

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

академик РАН Л. С. Барбараш (Кемерово, РФ)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

зам. гл. редактора д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН О. Л. Барбараш (Кемерово, РФ)

зам. гл. редактора д-р мед. наук, проф. Г. В. Артамонова (Кемерово, РФ)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

д-р мед. наук, проф. РАН Е. В. Григорьев (Кемерово, РФ)

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

академик РАН Б. Г. Алесян (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. О. Ю. Александрова (Москва, РФ)
академик РАН Л. И. Афтанас (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. А. Бернс (Кемерово, РФ)
академик РАН С. А. Бойцов (Москва, РФ)
академик РАН М. И. Воевода (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук В. И. Ганюков (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. А. Гарганеева (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. И. Грицан (Красноярск, РФ)
д-р мед. наук О. В. Груздева (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. М. Давидович (Хабаровск, РФ)
д-р мед. наук С. В. Иванов (Кемерово, РФ)
академик РАН Р. С. Карпов (Томск, РФ)
д-р мед. наук В. В. Кашталап (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. М. Ю. Киров (Архангельск, РФ)
д-р мед. наук О. В. Корпачева (Омск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Д. Космачева (Краснодар, РФ)
д-р биол. наук Ю. А. Кудрявцева (Кемерово, РФ)
чл.-корр. РАН В. В. Ломиворотов (Новосибирск, РФ)
чл.-корр. РАН Ю. Б. Лишманов (Томск, РФ)
д-р мед. наук С. А. Макаров (Кемерово, РФ)

д-р мед. наук С. Е. Мамчур (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. Л. Н. Маслов (Томск, РФ)
академик РАН Ю. П. Никитин (Новосибирск, РФ)
академик РАН С. В. Попов (Томск, РФ)
академик РАН В. П. Пузырев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. А. Руднов (Екатеринбург, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Б. Салмина (Красноярск, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. В. Самородская (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. И. И. Староверов (Москва, РФ)
д-р мед. наук А. Н. Сумин (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук Р. С. Тарасов (Кемерово, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. Т. Тепляков (Томск, РФ)
академик РАН И. Е. Чазова (Москва, РФ)
д-р мед. наук, проф. А. М. Чернявский (Новосибирск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Г. А. Чумакова (Барнаул, РФ)
д-р мед. наук, проф. С. П. Чумакова (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. Е. Ю. Шерстобоев (Томск, РФ)
д-р мед. наук, проф. В. М. Шипулин (Томск, РФ)
академик РАН Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, РФ)
д-р мед. наук Д. Л. Шукевич (Кемерово, РФ)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

д-р биол. наук, проф. А. В. Баранова (Вирджиния, США)
д-р Дж. А. Рейсс (Вашингтон, США)
проф. А. М. Сейфалиан (Лондон, Англия)
д-р биол. наук, проф. И. Г. Халиулин (Бристоль, Англия)
д-р мед. наук, проф. Я. Л. Эльгудин (Кливленд, США)
д-р мед. наук, Э. Миррахимов (Бишкек, Кыргызстан)
д-р мед. наук, проф. Г. Виджейрагхаван (Тируванантапурам, Индия)

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по следующим специальностям: 14.01.05 Кардиология, 14.01.26 Сердечно-сосудистая хирургия, 14.01.04 Внутренние болезни.

Полнотекстовые версии всех номеров размещены на веб-сайте журнала в разделе архив (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Правила публикации авторских материалов: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines> Информация о подписке: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки – 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции. Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год. План-график выхода номеров в текущем году представлен на веб-сайте журнала (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>).

EDITOR-IN-CHIEF

RAS academician L. S. Barbarash (Kemerovo, RF)

ASSOCIATE EDITORS

RAS cor. member, Prof. O. L. Barbarash (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. G. V. Artamonova (Kemerovo, RF)

PUBLISHING EDITOR

PhD, RAS Prof. E. V. Grigoriev (Kemerovo, RF)

EDITORIAL BOARD

RAS academician B. G. Alekyan (Moscow, RF)

PhD, Prof. O. Yu. Aleksandrova (Moscow, RF)

RAS academician L. I. Aftanas (Novosibirsk, RF)

PhD., Prof. S. A. Berns (Kemerovo, RF)

RAS academician S. A. Boytsov (Moscow, RF)

RAS academician I. E. Chazova (Moscow, RF)

PhD, Prof. A. M. Chernyavsky (Novosibirsk, RF)

PhD, Prof. G. A. Chumakova (Barnaul, RF)

PhD, Prof. S.P. Chumakova (Tomsk, RF)

PhD, Prof. I. M. Davidovich (Khabarovsk, RF)

PhD V. I. Ganyukov (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. A. A. Garganeeva (Tomsk, RF)

PhD, Prof. A.I. Grican (Krasnoyarsk, RF)

PhD O. V. Gruzdeva (Kemerovo, RF)

PhD S. V. Ivanov (Kemerovo, RF)

RAS academician R. S. Karpov (Tomsk, RF)

PhD. V. V. Kashtalap (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. M.Yu. Kirov (Arkhangelsk, RF)

PhD O.V. Korpacheva (Omsk, RF)

PhD., Prof. E. D. Kosmacheva (Krasnodar, RF)

PhD Yu. A. Kudryavtseva (Kemerovo, RF)

RAS cor. member Yu. B. Lishmanov (Tomsk, RF)

RAS cor. member V.V. Lomivorotov (Novosibirsk, RF)

PhD S. A. Makarov (Kemerovo, RF)

PhD S. E. Mamchur (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. L.N. Maslov (Tomsk, RF)

RAS academician Yu. P. Nikitin (Novosibirsk, RF)

RAS academician S. V. Popov (Tomsk, RF)

RAS academician V. P. Puzyrev (Tomsk, RF)

PhD, Prof. V.A. Rudnov (Yekaterinburg, RF)

PhD, Prof. A.B. Salmina (Krasnoyarsk, RF)

PhD, Prof. I. V. Samorodskaya (Moscow, RF)

PhD, Prof. E.YU. Sherstoboev (Tomsk, RF)

PhD, Prof. V. M. Shipulin (Tomsk, RF)

RAS academician E. V. Shlyakhto (Saint Petersburg, RF)

PhD D.L. Shukevich (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. I. I. Staroverov (Moscow, RF)

PhD A. N. Sumin (Kemerovo, RF)

PhD R. S. Tarasov (Kemerovo, RF)

PhD, Prof. A. T. Teplyakov (Tomsk, RF)

RAS academician M. I. Voevoda (Novosibirsk, RF)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

PhD, Associate Prof. A. V. Baranova (Virginia, USA)

PhD, Prof. I. G. Khaliulin (Bristol, UK)

MD, J. A. Reiss (Washington, USA)

Prof. A. M. Seifalian (London, UK)

PhD, Prof. Ya. L. Elgudin (Cleveland, USA)

PhD, E. Mirrakhimov (Bishkek, Kyrgyzstan)

PhD, Prof. G. Vijayaraghavan (Thiruvananthapuram, India)

This periodical has been registered with Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (Roskomnadzor; PI № FC77-63011 issued of September 10, 2015).

Founder: Federal State Budgetary Institution «Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases» (Russian Federation, Kemerovo region, Kemerovo, 6, Sosnoviy Blvd., 650002).

The journal is recommended by the Russian Highest Certifying Commission for publication of the results of degree theses on the following disciplines: 14.01.05 Cardiology, 14.01.26 Cardiovascular Surgery, 14.01.04 Internal diseases.

Complete versions of all issues are published in the archive on the journal's official web-site (<https://www.nii-kpssz.com/jour/issue/archive>), Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru) and open-access Research Electronic Library «CYBERLENINKA» www.cyberleninka.ru. Authors guidelines: <https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>

For subscription: <https://www.nii-kpssz.com/jour/index>. The subscription index in the catalog «Newspapers. Journals» Rospechat – 25217.

Reprints of the published content without written approval of the editors is not allowed. Author's manuscripts may not reflect the point of view of the editorial board. The advertiser is responsible for the reliability of information provided in the advertisements.

Published: 4 issues per year. The schedule is presented in the web-site (<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>)



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
А.Р. Мунир, Г. Виджейрагхаван, А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин		A.R. Muneer, G. Vijaraghavan, A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin	
Оценка морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза	6	Assessment of morphological and functional parameters of myocardium in patients with coronary artery disease and overt primary hypothyroidism	
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY			
Л.А. Богданов, Д.К. Шишкова, М.Ю. Синицкий, А.Г. Кутихин		L.A. Bogdanov, D.K. Shishkova, M.Yu. Sinitsky, A.G. Kutikhin	
Параметры праймеров, коррелирующие с коэффициентом детерминации и эффективностью количественной полимеразной цепной реакции	13	Primer parameters defining efficiency and coefficient of determination in quantitative polymerase chain reaction	
РЕНТГЕНОЛОГИЯ / RADIOLOGY			
О.Б. Богомякова, М.А. Тавлуй, А.А. Савелов		O.B. Bogomyakova, M.A. Tavluy, A.A. Savelov	
МР-методика Т2-картирования в оценке степени активности процесса при воспалительных миопатиях	21	Experience of application of T2-mapping MRI assessment of inflammatory myopathies	
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР		REVIEW	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY			
И.Н. Таран, С.А. Помешкина, Ю.А. Аргунова, О.Л. Барбараш		I.N. Taran, S.A. Pomeshkina, Yu.A. Argunova, O.L. Barbarash	
Безопасность и эффективность аэробных нагрузок в ранней реабилитации пациентов после операции на сердце	30	Aerobic exercises are safe and effective in early rehabilitation following cardiac surgery	
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE			
Е.И. Ярославская, К.В. Аксенова, В.Е. Харац, О.И. Сергейчик		E.I. Yaroslavskaya, K.V. Aksenova, V.E. Kharats, O.I. Sergejchik	
Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения ритма сердца: современное состояние проблемы	40	Obstructive sleep apnea and heart rhythm disorders: current state of the problem	
КАРДИОЛОГИЯ / АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ CARDIOLOGY / INTENSIVE CARE			
О.Н. Джигоева, Д.О. Орлов, И.Г. Никитин		O.N. Dzhioeva, D.O. Orlov, I.G. Nikitin	
Эхокардиография в неотложной кардиологии. Часть 2. Ультразвуковое исследование сердца и легких	49	Echocardiography in acute cardiovascular care. Part 2. Cardiac and lung ultrasound examination	
АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И РЕАНИМАТОЛОГИЯ / СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ INTENSIVE CARE / CARDIOVASCULAR SURGERY			
С.С. Мурашко, И.Н. Пасечник, С.А. Бернс		S.S. Murashko, I.N. Pasechnik, S.A. Berns	
Миокардиальное повреждение при некардиальной хирургии: трудности диагностики	59	Myocardial injury in noncardiac surgery – diagnostic difficulties	
ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ / PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY			
А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков		A.M. Chaulin, D.V. Duplyakov	
Аритмогенные эффекты доксорубина	69	Arrhythmogenic effects of doxorubicin	
РЕНТГЕНОЛОГИЯ / RADIOLOGY			
Г.С. Янькова, О.Б. Богомякова		G.S. Yankova, O.B. Bogomyakova	
Лимфодренажная система головного мозга: возможности визуализации и современное состояние проблемы	81	Brain lymphatic drainage system – visualization opportunities and current state of the art	

