Diacap HI PS 18. Скорость потока диализата составляла 200 мл/мин, скорость кровотока – 200 мл/мин. Время циркуляции 10 л раствора Duosol – 120–180 мин. Контроль гематокрита, содержание калия, натрия, глюкозы, pH, бикарбоната, лактата в венозной крови, избытка оснований во внеклеточной жидкости проводили каждые 2–3 ч. Плазмаферез (ПА) проводили на плазмасепараторе Cobe Spectra, поток крови – 60 мл/ч, плазмы и замещения – 30 мл/ч.

Антикоагуляция: применяли метод фракциональной гепаринизации: болюсное введение от 500 до 3000 ЕД с последующей инфузией 500–1000 ЕД/ч. Контроль антикоагулянтной терапии – по активированному времени свертывания в секундах. Активированное время свертывания поддерживали на

Таблица 1. Количество и тип операции	
Тип операции	Количество
Коронарография	1
Коронарная ангиопластика со стентированием	3
Трансапикальное протезирование АК биологическим протезом	1
Трансфеморальное протезирование АК биологическим протезом	2
Эндоваскулярное протезирование грудного отдела аорты стент-графтом	1
Эндоваскулярное протезирование инфраренального и грудного отделов аорты, перекрестное бедренно-бедренное шунтирование	1
Эндоваскулярное протезирование брюшного отдела аорты и подвздошных артерий, шунтирование правой и левой почечных артерий с правой повздошной артерией по типу «конец в бок»	1
Протезирование грудного отдела аорты стент-графтом с шунтированием левой общей сонной и подключичной артерий бифуркационным протезом	1
Протезирование грудного отдела аорты стент-графтом, шунтирование левой общей сонной и подключичной артерий бифуркационным протезом, аутовенозное аортокоронарное шунтирование обгибающей артерией без ИК	1

25% («фракционирование») или 15% («строгое фракционирование») выше исходного уровня.

Для статистической обработки результатов применяли непараметрические методы анализа. Результаты представлены в виде медианы (нижний и верхний квартили).

### Результаты

В 2010–2012 гг. в отделе сердечно-сосудистой хирургии было выполнено 166 операций с использованием КВ: трансапикальное и трансфеморальное протезирование АК – 76, гибридные операции с протезированием разных отделов аорты – 90. Проведение ЗПТ понадобилось в 8 (4,8%) случаях. За этот же период было проведено более 4 тыс. операций коронаро-, шунто- и вентрикулографии, а также ангиопластики со стентированием. Развитие ОПН потребовало проведения ЗПТ в 4 (менее 0,1%) случаях. Количество и типы операций, результаты обследования больных и применения ЗПТ представлены в табл. 1 и 2.

У 8 больных развитие ОПН III стадии послужило показанием к началу ЗПТ. У 6 пациентов развитию ОПН способствовало повторное развитие эпизодов артериальной гипотонии, у 1 больного – пароксизмы мерцательной аритмии и еще у 1 – наличие гиповолемии. Проведение гемофильтрации привело к нормализации кислотно-основного состояния крови, уровней креатинина и постепенному восстановлению диуреза.

Профилактическую ЗПТ проводили в первые часы после операций у 4 пациентов, у 3 из них была ХБП IV стадии (было введено 300, 450 и 600 мл КВ) с высоким предоперационным риском развития ОПН. В 2 случаях маркеры ОПН не определяли, в 3-м – NGAL мочи через 4 и 12 ч после операции, 186 и 365 нг/мл. В 4-м случае в ходе эндоваскулярного протезирования юкстаренальной аневризмы аорты и подвздошных артерий анатомия почечных артерий не позволила выполнить их баллонирование и адекватное раскрытие стентов. Наблюдали отсутствие контрастирования почечных артерий. Выполнено удаление стентов и систем их доставки, шунтирование правой и левой почечных артерий с правой общей повздошной артерией по типу «конец в бок». Очень высокий риск развития ИКВН (введено 370 мл КВ) и ишемического поражения почек, интраоперационная олигоанурия, (NGAL 230 нг/мл, А/Кр мочи до 497,82 мг/г) послужили основанием для начала гемофильтрации. Значимого снижения СКФ, олигурии, развития ОПН после профилактической ЗПТ не наблюдали.

Летальный исход наступил у 2 больных из-за развития ОПН и полиорганной недостаточности (ПОН). У больной 76 лет с критическим аортальным стенозом, коронарным атеросклерозом, нестабильной стенокардией после проведения коронарографии на фоне гипотонии развились анурия, азотемия, энцефалопатия. Смерть наступила в результате рецидивирующих желудочковых нарушений ритма. У пациентки 75 лет с критическим аортальным стенозом на 2-е сутки после трансфеморального протезирования АК наблюдали аортальную регургитацию 3-й степени, острую лево- и правожелудочковую недостаточность, кардиогенный шок. Проведение ПВВГФ (36 ч в 1-м и 8 ч во 2-м случае) оказалось неэффективным.

Процедуры ЗПТ были составной частью интенсивной терапии у больных с ОПН, ПОН. Приводим 2 клинических случая.

**Больной К. 78 лет.** Риск развития ИКВН, потребность в ЗПТ очень высокая. Через 48 ч после протезирования АК (введено 600 мл КВ «оптирей») развивалась ПОН:

1. ОПН III стадии на фоне мерцательной аритмии, нестабильной гемодинамики, снижение СКФ до 15,6 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, олигурия 400 мл/сут.
2. Печеночная недостаточность. Повышение уровня общего билирубина до 50 мкмоль/л, 15-кратное повышение активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы.
3. Дыхательная недостаточность, лактат в крови 2–3 ммоль/л.
4. Лейкоцитоз 28 тыс/мкл, гемоглобин 7,8 г/л.

### Лечение

1. Трахеостомия, лаваж бронхов, искусственная вентиляция легких.
2. Антибиотикотерапия.
3. ПВВГФ: 21 ч, замещение – 35 мл/кг/ч.
4. ПА 2300 мл, замещение – 2150 мл донорской плазмы, 150 мл раствора Рингера.
5. Пентаглобин 0,25 г/кг внутривенно (после ПА).

Через 8 ч после ПА – снижение активности ферментов, уровня билирубина более чем в 2 раза. В динамике признаки ПОН не нарастали, диурез – 2–3 л/сут. Функция аортального протеза, сократимость миокарда без ухудшения. Проводилась коррекция анемии, нарушений ритма сердца. Через 10 сут: СКФ – 46,2 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, нормализация показателей билирубинемии, ферменте-



Показатель	Гемофильтрация при ИКВН, ОПН (n=8)	Профилактическая ЗПТ (n=4)
Возраст, лет	72 (65,5; 75,5)	65,5 (52; 72,5)
Женщины, %	25	25
Сахарный диабет типа 2, %	25	50
Используемые изоосмолярные КВ: визипак, %	0	50
Используемые низкоосмолярные КВ: ультравист, оптирей, омнипак, %	100	50
Креатинин сыворотки до операции, мкмоль/л	108 (101; 116)	169 (98; 242)
СКФ до операции: Кокрофт–Гаулт, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	54,5 (52; 65)	35,5 (24,6; 75,5)
СКФ до операции: MDRD, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	60 (49; 67)	35,5 (22,5; 78)
Пациентов с низким риском: ОПП/потребности в ЗПТ – 7,5/0,04%	2*	
Пациентов с умеренным риском: ОПП/потребности в ЗПТ – 14/0,12%	4*	–
Пациентов с высоким риском: ОПП/потребности в ЗПТ – 26/1,09%	1*	3*
Пациентов с очень высоким риском: ОПП/потребности в ЗПТ – 57,3/12,6%	1*	1**
Развитие ОПН после операции, ч	36 (36–48)	–
Развитие ПОН, случаев	3	–
Длительность ЗПТ, ч	16 (11; 24)	7 (6; 8)
Обратное развитие ОПН и ПОН, случаев	6	–
Летальный исход, случаев	2	–

\*Риск поражения почек по В.Barrett, P.Parfrey, 2006 [10]; \*\*риск ОПП определен на основании длительной окклюзии почечных артерий.

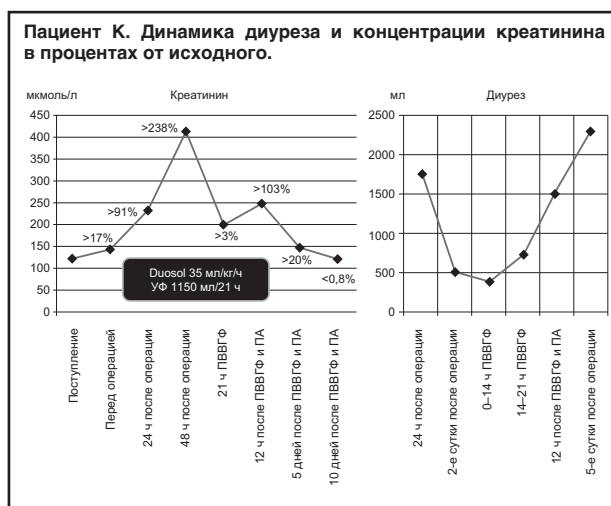
мии. Динамика уровня креатинина и диуреза представлена на рисунке.

**Больной А. 61 года.** Операция эндоваскулярного протезирования брюшного отдела аорты, экстренной левосторонней торакотомии, эндоваскулярного протезирования грудного отдела аорты по поводу его острого интраоперационного расслоения с внутренним кровотечением, перекрестного бедренно-бедренного шунтирования. Состояние осложнилось геморрагическим шоком, массивной гемотрансфузией, системной воспалительной реакцией (высокий лейкоцитоз, дыхательная недостаточность). Развилась ИКВН (было введено 400 мл КВ «ультравист») и постгипоксическая нефропатия единственной трансплантированной (в 2001 г.) почки.

В течение первых 36 ч после операции: постепенное нарастание азотемии без снижения диуреза, NGAL мочи до 21 нг/мл, А/Кр мочи 33–53 мг/г. Повышение содержания маркеров ОПП в моче (NGAL до 328 нг/мл, А/Кр 365 мг/г) к началу 3-х суток. На 3-и сутки – снижение диуреза, повышение уровня креатинина более чем в 3 раза от предоперационного. Через 48 ч после операции проведена ПВВГФ продолжительностью 10 ч. После 5-го часа ПВВГФ наблюдали увеличение диуреза. В течение недели отмечено восстановление концентрационной и азотовыделительной функций почек. Повторных процедур ЗПТ не потребовалось. Пребывание пациента в отделении реанимации – 10 сут.

### Обсуждение

В нашем исследовании разные по объему и осложнениям эндоваскулярные и гибридные операции объединяют введение КВ, развитие ОПН, требующей применения ЗПТ. Причиной развития ОПН является сочетание предоперационных факторов риска, введения КВ, интра- и послеоперационных осложнений. Это показано на примере 2 летальных исходов у больных с ОПН и ПОН. Главной причиной осложнений послужили



нарушения ритма сердца, острая сердечная и сосудистая недостаточность.

Однако следует заметить, что ОПН наблюдали во всех случаях применения низкоосмолярных КВ, которые гиперосмолярны по отношению к плазме крови. Возможно, у больных с ХБП III стадии следовало бы использовать изоосмолярные КВ. Рекомендовано использование изоосмолярных КВ в случаях развития острого коронарного синдрома у больных с ХБП (класс I, уровень доказательности A) [19].

Успешное применение гемофильтрации в 6 случаях III стадии ОПН было результатом применения комплекса методов интенсивной терапии, что особенно важно при лечении ОПН и ПОН. Осложнений, связанных с постановкой центрального катетера, гепаринизацией, не наблюдали. Дозы замещения 35–40 мл/кг/ч, применяемые в нашей работе, несколько превышали рекомендуемые J.Prowle и R.Bellomo [20]. В настоящее время нет убедительных доказательств преимущества применения более высоких доз замещающего раствора при гемофильтрации. При процедуре

ПВВГД и использовании высокопоточного гемофильтра за счет обратной фильтрации сочетается преимущество двух принципов транспорта веществ через мембрану: конвекции и диффузии. Длительность процедур ЗПТ, необходимость повторных процедур определяются на основании показателей кислотно-основного состояния крови, темпа диуреза, состояния гемодинамики.

Вероятно, следует начинать ЗПТ уже на II стадии ОПН по RIFLE и AKIN и до появления абсолютных показаний к ЗПТ (уремическая энцефалопатия, гиперкалиемия, гиперволемиа, ацидоз). Определение в нашей работе ранних биомаркеров ОПП (NGAL и А/Кр мочи) у 3 пациентов повлияло на принятие решения о проведении ЗПТ. В исследовании J. Коупер и соавт. чувствительность и специфичность NGAL мочи для диагностики ОПП после введения КВ, по результатам 3 исследований, составила соответственно 77,8% (95% доверительный интервал – ДИ 62,8–88,0) и 96,3% (95% ДИ 74,4–99,6) [14]. После операций на сердце с ИК значения А/Кр мочи выше 133 мг/г указывали на вероятность прогрессирования ОПП, в 3,4 раза большую по сравнению с уровнем А/Кр мочи ниже 35 мг/г [17].

По вопросу целесообразности профилактического применения ЗПТ у пациентов с высоким риском развития ИКВН не существует единого мнения [13, 21–24]. Для принятия решения может быть полезным определение NGAL и А/Кр мочи в раннем послеоперационном периоде. Отсутствие значимого снижения СКФ, развития ОПН после профилактической гемофильтрации ПВВГД у наблюдавшихся нами 4 больных может свидетельствовать в пользу данной тактики лечения. Интересен пример наблюдавшейся нами длительной (более 1 ч) ишемии почек в ходе эндоваскулярного протезирования юкстаренальной аневризмы аорты и повздошных артерий. Однако в исследовании при моделировании 50-минутной ишемии с последующей реперфузией почки у кроликов наблюдали повышение уровней креатинина и мочевины в 4–6 раз от исходных через 48 ч. Выявлено тяжелое поражение проксимальных канальцев [25]. Это и результаты других экспериментальных работ указывают на очень высокий риск поражения почек у данного пациента, целесообразности проведения профилактической ЗПТ. С другой стороны, отсутствие азотемии после операции может свидетельствовать о наличии кровотока в почечных артериях через недораскрытые стенты и системы их доставки.

Заслуживают рассмотрения работы по применению ПВВГФ, начатой за 6 ч до и продолженной в течение 12–18 ч после применения КВ у пациентов с очень высоким риском развития ИКВН и ОПН (креатинин сыворотки от 3,0 до 4,02 мг/дл, СКФ от 15 до 20 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). В них отмечено снижение смертности и потребности в гемодиализе в постпроцедурном периоде [12, 22]. Интересны результаты контролируемого рандомизированного исследования по профилактическому применению гемодиализа 42 больным с ИБС и концентрацией креатинина в крови выше 3,5 мг/дл. Профилактический гемодиализ (сразу после проведения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики) улучшал исходы и прогноз по сравнению с исходом и прогнозом у 40 больных контрольной группы [13].

## Заключение

Перед операциями на сердце с введением КВ следует оценить факторы риска развития ОПН. Определение ранних биомаркеров ОПП может влиять на дальнейшую тактику лечения, применения методов ЗПТ. В случае развития ОПН после эндоваскулярных вмешательств применение ПВВГФ помогает устранить угрожающие жизни метаболические нарушения и восстановить функции почек [26]. У больных с очень высоким риском развития ИКВН применение ПВВГФ или ПВВГД непосредственно после операций с введением КВ предупреждает значимое снижение СКФ и развитие ОПН.