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ		TO HELP PRACTITIONER	
КАРДИОЛОГИЯ / ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ / СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ		CARDIOLOGY / INTERNAL MEDICINE / CARDIOVASCULAR SURGERY	
А.М. Кочергина, Т.Н. Зверева, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш Метод организации образовательного процесса по программе специалитета «кардиология и сердечно-сосудистая хирургия» в условиях карантина		A.M. Kochergina, T.N. Zvereva, V.V. Kashtalap, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash Educational approaches to teaching specialist program “cardiology and cardiovascular surgery” during lockdown	
90			
ЛЕКЦИИ		LECTURES	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		CARDIOLOGY / CARDIOLOGY	
М.В. Шумилина, И.Н. Щаницын, Д.И. Колесник Новые формы сосудистой патологии: шилокаротидный, подъязычно-каротидный, щитокаротидный и шилояремный синдромы		M.V. Shumilina, I.N. Shchanitsyn, D.I. Kolesnik New forms of vascular pathology: stylocarotid, hyoid-carotid, thyroid-carotid and stylo-jugular syndromes	
96			
РЕНТГЕНОЛОГИЯ / RADIOLOGY		RADIOLOGY / RADIOLOGY	
С.Е. Семенов, А.А. Короткевич, А.Н. Коков Рентгенологические аспекты диагностики церебральной гиперперфузии. Лекция		S.E. Semenov, A.A. Korotkevich, A.N. Kokov Radiological aspects of cerebral hyperperfusion syndrome diagnosis. Lecture	
108			
ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ		LETTER TO THE EDITOR-IN-CHIEF	
КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY		CARDIOLOGY / CARDIOLOGY	
И.А. Урванцева, А.С. Воробьев, Р.Р. Сулейманов, Л.В. Коваленко Новая коронавирусная инфекция и роль кардиологов в борьбе с ней (письмо в редакцию, касающееся статьи «Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания»)		I.A. Urvantseva, A.S. Vorobiev, R.R. Suleymanov, L.V. Kovalenko A new coronavirus infection and the role of cardiologists (the letter to the editor-in-chief on the recently published article “New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease”)	
118			

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в формировании номеров.

Свои работы вы можете направить **через электронную редакцию** журнала по адресу
<https://www.nii-kpssz.com/jour/index>

Поддаваемые рукописи необходимо оформить **по правилам редакции журнала**
<https://www.nii-kpssz.com/jour/about/submissions#authorGuidelines>



journal_kpssz



edit.office

Подписано в печать 18.09.2020 г. Дата выхода в свет: 25.09.2020 г. Формат 62 x 94/8.
 Бумага мелованная матовая. Усл. печ. л. 19.5. Тираж 1 000 экз. Заказ № 41619. Цена свободная.

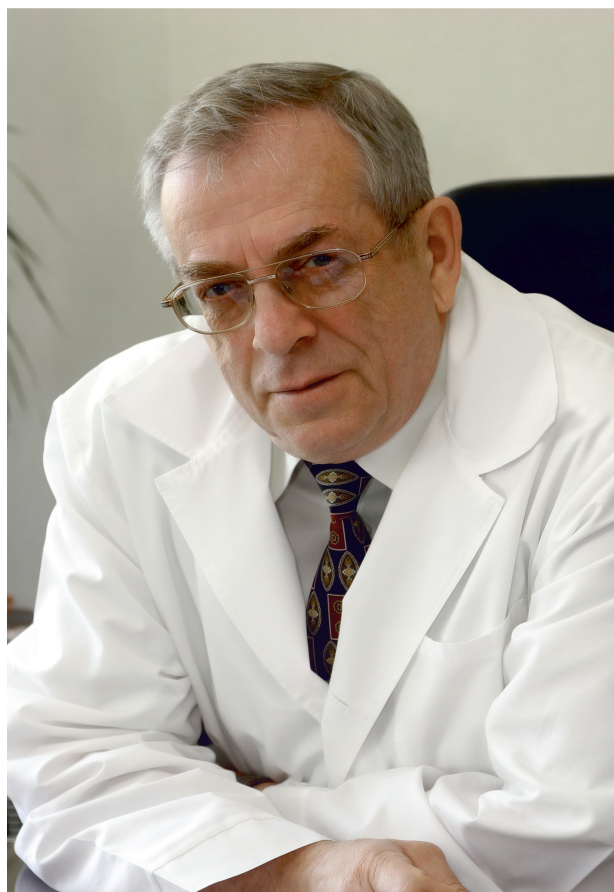
Адрес редакции и издателя: 650002, Кемеровская обл., Кемерово, Сосновый бульвар, 6,
 тел. (3842) 34-53-89, email: avtor@kemcardio.ru (главный редактор Л.С. Барбараш)
 Адрес типографии ООО «Издательский Дом «ВОЯЖ»: 630048, Новосибирск,
 ул. Немировича-Данченко, 104, тел. (383) 314-19-40

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ, ДРУЗЬЯ!

Третий номер журнала условно разделен на две части. Мы рады представить статьи, написанные в рамках VI Съезда специалистов по лучевой диагностике и лучевой терапии Сибирского федерального округа «Диагностическая интроскопия. Реальность многое оставляет воображению». Магнитно-резонансное картирование при воспалительных миопатиях, рентгенологические аспекты церебральной гипоперфузии, лучевая верификация новых синдромов поражения сосудистого русла и лимфодренажная система головного мозга и возможности ее визуализации – материалы, которые составили золотой фонд конференции.

Вторая часть номера посвящена текущим проблемам диагностики и терапии болезней системы кровообращения. Обсуждается роль врачей-кардиологов в борьбе с новой коронавирусной инфекцией. Коллектив кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии НИИ КПССЗ представил опыт организации образовательного процесса в условиях карантина. Среди обзорных статей особого внимания заслуживают продолжение исследования по неотложной эхокардиографии и работа, в которой рассмотрены аспекты кардиотоксичности химиотерапевтических препаратов. Несомненный интерес представляют статьи, посвященные аэробным тренировкам после кардиохирургических операций и факторам, способствующим развитию нарушений ритма сердца при синдроме обструктивного апноэ сна.

**Главный редактор академик РАН
Л.С. Барбараш**



На фоне пандемии COVID-19 основные задачи журнала – постановка и решение мультидисциплинарных задач по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в коморбидных условиях – приобрели особую актуальность, превратив наше издание в площадку для дискуссии.



УДК 616.12-008.464

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-6-12

ОЦЕНКА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА НА ФОНЕ ПЕРВИЧНОГО МАНИФЕСТНОГО ГИПОТИРЕОЗА

А.Р. Мунир¹, Г. Виджейрагхаван¹, А.С. Анкудинов², А.Н. Калягин²

¹Керальский институт медицинских наук, Анаяра, 1, Тируванантанпурам, Керала, Индия, 695029;

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, Российская Федерация, 664003

Основные положения

- Коморбидные ассоциации при заболеваниях сердечно-сосудистой системы являются одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии.
- Определены значимые изменения в базовых клинических лабораторно-инструментальных параметрах пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза.
- Выявлены взаимосвязи, указывающие на ухудшение показателей морфофункциональных параметров миокарда на фоне первичного манифестного гипотиреоза.

Цель	Оценить морфофункциональные параметры миокарда пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) на фоне первичного манифестного гипотиреоза, а также выявить возможную взаимосвязь параметров и уровней концентрации гормонов щитовидной железы.
Материалы и методы	В анализе приняли участие 344 пациента с ИБС: стабильной стенокардией I–III функционального класса, диагностированной на основании коронароангиографии. В исследуемую группу вошли 100 пациентов с ИБС на фоне первичного гипотиреоза, в группу сравнения – 244 пациента с ИБС. Регистрировались нарушения (стеноз) в одной – трех коронарных артериях с указанием степени стеноза. Проведена сравнительная оценка биохимических показателей и эхокардиографии. Выполнен одномоментный поперечный сравнительный анализ исследуемых параметров.
Результаты	Получены статистически значимые различия в показателях липидограммы: общий холестерин в исследуемой группе составил 232,08 (177; 405) против 177,9 (101; 316) мг/дл в группе сравнения ($p < 0,0001$); триглицериды: 148,1 (50; 330) против 103,5 (31; 713) мг/дл ($p < 0,0001$); липопротеиды низкой плотности: 161,01 (110; 303) против 114,3 (45; 246) мг/дл ($p < 0,0001$); липопротеиды очень низкой плотности: 29,3 (10; 66) против 20,3 (6; 142) мг/дл ($p < 0,0001$); коэффициент атерогенности: 5,8 (3; 14) и 4,1 (2; 12) ($p < 0,0001$) соответственно. Обнаружены статистически значимые различия в уровнях глюкозы: 185,7 (82; 292) ммоль/л в исследуемой группе и 160,7 (83; 207) ммоль/л в группе сравнения ($p < 0,0001$); гликированного гемоглобина: 6,3 (5,2; 11,8) и 5,4 (5,1; 8,9) % ($p < 0,0001$); скорости клубочковой фильтрации: 88,7 (76; 102,7) и 95,8 (89,2; 105,7) мл/мин ($p < 0,0001$) соответственно. В обеих группах преобладало трехсосудистое поражение, однако в исследуемой группе (ИБС и гипотиреоз) количество случаев с трехсосудистым поражением коронарного русла выше в сравнении с группой пациентов только с ИБС: 60,6 и 33,6% соответственно ($p < 0,01$). При оценке параметров эхокардиографии между исследуемыми группами выявлены различия в уровнях E/a: $1,5 \pm 0,5$ (0,8; 2,2) в исследуемой группе против $1,2 \pm 0,4$ (0,5; 1,6) в группе сравнения ($p = 0,02$); E/E: $10,4 \pm 4$ (4; 20) против $8,6 \pm 2,5$ (4; 12) ($p = 0,001$); фракции выброса левого желудочка: $50,9 \pm 9,6$ (40; 68) против $58,6 \pm 9,9$ (48,7; 68,5) соответственно ($p = 0,001$).
Заключение	У пациентов с ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза выявлены статистически значимо худшие показатели дислипидемии, гликемического статуса, снижение фильтрационной функции почек. Также отмечено преобладание

Для корреспонденции: Андрей Сергеевич Анкудинов, andruhin.box@ya.ru; адрес: ул. Красного Восстания, 1, Иркутск, Россия, 664003

Corresponding author: Andrey S. Ankudinov, andruhin.box@ya.ru; address: 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003

трехсосудистого поражения коронарных артерий. Определена взаимосвязь тиреотропного гормона и морфофункциональных показателей миокарда, что может быть использовано в оценке прогноза данной группы больных.