## Литература

- Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group Crit Care 2004; 8: R204–R212.
- Mebta RL, Kellum JA, Sbab SV et al. Acute Kidney Injury Network: Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. Crit Care 2007; 11: R31.
- Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. Kidney Int 2005; 68: 1422–6.
- Toprak O, Cirit M. Risk factors for contrast-induced nephropathy. Kidney Blood Press Res 2006; 29: 84–93.
- Kobli A. Contrast Induced Nephropathy (CIN): Can we minimize its effects? Ind J Radiol Imag 2005; 15 (3): 307–8.
- Gleeson TG, Bulugabapitiya S. Contrast-induced nephropathy. Am J Roentgenol 2004; 183: 1673–89.
- Toprak O, Cirit M, Bayata S et al. Review of the radiocontrast nephropathy risk profiles and risk stratification. Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4: 331–5.
- Mebran R, Aymong ED, Nikolsky E et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1393–9.
- Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. Am J Cardiol 2004; 93: 1515–9.
- Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing Nephropathy Induced by contrast medium. N Engl J Med 2006; 354: 379–86.
- Peter A, Mc Cullough. Contrast-Induced Acute Kidney Injury. JACC 2008; 51: 1419–28.
- Marenzi G, Lauri G, Campodonico J et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. Am J Med 2006; 119: 155–62.
- Po-Tsang Lee, Kang-Ju Chou, Chun-Peng Liu et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis: a randomized controlled trial. JACC 2007; 50: 1015–20.
- Haase M, Bellomo R, Devarajan P et al. NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2009; 54 (6): 1012–24.
- Sbara NM, Resnick HE, Lu L et al. Decreased GFR estimated by MDRD or Cockcroft-Gault equation predicts incident CVD: the Strong Heart Study. J Nephrol 2009; 22: 373–80.
- Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil-gelatinase-associated lipocalin. Ann Clin Biochem 2012; 49: 190–3.
- Koynar JL, Garg AX, Coca SG et al. Biomarkers Predict Progression of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. J Am Soc Nephrol 2012; 23 (5): 905–14.

18. Englberger L, Suri RM, Li Z et al. Clinical accuracy of RIFLE and Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15: R16.
19. Anderson JL, Adams CD, Antman EM et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction – executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *JACC* 2007; 50: 652–726.
20. Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6: 521–9.
21. Frank H, Werner D, Lorusso V et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; 60: 176–82.
22. Marenzi G, Marana I, Lauri G et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–40.
23. Vogt B, Ferrari P, Schönbolzer C et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692–8.
24. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (3): 361–71.
25. Thornton MA, Winn R, Alpers CE, Zager RA. An evaluation of the neutrophil as a mediator of in vivo renal ischemic-reperfusion injury. *AJP* 1989; 135: 509–15.
26. Табакьян ЕА, Акчурун Р.С., Заруба А.Ю., Власова Э.Е. Успешное применение продолжительной гемофильтрации при контрастиндуцированной нефропатии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010; 9 (5): 80–5.

Е.Н.Дюжева, Г.В.Рябыкина, А.В.Соболев, Э.Е.Власова, Р.С.Акчурун

## Показатели турбулентности сердечного ритма и их взаимосвязь с фракцией выброса левого желудочка и желудочковыми нарушениями ритма у больных, направленных на коронарное шунтирование

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, Москва

### Резюме

**Цель исследования** – изучить показатели турбулентности сердечного ритма (ТСР) у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), их взаимосвязь с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) и желудочковыми нарушениями ритма до и после коронарного шунтирования (КШ).

**Материал и методы.** Обследовали 58 больных с ИБС с многососудистым поражением коронарных артерий. 44 (76%) из них ранее перенесли инфаркт миокарда, 14 (24%) страдали сахарным диабетом типа 2. У 47 больных выполняли КШ с полной реваскуляризацией миокарда, у 11 КШ не проводили. Контрольную группу составили 17 лиц без ИБС, сопоставимых по возрасту и полу. Всем проводили холтеровское мониторирование, электрокардиографию с оценкой показателей ТСР: их средних, максимальных и минимальных значений. Больных обследовали до КШ, через 7–14 дней и 4–6 мес после операции.

**Результаты.** Средние значения ТО (turbulence onset, начало турбулентности) и TS (turbulence slope, наклон турбулентности) у больных с ИБС достоверно отличались от таковых в контрольной группе: -1,1 и -3,1,  $p < 0,01$  (ТО); 4,7 и 12,  $p < 0,01$  (TS). У больных с разной ФВЛЖ средние значения ТО и TS не отличались, выявлено увеличение максимальных значений ТО при сниженной ФВ. Отмечена средняя обратная корреляционная связь TS<sub>мин</sub> до операции с одиночными желудочковыми экстрасистолами (ЖЭ) и желудочковыми куплетами (ЖК) после операции ( $r = -0,6$ ,  $p < 0,05$ ). У больных с TS<sub>мин</sub> до операции меньше -2 после операции было достоверно больше ЖЭ и ЖК. Отмечена прямая корреляционная связь ТО<sub>макс</sub> до операции с количеством ЖК после операции ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,05$ ). У больных с неустойчивой ЖТ после операции значения ТО<sub>макс</sub> до операции были достоверно выше: 11 и 5,9,  $p < 0,05$ .

**Заключение.** Выявлена взаимосвязь дооперационных показателей TS<sub>мин</sub> и ТО<sub>макс</sub> с желудочковыми нарушениями ритма в раннем послеоперационном периоде.

**Ключевые слова:** турбулентность сердечного ритма, желудочковые нарушения ритма, коронарное шунтирование.

### Heart rate turbulence parameters and its relationship with left ventricular ejection fraction and ventricular arrhythmias in patients, candidates for coronary artery bypass grafting

E.N.Dyuzheva, G.V.Ryabikina, A.V.Sobolev, A.E.Vlasova, R.S.Akchurin  
Myasnikov's Institute Clinical Cardiology, Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

### Summary

**Background** – to study the association of heart rate turbulence (HRT) parameters with left ventricular ejection fraction (LVEF) and ventricular arrhythmias (VA) before and after coronary artery bypass grafting (CABG).

**Materials and methods.** We studied 58 – multiple coronary vessel disease patients, mean age  $63 \pm 8$  (16 – with LVEF =  $32 \pm 6\%$ , 42 – with LVEF =  $56 \pm 7\%$ ). 44 (76%) previously had myocardial infarction, 14 (24%) – diabetes mellitus. 17 controls with normal LVEF without CAD – comparable by age and sex. All underwent Holter monitoring (HM): we determined turbulence onset – TO, turbulence slope – TS (mean, maximum, minimum) before CABG. HM was repeated in 7–14 days and 4–6 month after CABG.

**Results.** There was significant difference in TO and TS<sub>mean</sub> between coronary artery disease (CAD) and control groups. TO<sub>max</sub> was significantly higher in low LVEF subgroup (LVEFs) compared with preserved LVEFs. Preoperative TO<sub>max</sub> mode-



rately correlated with postoperative ventricular premature complexes – VPCs ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ). Patients with postoperative unsustained ventricular tachycardia (VT) had significantly higher preoperative T<sub>Omax</sub>; 11 vs 5,9,  $p<0,05$ . Preoperative T<sub>Smin</sub> moderately correlated with postoperative ventricular premature complexes (VPCs) and ventricular pairs – VP ( $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ ). If preoperative T<sub>Smin</sub> was less than -2, than there were significantly more postoperative VPCs and VP.

**Conclusion.** Interdependences were identified between preoperative T<sub>Smin</sub> T<sub>Omax</sub> and ventricular arrhythmias in the early postoperative period.

**Key words:** heart rate turbulence, ventricular arrhythmia, coronary artery bypass grafting.

#### Сведения об авторах

Дюжева Елена Николаевна – аспирант отд. новых методов диагностики ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: elenaduz\_17.07@mail.ru, ecgnewtekb@gmail.ru

Рябыкина Галина Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: ecgnewtekb@gmail.ru

Соболев Александр Владимирович – д-р тех. наук, вед. науч. сотр. отд. новых методов диагностики ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. E-mail: ecgnewtekb@gmail.ru

Власова Элина Евгеньевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

Акчурун Ренат Сулейманович – акад. РАН и РАМН, проф., рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии ИКК им. АЛ.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел. 8 (499) 149-00-69

Несмотря на заметный прогресс в лечении угрожающих жизни аритмий, в том числе с помощью имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), сохраняется значительная летальность у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), обусловленная внезапной сердечной смертью (ВСС) [1]. Оценка риска развития ВСС и отбор пациентов для ее первичной профилактики осуществляется прежде всего на основании данных о снижении фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – класс IA-исследования MADIT II [2], SCD-HeFT [3]. В меньшей степени показаниями к имплантации ИКД являются данные инвазивного электрофизиологического исследования (класс IB-исследования MUSTT [4]) [5].

Известно, что у больных с низкой ФВ ЛЖ после установки ИКД в большом числе случаев не возникает необходимости в его срабатывании [6]. В то же время больные с сохранной ФВ ЛЖ не попадают в группу первичной профилактики ВСС, тогда как среди случаев ВСС они занимают значительное место [1]. Это свидетельствует о необходимости поиска дополнительных показателей для более точной оценки риска развития желудочковых нарушений ритма (ЖНР) у больных с ИБС с разной степенью систолической дисфункции ЛЖ. Одним из таких показателей является турбулентность сердечного ритма (ТСР).

Под ТСР понимается его реакция на желудочковую экстрасистолу (ЖЭ), заключающаяся в кратковременном увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС) с последующим уменьшением ее сразу после ЖЭ [7]. Нарушения автономной регуляции ритма приводят к уменьшению или отсутствию колебаний длительности интервалов R–R после ЖЭ [7, 8].

Разработали и впервые применили анализ ТСР для прогнозирования летальности после острого инфаркта миокарда [7]. Впоследствии определение ТСР подтвердило свое значение в качестве предиктора сердечной летальности, в том числе ВСС (исследования MIPR, EMIAT, ISAR-HRT, FINGER) [8–10], и фактора риска развития ЖНР (исследование CARISMA) [11]. Важно, что ТСР определяла прогноз не только у больных со сниженной ФВ ЛЖ [9, 11, 12], но и без выраженной систолической дисфункции ЛЖ (FINGER, ISAR-Risk) [10, 13].

Практическое значение имеет то, что для оценки ТСР больным не нужно отменять β-блокаторы [8, 14], что особенно актуально для пациентов с тяжелым поражением коронарных артерий и риском развития желудочковых аритмий.

Известно, что полная реваскуляризация миокарда после проведения коронарного шунтирования (КШ) может снижать риск развития угрожающих жизни нарушений ритма и нередко улучшает прогноз заболевания [15]. Работы по изучению эффективности ИКД после КШ малочисленны. Цитируется, как правило, единственное исследование с постановкой ИКД сразу после КШ (CABG-Patch trial), в котором преимуществ от имплантации ИКД непосредственно после реваскуляризации миокарда отмечено не было [16]. Отбор больных в этой работе проводился на основании снижения ФВ и наличия поздних потенциалов на электрокардиограмме (ЭКГ) высокого разрешения до операции [16]. При этом показатели ТСР в качестве прогностических критериев риска развития аритмий перед КШ не изучались.

**Цель исследования** – изучить показатели ТСР у больных, направленных на КШ, и их взаимосвязь с ФВ ЛЖ и ЖНР до и после операции.

#### Материал и методы

В исследование были включены 58 больных с ИБС с многососудистым коронарным поражением (46 мужчин, 12 женщин). Средний возраст их составлял 63±8 лет. 44 (76%) больных ранее перенесли инфаркт миокарда, 14 (24%) страдали сахарным диабетом типа 2. 47 больным было выполнено КШ с полной реваскуляризацией миокарда, 11 больным КШ не проводили.

Больных разделили на подгруппы в зависимости от ФВ ЛЖ: у 42 (72%) больных ФВ ЛЖ была выше 40% (в среднем 56±7%), у 16 (28%) – ниже 40% (в среднем – 32±6%,  $p<0,001$ ). Контрольную группу составили 17 пациентов (средний возраст 58±7 лет) без значимого поражения коронарных артерий по данным коронарографии (n=7) и без доказанной ИБС: клиническое обследование, холтеровское мониторирование (ХМ), ЭКГ и нагрузочные пробы (n=10).

ХМ ЭКГ проводили на системе «Союз» ДМС «Передовые технологии» с анализом ТСР по методике G.Schmidt. Использовали общепринятые критерии отбора ЖЭ, пригодные для оценки ТСР.

Группы	ТО <sub>ср</sub>	ТО <sub>макс</sub>	ТО <sub>мин</sub>	ТС <sub>ср</sub>	ТС <sub>макс</sub>	ТС <sub>мин</sub>
ИБС (n=37)	-1,1*±1	9±6	-9±4,5	4,7*±4	41,5±22	-2±5
Контроль (n=9)	-3,1*±2	6,5±3	-11,7±3	12*±7	60±21	0,06±4
T-test	p<0,01	NS	NS	p<0,01	p=0,05	NS

Для выявления связи показателей ТСР с ЖНР после операции выполняли повторное ХМ ЭКГ: через 7–14 дней (n=47) и спустя 4–6 мес (n=36) после КШ с полной реваскуляризацией миокарда.

При анализе ТСР изучали 2 основных показателя сердечного ритма. ТО (turbulence onset, начало турбулентности) отражает учащение ритма сразу после ЖЭ и TS (turbulence slope, наклон турбулентности) отражает характер последующего замедления ЧСС.

$$TO = [(RR_1 + RR_2) - (RR_2 + RR_1)] \div (RR_2 + RR_1),$$

где  $RR_2$  и  $RR_1$  – два интервала RR, непосредственно предшествующие интервалу сцепления ЖЭ, а  $RR_1$  и  $RR_2$  – интервалы, следующие за компенсаторной паузой. TS определяется как максимальный положительный наклон кривой регрессии по 5 последовательным интервалам RR на участке из 15 интервалов RR после ЖЭ. Для каждого из этих параметров рассматривали средние, максимальные и минимальные значения.

Патологическими считают средние значения  $TO > 0\%$ ,  $TS < 2,5$  мс/RR [7].

ТСР относили к *категории 0* при нормальных средних значениях ТО и TS, к *категории 1* в случае, когда одно из средних значений ТО или TS было патологическим, и к *категории 2*, когда патологическими являются оба этих средних значения [8].

Обработку данных производили с помощью программы Statistica 6 с использованием t-теста, корреляционного анализа с определением коэффициента Спирмана и корреляционной матрицы.

## Результаты

У 21 из 58 больных с ИБС и у 8 из 17 представителей контрольной группы из-за малого количества экстрасистол, пригодных для анализа ТСР, показатели турбулентности не оценивали.

### Показатели ТСР у больных с ИБС и в контрольной группе

Были выявлены достоверные отличия средних значений ТО и TS в группе с ИБС от этих показателей в контрольной группе. Однако абсолютные значения средних ТО и TS в группе с ИБС не выходили за границы принятой нормы (табл. 1).

Помимо средних значений показателей ТО и TS были проанализированы их крайние патологические значения: ТО<sub>макс</sub> и ТС<sub>мин</sub>. На рис. 1–3 приводятся варианты распределения значений ТО и TS, полученные при ХМ ЭКГ. На рис. 1 большинство значений ТО и TS находится в зоне нормальных значений, средние ТО и TS не изменены (категория 0), но показатели ТО<sub>макс</sub> и ТС<sub>мин</sub> значительно отклонены от нормы. На рис. 2 большинство значений ТО и TS смещены в зону патологических значений, средние ТО и TS изменены (категория 2), при этом выраженного отклонения ТО<sub>макс</sub> и ТС<sub>мин</sub> нет. На рис. 3 при измененных средних значениях ТО и TS (категория 2) присутствуют и значительные отклонения ТО<sub>макс</sub> от нормы.

Рис. 1. График распределения значений ТО и TS при проведении ХМ у больного Г. 50 лет с ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, ФВ 55%; ТО<sub>ср</sub> -2,1%, ТС<sub>ср</sub> 7,7 мс/RR (категория 0); ТО<sub>макс</sub> 10,8% ТС<sub>мин</sub> 7,2 мс/RR.

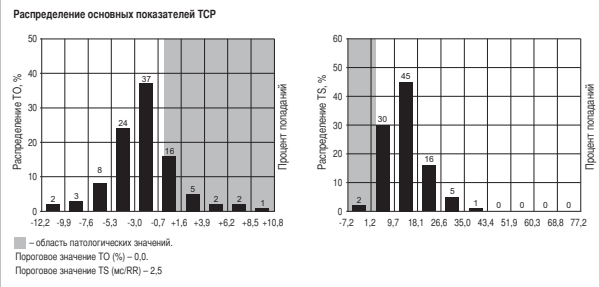


Рис. 2. График распределения значений ТО и TS при проведении ХМ у больного Д. 54 лет с ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, аневризма ЛЖ, ФВ 23%; ТО<sub>ср</sub> 0,7%; ТС<sub>ср</sub> 0,8 мс/RR (категория 2); ТО<sub>макс</sub> 4,3% ТС<sub>мин</sub> 0 мс/RR. Из-за отсутствия жизнеспособного миокарда и высокого риска осложнений КШ не проводилось.

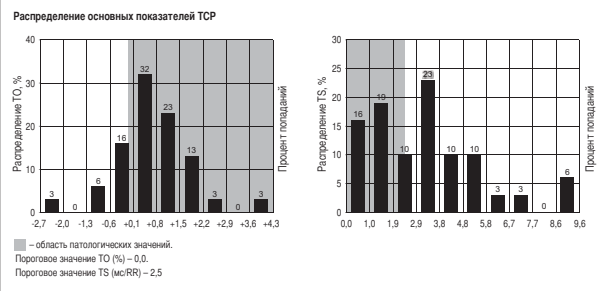
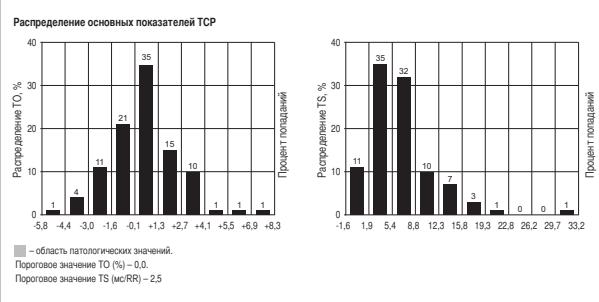


Рис. 3. График распределения значений ТО и TS при проведении ХМ у больного М. 58 лет с ИБС. Постинфарктный кардиосклероз, ФВ 35%; ТО<sub>ср</sub> 0,4%; ТС<sub>ср</sub> 1,5 мс/RR (категория 2); ТО<sub>макс</sub> 8,3% ТС<sub>мин</sub> -1,6 мс/RR.



### Показатели ТСР у больных с ИБС с разной ФВ ЛЖ

Различия между подгруппами с сохранной и сниженной ФВ ЛЖ выявлены только по показателю ТО<sub>макс</sub>: отмечалось его достоверное увеличение в группе со сниженной ФВ ЛЖ (табл. 2).

Анализ состава этих же подгрупп по категориям турбулентности показал, что при сохранной ФВ ЛЖ чаще встречались больные с отсутствием или единичными эпизодами ТСР – 18 (43%) и не было больных с ТСР категории 2. При сниженной ФВ ЛЖ больные с единичными эпизодами турбулентности составляли лишь 19%, а больные с ТСР категории 2 – 37,5% (табл. 3).

**Таблица 2. Показатели ТСР в подгруппах с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ у больных с ИБС (средние значения ± стандартные отклонения)**

Средняя ФВ, %	ТО <sub>ср</sub>	ТО <sub>макс</sub>	ТО <sub>мин</sub>	ТС <sub>ср</sub>	ТС <sub>макс</sub>	ТС <sub>мин</sub>
56±6,7 (n=42)	-1,4±1	7,2±5*	-8,4±3	5±3	38±17	-1,4±3,6
32±6 (n=16)	-0,7±1,5	11,9±7*	-10,3±6	3,9±5	47±29	-3,2±6
T-test	NS	p<0,05	NS	NS	NS	NS

**Таблица 3. Распределение больных по категориям ТСР в группах с сохранной и сниженной систолической функцией ЛЖ**

Средняя ФВ, %	Единичные эпизоды ТСР		ТО и TS в норме (0)		Патология ТО или TS (1)		Патология ТО и TS (2)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
56±6,7 (n=42)	18	43	19	45	5	12	0	0
32±6 (n=16)	3	19	6	37,5	1	6	6	37,5

**Таблица 4. Значения показателей TS<sub>мин</sub> и ТО<sub>макс</sub> перед КШ у больных с наличием и отсутствием неустойчивых ЖТ в ранний послеоперационный период (средние значения ± стандартные отклонения)**

Показатели ТСР до КШ	Неустойчивые ЖТ после КШ (n=14)	Отсутствие неустойчивых ЖТ после КШ (n=33)
ТО <sub>макс</sub>	11±6,5* p<0,05	5,9±4,7*
ТС <sub>мин</sub>	-3,8±2,9 p=0,07	-1±4

**Таблица 5. Количество ЖНР в раннем послеоперационном периоде в зависимости от предоперационного значения TS<sub>мин</sub>**

ЖНР после КШ	ТС <sub>мин</sub> ≤-2 до КШ	ТС <sub>мин</sub> >-2 до КШ	Значение p
ЖЭ	1707*	99*	<0,01
ЖК	35*	0,6*	<0,05
ЖТ	1,1	0,2	0,06

### Связь ТСР с ЖНР

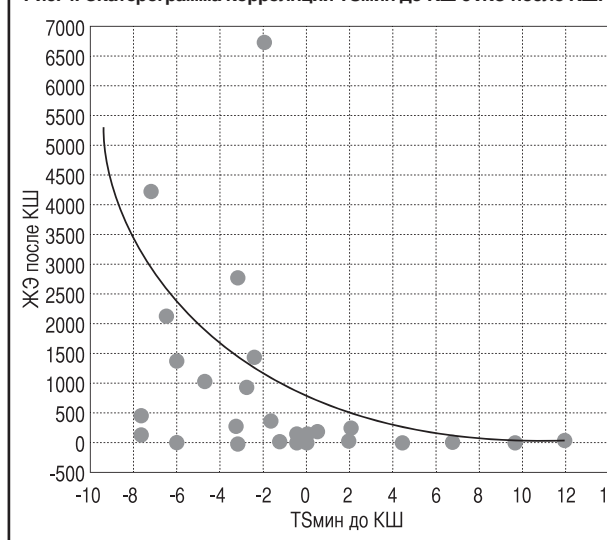
При анализе корреляционной связи показателей ТСР с ЖНР до КШ – показатель ТО<sub>макс</sub> имел сильную прямую корреляционную связь с желудочковыми куплетами – ЖК ( $r=0,7$ ,  $p<0,05$ ), средней корреляционную связь с одиночными ЖЭ ( $r=0,6$ ,  $p<0,05$ ) и неустойчивыми желудочковыми тахикардиями – ЖТ ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ). ТС<sub>мин</sub> был связан обратной корреляционной зависимостью средней силы с ЖЭ ( $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ ) и ЖК ( $r=-0,5$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, чем больше у больного было выражено максимальное отклонение ТО и TS от нормы, тем больше у него было ЖНР, в том числе неустойчивых ЖТ. Обычно используемые для оценки прогноза средние значения ТО и TS достоверных корреляций с ЖНР в исследуемой группе больных не имели. ФВ ЛЖ меньше, чем ТО<sub>макс</sub> и ТС<sub>мин</sub>, коррелировала с ЖЭ и ЖК ( $r=-0,3$ ,  $p<0,05$ ).

При сопоставлении данных ТСР, полученных до КШ, с ЖНР в ранний послеоперационный период также были выявлены корреляционные связи: ТС<sub>мин</sub> имел среднюю отрицательную связь с ЖЭ и ЖК ( $r=-0,6$ ,  $p<0,05$ ); рис. 4; ТО<sub>макс</sub> был связан прямой корреляционной связью с ЖК ( $r=0,5$ ,  $p<0,05$ ). Достоверных корреляций показателей ТСР с пробежками неустойчивой ЖТ не выявлено. Средние значения TS и ТО, измеренные до операции, не коррелировали с ЖНР после операции, а корреляция исходной ФВ отмечалась только с одиночными ЖЭ ( $r=-0,38$ ,  $p<0,05$ ).

При сравнении больных с наличием и отсутствием неустойчивых ЖТ в ранний послеоперационный период обнаружены достоверные различия в предоперационных значениях ТО<sub>макс</sub> и близкие к достоверности различия значений ТС<sub>мин</sub> до операции (табл. 4).

На основе анализа средних значений ТС<sub>мин</sub> в группе ИБС и графиков корреляции ТС<sub>мин</sub> с ЖЭ

**Рис. 4. Скатерограмма корреляции ТС<sub>мин</sub> до КШ с ЖЭ после КШ.**

нами было выбрано пороговое значение показателя ТС<sub>мин</sub>, равное -2. При сравнении больных со значением ТС<sub>мин</sub>≤-2 до операции с больными, у которых до операции ТС<sub>мин</sub>>-2, оказалось, что ЖНР после операции у первых было достоверно больше (табл. 5).

Таким образом, используя значения ТО<sub>макс</sub> и ТС<sub>мин</sub>, определенные накануне оперативного вмешательства, можно оценивать риск развития ЖНР в раннем послеоперационном периоде.

У 21 больного перед операцией из-за малого количества ЖЭ, пригодных для анализа, отмечались единичные эпизоды турбулентности. У этих больных в ранние послеоперационные сроки и спустя полгода после КШ сохранялось незначительное количество ЖЭ, ЖК и отсутствовали



неустойчивые ЖТ спустя полгода, следовательно, подтверждался низкий риск аритмических осложнений.

### Обсуждение

Во всех основных клинических исследованиях ТСР оценивались средние значения ТО и ТС; их патологические изменения определялись на основании пороговых значений, предложенных G.Schmidt и соавт. [7]. Основные цели этих исследований заключались в оценке значимости ТСР для прогноза смертельного исхода и изучения ТСР как предиктора появления желудочковых аритмий. В частности, в исследованиях у больных с сердечной недостаточностью (СН) сопоставлялась значимость ТСР и ФВ ЛЖ в качестве предикторов сердечной смерти. Показана корреляция изменений ТСР с выраженностью систолической дисфункции и проявлениями СН [9, 12]. При этом нарушения ТСР категории 2 (наличие патологических ТО и ТС) увеличивали положительную прогностическую значимость сниженной ФВ [9]. При наличии сохранной ФВ ЛЖ в сочетании с выраженной вегетативной дисфункцией (базирующейся на оценке ТСР) прогноз выживаемости был не лучше, чем у больных с низкой ФВ [13].

В том же направлении проводили исследования по оценке ТСР у больных, направленных на КШ [17, 18]. Было показано, что при измененном ТС до операции смертельных исходов в течение года после КШ было значительно больше [17].

Наше исследование преследовало несколько иную цель: выявить связь между значениями ТСР до операции КШ и риском развития желудочковых аритмий после операции. Эта цель соответствовала контингенту обследуемых больных. В нашем исследовании не было достигнуто жестких конечных точек. Возможно, это было связано с небольшим числом больных с выраженными нарушениями ТСР категории 2.

Несмотря на то, что в нашей работе преобладали больные ИБС с нормальными общепринятыми средними значениями ТС и ТО (хотя и достоверно отличными от таковых в контрольной группе), нам удалось выявить показатели ТСР до операции, которые коррелировали с появлением ЖНР до и после операции. Так, при анализе максимальных отклонений ТО и ТС от нормы в сторону патологических значений были выявлены увеличение ТОмакс у больных со сниженной ФВ ЛЖ, взаимосвязь ТОмакс и ТСмин с ЖНР. Причем корреляция ТСмин и ТОмакс с ЖНР была сильнее, чем у ФВ ЛЖ. Возможно, увеличение этих отклонений предшествует изменениям средних показателей ТО и ТС и является более ранним проявлением нарушений автономной регуляции сердечного ритма.

### Заключение

Таким образом, нами выявлена взаимосвязь показателей ТСмин и ТОмакс, определенных до операции, с ЖНР, в том числе в раннем послеоперационном периоде. Для подтверждения полученных данных необходимо проведение дальнейших исследований.

### Литература

1. ACC/AHA/HRS Scientific statement on Noninvasive risk stratification techniques for identifying patients at risk for sudden cardiac death. *Circulation* 2008; 118: 1497–518.
2. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–83.
3. Bardy GH, Lee KL, Mark DB et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–37.
4. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter unsustained tachycardia trial investigators. *N Engl J Med* 1999; 341 (25): 1882–90.
5. Epstein AE, Dimarco JP, Ellenbogen KA et al. American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice: American Association for Thoracic Surgeons ACC/AHA/HRS 2008 guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities executive summary. *Heart Rhythm* 2008; 5: 934–55.
6. Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ et al. MADIT-II Investigators Risk stratification for primary implantation of cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51 (3): 288–96.
7. Schmidt G, Malik M, Barthel P et al. Heart-rate turbulence after ventricular premature beats as a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Lancet* 1999; 353: 1390–6.
8. Bauer A, Malik M, Schmidt G et al. Heart rate turbulence: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1353–65.
9. Barthel P, Schneider R, Bauer A et al. Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence. *Circulation* 2003; 108: 1221–6.
10. Makikallio TH, Barthel P, Schneider R et al. Prediction of sudden cardiac death after acute myocardial infarction: role of Holter monitoring in the modern treatment era. *Eur Heart J* 2005; 26: 762–9.
11. Huikuri HV, Raatikainen MJP et al. CARISMA study group. Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2009; 30: 689–98.
12. Cygankiewicz I, Zareba W, Vazques R et al. Relation of heart rate turbulence to severity of heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1635–40.
13. Bauer A, Barthel P, Schneider R, Schmidt G et al. Improved stratification of autonomic regulation for risk prediction in post-infarction patients with preserved ventricular function (ISAR-Risk). *Eur Heart J* 2009; 30: 576–83.
14. Окишева ЕА, Царегородцев ДА, Сулимов ВА. Показатели турбулентности ритма сердца и микровольтной альтернации зубца Т у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Вестник аритмологии*. 2010; 12: 26–31.
15. Veenbuizen GD, Singh SN, McAreavey D et al. Prior coronary artery bypass surgery and risk of death among patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2001; 104: 1489–93.
16. Bigger JT Jr. Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Patch Trial Investigators. Prophylactic use of implanted cardiac defibrillators in patients at high risk for ventricular arrhythmias after coronary-artery bypass graft surgery. *N Engl J Med* 1997; 337: 1569–75.
17. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H et al. Prognostic significance of heart rate turbulence in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1471–4.
18. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H et al. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am J Cardiol* 2004; 94: 186–9.

\*

О.Ю.Миронова, Р.М.Шахнович

## Экстракция тромба из коронарных артерий при остром коронарном синдроме

Институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ

### Аннотация

За последние десятилетия выживаемость пациентов с острым коронарным синдромом заметно повысилась, в значительной степени благодаря внедрению в практику новых методов реперфузионной терапии, как медикаментозной, так и инструментальной. Наиболее перспективным из них представляется использование устройств для экстракции тромба (ЭТ), о чем свидетельствуют данные ряда международных исследований, результаты которых позволяют включить ЭТ в современные рекомендации. В обзоре рассматриваются основные виды ЭТ, показания и противопоказания к их применению, а также результаты международных исследований, посвященных этой проблеме.

**Ключевые слова:** реперфузионная терапия, экстракция тромбов, реолитическая экстракция, ручная экстракция тромбов, тромботические массы.

### Thrombus extraction from the coronary arteries in acute coronary syndrome

O.Yu.Mironova, R.M.Shakhnovich

ALMyasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Ministry of Health of the Russian Federation

### Annotation

The introduction of new methods of reperfusion therapy, both pharmacological and mechanical, contributed to the increase of survival rate of patients presenting with acute coronary syndromes in the last decades. Thrombectomy seems to be one of the most promising methods nowadays which is confirmed by many large randomized trials' results and by the latest guidelines. This review article contains the latest information about the main methods, devices, indications, contraindications of thrombectomy and the main randomized trials' conclusions.