Ключевые слова Ишемическая болезнь сердца • Гипотиреоз • Регрессионная модель

Поступила в редакцию: 07.02.2020; поступила после доработки: 02.03.2020; принята к печати: 25.03.2020

ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND OVERT PRIMARY HYPOTHYROIDISM

A.R. Muneer¹, G. Vijaraghavan¹, A.S. Ankudinov², A.N. Kalyagin²

¹Kerala Institute of Medical Sciences, 1, Anayara P.O, Thiruvananthapuram, Kerala, India, 695029; ²Irkutsk Medical State University, 1, Krasnogo Vosstaniya St., Irkutsk, Russian Federation, 664003

Highlights

- Comorbid associations between cardiovascular diseases are one of the most pressing problems of modern cardiology.
- Significant changes in the main clinical laboratory and instrumental parameters of patients with coronary artery disease and concurrent overt primary hypothyroidism have been determined.
- The relationships indicating the worsening of morphological and functional parameters of the myocardium in patients with overt primary hypothyroidism have been reported.

Aim	To evaluate the morphological and functional parameters of the myocardium in patients with coronary artery disease (CAD) and concurrent overt primary hypothyroidism, as well as to identify possible relationships between these parameters and levels of thyroid hormones.
Methods	344 patients with CAD who had verified classes 1-3 stable angina pectoris using the clinical guidelines were recruited in a study [6]. 100 patients with CAD and concurrent primary hypothyroidism were enrolled in the study group. 244 patients with CAD were enrolled in the comparison group. Severity of stenosis in one- and/or two- and/or three-vessel disease were measured in all patients. A comparative assessment of biochemical parameters and echocardiography was performed. A single-stage cross-sectional comparative analysis of the studied parameters was performed. The presence of any relationships of thyroid hormones with morphological and functional parameters of the myocardium were determined. The correlation analysis reported the relationships between diastolic dysfunction, left ventricular ejection fraction and thyroid-stimulating hormone levels in patients with CAD and concurrent hypothyroidism.
Results	Statistically significant differences in lipid profile, glucose levels, glycated hemoglobin, and glomerular filtration rate were found. Three-vessel disease prevailed in both groups, but the prevalence of three-vessel disease was higher in the study group (CAD and hypothyroidism) than in the comparison group ($p < 0.01$). Echocardiography assessment reported the differences in the levels of E/a ($p = 0.02$), E/E' ($p = 0.001$), and LVEF ($p = 0.001$) between the study groups.
Conclusion	Patients with coronary artery disease and concurrent overt primary hypothyroidism demonstrated worse dyslipidemia parameters, glycemic indicators and impaired glomerular filtration rate. Three-vessel disease prevailed among patients enrolled in the study. The relationship between TSH and myocardial morphological and functional parameters was determined. Obtained data can be used for assessing the prognosis in this group of patients.
Keywords	Coronary artery disease • Hypothyroidism • Regression model

Received: 07.02.2020; received in revised form: 02.03.2020; accepted: 25.03.2020

Список сокращений

ИБС – ишемическая болезнь сердца ТТГ – тиреотропный гормон

Введение

Роль патологии эндокринной системы в течении и прогнозировании сердечно-сосудистых заболеваний трудно переоценить. Пациенты с данным коморбидным статусом имеют значительно повышенный риск негативных сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций, худшие показатели качества жизни. Значительно возрастают затраты на лечение [1, 2]. Одним из наиболее распространенных сочетаний является комбинация ишемической болезни сердца (ИБС) и сахарного диабета 2-го типа. Несмотря на огромное число современных исследований по данной теме, проблема не теряет актуальности. Риск сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете возрастает в 3 раза [3, 4].

В представленном исследовании мы хотим акцентировать внимание на ассоциациях, которые часто ускользают из поля зрения специалистов, но играют не менее важную роль в течении сердечно-сосудистой патологии, – комбинации ИБС и первичного гипотиреоза. Нарушение гормонального обмена при гипотиреозе вызывает целый каскад патогенетических механизмов, неминуемо приводящих к ухудшению течения основного заболевания: снижению синтеза миозина, увеличению концентрации натрия и воды, гипертрофии миокарда, нарушению сократимости и удлинению мышечных волокон, нарушению липидного обмена [5]. Таким образом, актуальность клинической оценки данных механизмов с последующей разработкой возможных факторов коррекции течения и исходов основной сердечно-сосудистой патологии не вызывает вопросов.

Материалы и методы

Набор пациентов в исследование осуществлен на базе госпиталя Керальского института медицинских наук (Тривандрум, Индия). Общее количество пациентов – 1 560. Дизайн исследования: проспективное когортное, поперечное (одномоментное). В результате сопоставления пациентов согласно критериям включения и исключения в анализе приняли участие 344 больных с ИБС: стабильной стенокардией I–III функционального класса, подтвержденной с помощью современных клинических рекомендаций [6]. Исследуемую группу составили 100 пациентов с ИБС на фоне первичного гипотиреоза, группу сравнения – 244 пациента с ИБС. Первичный манифестный гипотиреоз подтвержден уровнем свободного тироксина (Т4) $\leq 10,8$ нг/дл и тиреотропного гормона (ТТГ) ≥ 4 МкМЕ/мл [7]. С помощью коронароангиографии регистрировались нарушения (стеноз) в одной – трех коронар-

ных артериях с указанием степени стеноза. Стеноз коронарных артерий диагностировали при наличии гемодинамически значимого сужения их просвета ($\geq 50\%$). Дополнительно проводилась велоэргометрия по модифицированному протоколу Bruce. Биохимические исследования включали определение концентрации гликозилированного гемоглобина, тропонина, миоглобина, а также выявление параметров липидограммы, трансаминаз, билирубина, альбумина, креатинина. Оценивали параметры электрокардиограммы в 12 отведениях и эхокардиографии. На момент нахождения в стационаре все пациенты получали терапию согласно современным рекомендациям ESC [6].

Проведен поперечный (одномоментный) сравнительный анализ исследуемых параметров. Проанализированы возможные взаимосвязи гормонов щитовидной железы и морфофункциональных параметров миокарда.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 г. До включения в исследование пациенты подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов выполнена с использованием программы STATISTICA 10.0. Оценка характера распределения данных производилась с помощью теста Колмогорова – Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное (Гауссово) распределение, представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD).

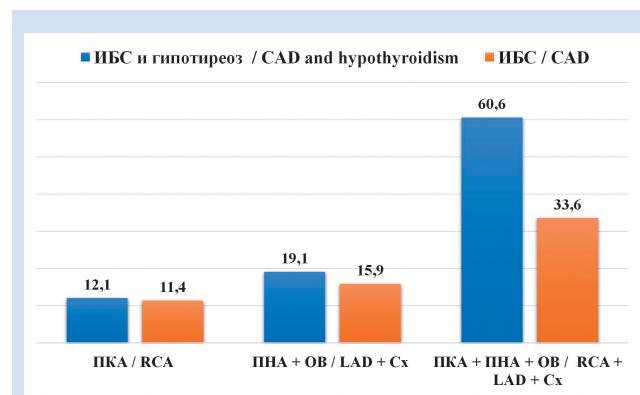


Рисунок 1. Сравнительная оценка результатов коронарографии
Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПКА – правая коронарная артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОБ – огибающая ветвь.

Figure 1. Comparative evaluation of the results of coronary angiography
Note: CAD – coronary artery disease; CB – circumflex branch; LAD artery – Left anterior descending artery; RCA – right coronary artery;

Данные, имеющие признаки, отличающиеся от нормального, представлены в виде медианы (Me) с указанием минимальных и максимальных значений. Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна – Уитни. Для оценки возможной статистически значимой взаимосвязи использован корреляционный анализ Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез $p < 0,05$ [8, 9].

Результаты

Общие клинико-лабораторные характеристики обследуемых пациентов представлены в табл. 1.

Полученные данные демонстрируют статистически значимые различия между большинством показателей. Стоит выделить различия между показателями липидограммы, уровнями глюкозы, гликированного гемоглобина, скорости клубочковой фильтрации.

Результат сравнительной оценки встречаемости поражения коронарных артерий (одного-, двух-, трехсосудистого) у обследуемых пациентов представлен на рисунке.

Трехсосудистое поражение преобладало в обеих группах, однако

в исследуемой группе (ИБС и гипотиреоз) количество случаев с трехсосудистым поражением коронарного русла выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Анализ морфофункциональных параметров миокарда представлен в табл. 2.

На фоне полученных статистически значимых различий в показателях коронарного кровотока и морфофункциональных различий параметров

Таблица 2. Сравнительный анализ параметров эхокардиографии
Table 2. Comparative analysis of echocardiography parameters

Параметр / Parameter	ИБС и гипотиреоз / CAD and hypothyroidism	ИБС / CAD	p
КСР, см / ESD, sm	3,4±0,8 (2,3; 5,0)	3,8±0,6 (2,6; 4,6)	0,8
КДР, см / EDD, sm	5,08±0,3 (4,6; 5,9)	5,1±0,5 (3,9; 5,8)	0,09
МЖП, см / IVS, sm	1,5±0,1 (0,4; 1,2)	1,4±0,2 (0,6; 1,3)	0,5
ЗСЛЖ, см / LVPWT, sm	1,2±0,1 (0,6; 1,2)	1,1±0,2 (0,5; 1,2)	0,6
E/a	1,5±0,5 (0,8; 2,2)	1,2±0,4 (0,5; 1,6)	0,02
E/E'	10,4±4 (4; 20)	8,6±2,5 (4; 12)	0,001
ФВ ЛЖ / LVEF, %	50,9±9,6 (40; 68)	58,6±9,9 (48,7; 68,5)	0,001

Примечание: E/a – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения; E/E' – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ИБС – ишемическая болезнь сердца; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; МЖП – межжелудочковая перегородка; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.
Note: CAD – coronary artery disease; E/a – ratio of peak velocity of early diastolic filling to peak velocity of late filling; E/E' – maximum velocity of the early diastolic filling; LVEF – left ventricular ejection fraction; EDD – end-diastolic diameter; ESD – end-systolic diameter; IVST – interventricular septum; LVPWT – left ventricular posterior wall thickness.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование пациентов
Table 1. Characteristics of patients included in the study

Параметр / Parameter	ИБС и гипотиреоз / CAD and hypothyroidism	ИБС / CAD	p
Возраст, годы / Age, years	58±5	56±7	0,07
Индекс массы тела, кг/м² / Body mass index, kg/m²	29,7±3,5	24,6±1	<0,0001
Трийодтиронин, нг/мл / Triiodothyronine, ng/mL	0,9 (0,02; 3,7)	1,3 (0,7; 88)	0,5
Тироксин, нг/мл / Thyroxine, ng/mL	2,3 (1,4; 3,3)	20,3 (19,1; 21,6)	<0,0001
Тиреотропный гормон, МкМЕ/мл / Thyroid stimulating hormone, МкМЕ/mL	9,06 (0,07; 100)	1,9 (0,3; 5)	<0,0001
Тропонин Т, пг/мл / Troponin T, pg/mL	699,5 (5; 6930)	692,2 (5,1; 10000)	0,9
Миоглобин, нг/мл / Myoglobin, ng/mL	19,4 (1,1; 170)	32,4 (0,5; 500)	0,04
Глюкоза, мг/дл / Glucose, mg/dL	185,7 (82; 292)	160,7 (83; 207)	<0,0001
HbA1C, %	6,3 (5,2; 11,8)	5,4 (5,1; 8,9)	<0,0001
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин / Glomerular filtration rate, mL/min	88,7 (76; 102,7)	95,8 (89,2; 105,7)	<0,0001
Общий холестерин, мг/дл / Total cholesterol, mg/dL	232,08 (177; 405)	177,9 (101; 316)	<0,0001
Триглицериды, мг/дл / Triglycerides, mg/dL	148,1 (50; 330)	103,5 (31; 713)	<0,0001
ЛПВП, мг/дл / HDL, mg/dL	41,4 (16; 65)	42,9 (17; 76)	0,1
ЛПНП, мг/дл / LDL, mg/dL	161,01 (110; 303)	114,3 (45; 246)	<0,0001
ЛПНОП, мг/дл / VLDL, mg/dL	29,3 (10; 66)	20,3 (6; 142)	<0,0001
Коэффициент атерогенности / Atherogenicity coefficient	5,8 (3; 14)	4,1 (2; 12)	<0,0001
L-тироксин, мг / L-thyroxin, mg	43,05 (12,5; 200)		

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПНОП – липопротеиды очень низкой плотности; HbA1C – гликированный гемоглобин.
Note: CAD – coronary artery disease; HbA1C – glycated hemoglobin; HDL – high-density lipoproteins; LDL – low-density lipoproteins; VLDL – very low-density lipoproteins.