**Key words:** thrombectomy, rheolytic thrombectomy, manual thrombectomy, thrombotic masses, reperfusion therapy.

### Сведения об авторах

Миронова Ольга Юрьевна – врач-кардиолог отд. неотложной кардиологии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: 8 (495) 414-68-04

Шахнович Роман Михайлович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. неотложной кардиологии ИКК им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел.: 8 (495) 414-68-01

Инфаркт миокарда (ИМ) – одна из наиболее распространенных причин смертности в экономически развитых странах мира. За последние десятилетия выживаемость пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) заметно повысилась, в значительной степени благодаря внедрению новых методов реперфузионной терапии, как медикаментозной, так и инструментальной [1–2].

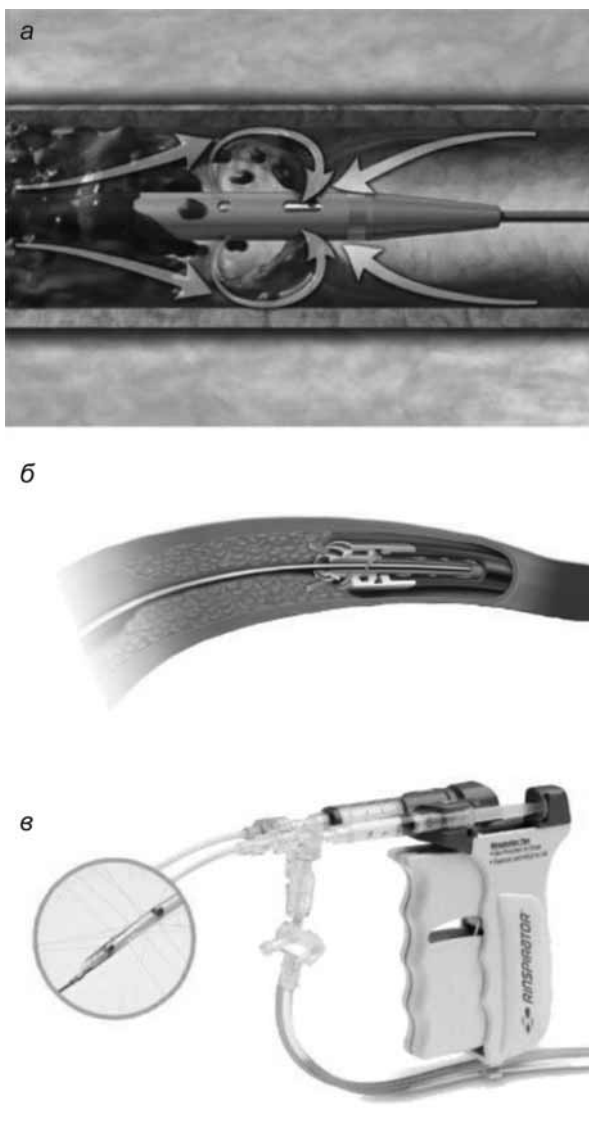
Еще в 1941 г. сообщалось, что у собак с окклюзией коронарных артерий (КА) объем поражения миокарда зависит от длительности периода его ишемии [3]. После проведения ряда исследований было установлено, что раннее проведение реперфузионной терапии позволяет предотвратить некроз части ишемизированного миокарда. Чем быстрее после развития окклюзии КА проводится реперфузионная терапия, тем больший объем миокарда можно спасти. При этом улучшаются сократительная функция сердца и прогноз [1, 2, 5–7].

Внедрение в практику первичной ангиопластики (АП) явилось новым этапом развития в лечении ОКС. Однако по мере получения новых данных стало очевидно, что существуют группы пациентов, у которых в полном объеме не удастся достичь клинических признаков адекватной реперфузии, несмотря на восстановление проходимости тромбированного сосуда, ответственного за развитие

ИМ. При проведении коронарной ангиографии (КАГ) у таких больных отмечался замедленный ток контрастного вещества по эпикардальной артерии (феномен slow flow), а также отсутствие миокардиального свечения (Прил. 1). Подобное несоответствие между проведенной успешной реваскуляризацией и нарушенной перфузией миокарда получило название «no-reflow». Для профилактики данного состояния применяли как медикаментозные методы (введение ингибиторов рецепторов  $\text{P}_{2b}/\text{P}_{3a}$  тромбоцитов, аденозина и других лекарственных средств), так и инструментальные (устройства для дистальной защиты коронарного русла, экстракция тромба – ЭТ).

Развитие феномена no-reflow обуславливает расширение зоны ИМ и в конечном счете ухудшает прогноз у этой категории пациентов [4–8]. Механизмы нарушения тканевой перфузии многочисленны, но одним из важнейших является нарушение кровотока в микроциркуляторных сосудах, вызванное эмболизацией тромботическими или атероматозными массами, возникающее как спонтанно, так и вследствие проведения транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА) [9–10]. Применение ингибиторов рецепторов  $\text{P}_{2b}/\text{P}_{3a}$  тромбоцитов было эффективным для профилактики подобных нарушений перфузии миокарда [11].

Устройства для механической ЭТ: а – система Angiojet; б – система X-sizer; в – система Rinspirator.



Устройства, применяемые для профилактики дистальной эмболизации, делят на 2 группы: для дистальной или проксимальной защиты КА и для непосредственного удаления тромботических масс. До настоящего времени не удалось достоверно доказать эффективность устройств для дистальной защиты микроциркуляторного русла при проведении первичной ТБКА. Наиболее перспективным представляется использование устройств для ЭТ.

#### Методы, применяющиеся для ЭТ

Устройства для проведения ЭТ в зависимости от наличия или отсутствия моторизованной части могут быть разделены на 2 группы:

- автоматизированные (катетеры для проведения реолитической и вакуумной ЭТ);
- ручные.

**Реолитическая ЭТ.** Устройства для проведения реолитической ЭТ различаются в зависимости от способа активной фрагментации остаточного тромботического материала непосредственно перед аспирацией. К таким устройствам относят системы Angiojet, X-Sizer и Rinspirator (см. рисунок).

Механизм работы реолитической системы для тромбэктомии Angiojet (см. рисунок, а) заключается в одновременном разрушении и удалении тромба гепаринизированным физиологическим раствором, подаваемым ретроградно. Применение данного способа извлечения тромба при проведении первичной АП у больных с ОКС изучали в трех рандомизированных исследованиях (РИ). В одном из них, включавшем 100 больных, было доказано преимущество данного метода по сравнению со стандартным проведением коронарной АП при сравнении обширности поражения миокарда по данным сцинтиграфии с Tc-99m, а также по степени снижения сегмента ST на электрокардиограмме [16]. Более крупное многоцентровое РИ AiMI (480 пациентов) не дало столь же обнадеживающих результатов [17]. Критерием включения в него было наличие ОКС с подъемом сегмента ST (ОКСпST) передней или нижней локализации независимо от визуализации тромба при проведении КАГ. Первичной конечной точкой (GRN) был размер BV через 14–28 дней (по данным сцинтиграфии миокарда с Tc99m), вторичными конечными точками – степень снижения подъема сегмента ST, кровотоков в коронарных артериях по шкале TIMI после процедуры, скорректированное количество кадров по TIMI (Прил. 2), степень миокардиального свечения, значимые осложнения (смерть, повторный ИМ с зубцом Q, инсульт, реваскуляризация ранее стентированного сосуда), низкая фракция выброса и осложнения самой коронарной АП. Количество осложнений было выше после ЭТ за счет большего количества смертей через 30 дней. В некоторой степени такие различия в результатах двух исследований можно объяснить сложностью самой системы Angiojet и опытом работы с ней у оператора. Этот факт также может объяснить большую частоту случаев перфорации КА в исследовании AiMI. Кроме того, следует подчеркнуть, что при первичной АП без ЭТ гораздо чаще, чем после ЭТ, у пациентов регистрировался кровоток TIMI 3 еще до проведения собственно вмешательства, что косвенно может объяснять различия в размерах ИМ у больных в этих двух группах. Кроме того, ретроградную ЭТ выполняли без включения устройства перед прохождением пораженного участка, что, в свою очередь, могло приводить к дистальной эмболизации. Помимо этого, при проведении КАГ у 25% больных в каждой из групп отсутствовали четкие признаки наличия тромба в КА, поэтому нельзя исключить, что данная система может быть эффективна прежде всего для пациентов с явными признаками тромбоза. В пользу данного предположения говорят результаты метаанализа [18], в котором сравнивали ЭТ системой Angiojet с ТБКА и стандартной первичной АП. У больных с подъемом сегмента ST вероятность наступления как клинических, так и ангиографических (оцениваемых по степени кровотока по TIMI) осложнений была количественно сходной [18].

Исследование JETSTENT было направлено на разрешение вопросов, возникших из результатов предыдущих исследований [19]. В него включили 501 пациента с острым ИМ. Всем больным проводили двойную антитромбоцитарную терапию (300 мг ацетилсалициловой кислоты и 600 мг клопидогрела в качестве нагрузочных доз) и были



назначены блокаторы рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов. Критериями невключения являлись наличие тромба ниже 3-й степени по TIMI и диаметр, обусловивший инфаркт артерии менее 2,5 мм. Обязательное наличие тромба в КА было важным отличием исследования JETSTENT от AiMI. Было показано, что нет значительной разницы в степени снижения сегмента ST, количестве ангиографических конечных точек (кровоток в КА по шкале TIMI после процедуры, корригированное количество кадров по TIMI, миокардиальное свечение) или размере зоны ИМ по данным сцинтиграфии с <sup>99</sup>Tc при ЭТ и стандартной первичной АП. Необходимо отметить, что при реолитической ЭТ было зафиксировано значительное снижение частоты развития тяжелых коронарных осложнений через 6 и 12 мес за счет уменьшения количества летальных исходов и реваскуляризации ранее стентированного сосуда. Это связывали с лучшей перфузией миокарда и более адекватным подбором длины и диаметра стента после проведения реолитической ЭТ. Последнее утверждение соответствует выводам, полученным в нерандомизированном исследовании, которое показало, что большее количество тромботических масс дает более высокий риск как раннего, так и позднего тромбоза стента [20]. Тем не менее результаты исследования JETSTENT должны интерпретироваться с осторожностью, поскольку размер зоны ИМ и степень снижения сегмента ST являются показателями, косвенно отражающими прогноз после перенесенного ИМ [21, 22]. Следует учитывать, что в исследовании JETSTENT больным устанавливали стенты только без лекарственного покрытия.

Устройство для механической ЭТ X-sizer представляет собой двухпросветный катетер с гидрофильным покрытием, соединенный с ручным блоком управления. Катетер с помощью вакуума захватывает тромб, который фрагментирует винтовой резак, находящийся во внутреннем просвете, с последующим удалением материала через дистальный конец.

Эффективность использования системы для тромбэктомии X-sizer (см. рисунок, б) изучали в трех РИ. Несмотря на то, что данное устройство достоверно увеличивало степень снижения сегмента ST через 60 мин после ТБКА, позволяло добиться лучшего коронарного кровотока (по данным ангиографии), снижало количество случаев появления no-reflow и дистальной эмболизации атеросклеротическими массами, его использование не улучшало прогноз как через 1, так и через 6 мес (исследование X-AMINE ST) [23–25]. Помимо этого, рутинное использование катетера X-sizer при проведении первичной АП ограничено ригидностью устройства, невозможностью провести его через извитые и кальцинированные сосуды, а также размерами катетера, которые не позволяют пользоваться им в артериях диаметром менее 2,5 мм. При применении этого устройства повышался риск перфорации сосуда [26].

Система Rinspirator (eV3 Inc.) является трехпросветным устройством для проведения механической тромбэкстракции (см. рисунок, в). Через один просвет проходит проводник, 2-й просвет катетера предназначен для дистальной аспирации. Через 3-й просвет катетера, отверстия кото-

рого расположены проксимальнее просвета для аспирации, осуществляется инъекция физиологического раствора с гепарином. Подобная конструкция позволяет создать турбулентный ток раствора, омывающего стенку сосуда, одновременно отделяя от нее тромботические массы и эвакуируя их. Ее эффективность в качестве дополнения первичной АП нуждается в дальнейшем изучении. Результаты международного регистра показали ее относительную безопасность [27].

**Вакуумная ЭТ.** Устройства TVAC и Rescue не позволяют активно фрагментировать тромб, но, поскольку они соединены с блоком, оснащенным вакуумным приводом, их относят к системам для механической ЭТ. Первое из них показало себя как достаточно перспективное устройство в многоцентровом РИ VAMPIRE [28]. В нем было показано некоторое преимущество тромбэкстракции в сочетании с ТБКА по сравнению со стандартной первичной АП по влиянию на перфузию миокарда (критерии оценки – кровоток по TIMI и степень миокардиального свечения). Количество тяжелых осложнений через 30 дней было сопоставимо в каждой из групп. Через 8 мес отмечалось гораздо меньше осложнений после ЭТ, в основном за счет снижения количества реваскуляризации. Эти данные трактовались как следствие достижения лучшего кровотока по TIMI после ЭТ, что могло облегчить подбор нужного размера стента, а также результат удаления тромботического материала. В данном исследовании не использовали ингибиторы рецепторов IIb/IIIa тромбоцитов и стенты с лекарственным покрытием.

Система Rescue в РИ не дала положительных результатов как в отношении уменьшения размера зоны ИМ, которую оценивали с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, так и во влиянии на степень снижения сегмента ST, миокардиальное свечение и фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ). При использовании этого устройства вмешательства чаще оказывались неудачными из-за невозможности провести катетер к месту поражения [29–32].

**Ручная ЭТ.** В отличие от устройств для проведения механической ЭТ устройства для ручной ЭТ являются более простыми в использовании и более дешевыми. Все они конструктивно схожи, но отличаются материалами катетера, а также размерами просвета.

Первые РИ, где применяли этот вид ЭТ, включали небольшое количество наблюдений. Так, в исследовании REMEDIA, включавшем 100 пациентов с ОКСнST, проведение ЭТ улучшало перфузию миокарда (миокардиальное свечение и степень снижения сегмента ST), но не влияло на прогноз [33]. В небольшом исследовании, включавшем 76 пациентов, аспирационная ЭТ улучшала показатели, отражающие состояние микроциркуляторного русла (миокардиальное свечение, снижение сегмента ST), а также степень развития ремоделирования ЛЖ через 6 мес [34]. Тем не менее количество осложнений не различалось между группами.

В исследовании DEAR-MI были включены 148 больных, которым проводили либо ЭТ с использованием катетера Pronto и АП КА, либо стандартную АП. Применение тромбэктомии поз-

волило добиться более быстрого снижения сегмента *ST*, а также уменьшить частоту дистальной эмболизации и развития феномена no-reflow [35].

Применение катетера Export изучали в нескольких РИ. В исследовании EXPIRA, включавшем 175 пациентов, первичными конечными точками были снижение сегмента *ST* и миокардиальное свечение. Вторичными конечными точками являлись кардиальные осложнения в течение 9 мес после вмешательства [36]. Ингибиторы рецепторов  $\text{Pb}/\text{IIIa}$  тромбоцитов применяли у всех пациентов вне зависимости от типа устанавливаемого стента (с лекарственным покрытием или без него). При ручной ЭТ происходило более быстрое снижение сегмента *ST*, было лучше миокардиальное свечение, а через 3 мес уменьшался размер зоны ИМ по данным магнитно-резонансной томографии. Была отмечена тенденция к снижению смертности в течение 9 мес (4 случая смерти в контрольной группе и ни одного после ЭТ) [37].

В исследовании TAPAS применяли катетер Export. В него включили 1071 пациента с ОКСп*ST*. Первичной конечной точкой было определение степени миокардиального свечения, вторичными – степень снижения сегмента *ST* и уровень кровотока (по шкале TIMI). Конечные точки оценивались через 30 дней и через 1 год, и в них включали большие осложнения, повторную реваскуляризацию стентированного ранее сосуда, а также тромбоз стента. Ручная ЭТ позволяла снизить количество летальных исходов от сердечно-сосудистых причин (3,6% при использовании ЭТ и ТБКА и 6,7% при стандартной ТБКА), а также частоту развития нефатального ИМ в течение 1 года (5,6% при ЭТ в сочетании с ТБКА и 9,9% при проведении только ТБКА). Количество повторных реваскуляризаций ранее стентированного сосуда заметно не различалось между группами. Это значит, что положительный клинический эффект ручной ЭТ обусловлен снижением количества коронарных осложнений [38]. Несмотря на то, что в этом исследовании не оценивались размеры ИМ и степень восстановления функции ЛЖ, можно считать, что проведение ручной ЭТ при ОКСп*ST* улучшает перфузию миокарда и однолетний прогноз.

В исследовании RETAMI (103 больных) сравнивали катетеры Diver CE и Export. Применение второго из них перед проведением АП КА позволило извлечь большее количество тромботических масс (при сопоставимом количестве тромботических масс в группах исходно), улучшало эпикардиальный кровоток и перфузию миокарда на уровне микроциркуляторного русла [39]. В исследовании TREAT-MI ручную ЭТ с помощью катетера Export сравнивали с системой для реолитической ЭТ X-Sizer. Ручная ЭТ требует меньше времени для проведения процедуры, уменьшает частоту развития осложнений и облегчает проведение коронарной АП [40]. Показано, что ручная ЭТ в отличие от автоматизированных устройств позволяет сократить время проведения процедуры, ее стоимость и повышает фракцию выброса ЛЖ по данным эхокардиографии [41].

В двух недавно опубликованных метаанализах [42, 43] эксперты склоняются к тому, что дополнительное проведение ручной ЭТ во время ТБКА в большей степени защищает микроциркулярное

русло, чем проведение стандартной первичной АП. Тем не менее данных о снижении 30-дневной смертности не было получено. В исследовании TAPAS на большой выборке больных было показано, что улучшение перфузии миокарда ассоциируется с лучшими клиническими исходами.

В отношении эффективности проведения ручной ЭТ в дополнение к первичной АП вопрос остается открытым. Несколько причин могут лежать в основе отсутствия улучшения клинических исходов при благоприятном влиянии на перфузию миокарда. Во-первых, кроме TAPAS, все исследования были небольшими и не могли достоверно учитывать такие конечные точки, как сердечно-сосудистая смерть и повторный ИМ. Во-вторых, критерии включения в исследование в основном не учитывали объем тромботических масс и диаметр стентированного сосуда. Можно предположить, что наибольший эффект от проведения тромбэктомии может быть у пациентов с умеренным или большим количеством тромбов в сосудах большего диаметра, поскольку у них, как правило, выше риск дистальной эмболизации. В-третьих, пациентов высокого риска с кардиогенным шоком и гемодинамически нестабильных больных исключали из большинства наблюдений, хотя, возможно, проведение ЭТ у данной категории тяжелобольных могло бы быть эффективным. Есть мнение, что можно рекомендовать проведение ручной ЭТ в дополнение к проведению первичной АП у подавляющего большинства пациентов с ОКСп*ST* [47].

Необходимо упомянуть о продолжающемся крупномасштабном исследовании TASTE – многоцентровом проспективном рандомизированном, проводимом в Скандинавии на базе регистра SCAAR. Первичной конечной точкой в нем является смерть от всех причин через 30 дней после вмешательства. В настоящий момент в исследование включены 5600 больных, и планируется набор до 7300 пациентов, которым будут проводить либо стандартную первичную ТБКА, либо ТБКА с применением ручной ЭТ катетерами Eliminate, Export, OXT, Pronto [54]. Можно надеяться, что полученные результаты помогут точнее определить показания и сферу применения ЭТ у пациентов с ИМ с подъемом сегмента *ST*.

В 2012 г. был проведен ретроспективный анализ данных о 2567 пациентах; в основной группе проводили ручную ЭТ перед выполнением первичной ТБКА при ОКСп*ST*, а в контрольной не проводили. Проведение ЭТ позволило снизить госпитальную летальность на 3,1%, а смертность в течение  $9,9 \pm 3,8$  мес – на 5,9%, но лишь у тех больных, у которых общее время ишемии миокарда не превышало 180 мин. У больных с более длительным периодом ишемии достоверного положительного эффекта не было [48].

В двух исследованиях учитывали морфологию тромба при ОКС. Наиболее распространенной классификацией тромбов, полученных при проведении экстракции, является классификация их по «возрасту» и составу:

- свежий тромб (до 1 сут) состоит из тромбоцитов, фибрина, эритроцитов, интактных гранулоцитов;
- литический тромб (1–5 сут) характеризуется наличием областей колликационного некроза и кариорексиса гранулоцитов;

- в организованный тромб (более 5 сут) проникают гладкомышечные клетки с соединительнотканными волокнами или без них и прорастанием капилляров или без них. Более чем у 50% пациентов с ОКС тромб образуется заметно раньше развития ИМ, который можно рассматривать как финал ряда последовательных тромбозов в предшествующие дни и даже недели [49]. В одном из исследований изучали «возраст» тромба и его влияние на смертность пациентов с ОКСпСТ. Высказывалось мнение, что более «старые» тромбы могут быть независимым предиктором смерти пациентов с ОКС. Оценивалась 4-летняя смертность от всех причин, а число пациентов было относительно небольшим (1315 человек) для адекватного анализа смертности [50]. Надо отметить, что работ, ведущихся в данном направлении, немного, и для уточнения патофизиологических механизмов и их взаимосвязи с клинической картиной и исходами требуются дальнейшие более крупные РИ. Для осуществления этих задач проведение ЭТ представляется перспективным, легко воспроизводимым методом извлечения тромботического материала из КА.

В рекомендациях Американской ассоциации кардиологов и Американской ассоциации сердца по ведению пациентов с ОКСпСТ проведение ручной ЭТ во время первичной ТБКА относится к классу рекомендаций IIa. Подчеркивается, что основным контингентом для проведения этого вмешательства являются больные с непродолжительным периодом ишемии миокарда и массивным тромбозом. У больных с ОКСпСТ, продолжительными периодами ишемии, малым количеством тромботических масс, возможно, эффект ЭТ будет незначительным [51]. В европейских рекомендациях 2012 г. по лечению ИМ с подъемом сегмента ST 2012 г. применение ЭТ также отнесено к классу рекомендаций IIa, использование средств дистальной защиты не рекомендуется [52].

### Заключение

Реолитическая ЭТ может быть использована у больных с массивным коронарным тромбозом. Проведение ручной ЭТ перед коронарной АП со стентированием пациентам с ОКСпСТ с относительно непродолжительным периодом ишемии и массивным коронарным тромбозом представляется перспективным методом, улучшающим прогноз и качество жизни больных. Однако для уточнения некоторых практически важных положений (показания, противопоказания к процедуре и пр.) требуется проведение крупных РИ.

### Приложение 1. Степени миокардиального свечения по TIMI

- Степень 0 – микрососудистое русло не контрастируется. Минимальное свечение или полное его отсутствие в области миокарда, кровоснабжаемого пораженной артерией.
- Степень 1 – медленный пассаж контраста по микрососудистому руслу. Миокардиальное свечение сохраняется на протяжении всего сердечного цикла, контраст не покидает микрососудистое русло.
- Степень 2 – замедленное поступление и выход контраста из микрососудистого русла. Имеется свечение миокарда в области, кровоснаб-

жаемой данным сосудом, сохраняющееся в конце фазы смыва.

- Степень 3 – нормальное поступление и выход контраста из микрососудистого русла. Свечение миокарда в области кровоснабжения артерии смывается полностью или почти полностью в конце сердечного цикла [52].

### Приложение 2. Корректированное количество кадров по TIMI

Данный показатель является простым способом количественной оценки степени коронарного кровотока. Ведется подсчет количества кадров, иллюстрирующих прохождение контраста от проксимального сегмента артерии до ориентиров в дистальном сегменте артерии с учетом корректирующего индекса для передней нисходящей артерии [53].

### Приложение 3. Классификация коронарного тромбоза по шкале TIMI

- Степень 0 – тромб отсутствует.
- Степень 1 – наличие тромба возможно, сопровождается снижением контрастности, нечеткостью контуров по данным КАГ.
- Степень 2 – небольшой тромб, наибольший размер тромба менее 1/2 диаметра сосуда.
- Степень 3 – тромб среднего размера, линейный размер тромба более 1/2, но менее 2 диаметров сосуда.
- Степень 4 – большой тромб, наибольший размер тромба более 2 диаметров сосуда.
- Степень 5 – полная окклюзия сосуда [52].

### Приложение 4. Классификация коронарного кровотока по TIMI

- Степень 0 – нет перфузии. Антеградный кровоток за местом окклюзии отсутствует.
- Степень 1 – есть прохождение контраста без адекватной перфузии. Контрастное вещество проникает за место стеноза, но задерживается и не окрашивает сосуды микроциркуляторного русла дистальнее стеноза.
- Степень 2 – частичная перфузия миокарда в области кровоснабжения пораженного сосуда. Контрастное вещество проходит за место стеноза и окрашивает микроциркуляторные сосуды дистальнее стеноза. Тем не менее скорость прохождения контраста в сосуды дистальнее стеноза и/или скорость вымывания контраста заметно ниже показателей в непораженных областях.
- Степень 3 – адекватная перфузия миокарда. Антеградный ток дистальнее места стеноза имеет такую же скорость, как и кровоток в области непораженных артерий или непораженных ветвей того же сосуда [52].

#### Список используемой литературы

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13–20.
2. Zhu MM, Feit A, Chadow H et al. Primary stent implantation compared with primary balloon angioplasty for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2001; 88: 297–301.
3. Blumgart HL, Gilligan R, Schlesinger MJ. Experimental studies on the effect of temporary occlusion of coronary arteries. II. The production of myocardial infarction. *Am Heart J* 1941; 22: 374–89.
4. Ito H, Maruyama A, Iwakura K et al. Clinical implications of the «no reflow» phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 223–8.



5. Claeys MJ, Bosmas J, Veenstra L et al. Determinants and prognostic implications of persistent ST-segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular reperfusion injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1972–7.
6. Van't Hof AW, Liem A, Suryapranata H et al. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade: Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Circulation* 1998; 97: 2302–6.
7. Stone GW, Peterson MA, Lansky AJ et al. Impact of normalized myocardial perfusion after successful angioplasty in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 591–7.
8. Van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction: Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Lancet* 1997; 350: 615–9.
9. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000; 101: 570–80.
10. Henriques JP, Zijlstra F, Ottervanger JP et al. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Eur Heart J* 2002; 23: 1112–7.
11. Haeck JD, Verouden NJ, Henriques JP, Koch KT. Current status of distal embolization in percutaneous coronary intervention: mechanical and pharmacological strategies. *Future Cardiol* 2009; 5: 385–402.
12. Limbruno U, Micheli A, De Carlo M et al. Mechanical prevention of distal embolization during primary angioplasty: safety, feasibility, and impact on myocardial reperfusion. *Circulation* 2003; 108: 171–6.
13. Yip HK, Wu CJ, Chang HW et al. Effect of the PercuSurge GuardWire device on the integrity of microvasculature and clinical outcomes during primary transradial coronary intervention in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1331–5.
14. Van Ommen V, Michels R, Heymen E et al. Usefulness of the rescue PT catheter to remove fresh thrombus from coronary arteries and bypass grafts in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 306–8.
15. Van de Werf F, Bax J, Betriu A et al. ESC guidelines on management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909–45.
16. Antoniucci D, Valenti R, Migliorini A et al. Comparison of rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting versus direct stenting alone in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 15 (93): 1033–5.
17. Ali A, Cox D, Dib N et al. Rheolytic thrombectomy with percutaneous coronary intervention for infarct size reduction in acute myocardial infarction: 30-day results from a multicenter randomized study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 244–52.
18. Grines CL, Nelson TR, Safian RD et al. A Bayesian meta-analysis comparing Angiojet thrombectomy to percutaneous coronary intervention alone in acute myocardial infarction. *J Interv Cardiol* 2008; 21: 459–82.
19. Migliorini A, Stabile A, Rodriguez AE et al. Comparison of Angiojet rheolytic thrombectomy before direct infarct artery stenting with direct stenting alone in patients with acute myocardial infarction. The JETSTENT trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 12 (56): 1298–306.
20. Sianos G, Papafaklis MI, Daemen J et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stents in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 573–83.
21. Angeja BG, Gundu M, Murphy SA et al. TIMI myocardial perfusion grade and ST segment resolution: association with infarct size as assessed by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation* 2002; 22 (105): 282–5.
22. Van't Hof AW, Liem A, de Boer MJ, Zijlstra F. Clinical value of 12-lead electrocardiogram after successful reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Zwolle Myocardial Infarction Study Group. *Lancet* 1997; 350: 615–9.
23. Beran G, Lang, Schreiber W et al. Intracoronary thrombectomy with X-sizer catheter system improves epicardial flow and accelerates ST-segment resolution in patients with acute coronary syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2002; 105: 2355–60.
24. Napodano M, Pasquetto G, Sacca S et al. Intracoronary thrombectomy improves myocardial reperfusion in patients undergoing direct angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1395–402.
25. Lefevre T, Garcia E, Reimers B et al. X-sizer for thrombectomy in acute myocardial infarction improves ST-segment resolution: results of the X-sizer in AMI for negligible embolization and optimal ST resolution (XAMINE ST) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 246–52.
26. Sanmartin M, Goicolea J, Ruiz-Salmeron R et al. Coronary perforation as a potential complication derived from coronary thrombectomy with the X-Sizer device. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 56: 378–82.
27. De Carlo M, Wood DA, Webb JG et al. Adjunctive use of the Rinspiration system for fluidic thrombectomy during primary angioplasty: the Rinspiration international registry. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 196–203.
28. Ikari Y, Sakurada M, Kozuma K et al. Upfront thrombus aspiration in primary coronary intervention for patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction: report of the VAMPIRE (VAcuum asPIration thrombus REmoval) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 2008; 1: 424–31.
29. Dudek D, Mielecki W, Legutko J et al. Percutaneous thrombectomy with the RESCUE system in acute myocardial infarction. *Kardiologia Pol* 2004; 61: 523–33.
30. Kaltoft A, Boettcher M, Nielsen SS et al. Routine thrombectomy in percutaneous coronary intervention for acute ST-segment-elevation myocardial infarction: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2006; 114: 40–7.
31. Andersen NH, Karlsen FM, Gerdes JC et al. No beneficial effects of coronary thrombectomy on left ventricular systolic and diastolic function in patients with acute ST-elevation myocardial infarction: a randomized clinical trial. *J Am Soc Ecbocardiogr* 2007; 20: 724–30.
32. Kunii H, Kijima M, Araki T et al. Lack of efficacy of intracoronary thrombus aspiration before coronary stenting in patients with acute myocardial infarction: a multicenter randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 245A Abstract.
33. Burzotta F, Trani C, Romagnolo E et al. Manual thrombus aspiration improves myocardial reperfusion: the randomized evaluation of the effect of mechanical reduction of distal embolization by thrombus-aspiration in primary and rescue angioplasty (REMEDIA) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 371–6.
34. De Luca L, Sardella G, Davidson CJ et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodelling in patients with anterior ST elevation myocardial infarction. *Heart* 2006; 92: 951–7.
35. Silva-Orrego P, Colombo P, Bigi R et al. Thrombus aspiration before primary angioplasty improves myocardial reperfusion in acute myocardial infarction: the DEAR-MI (Distal Thrombosis to Enhance Acute Reperfusion in Myocardial Infarction) study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1552–9.
36. Sardella G, Mancone M, Bucciarelli-Ducci C et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention improves myocardial reperfusion and reduces infarct size: the EXPIRA (thrombectomy with Export catheter in infarct-related artery during primary percutaneous coronary intervention) prospective, randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 309.
37. Sardella G, Mancone M, Canali E et al. Impact of thrombectomy with EXPort Catheter in Infarct-Related Artery during Primary Percutaneous Coronary Intervention (EXPIRA Trial) on cardiac death. *Am J Cardiol* 2010; 106: 624–9.
38. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915–20.
39. Sardella G, Mancone M, Nguyen BL et al. The effect of thrombectomy on myocardial blush in primary angioplasty: the Randomized Evaluation of Thrombus Aspiration by two thrombectomy devices in acute Myocardial Infarction (RETAMI) trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 71: 84–91.
40. Vink MA, Patterson MS, van Etten J et al. A randomized comparison of manual versus mechanical thrombus removal in primary percutaneous coronary intervention in the treatment of ST-segment elevation myocardial infarction (TREAT-MI). *Catheter Cardiovasc Interv* 2011 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 21234919.
41. Tarsia G, De Michele M, Polosa D et al. Manual versus non-manual thrombectomy in primary and rescue percutaneous coronary angioplasty. *Heart Vessels* 2010; 25: 275–81.
42. Topaz O, Ebersole D, Das T et al. Excimer laser angioplasty in acute myocardial infarction (the CARMEL multicenter trial). *Am J Cardiol* 2004; 93: 694–701.
43. Ilkay E, Karaca I, Akbulut M et al. Excimer laser coronary angioplasty in acute myocardial infarction. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004; 12: 291–5.
44. Dorr M, Vogelgesang D, Hummel A et al. Excimer laser thrombus elimination for prevention of distal embolization and no-reflow in patients with acute ST elevation myocardial infarction: results from the randomized Laser AMI study. *Int J Cardiol* 2007; 116: 20–6.
45. Burzotta F, Testa L, Giannico F et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008; 123: 313–21.
46. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW et al. Adjunctive mechanical devices to prevent distal embolization in patients undergoing mechanical revascularization for acute myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J* 2007; 153: 343–53.
47. Srinivasan M, Ribal C, Holmes DR, Prasad A. Adjunctive Thrombectomy and Distal Protection in Primary Percutaneous Coronary Intervention: Impact on Microvascular Perfusion and Outcomes. *Circulation* 2009; 119: 1311–9.
48. Noman A, Eged M, Bagnall A et al. Impact of thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention on mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 3054–61.
49. Saskia ZH Rittersma, Allard C van der Wal, Karel T Koch, Jan J Piek et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 1160–5.
50. Miranda CA, Kramer, Allard C et al. Presence of older thrombus is an independent predictor of long-term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2008; 118: 1810–6.
52. Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (23): 2205–41.
53. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.