Таблица 3. Анализ взаимосвязи уровней тиреоидных гормонов и морфофункциональных параметров миокарда
Table 3. Analysis of the association with the levels of thyroid hormones and morphofunctional parameters of the myocardium

Параметр / Parameter	T3	T4	ТТГ / TSH
E/E'	r = 0,1; (p = 0,08)	r = 0,08; (p = 0,4)	r = 0,2; (p = 0,004)
E/a	r = 0,1; (p = 0,06)	r = 0,08; (p = 0,4)	r = 0,2; (p = 0,004)
ФВ ЛЖ / LVEF	r = -0,06; (p = 0,5)	r = -0,03; (p = 0,7)	r = -0,2; (p = 0,006)

Примечание: E/a – отношение пиковой скорости раннего диастолического наполнения к пиковой скорости позднего наполнения; E/E' – максимальная скорость раннего диастолического наполнения; T3 – трийодтиронин; T4 – тироксин; ТТГ – тиреотропный гормон; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.
Note: E/a – ratio of peak velocity of early diastolic filling to peak velocity of late filling; E/E' – maximum velocity of the early diastolic filling; LVEF – left ventricular ejection fraction; T3 – triiodothyronine; T4 – thyroxine; TSH – thyrotropic hormone.

миокарда предпринята попытка выявления возможных взаимосвязей концентрации гормонов щитовидной железы и параметров эхокардиографии (табл. 3).
В результате анализа выявлена связь между показателями диастолической дисфункции, фракцией выброса левого желудочка и уровнем ТТГ в исследуемой группе.

Обсуждение

В результате проведенного исследования выявлены значимые различия в клинических параметрах, указывающие на более выраженное прогрессирование ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза. Данную гипотезу в первую очередь подтверждают негативные изменения в показателях липидограммы, уровнях глюкозы и HbA1C, индекса массы тела, миоглобина и скорости клубочковой фильтрации.

Полученные результаты дополняют имеющиеся современные данные, которые указывают на дестабилизацию течения ИБС на фоне дисфункции щитовидной железы, а также ухудшение показателей коронарного кровотока [10, 11]. Важным фактором дальнейшего прогрессирования течения ИБС в исследуемой группе является множественное (трехсосудистое) поражение коронарных артерий, что указывает на необходимость оптимизации возможных хирургических вмешательств [12]. Стоит отметить, что данные об изменении уровней глюкозы, гликированного гемоглобина, а также фильтрационной функции почек, полученные в исследовании, также находят отражение в современных оригинальных исследованиях и метаанализах [13–15].

Интересными, на наш взгляд, являются результаты корреляционного анализа связи уровней гормонов щитовидной железы и морфофункциональных параметров миокарда. Рост концентрации ТТГ связан с увеличением значения скоростей трансмитрального потока, а также скорости раннего диастолического наполнения. Полученные взаимосвя-

зи могут косвенно указывать на прогрессирование диастолической дисфункции. Однако полученных результатов недостаточно для подтверждения данной гипотезы. Стоит отметить, что эти модели указывают на снижение фракции выброса левого желудочка при нарастании ТТГ. Таким образом, вопрос о роли гипотиреоза в развитии сердечной недостаточности на фоне ИБС требует изучения. Современные данные по этому вопросу спорные [16, 17]. Требуется дальнейшие проспективные наблюдательные исследования. Однако, по нашему мнению, полученные результаты стоит учитывать в оценке возможных исходов и прогрессирования течения ИБС на фоне первичного манифестного гипотиреоза.

Заключение

У пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза выявлены статистически значимо худшие показатели дислипидемии, гликемического статуса, снижение фильтрационной функции почек. Также отмечено преобладание трехсосудистого поражения коронарных артерий. Определена взаимосвязь тиреотропного гормона и морфофункциональных показателей миокарда, что может быть использовано в оценке прогноза данной группы больных.

Конфликт интересов

А.Р. Мунир заявляет об отсутствии конфликта интересов. Г. Виджейрагхаван входит в международный редакционный совет журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». А.С. Анкудинов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Калягин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Мунир Абдул Рахман, аспирант Керальского института медицинских наук, Керала, Индия; ORCID: 0000-0002-6639-8766

Author Information Form

Muneer Abdul Rahman, PhD student at the Kerala Institute of Medical Sciences, Kerala, India, ORCID: 0000-0002-6639-8766

Виджейрагхаван Говиндан, доктор медицинских наук, профессор Керальского института медицинских наук; **ORCID** 0000-0001-6637-6703

Анкудинов Андрей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; **ORCID** 0000-0002-5188-7997

Калягин Алексей Николаевич, доктор медицинских наук, профессор федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; **ORCID** 0000-0002-2708-3972

Vijaraghavan Govindan, PhD, Professor at the Kerala Institute of Medical Sciences, Kerala, India, **ORCID** 0000-0001-6637-6703

Ankudinov Andrey S., PhD, Associate Professor at the Irkutsk Medical State University, Irkutsk, Russian Federation, **ORCID** 0000-0002-5188-7997

Kalyagin Alexey N., PhD, Professor at the Irkutsk Medical State University, Irkutsk, Russian Federation, **ORCID** 0000-0002-2708-3972

Вклад авторов в статью

МАР – получение и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ВГ – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ААС – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАН – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MAR – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

VG – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AAS – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAN – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hanlon P., Hannigan L., Rodriguez-Perez J., Fischbacher C., Welton N.J., Dias S., Mair F.S., Guthrie B., Wild S., McAllister D.A. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Med.* 2019; 17(1): 201-202. doi: 10.1186/s12916-019-1427-1
2. Сумин А.Н., Корок Е.В., Шеглова А.В., Барбараш О.Л. Гендерные особенности коморбидности у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Терапевтический архив.* 2018; 90 (4): 42-49. doi: 10.26442/terarkh201890442-49
3. Covacic J., Castellano J.M., Farkouh M.E., Fuster V. The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014; 43 (1): 41-57. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.007
4. Ioachimescu A.G. Diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018; 47 (1): 13-14. doi: 10.1016/j.ecl.2017.12.002
5. Dey A., Kanneganti V., Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Prim Care.* 2019; 8(7): 2439-2444. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_348_19
6. Montalescous G., Sechtem U., Achendbach S., Andreotti F., Arden C. Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J.* 2013; 34 (38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296
7. Gharib H., Papini E., Garber R., Daniel S., Duick R., Harrell M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and association medical endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice.* 2016; 22 (1): 1-60. doi: 10.4158/EP161208.GL
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA.3-е изд. М.: МедиаСфера; 2006. 305с.
9. Ioannidis J.P. Publishing researching with P-values: prescribe more stringent statistical significance or proscribe statistical significance? *European Heart Journal.* 2019; 31 (14): 2553–2554. doi:10.1093/eurheartj/ehz555
10. Jaskanwal D.S., Ming Z., Hossein G., Lilach O.L., Amir L. Hypothyroidism is associated with coronary endothelial dysfunction in women. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4 (8): e002225. doi: 10.1161/JAHA.115.002225
11. Xiao Q.C., Feng T., Tian W. H., Dong K.S., Yang L., Wei-Jun Y., Jing J., Qiang X., Yun-Dai C. Subclinical hypothyroidism is associated with lipid-rich plaques in patients with coronary artery disease as assessed by optical coherence tomography. *J Geriatr Cardiol.* 2018; 15 (8): 534-539. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.08.007
12. Тарасов Р.С., Иванов С.В., Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Ануфриев А.И., Зинец М.Г., Барбараш Л.С. Госпитальные результаты различных стратегий хирургического лечения пациентов с сочетанным поражением коронарного русла и внутренних сонных артерий. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2016; 4: 15-24. doi:10.17802/2306-1278-2016-4-15-24
13. Iglesias P., Auxiliadora B., Selgas R., Jose J.D. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017; 18 (1): 131-144. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7
14. Han C., He X., Xia X., Li Y., Shi X., Shan Z., Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (8): e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233

15. Song F., Bao C., Deng M., Xu H., Fan M., Paillard-Borg S., Xu W., Qi X. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017; 55 (1): 179-185. doi: 10.1007/s12020-016-1095-2
16. Bielecka-Dabrowa A., Godoy B., Suzuki T., Banach M., Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of

heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108 (3): 225-233. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1

17. Vale C., Neves J. S., Hafe M., Borges-Canha M., Adelino Leite-Moreira A. The role of thyroid hormones in heart failure. *Cardiovascular Drugs Ther*. 2019; 33 (2): 179-188. doi: 10.1007/s10557-019-06870-4