Ф.Т.Агеев, О.Н.Свирида, М.Д.Смирнова

# Влияние волн жары на здоровье населения. Часть 1

ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава РФ, Москва

## Аннотация

В эру антропогенного изменения климата становятся актуальными вопросы влияния волн жары на здоровье населения. В обзоре рассматриваются особенности воздействия высоких температур на организм человека, в том числе на организм пожилых людей. Подвергнуты анализу факторы риска развития тепловых заболеваний, смертности во время волн жары.

**Ключевые слова:** волны жары, факторы риска, климат.

## The power of the climate. Impact of heat waves on human health. Part 1

F.T.Ageev, O.N.Svirida, M.D.Smirnova

Institute Clinical Cardiology, Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

## Annotation

In the era of anthropogenic climate change the questions of the influence of heat waves on human health appear to be urgent and topical. In this article we review the features of high temperature on the vital function, including the body aging. Risk factors for heat-related illness and mortality during heat waves are also analyzed here.

**Key words:** heat waves, risk factors, climate, acclimatization, thermoregulation.

## Сведения об авторах

Агеев Фаиль Таирович – проф., д-р мед. наук, рук. НДО НИИ кардиологии им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел. 8-495-414-63-41

Свирида Ольга Николаевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НДО Института клинической кардиологии им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел. 8 (495) 414-65-52, 8 (916) 875-86-02

Смирнова Мария Дмитриевна – канд. мед. наук, мл. науч. сотр. НДО Института клинической кардиологии им. АЛМясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ. Тел. 8 (495) 414-72-94, 8 (926) 165-11-39

В четвертом оценочном докладе Межправительственной группы экспертов по изменению климата подтверждается наличие неуклонного потепления климата практически во всем мире [1]. Климатические модели предсказывают, что в результате потепления повысится вероятность наблюдения как отдельных дней с аномально высокими температурами, так и волн жары (ВЖ) – нескольких последовательных аномально жарких дней [2]. Понятие «жара» определяется индивидуально не только для каждой климатической зоны, но даже для отдельных городов и особенно мегаполисов. В частности, для Москвы ВЖ состоит из 5 или более последовательных дней со среднесуточной температурой выше +22,7°C [2]. Территория России весьма чувствительна к глобальному потеплению. Размах аномалий среднегодовой температуры в нашей стране достигает 3–4°C, а по земному шару в целом – 1°C [2].

Влияние изменений климата на здоровье человека разнообразно. Происходит как прямое его воздействие за счет увеличения в году числа дней с аномально высокими и/или низкими температурами, числа и мощи наводнений, штормов, тайфунов, так и косвенное, опосредованное влиянием экологических или социально-экономических факторов. Так, расширение территории опустынивания и засуха могут привести к дальнейшему дефициту полноценного питания, а увеличение числа регионов с дефицитом качественной питьевой воды может способствовать росту заболеваемости острыми кишечными инфекционными болезнями.

Однако одним из самых прямых воздействий на здоровье в результате потепления климата, как ожидают, будет увеличение доли патологии сердечно-сосудистой и дыхательной систем и повышение соответствующей смертности от сердечно-сосудистых или дыхательных причин [3].

Грамотно разработанные стратегии предотвращения последствий влияния на здоровье высоких температур, знание и принятие мер эффективной профилактики, оказания первой медицинской помощи могли бы снизить потенциальный вред жизни.

## Краткая характеристика механизмов терморегуляции

Центр регуляции температуры тела заложен в гипоталамусе. Он получает афферентную информацию от терморепторов кожи, кровеносных сосудов, внутренних органов, а также собственных термочувствительных нейронов. Поддержание же постоянства температуры тела достигается благодаря строгому балансу между уровнем теплопродукции организма (или химической терморегуляции) и интенсивностью теплоотдачи в окружающую среду (или физической терморегуляции). При этом отдача тепла гомойотермным организмом может происходить несколькими путями:

- **радиацией** (теплоизлучением), которая заключается в рассеивании кожей, нагретой до определенной температуры, лучистой энергии (длинноволновое инфракрасное излучение).

- **конвекцией** – движением и перемешиванием нагреваемого телом воздуха, которая возможна только в том случае, когда температура кожи выше температуры воздуха (при этом прилегающий к коже слой воздуха толщиной в 1–2 мм нагревается почти до температуры кожи, поднимается и замещается более холодным и плотным воздухом).
- **теплопроводением** – передачей тепла от животного организма на предметы, с которыми он взаимодействует; теплоотдача проведением возможна только в том случае, если температура кожи выше температуры объектов, с которыми контактирует организм.
- **испарением**. Теплоотдача путем испарения у человека осуществляется как за счет испарения воды, пассивно диффундирующей через кожу и слизистую воздухоносных путей, так и в результате испарения пота с поверхности тела.

В случае когда температура окружающей среды выше температуры тела, теплоотдача путем радиации, теплопроводения и конвекции становится невозможной, остается только один способ – испарение жидкости с поверхности тела, эффективность которого во многом зависит от интенсивности потоотделения (регулируемого системой терморегуляции) и от влажности воздуха [4].

#### Системные реакции в зависимости от уровня температуры окружающей среды

При повышении внешней температуры до 30–31°C наблюдается расширение артериол кожи и подкожной клетчатки, увеличивается их кровенаполнение и температура кожи. Это способствует отдаче организмом тепла путем конвекции, теплопроводения и радиации.

При внешней температуре 32–33°C и выше прекращается отдача тепла конвекцией и радиацией и включается механизм повышения теплоотдачи путем потоотделения и испарения влаги с поверхности тела и механизм учащения дыхания. Наблюдается активация симпатoadренальной системы: увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС) и минутный выброс крови, возможно повышение артериального давления (АД). Среди других компенсаторных реакций отмечаются уменьшение объема альвеолярной вентиляции, потребления кислорода и выделения углекислого газа, централизация кровообращения. Воздействие на функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) приводит к снижению физической активности, к вялости и апатии, нарушению сна, головным болям, изменениям настроения, когда подавленность сменяется повышенной раздражительностью.

При внешней температуре 38–39°C температура тела превышает норму на 1,5–2°C. Самочувствие пострадавших от перегревания нарушается, они жалуются на ощущение жара, головокружение, шум в ушах, мелькание «мушек» и потемнение в глазах, развивается нарастающая слабость, появляются сердцебиение, пульсирующая головная боль, чувство жажды, нередко наблюдается тошнота и рвота. При объективном обследовании отмечается выраженная гиперемия кожи и слизистых оболочек, сухость губ и слизистых полости рта, профузное потоотделение, дальнейшее увеличение объемов ударного и минутного выброса,

повышение систолического АД при сниженном диастолическом из-за уменьшения тонуса артериол, увеличение объема легочной вентиляции. Повышенная перспирация приводит к избыточной потере внеклеточной жидкости, увеличению вязкости крови, потере ионов натрия, калия и хлора.

Уже на этой стадии значительно уменьшается почечный кровоток, падает количество выделяемой мочи, наблюдается повышение концентрации в крови мочевины и креатинина. В связи с гипервентиляцией легких увеличивается потребление кислорода и выведение углекислоты, дыхательный алкалоз сменяется метаболическим ацидозом вследствие циркуляторной и тканевой гипоксии, угнетения метаболических процессов. Нарушение микроциркуляции является одной из причин изменений состояния гемостаза, преимущественно в виде гиперкоагуляционных изменений как начальной стадии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Нарастающая гипоксия ЦНС сопровождается психическим возбуждением, двигательным беспокойством, в отдельных случаях судорожным подергиванием.

Если температура тела повышается до 41°C, наблюдается уменьшение потоотделения, сильное покраснение кожи, которая вначале покрыта липким потом, а затем становится сухой и горячей. Интенсивность и степень декомпенсации терморегуляции в значительной мере зависят от скорости и величины повышения температуры окружающей среды.

При быстром наступлении жары патологические изменения нарастают более стремительно и во многих случаях необратимо. При неблагоприятном течении гипертермии и отсутствии своевременной квалифицированной помощи летальные исходы возникают вследствие нарастающей сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности. Критическая температура тела, приводящая к гибели организма, при измерении в прямой кишке достигает 42–44°C. Смерть может наступить и при более низкой температуре, особенно на фоне сопутствующей патологии из-за обезвоживания, вторичных метаболических нарушений, прогрессирующей полиорганной недостаточности [4].

В период ВЖ в странах Западной Европы в 2003 г. основной причиной летальности стали сердечно-сосудистые осложнения: инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу на фоне повышения температуры тела лишь на 2–3°C выше нормы. При патологоанатомическом исследовании обращает на себя внимание наличие тромбов коронарных и церебральных сосудов [5, 6].

#### Тепловой и солнечный удары

Классическими примерами тепловых заболеваний (ТЗ) являются появление сыпи на коже, тепловые утомление, судороги, обморок, истощение и удар. Большинство проявлений ТЗ (за исключением сыпи на коже и тепловых судорог) являются следствием расстройства системы терморегуляции разной степени тяжести. Причиной солнечного удара является прямое воздействие энергии солнечного излучения на организм. Наибольшее патогенное действие оказывает



инфракрасный спектр солнечной радиации, т.е. радиационное тепло. Инфракрасная радиация, в отличие от конвекционного и кондукционного тепла, одновременно прогревает и поверхностные, и глубокие ткани организма, в том числе и структуры головного мозга, воздействуя на центр терморегуляции [4].

Патогенез солнечного удара представляет собой комбинацию механизма гипертермии: снижение АД (уменьшение венозного возврата крови вследствие расширения кожных артерий и вен уменьшением объема плазмы из-за обезвоживания организма), отсутствие механизма «мышечного насоса» (мышечной активности) и собственно прямого действия солнечной радиации. Температура тела поднимается до 40,6°C [7]. В результате отека головного мозга у пострадавшего выявляются нарушение сознания, рвота, двигательное беспокойство, судороги, расстройство дыхания, повышение АД и ликворного давления. Объективно отмечается очаговая симптоматика, развиваются гемипарезы, нарушения чувствительности и параличи. При прогрессировании отека мозга возникают психомоторное возбуждение и общие клонико-тонические судороги. Смерть, как правило, наступает от остановки дыхания [7].

Прогрессирование теплового удара до фатального исхода может произойти быстро (в течение нескольких часов). Даже при быстром оказании медицинской помощи в 15% случаев тепловой удар заканчивается летально [8]. У 33% больных, поступивших в стационар с диагнозом «тепловой удар» в период ВЖ в Чикаго (1998 г.), тяжелые функциональные нарушения без какого-либо улучшения сохранялись в течение года [9]. Считается, что число регистрируемых случаев смерти от теплового удара может быть занижено. Ведь после того, как прекратилось состояние перегрева самого организма, тепловой удар похож на другие, более распространенные причины смерти (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) [5, 10].

Однако подобные крайние степени перегревания обычно не носят массового характера и регистрируются лишь у неадаптированных лиц, попадающих в экстремальные ситуации [2].

### Факторы риска

В метаанализе 6 исследований, проведенных методом случай–контроль, факторами, связанными с самым высоким риском смерти во время ВЖ, стали: пожилой возраст, наличие хронических заболеваний, преимущественно сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также почек, ограничение сна, существующее ранее психическое заболевание, не ежедневный выход из дома и неспособность заботиться о себе [11–15]. Социальная изоляция и малоподвижность были идентифицированы как ключевые факторы риска смерти во время ВЖ [16–18].

Люди, страдающие сахарным диабетом (СД), неврологическими расстройствами и психическими заболеваниями, также являются категорией повышенного риска смерти в период воздействия высоких температур [15–21]. Кроме того, некоторые лекарства, особенно мочегонные, психотропные и антихолинергические препараты, а также наркотики увеличивают риск

смерти или заболеваемости, связанной с высокой температурой, отсрочивают акклиматизацию к жаре [22–25].

К группам высокого риска относятся дети младшего возраста, лица, профессиональная деятельность которых связана с пребыванием на открытом воздухе, и лица с низким уровнем доходов. В крупных городах группой риска являются также люди, живущие или работающие в «островах тепла», т.е. в микрорайонах городской застройки, которые нагреваются сильнее, чем окружающая их местность, и удерживают накопленное за день тепло всю ночь [26]. Другие факторы риска – это отсутствие доступа к среде с кондиционированным воздухом, проживание в домах с высокой теплоемкостью и плохой вентиляцией, проживание на верхних этажах высотных зданий [18].

### Сердечно-сосудистые заболевания

Реакция организма на высокие температуры окружающей среды существенно зависит от того, как функционирует сердечно-сосудистая система. При воздействии жары увеличивается сердечный выброс, нарастает ЧСС и большая часть объема крови перемещается на периферию. Кроме того, за счет увеличения секреции антидиуретического гормона увеличивается объем крови, общий объем жидкости организма. При сердечно-сосудистых заболеваниях может быть снижение сократимости сердца, что препятствует возможности повышения сердечного выброса. При увеличении ЧСС возрастает потребность сердца в кислороде, что становится значимым при коронарном атеросклерозе. Увеличение вязкости крови за счет обезвоживания увеличивает риск развития инсульта и инфаркта миокарда [5, 6].