REFERENCES

1. Hanlon P., Hannigan L., Rodriguez-Perez J., Fischbacher C., Welton N.J., Dias S., Mair F.S., Guthrie B., Wild S., McAllister D.A. Representation of people with comorbidity and multimorbidity in clinical trials of novel drug therapies: an individual-level participant data analysis. *BMC Med*. 2019; 17(1): 201-202. doi: 10.1186/s12916-019-1427-1
2. Sumin A.N., Korok E.V., Sheglova A.V., Barbarash O.L. Gender features of comorbidity in patients with coronary artery disease. *Therapeutic archive*. 2018; 90 (4): 42-49. (In Russian) doi: 10.26442/terarkh201890442-49
3. Covacic J., Castellano J.M., Farkouh M.E., Fuster V. The relationships between cardiovascular disease and diabetes: focus on pathogenesis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014; 43 (1): 41-57. doi: 10.1016/j.ecl.2013.09.007
4. Ioachimescu A.G. Diabetes and atherosclerotic cardiovascular disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018; 47 (1): 13-14. doi: 10.1016/j.ecl.2017.12.002
5. Dey A., Kanneganti V., Das D. A study of the cardiac risk factors emerging out of subclinical hypothyroidism. *J Family Med Prim Care*. 2019; 8(7): 2439-2444. doi: 10.4103/jfmprc.jfmprc_348_19
6. Montalescote G., Sechtem U., Achendbach S., Andreotti F., Arden C. Guidelines on the management of stable coronary artery disease: The task force on the management of stable coronary artery disease of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2013; 34 (38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehz296
7. Gharib H., Papini E., Garber R., Daniel S., Duick R., Harrell M., Hegedüs L., Paschke R., Valcavi R., Vitti P. American association of clinical endocrinologists, American college of endocrinology, and association medical endocrinology medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules – 2016 update. *Endocrine Practice*. 2016; 22 (1): 1-60. doi: 10.4158/EP161208.GL
8. Rebrova O.Uy. Statistical analysis of medical data. The use of the STATISTICA software package 3rd ed. Moscow: Media Sphere; 2006. 305p. (In Russian)
9. Ioannidis J.P. Publishing researching with P-values: prescribe more stringent statistical significance or proscribe statistical significance? *European Heart Journal*. 2019; 31 (14): 2553–2554. doi.org/10.1093/eurheartj/ehz555
10. Jaskanwal D.S., Ming Z., Hossein G., Lilach O.L., Amir L. Hypothyroidism is associated with coronary endothelial dysfunction in women. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4 (8): e002225. doi: 10.1161/JAHA.115.002225
11. Xiao Q.C., Feng T., Tian W. H., Dong K.S., Yang L., Wei-Jun Y., Jing J., Qiang X., Yun-Dai C. Subclinical hypothyroidism is associated with lipid-rich plaques in patients with coronary artery disease as assessed by optical coherence tomography. *J Geriatr Cardiol*. 2018; 15 (8): 534-539. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2018.08.007
12. Tarasov R. S., Ivanov S. V., Kazantsev A. N., Burkov N. N., Anufriev A. I., Zinets M. G., Barbarash L. S. Hospital results of various strategies for surgical treatment of patients with combined lesions of the coronary bed and internal carotid arteries. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; 4: 15-24. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2016-4-15-24
13. Iglesias P., Auxiliadora B., Selgas R., Jose J.D. Thyroid dysfunction and kidney disease: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (1): 131-144. doi: 10.1007/s11154-016-9395-7
14. Han C., He X., Xia X., Li Y., Shi X., Shan Z., Teng W. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0135233. doi: 10.1371/journal.pone.0135233
15. Song F., Bao C., Deng M., Xu H., Fan M., Paillard-Borg S., Xu W., Qi X. The prevalence and determinants of hypothyroidism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine*. 2017; 55 (1): 179-185. doi: 10.1007/s12020-016-1095-2
16. Bielecka-Dabrowa A., Godoy B., Suzuki T., Banach M., Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol*. 2019; 108 (3): 225-233. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1
17. Vale C., Neves J. S., Hafe M., Borges-Canha M., Adelino Leite-Moreira A. The role of thyroid hormones in heart failure. *Cardiovascular Drugs Ther*. 2019; 33 (2): 179-188. doi: 10.1007/s10557-019-06870-4

Для цитирования: А.Р. Мунир, Г. Виджейагхаван, А.С. Анкудинов, А.Н. Калягин. Оценка морфофункциональных параметров миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне первичного манифестного гипотиреоза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (3): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-6-12

To cite: A.R. Muneer, G. Vijaraghavan, A.S. Ankudinov, A.N. Kalyagin. Assessment of morphological and functional parameters of myocardium in patients with coronary artery disease and overt primary hypothyroidism. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (3): 6-12. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-6-12



УДК 57.088.1

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-13-20

ПАРАМЕТРЫ ПРАЙМЕРОВ, КОРРЕЛИРУЮЩИЕ С КОЭФФИЦИЕНТОМ ДЕТЕРМИНАЦИИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ПОЛИМЕРАЗНОЙ ЦЕПНОЙ РЕАКЦИИ

Л.А. Богданов, Д.К. Шишкова, М.Ю. Синицкий, А.Г. Кутихин

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Проведен корреляционный анализ параметров праймеров и эффективности и коэффициента детерминации кПЦР на двух независимых массивах экспериментальных данных.
- При соблюдении основных правил разработки праймеров их параметры не влияют на эффективность и коэффициент детерминации кПЦР.

ORIGINAL STUDIES

Цель	Выявить, существует ли корреляция между параметрами праймеров, эффективностью и коэффициентом детерминации количественной полимеразной цепной реакции (кПЦР).
Материалы и методы	Выделение РНК производили из первичных эндотелиальных клеток коронарной артерии с последующим синтезом одноцепочечной комплементарной ДНК при помощи обратной транскрипции. Методом кПЦР с детекцией результата в режиме реального времени (флуоресцентный краситель SYBR Green I) определяли экспрессию следующих генов: <i>IL1B</i> , <i>IL6</i> , <i>CXCL8</i> , <i>IL12A</i> , <i>IL23A</i> , <i>PECAM1</i> , <i>VWF</i> , <i>KDR</i> , <i>FAPA</i> , <i>ACTA2</i> , <i>SMTN</i> , <i>VIM</i> , <i>COL4A1</i> , <i>MMP2</i> , <i>SNAI2</i> , <i>TWIST1</i> , <i>ZEB1</i> , <i>SCARF1</i> , <i>CD36</i> , <i>LDLR</i> , <i>VLDLR</i> , <i>VCAM1</i> , <i>ICAM1</i> , <i>SELE</i> , <i>SELP</i> , <i>CDH5</i> , <i>IL1R1</i> , <i>IL1R2</i> , <i>TNFRSF1A</i> , <i>TNFRSF1B</i> , <i>NOS3</i> , <i>PXDN</i> . Праймеры разработаны в программе Primer-BLAST. Корреляционный анализ по Спирмену выполнен в программе GraphPad Prism.
Результаты	Коэффициент детерминации коррелировал с количественной оценкой качества праймеров, разработанных в программе Beacon Designer, температурой плавления ампликона и содержанием гуанина – цитозина в обратном праймере. Эффективность кПЦР, напротив, не коррелировала с количественной оценкой качества созданных в Beacon Designer праймеров, но коррелировала с длиной, а также процентным содержанием GC в обратных праймерах. Все указанные коэффициенты корреляции находились в диапазоне от 0,4 до 0,5 либо от -0,4 до -0,5, отражая корреляционную связь средней силы. В то же время остальные параметры (как для пар, так и отдельно прямого и обратного праймеров) не влияли на эффективность и коэффициент детерминации кПЦР.
Заключение	При соблюдении основных правил разработки праймеров их параметры не влияют на эффективность и коэффициент детерминации кПЦР.
Ключевые слова	кПЦР • Ампликон • Дизайн праймеров • Эффективность кПЦР • Коэффициент детерминации

Поступила в редакцию: 10.04.2020; поступила после доработки: 07.05.2020; принята к печати: 30.05.2020

PRIMER PARAMETERS DEFINING EFFICIENCY AND COEFFICIENT OF DETERMINATION IN QUANTITATIVE POLYMERASE CHAIN REACTION

L.A. Bogdanov, D.K. Shishkova, M.Yu. Sinitsky, A.G. Kutikhin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- We performed a correlation analysis between primer parameters and qPCR efficiency/coefficient

Для корреспонденции: Лев Александрович Богданов, bogdanovleone@gmail.com; адрес: Сосновы́й бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Leo A. Bogdanov, e-mail: bogdanovleone@gmail.com; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

of determination in two independent samples from *in vitro* functional experiments.

- Primer parameters do not define qPCR efficiency and coefficient of determination significantly if primers are designed according to the optimised PRIMER-BLAST settings.

Aim	To find the correlation between the primer parameters, efficiency, and coefficient of determination (R^2) in quantitative polymerase chain reaction (qPCR) conditions.
Methods	Upon RNA isolation from primary human coronary artery endothelial cells, we performed reverse transcription-qPCR (RT-qPCR) utilising SYBR Green chemistry to measure the expression of the following genes: <i>IL1B</i> , <i>IL6</i> , <i>CXCL8</i> , <i>IL12A</i> , <i>IL23A</i> , <i>PECAM1</i> , <i>VWF</i> , <i>KDR</i> , <i>FAPA</i> , <i>ACTA2</i> , <i>SMTN</i> , <i>VIM</i> , <i>COL4A1</i> , <i>MMP2</i> , <i>SNAI2</i> , <i>TWIST1</i> , <i>ZEB1</i> , <i>SCARF1</i> , <i>CD36</i> , <i>LDLR</i> , <i>VLDLR</i> , <i>VCAM1</i> , <i>ICAM1</i> , <i>SELE</i> , <i>SELP</i> , <i>CDH5</i> , <i>IL1R1</i> , <i>IL1R2</i> , <i>TNFRSF1A</i> , <i>TNFRSF1B</i> , <i>NOS3</i> , <i>PXDN</i> . Primers were designed employing Primer-BLAST software using optimised settings. For the correlation analysis, Spearman's rank correlation coefficient was applied (GraphPad Prism).
Results	Coefficient of determination correlated with the primer pair rating by Beacon Designer, amplicon melting temperature, and GC content in the reverse primer. Reaction efficiency did not correlate with the Beacon Designer rating, yet being associated with length and GC content of the reverse primer. Abovementioned correlation coefficients ranged from 0.4 to 0.5 or from -0.4 to -0.5 indicative of moderate positive or negative correlation. Other parameters did not affect reaction efficiency and coefficient of determination.
Conclusion	Primer parameters do not define qPCR efficiency and coefficient of determination significantly if primers are designed according to the optimised PRIMER-BLAST settings.
Keywords	qPCR • Amplicon • Primer design • Efficiency • Coefficient of determination

Received: 10.04.2020; received in revised form: 07.05.2020; accepted: 30.05.2020

Список сокращений

кДНК — комплементарная дезоксирибонуклеиновая кислота	Е — эффективность
кПЦР — количественная полимеразная цепная реакция	GC — гуанин и цитозин
	R^2 — коэффициент детерминации

Введение

Количественная полимеразная цепная реакция (кПЦР) — это молекулярный метод, который используют в биомедицине [1, 2] и активно применяют для диагностики возбудителей инфекционных заболеваний, стратификации риска развития неинфекционных заболеваний, а также нужд криминалистики [3–7]. Данный метод является «золотым стандартом» при анализе геной экспрессии, однако имеет многочисленные технические нюансы в выполнении [8–10].

Стандартной процедурой для максимизации специфичности праймеров и выхода продукта при кПЦР является оптимизация дизайна праймеров [5, 6, 10]. Неправильно или неоптимально сконструированные праймеры могут образовывать димеры или шпильки, гибридизоваться только в узком диапазоне температур и выдавать неспецифичные продукты амплификации [9, 11, 12]. Кроме того, такие праймеры крайне чувствительны к незначительным изменениям условий амплификации, что приводит к снижению специфичности и эффектив-

ности кПЦР и потере времени, израсходованного на оптимизацию протокола [9]. Дополнительную сложность оптимизации протокола при кПЦР придает то, что производители мастер-миксов используют разные концентрации Mg^{2+} и компоненты буферных растворов, поэтому применение одной пары праймеров с разными мастер-миксами с большой долей вероятности приведет к различным результатам [9, 13]. Эффективность кПЦР отражает качество разработанных праймеров и оптимизации протокола, и при правильно созданных праймерах показатель должен составлять 90–105% [9, 13].

На первый взгляд может показаться, что удобнее использовать коммерческие праймеры. Как правило, такие праймеры проверены производителем, а протокол — заранее оптимизирован. Однако данные праймеры характеризуются высокой стоимостью и длительным сроком доставки. Наиболее распространенными программами для самостоятельного конструирования праймеров, находящимися в бесплатном или ограниченно свободном доступе, являются Primer3Plus, Primer-BLAST, PrimerQuest

и Beacon Designer [7, 9, 14, 15]. Также доступны программы для контроля качества разработанных праймеров, включая их склонность к образованию димеров и шпилек (например, PCR Primer Stats и Multiple Primer Analyzer) [7, 9, 11, 14].

Цель исследования – оценить, какие параметры праймеров внутри оптимизированных настроек разработки и в какой степени влияют на эффективность и линейность кПЦР.

Материалы и методы

Рибонуклеиновую кислоту для использованных в данном исследовании массивов данных выделяли из коммерческой линии первичных эндотелиальных клеток коронарной артерии, поврежденных в ходе эксперимента магний-фосфатными и кальций-фосфатными бионами (время экспозиции для первого массива данных составило 4 ч, для второго – 24 ч). При помощи обратной транскрипции синтезировали одноцепочечную комплементарную дезоксирибонуклеиновую кислоту (кДНК) согласно протоколу набора High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США).

Разработку праймеров для определения экспрессии генов (*IL1B*, *IL6*, *CXCL8*, *IL12A*, *IL23A*, *PECAM1*, *VWF*, *KDR*, *FAPA*, *ACTA2*, *SMTN*, *VIM*, *COL4A1*, *MMP2*, *SNAI2*, *TWIST1*, *ZEB1*, *SCARF1*, *CD36*, *LDLR*, *VLDLR*, *VCAM1*, *ICAM1*, *SELE*, *SELP*, *CDH5*, *IL1R1*, *IL1R2*, *TNFRSF1A*, *TNFRSF1B*, *NOS3* и *PXDN*) осуществляли в программе Primer-BLAST (National Institutes of Health, США). При разработке праймеров использовали следующие параметры: длина ампликона – от 100 до 200 пар оснований, температура плавления праймеров – от 59 до 70 °C с различием между праймерами не более 3 °C, включение интрона с длиной не менее 200 пар оснований – обязательно, длина праймера – от 18 до 22 нуклеотидов, содержание гуанина (G) и цитозина (C) в праймерах – от 40 до 60%, максимальная длина повтора одного и того же нуклеотида подряд – 4, максимальное содержание GC на 3'-конце – не более 3 (60%), максимальная комплементарность праймеров – не более 5 условных единиц. Остальные параметры разработки праймеров соответствовали настройкам по умолчанию. Проверяли сконструированные праймеры в программах PCR Primer Stats (Sequence Manipulation Suite, Канада) и Multiple Primer Analyzer (Thermo Scientific Web Tools, США).

Синтез праймеров осуществляло ЗАО «Евроген» (Россия). Готовили реакционную смесь общим объемом 10 мкл, содержащую 5 мкл мастер-микса PowerUp SYBR Green Master Mix (Applied Biosystems, США), по 500 нмоль/л прямого и обратного праймеров и 10 нг кДНК. Реакцию проводили в стандартном 96-луночном оптическом планшете, содержащем помимо 26 анализируемых образцов 5 стандартов с двукратным разведением

и отрицательным контролем (реакционная смесь без кДНК). Амплификацию выполняли в течение 45 циклов с использованием следующих настроек: денатурация – 15 секунд при 95 °C, отжиг – 15 секунд при 62,4–70,4 °C (в зависимости от температуры плавления праймеров), элонгация – 1 мин при 72 °C. Использованные в эксперименте последовательности праймеров представлены в табл. 1.

Для оценки связи коэффициента детерминации и эффективности кПЦР с параметрами праймеров использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Корреляционный анализ проводили в программе GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, США).

Результаты

По результатам анализа генной экспрессии эндотелиальных клеток, инкубированных с бионами в течение 4 ч, для большинства исследованных генов (исключая *IL23A*, *PECAM1*, *FAPA* и *IL1R2*) получены значения коэффициента детерминации (R^2) и эффективности (E) (табл. 2). кПЦР считалась успешной при значениях R^2 от 0,98 до 1 (с округлением до сотых долей единицы) и E от 85 до 105%. Большинство реакций оказались успешными, однако для следующих генов выявлены низкие значения: *VCAM1* ($R^2 = 0,969$, E = 68,3), *SMTN* ($R^2 = 0,984$, E = 72,4), *SNAI2* ($R^2 = 0,986$, E = 71,9), *TWIST1* ($R^2 = 0,996$, E = 73,0), *CD36* ($R^2 = 1$, E = 76,7). Все показатели R^2 , за исключением 0,969 для гена *VCAM1*, находились в диапазоне приемлемых значений. Результаты корреляционного анализа первого массива данных показали обратную корреляцию между значением R^2 и количественной оценкой в программе Beacon Designer ($r = -0,36$), обратную корреляцию E и длины обратного праймера ($r = -0,43$), а также прямую корреляционную зависимость между E и содержанием GC в обратном праймере ($r = 0,41$). Связи между R^2 и E не наблюдали.

При анализе второго массива данных (табл. 3) получены приемлемые значения R^2 и E для всех генов кроме *CXCL8* ($R^2 = 0,931$, E = 72,3), *MMP2* ($R^2 = 0,986$, E = 84,5), *SNAIL* ($R^2 = 0,993$, E = 84,6), *TWIST1* ($R^2 = 0,996$, E = 68,2), *VLDLR* ($R^2 = 0,99$, E = 69,9), *IL1R2* ($R^2 = 0,988$, E = 79,1) и *TNFRSF1B* ($R^2 = 0,970$, E = 96,9). Отмечены прямая корреляция R^2 и количественной оценки в программе Beacon Designer ($r = 0,40$), обратные корреляции с длиной ампликона ($r = -0,45$) и содержанием GC в обратном праймере ($r = -0,43$).

По итогам корреляционного анализа первого и второго массивов данных выявлено, что вышеперечисленные зависимости находились в диапазоне от 0,4 до 0,5 либо от -0,4 до -0,5, тем самым отражая корреляционную связь средней силы. Некоторые параметры коррелировали с E или R^2 , однако ни один из показателей не верифицирован на обоих массивах данных.

Таблица 1. Последовательности праймеров, использованных в эксперименте
Table 1. Primer sequences for the reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR)

№	Ген и идентификационный номер последовательности мРНК по базе данных RefSeq / Gene and RefSeq mRNA sequence number	Последовательности праймеров / Primer sequences	Температура плавления, °C / Melting temperature, °C
1	<i>IL1B</i> (NM_000576.2)	П (F): 5'-TGGCTTATTACAGTGGCAATG-3' О (R): 5'-GTGGTGGTCCGAGATTCG-3'	64
2	<i>IL6</i> (NM_000600.4)	П (F): 5'-GGCACTGGCAGAAAAACAACC-3' О (R): 5'-GCAAGTCTCCTCATTGAATCC-3'	62,9
3	<i>CXCL8</i> (NM_000584.3)	П (F): 5'-CAGAGACAGCAGAGCACAC-3' О (R): 5'-AGTTCTTAGCACTCCTTGGC-3'	64,5
4	<i>IL23A</i> (NM_016584.2)	П (F): 5'-CTCAGGGACAACAGTCAGTTC-3' О (R): 5'-ACAGGGCTATCAGGGAGCA-3'	66,8
5	<i>PECAM1</i> (NM_000442.4)	П (F): 5'-AAGGAACAGGAGGGAGAGTATTA-3' О (R): 5'-GTATTTTGCTTCTGGGGACACT-3'	64,8
6	<i>VWF</i> (NM_000552.4)	П (F): 5'-CCTTGACCTCGGACCCTATG-3' О (R): 5'-GATGCCCGTTCACACCACT-3'	66,8
7	<i>KDR</i> (NM_002253.3)	П (F): 5'-TGCCTACCTCACCTGTTTC-3' О (R): 5'-GGCTCTTTCGCTTACTGTTC-3'	63
8	<i>FAPA</i> (NM_004460.4)	П (F): 5'-TCAACTGTGATGGCAAGAGCA-3' О (R): 5'TAGGAAGTGGGTCATGTGGGT-3'	67
9	<i>ACTA2</i> (NM_001613.3)	П (F): 5'-GTGTTGCCCTGAAGAGCAT-3' О (R): 5'-GCTGGGACATTGAAAGTCTCA-3'	64,5
10	<i>SMTN</i> (NM_006932.4)	П (F): 5'-GGGATCGTGTCACAAGTTCA-3' О (R): 5'-GCTACTCCTCGTTGCTCCTT-3'	65,8
11	<i>VIM</i> (NM_003380.4)	П (F): 5'-CGCCAGATGCGTGAAATGG-3' О (R): 5'-ACCAGAGGGAGTGAATCCAGA-3'	66,4
12	<i>MMP2</i> (NM_004530.5)	П (F): 5'-CCGTGTTTGCCATCTGTTT-3' О (R): 5'-AGGTTCTCTGTGTTTACTTTGGA-3'	66,6
13	<i>SNAI1</i> (NM_005985.3)	П (F): 5'-CAGACCCACTCAGATGTCAAGAA-3' О (R): 5'-GGGCAGGTATGGAGAGGAAGA-3'	67,1
14	<i>SNAI2</i> (NM_003068.4)	П (F): 5'-ACTCCGAAGCCAAATGACAA-3' О (R): 5'-CTCTCTCTGTGGGTGTGTGT-3'	65,4
15	<i>TWIST1</i> (NM_000474.3)	П (F): 5'-GTCCGCAGTCTTACGAGGAG-3' О (R): 5'-GCTTGAGGGTCTGAATCTTGCT-3'	66,8
16	<i>ZEB1</i> (NM_030751.5)	П (F): 5'-GATGATGAATGCGAGTCAGATGC-3' О (R): 5'-ACAGCAGTGTCTTGTGTGTGT-3'	64,8
17	<i>SCARF1</i> (NM_003693.3)	П (F): 5'-CCGATCAGACCTCAAGGACAG-3' О (R): 5'-CCCAGGGTAGCTTGTGGGA-3'	67,7
18	<i>CD36</i> (NM_000072.3)	П (F): 5'-GGCTGTGACCGGAACCTGTG-3' О (R): 5'-AGGTCTCCAACCTGGCATTAGAA-3'	65,4
19	<i>LDLR</i> (NM_000527.4)	П (F): 5'-ACGGCGTCTCTTCTATGACA-3' О (R): 5'-CCCTTGGTATCCGCAACAGA-3'	66,2
20	<i>VLDLR</i> (NM_003383.4)	П (F): 5'-AGAAAAGCCAAATGTGAACCTT-3' О (R): 5'-CACTGCCGTCAACACAGTCT-3'	66,8
21	<i>VCAM1</i> (NM_001078.3)	П (F): 5'-CGTCTTGGTCAGCCCTTCTT-3' О (R): 5'-ACATTCAATACTCCCGCATCCTTC-3'	66,5
22	<i>ICAM1</i> (NM_000201.2)	П (F): 5'-TTGGGCATAGAGACCCGTTT-3' О (R): 5'-GCACATTGCTCAGTTCATACACC-3'	66,4
23	<i>SELE</i> (NM_000450.2)	П (F): 5'-GCACAGCCTTGTCCAACC-3' О (R): 5'-ACCTCACCAAAACCCTTCG-3'	63,5
24	<i>SELP</i> (NM_003005.3)	П (F): 5'-ATGGGTGGGAACCAAAAAGG-3' О (R): 5'-GGCTGACGGACTCTTGATGTAT-3'	66,1
25	<i>CDH5</i> (NM_001795.4)	П (F): 5'-AAGCGTGAGTCGCAAGAATG-3' О (R): 5'-TCTCCAGGTTTTCGCCAGTG-3'	66,6
26	<i>IL1R1</i> (NM_000877.3)	П (F): 5'-GGCTGAAAAGCATAGAGGGAAC-3' О (R): 5'-CTGGGCTCACAAATCACAGG-3'	64,6
27	<i>IL1R2</i> (NM_004633.3)	П (F): 5'-TGGCACCTACGTCTGCACTACT-3' О (R): 5'-TTGCGGGTATGAGATGAACG-3'	64,3
28	<i>TNFRSF1A</i> (NM_001065.3)	П (F): 5'-CCAGGAGAAACAGAACACCGT-3' О (R): 5'-AAACCAATGAAGAGGAGGGATAA-3'	63,4
29	<i>TNFRSF1B</i> (NM_001066.2)	П (F): 5'-GTCCACACGATCCCAACAC-3' О (R): 5'-CACACCCACAATCAGTCCAA-3'	64,4
30	<i>NOS3</i> (NM_000603.4)	П (F): 5'-GTGATGGCGAAGCGAGTGAAG-3' О (R): 5'-CCGAGCCCGAACACACAGAAC-3'	69,9
31	<i>PXDN</i> (NM_012293.2)	П (F): 5'-AGCCAGCCATCACTGGAAC-3' О (R): 5'-TTCCGGGCCACACACTCATA-3'	67,7