### Патология органов дыхательной системы

Во время эпизодов ВЖ для удовлетворения повышенной потребности сердца в кислороде увеличивается минутная вентиляция легких, что приобретает особое значение при патологии органов дыхания. Следует особо отметить, что существует тесная связь между температурой и загрязнением атмосферного воздуха (синергизм погодных факторов), а вследствие нередко сопутствующих жару пожаров увеличивается содержание наиболее токсичной мелкодисперсной пыли. Так, в августе 2010 г. на фоне лесных пожаров в атмосферном воздухе Москвы средние концентрации мелкодисперсных взвешенных частиц (PM10) превышали норму в 15 раз [2]. Под влиянием пылевых частиц резко повышается уровень потребления клетками кислорода, т.е. происходит так называемый дыхательный взрыв, причем весь этот дополнительно поглощенный кислород не используется ни на энергетические, ни на пластические потребности клетки. Мелкодисперсные твердые частицы, попадая в организм человека, вызывают образование избыточного количества свободных радикалов, обладающих высокой химической активностью, которые в свою очередь вызывают асептическое воспаление органов дыхания. Это приводит к развитию хронических заболеваний органов дыхания, особенно у детей, а у пожилых людей – к развитию легочной гипертензии, «легочного сердца» и обуславливают до 80% смертей от бронхолегочной патологии [27].

### **Заболевания почек**

Вследствие обезвоживания на фоне ВЖ снижается почечный кровоток. В ответ на это активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система, сужаются эфферентные артериолы, и таким образом поддерживается клубочковая фильтрация. Увеличивается секреция антидиуретического гормона и как следствие подавляется экскреция натрия, чтобы восполнить потери натрия с потом и увеличить общий объем воды в организме. При заболеваниях почек нарушается нормальное функционирование ответных реакций, возникает риск обезвоживания и гипонатриемии. Увеличивается концентрация мочи, что повышает риск камнеобразования в мочевыводящих путях. Следствием обезвоживания и снижения почечного кровотока становится уменьшение выведения токсинов и лекарственных препаратов [6]. Во время ВЖ возрастает частота госпитализации пациентов с заболеваниями почек [28].

### **Неврологические заболевания**

Роль нервной системы в терморегуляции чрезвычайно велика, так как центр терморегуляции обеспечивает четкое соответствие между интенсивностью теплопродукции и теплоотдачи. Терморегуляторный ответ во многом зависит от вегетативных реакций (вазодилатация, прирост ЧСС, потоотделение и т.д.). Вегетативная дисфункция при СД и других заболеваний, протекающих с поражением вегетативной регуляции, искажает реакцию организма на тепловые воздействия. Доказано, что на фоне жары ухудшается течение рассеянного склероза, увеличивается риск развития цереброваскулярных осложнений из-за повышения вязкости крови [6].

### **Психические заболевания**

При психических заболеваниях во время ВЖ возрастает риск теплового удара и косвенных осложнений (сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний). Наличие психического заболевания ограничивает возможность больного осознать опасность перегрева и принять адекватные меры защиты. Кроме того, люди с психическими заболеваниями нередко относятся к категории низкого социально-экономического статуса, который сам по себе независимо связан с риском смерти во время жары [26]. В ажитированном состоянии повышается выработка тепла, что увеличивает опасность для здоровья в условиях жары [22]. Избыточная масса тела, нередко наблюдаемая при психических расстройствах, также предрасполагает к развитию ТЗ. В Нью-Йорке у таких больных при использовании кондиционеров во время госпитализации с 1980 г. удалось резко снизить риск смерти во время ВЖ после снижения доз психотропных препаратов [22]. Риск смерти таких пациентов вновь возрастает после выписки их из психиатрической лечебницы [29]. Впервые учащение случаев суицидов во время жары описано в Чикаго в 1995 г. Увеличение температуры после порога в 18°C на каждый 1°C приводило к росту случаев суицидов на 4% [30]. Похожая ситуация была выявлена и в Твери, где во время жаркого лета 1999 г. число самоубийств было на 17 случаев больше, чем «прохладным» летом 2002 г. [31].

### **Заболевания эндокринной системы**

При СД риск смерти во время ВЖ обусловлен вероятными у этих больных с нарушениями функций сердечно-сосудистой и нервной системы патологией почек. При недостаточно удовлетворительном контроле гликемии сниженные концентрации мочи с обильным диурезом может привести к хроническому обезвоживанию, а остро возникшее заболевание или перегрев организма могут ускорить обезвоживание до крайней степени, способствуя развитию кетоацидоза или гиперосмолярной гипергликемической комы [3].

### **Малоподвижность**

При малоподвижности или низкой физической активности возрастает нагрузка на сердечно-сосудистую систему, снижая ее резервные возможности, которые имеют особенное значение для терморегуляции, так как они определяют способность перемещать тепло для рассеивания от внутренних органов к коже посредством усиления кровотока. Снижение уровня тренированности организма может создать порочный круг, когда перенапряжение при выполнении того или иного вида деятельности способствует еще большему снижению уровня активности, а значит – дальнейшему снижению тренированности. Кроме того, малоподвижность препятствует адаптации к жаре и холоду. На популяционном уровне следствием малоподвижности в экстремальных погодных условиях становится повышенная заболеваемость и смертность преимущественно лиц пожилого возраста [32].

### **Пожилой возраст**

Во время ВЖ у пожилых людей повышается смертность, поэтому пожилой возраст выделен в самостоятельный фактор риска заболеваемости и смерти во время жары [12–14]. Исследований, посвященных изучению переносимости высоких температур пожилыми людьми, а также воздействия жары на пожилых пациентов с разными заболеваниями, проведено крайне мало. В пожилом возрасте наблюдается снижение насосной функции сердца и ее резервных возможностей, что наряду со снижением васкуляризации кожного покрова ухудшает перераспределение крови к коже, которое способствует отдаче организмом тепла [33]. Старение связано с ухудшением перераспределения кровотока и от кишечника и почек [34]. Эти возрастные изменения в сочетании с атеросклерозом, артериальной гипертонией и сердечной недостаточностью значительно уменьшают способность сердечно-сосудистой системы адекватно реагировать на жару [23]. Люди, страдающие заболеваниями сердца, не в состоянии увеличить сердечный выброс и достигать необходимого уровня вазодилатации для теплоотдачи путем испарения [35]. В дополнение к этому происходят изменения в работе потовых желез. В возрасте 70–80 лет их работа снижена. Вследствие атрофии уменьшается плотность потовых желез, их ответная реакция, снижается объем вырабатываемого пота [23, 36, 37]. Пребывание в помещении с кондиционированным воздухом, но полное отсутствие контакта с наружным воздухом при высоких температурах и ограничение физи-

ческой активности могут лишить пожилых людей возможности «тренировать» потовые железы [38].

Большая часть пожилых людей находится в состоянии хронического обезвоживания из-за возрастного уменьшения общего объема воды в организме в результате сокращения потребления жидкости на фоне сниженного чувства жажды. Кроме того, существует возрастное снижение активности ренина и уровня альдостерона в плазме крови, что предрасполагает к выделению повышенного количества солей и воды с мочой. Уже после 40 лет жизни даже при отсутствии патологии почек наблюдается линейное возрастное снижение скорости клубочковой фильтрации. В то же время у пожилых людей, не получающих достаточного объема воды вследствие какого-либо заболевания или по причине отсутствия чувства жажды во время жаркой погоды, наблюдается гипернатриемия, которая ведет к повышению вязкости крови. Как следствие возрастает риск развития мозгового и коронарного тромбозов, дисфункции ЦНС [39–40].

Проблема переносимости жары пожилыми людьми становится глобальной с учетом увеличения доли стареющего населения в экономически развитых странах и активной урбанизации в развивающихся странах [41, 42]. Так, в России в ближайшие 20–30 лет ожидается увеличение доли лиц старше трудоспособного возраста от 18,5% в 1989 г. до 28% в 2025 г. и 36% в 2050 г. [2].

### Лекарственные препараты и жара

Лекарства могут влиять на состояние гидратации, электролитный баланс, гемодинамику, механизмы терморегуляции, психологическую сферу [43], и в условиях жары не всегда понятно, что больше повышает риск смерти: само заболевание или прием лекарственных препаратов. Дегидратация, вызванная диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) может уменьшить приток крови к печени и почкам и тем самым снизить клиренс лекарственных препаратов и токсинов. Умеренная и тяжелая дегидратация ассоциируется с риском развития гиповолемии и ортостатической гипотонии, становясь причиной обмороков и тахикардии. Кроме того, ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА) снижают функцию почек [3, 44]. Существует мнение, основанное на опытах на животных, что ИАПФ и БРА подавляют центр жажды, что в свою очередь может вести к дегидратации организма в жару [45, 46]. Во время аномальной жары 2003 г. во Франции наиболее частыми побочными эффектами ИАПФ и БРА были обезвоживание или электролитные нарушения [47]. Бета-блокаторы снижают ЧСС и сократимость сердца, что может снизить физиологическую адаптацию к жаре [48].

Препараты, усиливающие потоотделение (например, морфин), слабительные препараты, такие как лактулоза, вызывающие рвоту и диарею, оказывая воздействие на водный баланс, могут привести к обезвоживанию и электролитным нарушениям, тем самым усугубляя риск смерти во время жары [22, 44]. Антихолинергические и трициклические антидепрессанты, влияя на парасимпатическую систему, уменьшают выработку пота у

пациентов с риском индуцированных лекарствами расстройств движений тела. Эти влияния могут усугубиться при одновременном назначении антипаркинсонических препаратов, действующих синергически с антипсихотическими препаратами [49, 50]. Антагонисты дофамина, нейролептики и агонисты серотонина нарушают терморегуляцию. Злокачественная гипертермия – часто фатальное состояние, возникающее при использовании нейролептиков, препаратов для общей анестезии, сукцинилхолина. Она проявляется как гиперметаболизм, вызывающий ригидность мышц, рабдомиолиз и сопровождается быстрым подъемом температуры [51]. Люди, принимающие антипсихотические препараты во время жары, имеют повышенный риск развития ТЗ [52]. По данным исследований, проведенных в США и Франции, прием транквилизаторов в период жары повышал смертность [53].

Симпатомиметики и антигистаминные препараты, в частности антагонисты H<sub>1</sub>, вызывают сужение сосудов. В свою очередь, снижение периферического кровотока изменяет деятельность потовых желез [3, 54, 55]. Симпатомиметики, препараты L-тироксина увеличивают выработку тепла [55]. Седативные средства, обезболивающие и наркотические средства снижают восприятие тепла [55–58]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) сульфаниламиды снижают функцию почек. Для лечения теплового удара НПВП, ацетилсалициловая кислота и парацетамол противопоказаны [3, 55, 59].

В свою очередь, воздействие жары может повлиять на абсорбцию и фармакокинетику и биодоступность лекарственных препаратов [3, 48]. За счет усиления притока крови к коже, увеличения ее температуры и влажности увеличивается степень поглощения препаратов, используемых трансдермально и подкожно. Так, использование чрескожной формы нитроглицерина в жаркий период приводит к дополнительному снижению АД и росту ЧСС [60]. Степень поглощения подкожно введенного инсулина во время жары увеличивается, что приводит к риску гипогликемии у пациентов с СД [61].

### Среда обитания

Данные более 50 европейских исследований по смертности населения в периоды летней жары показали, что в зону риска входят люди, проживающие на верхних этажах, а также проживающие в городах (по сравнению с пригородом). Установлено, что жарким летом поверхность домов с темными крышами может нагреваться до +60°C, асфальт – до +40°C, а кирпичные стены – до +38°C. При этом температура воздуха среди многоквартирных насаждений на 7,5°C, а в скверах на 5,2°C ниже, чем на открытых местах, столь типичных для городов [2].

### Ограничение сна

Исследования показали, что ограничение ночного сна из-за высоких температур воздуха влечет повышение смертности населения [62–64]. При изучении воздействия жары на заболеваемость при физических нагрузках у военнослужащих лишение сна было определено как независимый фактор риска госпитализации здоровых молодых новобранцев [56].



### Отсутствие доступа к среде с кондиционированным воздухом

Это еще один фактор риска повышения смертности во время жары. По результатам эпидемиологических исследований, изучающих влияние высоких температур на смертность (особенно по данным США), имеются доказательства защитного влияния пребывания людей в жаркий период в кондиционируемом помещении [53, 65–67]. В то же время нет точных, проверенных в клинических исследованиях, данных о том, для каких групп населения использование кондиционера есть благо, насколько долго можно находиться в кондиционируемых условиях, какая степень охлаждения помещения считается допустимой.

В заключение следует отметить, что для профилактики негативных последствий ВЖ необходимы осознание важности решения этой проблемы на федеральном, региональном и локальном уровнях, реализация планов действия по минимизации негативных последствий резких климатических изменений. Только усилиями всех секторов государства (министерств, ведомств, научных сообществ, неправительственных организаций, средств массовой информации) можно защитить здоровье населения от неблагоприятного влияния резких климатических изменений.

#### Литература

1. *Climate Change: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Fourth Assessment Report of the IPCC.* Cambridge NY 2007
2. Ревич БА, Малеев ВВ. Изменения климата и здоровье населения России: Анализ ситуации и прогнозные оценки 2011 г. М.: ЛЕНАНД, 2011.
3. Hajat S, O'Connor M, Kosatsky T. Health effects of hot weather: from awareness of risk factors to effective health protection. *Lancet* 2010; 6: 375 (9717): 856–63.
4. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. В 2 томах. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003; с. 201–44.
5. Keatinge WR et al. Increased platelet and red cell counts, blood viscosity, and plasma cholesterol level during heat stress, and mortality from coronary and cerebral thrombosis. *Am J Med* 1986; 81: 795–800.
6. O'Connor M, Kosatsky T. Systematic review: How efficacious and how practical are personal health protection measures recommended to reduce morbidity and mortality during heat episodes? For Ouranos (the Consortium on Regional Climatology and Adaptation to Climate Change) and the National Collaborating Centre for Environmental Health (NCCEH) 2008.
7. Donoghue ER, Grabam MA, Jentzen JM et al. Criteria for the diagnosis of heat-related deaths: National Association of Medical Examiners. Position paper. National Association of Medical Examiners Ad Hoc Committee on the Definition of Heat-Related Fatalities. *Am J Forensic Med Pathol* 1997; 18: 11–4.
8. Kilbourne EM. Heat waves and hot environments. E.Noji (ed). *The public health consequences of disasters.* Oxford University Press, New York 1997; p. 245–69.
9. Dematte JE et al. Near fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Ann Int Med* 1998; 129: 173–81.
10. Mirchandani HG et al. Heat related deaths in Philadelphia – 1993. *Am J Forensic Med Pathol* 1996; 17 (2): 106–8.
11. Kovats RS, S Hajat. Heat stress and public health: a critical review. *Annu Rev Public Health* 2008; 29: 41–55.
12. Kovats RS, Hajat S, Wilkinson P. Contrasting patterns of mortality and hospital admissions during hot weather and heat waves in Greater London, UK. *Occup Environ Med* 2004; 61: 893–8.
13. Vaccini M, Biggeri A, Accetta G et al. Heat effects on mortality in 15 European cities. *Epidemiology* 2008; 19: 711–9.
14. Basu R, BD Ostro. A Multicounty analysis identifying the populations vulnerable to mortality associated with high ambient temperature in California. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 632–7.
15. Bouchara A, Debbi M, Mobamed G et al. Prognostic factors in heat wave related deaths: a meta-analysis. *Arch Int Med* 2007; 167: 2170–6.
16. Semenza JC, Rubin CH, Falter KH et al. Heat-related deaths during the July 1995 heat wave in Chicago. *N Engl J Med* 1996; 335: 84–90.