Примечание: мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.
Note: mRNA – messenger ribonucleic acid.

Обсуждение

Несмотря на то что в некоторых случаях получены значимые корреляции, ни одна из них не валидирована на обоих массивах данных. Таким образом, подтверждения, что диапазон какого-либо из параметров существенно влияет на эффективность или линейность кПЦР внутри оптимизированных настроек разработки, не обнаружено. Вероятно, это связано с тем, что для подавляющего большинства генов каждая разработанная пара праймеров была подобрана с учетом всех рекомендаций по дизайну, а отклонение от рекомендуемых параметров

наблюдалось только в случае невозможности разработать праймеры в рамках заданных параметров. Согласно данным зарубежной литературы, соотношение GC в праймерах должно быть около 50%, в действительности при конструировании праймеров этот показатель варьирует от 40 до 60% [14]. Некоторые авторы утверждают, что оптимальная температура плавления праймеров составляет 59–68 °С, тогда как другие заявляют о предпочтительном диапазоне 60–65 °С [1]. В данной работе температура плавления праймеров находилась в диапазоне от 59 до 65 °С.

Таблица 2. Результаты, полученные во время кПЦР-анализа первого массива данных (экспозиция первичных эндотелиальных клеток коронарной артерии человека бионами в течение 4 ч)
Table 2. Results of reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) in the first sample (exposure of primary human coronary artery endothelial cells to bions for 4 hours)

№	Ген и идентификационный номер последовательности мРНК по базе данных RefSeq / Gene and RefSeq mRNA sequence number	Коэффициент детерминации (R ²) / Coefficient of determination (R ²)	Эффективность / Efficiency
1	<i>IL1B</i> (NM_000576.2)	0,984	93,603
2	<i>IL6</i> (NM_000600.4)	0,997	106,898
3	<i>CXCL8</i> (NM_000584.3)	Не определялся / Not defined	
4	<i>IL23A</i> (NM_016584.2)		
5	<i>PECAM1</i> (NM_000442.4)		
6	<i>VWF</i> (NM_000552.4)	0,984	100,252
7	<i>KDR</i> (NM_002253.3)	0,996	90,771
8	<i>FAPA</i> (NM_004460.4)	Не определялся / Not defined	
9	<i>ACTA2</i> (NM_001613.3)		
10	<i>SMTN</i> (NM_006932.4)	0,984	77,365
11	<i>VIM</i> (NM_003380.4)	0,99	100,471
12	<i>MMP2</i> (NM_004530.5)	0,993	86,453
13	<i>SNAI1</i> (NM_005985.3)	0,983	98,667
14	<i>SNAI2</i> (NM_003068.4)	0,986	71,914
15	<i>TWIST1</i> (NM_000474.3)	0,996	72,988
16	<i>ZEB1</i> (NM_030751.5)	0,992	109,365
17	<i>SCARF1</i> (NM_003693.3)	0,982	103,976
18	<i>CD36</i> (NM_000072.3)	1	76,687
19	<i>LDLR</i> (NM_000527.4)	0,992	92,278
20	<i>VLDLR</i> (NM_003383.4)	0,992	96,219
21	<i>VCAM1</i> (NM_001078.3)	0,969	68,283
22	<i>ICAM1</i> (NM_000201.2)	0,994	94,976
23	<i>SELE</i> (NM_000450.2)	0,982	104,156
24	<i>SELP</i> (NM_003005.3)	0,992	80,727
25	<i>CDH5</i> (NM_001795.4)	0,984	104,342
26	<i>IL1R1</i> (NM_000877.3)	0,998	101,936
27	<i>IL1R2</i> (NM_004633.3)	Не определялся / Not defined	
28	<i>TNFRSF1A</i> (NM_001065.3)		
29	<i>TNFRSF1B</i> (NM_001066.2)	0,984	106,798
30	<i>NOS3</i> (NM_000603.4)	0,985	85,156
31	<i>PXDN</i> (NM_012293.2)	0,988	94,574

Примечание: мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.
Note: mRNA – messenger ribonucleic acid.

Также, по данным мировой литературы, оптимальный диапазон размера ампликона колеблется от 100 до 200 нуклеотидов [10, 14]. В данном эксперименте длина одного из ампликонов составила 422 нуклеотида (по причине невозможности конструирования специфического праймера для ампликона меньшей длины), однако показатели R^2 и E были удовлетворительными и составили 0,984 и 85,1 соответственно.

При конструировании праймеров стоит уделять должное внимание их проверке с помощью стандартных программ, таких как Beacon

Designer, PCR Primer Stats и Multiple Sequence Analyzer. Данные программы позволяют оценить качество праймеров, в частности вероятность образования шпилек и димеров; определить оптимальную температуру плавления; проверить длину праймеров и ампликона, отсутствие отклонения от рекомендуемого процентного содержания GC. В некоторых случаях при дизайне праймеров отсутствие димеров и шпилек имеет более важное значение в сравнении с такими параметрами, как содержание GC и рекомендуемая длина праймера или ампликона.

Таблица 3. Результаты, полученные во время кПЦР-анализа второго массива данных (экспозиция первичных эндотелиальных клеток коронарной артерии человека бионами в течение 24 ч)
Table 3. Results of reverse transcription-quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) in the second sample (exposure of primary human coronary artery endothelial cells to bions for 24 hours)

№	Ген и идентификационный номер последовательности мРНК по базе данных RefSeq / Gene and RefSeq mRNA sequence number	Коэффициент детерминации (R^2) / Coefficient of determination (R^2)	Эффективность / Efficiency
1	<i>IL1B</i> (NM_000576.2)	0,997	107,422
2	<i>IL6</i> (NM_000600.4)	0,992	97,406
3	<i>CXCL8</i> (NM_000584.3)	0,931	72,297
4	<i>IL23A</i> (NM_016584.2)	0,989	89,617
5	<i>PECAM1</i> (NM_000442.4)	0,987	85,56
6	<i>VWF</i> (NM_000552.4)	0,996	107,88
7	<i>KDR</i> (NM_002253.3)	0,98	90,308
8	<i>FAPA</i> (NM_004460.4)	0,978	107,368
9	<i>ACTA2</i> (NM_001613.3)	0,988	107,327
10	<i>SMTN</i> (NM_006932.4)	0,999	96,724
11	<i>VIM</i> (NM_003380.4)	0,989	88,249
12	<i>MMP2</i> (NM_004530.5)	0,986	84,465
13	<i>SNAI1</i> (NM_005985.3)	0,993	84,599
14	<i>SNAI2</i> (NM_003068.4)	0,983	87,981
15	<i>TWIST1</i> (NM_000474.3)	0,996	68,188
16	<i>ZEB1</i> (NM_030751.5)	0,933	85,857
17	<i>SCARF1</i> (NM_003693.3)	0,997	97,848
18	<i>CD36</i> (NM_000072.3)	0,992	88,779
19	<i>LDLR</i> (NM_000527.4)	0,991	97,402
20	<i>VLDLR</i> (NM_003383.4)	0,99	69,926
21	<i>VCAM1</i> (NM_001078.3)	0,967	76,482
22	<i>ICAM1</i> (NM_000201.2)	0,993	107,375
23	<i>SELE</i> (NM_000450.2)	0,99	95,994
24	<i>SELP</i> (NM_003005.3)	0,989	94,008
25	<i>CDH5</i> (NM_001795.4)	0,996	91,622
26	<i>IL1R1</i> (NM_000877.3)	0,988	98,004
27	<i>IL1R2</i> (NM_004633.3)	0,988	79,115
28	<i>TNFRSF1A</i> (NM_001065.3)	0,995	87,9
29	<i>TNFRSF1B</i> (NM_001066.2)	0,97	96,901
30	<i>NOS3</i> (NM_000603.4)	0,992	90,406
31	<i>PXDN</i> (NM_012293.2)	0,987	91,478

Примечание: мРНК – матричная рибонуклеиновая кислота.
Note: mRNA – messenger ribonucleic acid.

Заключение

При соблюдении основных правил разработки праймеров их параметры не влияют на эффективность и коэффициент детерминации кПЦР.

Конфликт интересов

Л.А. Богданов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.К. Шишкова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Ю. Синицкий заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Г. Кутихин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

Богданов Лев Александрович, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Шишкова Дарья Кирилловна, младший научный сотрудник лаборатории фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Синицкий Максим Юрьевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Кутихин Антон Геннадьевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией фундаментальных аспектов атеросклероза отдела экспериментальной медицины Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Вклад авторов в статью

БЛА – вклад в дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШДК – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СМЮ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КАГ – вклад в дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Финансирование

Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований СО РАН в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ № 0546-2019-0002 «Патогенетическое обоснование разработки имплантатов для сердечно-сосудистой хирургии на основе биосовместимых материалов с реализацией пациент-ориентированного подхода с использованием математического моделирования, тканевой инженерии и геномных предикторов».