17. Naughton MP, Henderson A, Mirabelli MC et al. Heat-related mortality during a 1999 heat wave in Chicago. *Am J Prev Med* 2002; 22: 221–7.
18. Vandentorren S, Bretin P, Zeghnoun A et al. August 2003 heat wave in France: risk factors for death of elderly people living at home. *Eur J Public Health* 2006; 16: 583–91.
19. Basu R, Samet JM. Relation between ambient temperature and mortality: a review of the epidemiologic evidence. *Epidemiol Rev* 2002; 24: 190–202.
20. Schwartz J. Who is sensitive to extremes of temperature? A case-only analysis. *Epidemiology* 2005; 16: 67–72.
21. Schuman SH. Patterns of urban heat-wave deaths and implications for prevention: data from New York and St Louis during July 1966. *Environ Res* 1972; 5: 59–75.
22. Bark N. Deaths of psychiatric patients during heat waves. *Psychiatr Serv* 1998; 49: 1088–90.
23. Worfolk JB. Heat waves: their impact on the health of elders. *Geriatr Nurs* 2000; 21: 70–7.
24. Kaiser R, Rubin CH, Henderson AK et al. Heat-related death and mental illness during the 1999 Cincinnati heat wave. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; 22: 303–7.
25. Husfater P, Megarbane B, Dautbeville S. Erratum to: Prognostic factors in non-exertional heatstroke. *Intens Care Med* 2010; 36 (2): 377.
26. Stafoggia M, Forastiere F, Agostini D et al. Vulnerability to heat-related mortality: a multicity, population-based, case-crossover analysis. *Epidemiology* 2006; 17: 315–23.
27. Величковский Б.Т. Патогенетическое значение пиковых подъемов среднесуточных концентраций взвешенных частиц в атмосферном воздухе населенных мест. *Гигиена и санитария.* 2002; 6: 14–6.
28. Hansen AL, Bi P, Ryan P et al. The effect of heat waves on hospital admissions for renal disease in a temperate city of Australia. *Int J Epidemiol* 2008; 37 (6): 1359–65.
29. Caroff SN, Mann SC, Campbell EC. Risk of fatal heatstroke after hospitalization. *Psychiatric Services* 2000; 51: 938.
30. Page L, Hajat S, Kovats S. Suicide and Homicide in Hot Weather. 19th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology. Mexico 2007; 365.
31. Ревич БА и др. Воздействие высоких температур атмосферного воздуха на здоровье населения в Твери. *Гигиена и санитария.* 2005; 2: 20–4.
32. Havenith G. Temperature regulation and technology. *Geron-technology* 2001; 1: 41–9.
33. Weiss M, Milman B, Rosen B et al. Analysis of the diminished skin perfusion in elderly people by laser Doppler flowmetry. *Age Ageing* 1991; 21: 237–41.
34. Kenney WL, Thayne A. Invited Review: Aging and human temperature regulation. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2598–603.
35. Minson CT, Holowatz LA, Wong BJ et al. Decreased nitric oxide- and axon reflex-mediated cutaneous vasodilation with age during local heating. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1644–9.
36. Sato K. The mechanism of eccrine sweat secretion. In C.Gisolfi, DLamb, ENadel (eds). *Perspect Exercise Sci Sports Med* 1993; p. 85–117. Dubuque, IA: Brown & Benchmark.
37. Ellis FP, Exton-Smith AN, Foster KG, Weimer JS. Eccrine sweating and mortality during heat waves in very young and very old persons. *Irish J Med Sci* 1976; 12: 815–7.
38. Stoops JL. A possible connection between thermal comfort and health. 2004. Lawrence Berkeley National Laboratory; <http://escholarship.org/uc/item/9j03d7kq>
39. Flynn A, McGreevy C, Mulkerin EC. Why do older patients die in a heatwave? *Q J Med* 2005; 98: 227–9.
40. Grant PJ, Tate GM, Hughes JR et al. Does hypernatraemia promote thrombosis? *Thromb Res* 1985; 40 (3): 393–9.
41. Kenney WL, Munce TA. Aging and human temperature regulation. *J Appl Physiol* 2003; 95: 2598–603.
42. Huq S, RS Kovats H Reid D. Satterthwaite. Reducing risk to cities from disasters and climate change. *Environ Urban* 2007; 19: 3–15.
43. Albert C, Proulx R, Richard P. Chaleur accablante et usage de médicament: étude exploratoire en Estrie. *Bulletin d'Information en Sante Publique du Quebec* 2006; 17: 5–8.
44. Heat-related illnesses and deaths – United States, 1994–1995. Rep No. MMWR 44. Centers Dis Control Prevention 1995.
45. Mathai ML, Hubschle T, McKinley MJ. Central angiotensin receptor blockade impairs thermolytic and dipsogenic responses to heat exposure in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2000; 279: 1821–6.
46. Sakai K, Agassandian K, Morimoto S et al. Local production of angiotensin II in the subfornical organ causes elevated drinking. *J Clin Invest* 2007; 117: 1088–95.
47. Michenot F, Sommet A, Bagheri H et al. Adverse drug reactions in patients older than 70 years during the heat wave occurred in

- France in summer 2003: a study from the French Pharmacovigilance Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 735–40.
48. Vanakoski J, Seppala T. Heat exposure and drugs. A review of the effects of hyperthermia on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 311–22.
49. Bersani G, Pesaresi L, Orlandi V et al. Atypical antipsychotics and polydipsia: a cause or a treatment? *Hum Psychopharmacol* 2007; 22: 103–7.
50. Kellogg D, Hodges G, Orozco et al. Cholinergic mechanisms of cutaneous active vasodilation during heat stress in cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 2007; 103: 963–8.
51. Figarella-Branger D, Kozak-Ribbens G, Rodet L et al. Pathological findings in 165 patients explored for malignant hyperthermia susceptibility. *Neuromuscular Disorders* 1993; 3 (5–6): 553–6.
52. Kwok JS, Chan TY. Recurrent heat-related illnesses during antipsychotic treatment. *Ann Pharmacothera* 2005; 39: 1940–2.
53. Kilbourne EM, Choi K, Jones TS et al. Risk factors for heatstroke. A case-control study. *JAMA* 1982; 247: 3332–6.
54. Adelakun A, Schwartz E, Blais L. Occupational Heat Exposure. *Applied Occupational and Environmental Hygiene* 1999; 14: 153–4.
55. Barrow MW, Clark K. Heat-Related Illnesses. *Am Fam Physician* 1998; 58: 749–56, 759.
56. Carter R, Cheuwrnt SN, Williams JO et al. Epidemiology of hospitalizations and deaths from heat illness in soldiers. *Med Sci Sports Exerc* 2005; 37: 1338–44.
57. CDC. Heat-related deaths – Four states, July–August 2001, and United States, 1979–1999. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2002; 51: 567–70.
58. de Dear RJ, Ring JW, Fanger PO. Thermal sensations resulting from sudden ambient temperature changes. *Indoor Air* 1993; 3: 181–92.
59. Heat-related illnesses and deaths – United States, 1994–1995. *Rep No MMWR 44. Cent Dis Cont Prevention* 1995.
60. Vanakoski J, Seppala T. Heat exposure and drugs: A review of the effects of hyperthermia on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1998; 34: 311–22.
61. Koivisto V. Sauna induced acceleration in insulin absorption from subcutaneous injection site. *Brit Med J* 1980; 280: 1411–3.
62. Ellis FP. Mortality in the elderly in a heat wave in New York City, August, 1975. *Environmental Res* 1978; 15: 504–12.
63. Pengelly D, Campbell M, Cheng C et al. Anatomy of Heat Waves and Mortality in Toronto. *Canad J Public Health* 2007; 98: 364–8.
64. Smoyer KE, Rainham DGC, Hewko JN. Heat-stress-related mortality in five cities in Southern Ontario: 1980–1996. *Int J Biometeorol* 2000; 44: 190–7.
65. Curriero F, Heiner KS, Samet JM et al. Temperature and mortality in 11 cities of the Eastern United States. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 80–7.
66. Kilbourne EM. Heat-related illness: current status of prevention efforts. *Am J Prev Med* 2002; 22: 328–9.
67. Haapanen E. Effects of the Finnish sauna bath on the electrolyte excretions and the renal clearances. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1958; 36 (Suppl. 5): 1–82.

## Карпов Юрий Александрович – 60 лет

Karpov Yuri Aleksandrovich is 60 years old

3 февраля 2013 г. исполнилось 60 лет со дня рождения Юрия Александровича Карпова – первого заместителя генерального директора, заместителя генерального директора по науке ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ.

Юрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, врач-кардиолог высшей аттестационной категории.

С 1978 г. его врачебная, научная и научно-организационная деятельность неразрывно связана с научно-исследовательским Институтом клинической кардиологии им. профессора А.Л.Мясникова. В стенах нашего научного центра он прошел путь от клинического ординатора до первого заместителя генерального директора научно-производственного комплекса.

Областями научного интереса Ю.А.Карпова является изучение механизмов регуляции сосудистого тонуса при артериальной гипертензии и атеросклерозе, вопросы инвазивного и медикаментозного лечения ишемической болезни сердца. Под его руководством защищены 2 докторские диссертации и 20 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. Им опубликовано около 500 научных работ. Он является главным редактором журнала «Доктор.ру», членом редакционных коллегий ряда научных медицинских журналов.

Юрий Александрович активно участвует в работе российских и международных научных медицинских сообществ. Он вице-президент Всероссийского научного общества кардиологов, вице-президент Российского общества по изучению артериальной гипертензии, президент Национального общества по изучению атеросклероза, много времени и внимания уделяет сотрудничеству с врачами и учеными, работаю-



щими в сосудистых центрах и кардиологических диспансерах в регионах России.

**Уважаемый Юрий Александрович, поздравляем вас с юбилеем, желаем здоровья, новых успехов во врачебной, научной и организационной деятельности!**

# Календарь проведения научных мероприятий

## Calendar of Scientific Events

### Российские научные мероприятия 2013 г.

#### Июнь

**28–30**

XVIII Научный конгресс Международного общества сердечно-сосудистой фармакотерапии  
<http://www.rosradio.ru/ru/news/itemlist/category/2-activities.html>  
 Москва, Россия

#### Сентябрь

**14–17**

IV Международный конгресс по респираторной поддержке  
<http://www.congress-kr.ru/>  
 Красноярск, Россия

**25–27**

Российский национальный конгресс кардиологов  
<http://www.almazovcentre.ru/cardiocongress.ru/>  
 Санкт-Петербург, Россия

**26–28**

Международная научно-практическая конференция «Роль профилактики и реабилитации в обеспечении качества жизни населения на современном этапе»  
<http://www.konferencii.ru/info/id/103668>  
 Махачкала, Россия

#### Ноябрь

**24–27**

XIX Всероссийский съезд сердечно-сосудистых хирургов  
[http://www.bakulev.ru/about/news/?SHOWALL\\_1=1](http://www.bakulev.ru/about/news/?SHOWALL_1=1)  
 Москва, Россия

**27–28**

Вопросы неотложной кардиологии – 2013  
<http://cardioweb.ru/>  
 Москва, Россия

### Международные научные мероприятия 2013 г.

#### Июнь

**2–5**

The 81<sup>st</sup> European Atherosclerosis Society Congress  
<http://www2.kenes.com/eas2013/pages/home.aspx>  
 Lyon, France

**14–17**

23<sup>rd</sup> European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection  
<http://www.esh2013.org/>  
 Milan, Italy

**16–18**

8<sup>th</sup> International Conference on Acute Cardiac Care  
<http://www.isas.co.il/cardiac-care2013/>  
 Jerusalem, Israel

**23–26**

EHRA EUROPACE 2013  
<http://www.escardio.org/europace>  
 Athens, Greece

**27–30**

World Hypertension Congress 2013  
<http://www.whc2013.org/>  
 Istanbul, Turkey

**28–30**

18<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy  
<http://www.iscp2013.com/>  
 Roma, Italy

**29 июня – 4 июля**

XXIV Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis  
<http://www.isth2013.org/>  
 Amsterdam, the Netherlands

#### Июль

**22–25**

Basic Cardiovascular Sciences 2013 Scientific Sessions  
[http://my.americanheart.org/professional/Sessions/BCVS/BCVS\\_UCM\\_316903\\_SubHomePage.jsp](http://my.americanheart.org/professional/Sessions/BCVS/BCVS_UCM_316903_SubHomePage.jsp)  
 Las Vegas, USA

**26–29**

18<sup>th</sup> World Congress on Heart Disease – Annual Scientific Sessions 2013  
<http://www.cardiologyonline.com/wchd13/welcome.htm>  
 Vancouver, Canada

#### Август

**31 августа – 4 сентября**

ESC Congress 2013  
<http://www.escardio.org/ESC2013>  
 Amsterdam, the Netherlands

#### Сентябрь

**3–5**

IX Международная медицинская выставка «Pharm MedExpo Uzbekistan-2013»  
<http://www.zarexpo.com/vistavki/pharmmedexpo/index.html>  
 Ташкент, Узбекистан



**11–14**

High Blood Pressure Research 2013 Scientific Sessions  
[http://my.americanheart.org/professional/Sessions/HBPR/HBPR\\_UCM\\_316905\\_SubHomePage.jsp](http://my.americanheart.org/professional/Sessions/HBPR/HBPR_UCM_316905_SubHomePage.jsp)  
 New Orleans, USA

**17–19**

IX Азербайджанская международная выставка «ВІНЕ-2013»  
[http://www.bihe.az/2013/?p=exhibition\\_info&l=ru](http://www.bihe.az/2013/?p=exhibition_info&l=ru)  
 Баку, Азербайджан

**18–20**

XIV Национальный конгресс кардиологов Украины  
<http://www.strazhesko.org.ua/>  
 Киев, Украина

**22–25**

Computing in Cardiology 2013  
<http://www.cinc2013.org/index.php>  
 Zaragoza, Spain

**Октябрь****2–5**

Cardiometabolic Health Congress  
<http://cardiometabolichealth.org/>  
 Boston, MA, USA

**6–9**

VeniceArrhythmias 2013 Workshop  
<http://venicearrhythmias.org/>  
 Venice, Italy

**10–13**

The 2nd International Congress on Controversies in Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies (COSTEM)  
<http://www.comtecmed.com/costem/2013/>  
 Berlin, Germany

**12–14**

Acute Cardiac Care 2013  
<http://www.escardio.org/congresses/acute-cardiac-care-2013/Pages/welcome.aspx>  
 Madrid, Spain

**12–17**

69<sup>th</sup> ASRM Annual Meeting (conjoint with IFFS)  
<http://www.asrm.org/IFFS-ASRM2013/>  
 Boston, USA

**13–16**

10<sup>th</sup> International Congress on Coronary Artery Disease – ICCAD  
<http://www2.kenes.com/iccad2013/pages/home.aspx>  
 Florence, Italy

**15–17**

VI Международный форум «Комплексное обеспечение лабораторий – 2013»  
<http://www.labcomplex.com/index.php>  
 Киев, Украина

**25–27**

2<sup>nd</sup> World Summit on Echocardiography  
<http://www.asecho.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=4388>  
 New Delhi, India

**Ноябрь****16–17**

Resuscitation Science Symposium 2013  
[http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/Programming/ReSuscitation-Science-Symposium\\_UCM\\_321311\\_Article.jsp](http://my.americanheart.org/professional/Sessions/ScientificSessions/Programming/ReSuscitation-Science-Symposium_UCM_321311_Article.jsp)  
 Dallas, Texas

**16**

VIII съезд акушеров-гинекологов Узбекистана с международным участием  
<http://www.med.uz/measure/develop/detail.php?ID=31425>  
 Ташкент, Узбекистан

**21–24**

The 5<sup>th</sup> International Conference on Fixed Combination in the Treatment of Hypertension, Dyslipidemia and Diabetes Mellitus  
<http://www.fixedcombination.com/2013/#>  
 Bangkok, Thailand

**Декабрь****2–6**

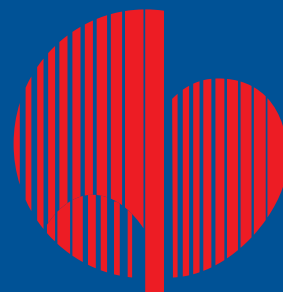
World Diabetes Congress  
<http://www.idf.org/worlddiabetescongress>  
 Melbourne, Australia

**11–14**

EuroEcho-Imaging 2013  
<http://www.escardio.org/congresses/euroecho2013/Pages/welcome.aspx>  
 Istanbul, Turkey

———— \* ————

Министерство здравоохранения РФ  
ФГБУ Российский кардиологический  
научно-производственный комплекс Минздрава РФ



# Возможности современной кардиологии в рамках модернизации

Всероссийская научно-практическая конференция  
(ежегодная сессия Российского кардиологического  
научно-производственного комплекса)

[www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

5-6 июня 2013 г.  
г. Москва