Author Information Form

Bogdanov Leo A., junior researcher at the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4124-2316

Shishkova Daria K., junior researcher at the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1518-3888

Sinitsky Maxim Yu., PhD, senior researcher at the Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4824-2418

Kutikhin Anton G., MD, PhD, Head of the Laboratory for Vascular Biology, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8679-4857

Author Contribution Statement

BLA – contribution to the design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShDK – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SMYu – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAG – contribution to the design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chuang, L.-Y., Cheng, Y.-H., Yang, C.-H. Specific primer design for the polymerase chain reaction. *Biotechnology Letters*. 2013;35(10): 1541–1549. doi:10.1007/s10529-013-1249-8
2. SantaLucia J. Jr. Physical principles and visual-OMP software for optimal PCR design. *Methods Mol Biol*. 2007;

402:3-34. doi: 10.1007/978-1-59745-528-2_1

3. Valones M.A., Guimarães R.L., Brandão L.A., de Souza P.R., de Albuquerque Tavares Carvalho A., Crovela S. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: A review. *Braz J Microbiol*. 2009; 40:1–11

4. Ando W., Kikuchi K., Uematsu T., Yokomori H., Takaki T., Sogabe M., Kohgo Y., Otori K., Ishikawa S., Okazaki I. Novel breast cancer screening: combined expression of miR-21 and MMP-1 in urinary exosomes detects 95% of breast cancer without metastasis. *Sci Rep.* 2019; 9(1):13595. doi: 10.1038/s41598-019-50084-5
5. Fretzayas A., Moustaki M., Liapi O., Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(1):11-5. doi: 10.1007/s00431-011-1641-0
6. Liu Y., Guo Y., Jin X., Mei S., Xie T., Lan Q., Fang Y., Zhu B. Developmental validation study of a 24-plex Y-STR direct amplification system for forensic application. *Int J Legal Med.* 2019. doi: 10.1007/s00414-019-02220-z
7. Meienberg J., Bruggmann R., Oexle K., Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet.* 2016; 135(3):359-62. doi: 10.1007/s00439-015-1631-9.
8. Cankar K., Stebih D., Dreot T., Zel J., Gruden K. Critical points of DNA quantification by real-time PCR-effects of DNA extraction method and sample matrix on quantification of genetically modified organisms. *BMC Biotechnol.* 2006; 6:37. doi: 10.1186/1472-6750-6-37.
9. Bustin S., Huggett, J. qPCR primer design revisited. *Biomolecular Detection and Quantification, Biomol Detect Quantif.* 2017; 14: 19–28. doi:10.1016/j.bdq.2017.11.001
10. Li K., Brownley A. Primer design for RT-PCR. *Methods Mol Biol.* 2010; 630:271-99. doi: 10.1007/978-1-60761-629-0_18
11. Robertson J.M., Walsh-Weller J. An introduction to PCR primer design and optimization of amplification reactions. *Methods*

- Mol. Biol.* 1998; 98:121–154. doi: 10.1385/0-89603-443-7: 121
12. Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6 (1): 92-101.
13. Rodríguez A., Rodríguez M., Córdoba J.J., Andrade M.J. Design of primers and probes for quantitative real-time PCR methods. *Methods Mol Biol.* 2015; 1275:31-56. doi: 10.1007/978-1-4939-2365-6_3
14. Thornton B., Basu C. Real-time PCR (qPCR) primer design using free online software. *Biochem Mol Biol Educ.* 2011;39(2):145-54. doi: 10.1002/bmb.20461
15. Picard-Meyer E., de Garam C., Peytavin, Schereffer J.L., Marchal C., Robardet E., Cliquet F. Cross-platform evaluation of commercial real-time SYBR green RT-PCR kits for sensitive and rapid detection of European bat Lyssavirus type 1. *BioMed Res. Int.* 2015; 2015:839518. doi: 10.1155/2015/839518
16. Alemayehu S., Feghali K.C., Cowden J., Komisar J., Ockenhouse C.F., Kamau E. Comparative evaluation of published real-time PCR assays for the detection of malaria following MIQE guidelines. *Malar. J.* 2013; 12:277. doi: 10.1186/1475-2875-12-277
17. Buzard G.S., Baker D., Wolcott M.J., Norwood D.A., Dauphin L.A. Multi-platform comparison of ten commercial master mixes for probe-based real-time polymerase chain reaction detection of bioterrorism threat agents for surge preparedness. *Forensic Sci. Int.* 2012; 223:292–297. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.10.003
18. D'haene B., Hellemans J. The importance of quality control during qPCR data analysis. *Int Drug Disc.* 2010; 18–24.

REFERENCES

1. Chuang, L.-Y., Cheng, Y.-H., Yang, C.-H. Specific primer design for the polymerase chain reaction. *Biotechnology Letters.* 2013;35(10): 1541–1549. doi:10.1007/s10529-013-1249-8
2. SantaLucia J. Jr. Physical principles and visual-OMP software for optimal PCR design. *Methods Mol Biol.* 2007; 402:3-34. doi: 10.1007/978-1-59745-528-2_1
3. Valones M.A., Guimarães R.L., Brandão L.A., de Souza P.R., de Albuquerque Tavares Carvalho A., Crovela S. Principles and applications of polymerase chain reaction in medical diagnostic fields: A review. *Braz J Microbiol.* 2009; 40:1–11
4. Ando W., Kikuchi K., Uematsu T., Yokomori H., Takaki T., Sogabe M., Kohgo Y., Otori K., Ishikawa S., Okazaki I. Novel breast cancer screening: combined expression of miR-21 and MMP-1 in urinary exosomes detects 95% of breast cancer without metastasis. *Sci Rep.* 2019; 9(1):13595. doi: 10.1038/s41598-019-50084-5
5. Fretzayas A., Moustaki M., Liapi O., Karpathios T. Gilbert syndrome. *Eur J Pediatr.* 2012; 171(1):11-5. doi: 10.1007/s00431-011-1641-0
6. Liu Y., Guo Y., Jin X., Mei S., Xie T., Lan Q., Fang Y., Zhu B. Developmental validation study of a 24-plex Y-STR direct amplification system for forensic application. *Int J Legal Med.* 2019. doi: 10.1007/s00414-019-02220-z
7. Meienberg J., Bruggmann R., Oexle K., Matyas G. Clinical sequencing: is WGS the better WES? *Hum Genet.* 2016;135(3):359-62. doi: 10.1007/s00439-015-1631-9.
8. Cankar K., Stebih D., Dreot T., Zel J., Gruden K. Critical points of DNA quantification by real-time PCR-effects of DNA extraction method and sample matrix on quantification of genetically modified organisms. *BMC Biotechnol.* 2006; 6:37. doi: 10.1186/1472-6750-6-37.
9. Bustin S., Huggett, J. qPCR primer design revisited. *Biomolecular Detection and Quantification, Biomol Detect Quantif.* 2017; 14: 19–28. doi:10.1016/j.bdq.2017.11.001

10. Li K., Brownley A. Primer design for RT-PCR. *Methods Mol Biol.* 2010; 630:271-99. doi: 10.1007/978-1-60761-629-0_18
11. Robertson J.M., Walsh-Weller J. An introduction to PCR primer design and optimization of amplification reactions. *Methods Mol. Biol.* 1998; 98:121–154. doi: 10.1385/0-89603-443-7: 121
12. Kutikhin A.G., Sinitsky M.Y., Ponasenko A.V. The role of mutagenesis in atherosclerosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017; 6 (1): 92-101. (In Russian)
13. Rodríguez A., Rodríguez M., Córdoba J.J., Andrade M.J. Design of primers and probes for quantitative real-time PCR methods. *Methods Mol Biol.* 2015; 1275:31-56. doi: 10.1007/978-1-4939-2365-6_3
14. Thornton B., Basu C. Real-time PCR (qPCR) primer design using free online software. *Biochem Mol Biol Educ.* 2011;39(2):145-54. doi: 10.1002/bmb.20461
15. Picard-Meyer E., de Garam C., Peytavin, Schereffer J.L., Marchal C., Robardet E., Cliquet F. Cross-platform evaluation of commercial real-time SYBR green RT-PCR kits for sensitive and rapid detection of European bat Lyssavirus type 1. *BioMed Res. Int.* 2015; 2015:839518. doi: 10.1155/2015/839518
16. Alemayehu S., Feghali K.C., Cowden J., Komisar J., Ockenhouse C.F., Kamau E. Comparative evaluation of published real-time PCR assays for the detection of malaria following MIQE guidelines. *Malar. J.* 2013; 12:277. doi: 10.1186/1475-2875-12-277
17. Buzard G.S., Baker D., Wolcott M.J., Norwood D.A., Dauphin L.A. Multi-platform comparison of ten commercial master mixes for probe-based real-time polymerase chain reaction detection of bioterrorism threat agents for surge preparedness. *Forensic Sci. Int.* 2012; 223:292–297. doi: 10.1016/j.forsciint.2012.10.003
18. D'haene B., Hellemans J. The importance of quality control during qPCR data analysis. *Int Drug Disc.* 2010; 18–24.

Для цитирования: Л.А. Богданов, Д.К. Шишкова, М.Ю. Синицкий, А.Г. Кутихин. Параметры праймеров, коррелирующие с коэффициентом детерминации и эффективностью количественной полимеразной цепной реакции. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020; 9 (3): 13-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-13-20

To cite: L.A. Bogdanov, D.K. Shishkova, M.Yu. Siniitsky, A.G. Kutihin. Primer parameters defining efficiency and coefficient of determination in quantitative polymerase chain reaction. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9 (3): 13-20. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-13-20



УДК 616.7

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-21-29

МР-МЕТОДИКА Т2-КАРТИРОВАНИЯ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ПРОЦЕССА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МИОПАТИЯХ

О.Б. Богомякова¹, М.А. Тавлуй², А.А. Савелов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская 3а, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 1, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

- Специализированные количественные МР-методики помогают выявить структурные изменения в отдельных мышцах при воспалительных миопатиях.

ORIGINAL STUDIES

Цель	Изучить возможности МР-методики Т2-картирования и оценить изменение времени Т2-релаксации у пациентов с воспалительными миопатиями в разной стадии активности.
Материалы и методы	На МР-томографе Ingenia 3.0T (Philips, США) оптимизирована методика Т2-картирования для оценки структурных изменений мышечной ткани. Оценено время Т2-релаксации мышц бедра и голени (прямая и латеральная широкая, большая приводящая мышцы бедра, камбаловидная и икроножная мышцы, передняя большеберцовая мышца) в группе контроля (9 человек) и исследуемой группе пациентов с дермато- и полимиозитом в разной фазе активности процесса (6 человек).
Результаты	В группе контроля получены следующие значения времени Т2-релаксации: прямая мышца бедра – 78,2 (74,4; 86,9) мс, широкая латеральная мышца бедра – 79,5 (78,4; 82,4) мс, большая приводящая мышца – 77,1 (76,1; 79,4) мс, камбаловидная мышца – 92,9 (90,5; 93,4) мс, передняя большеберцовая мышца – 89,4 (88,8; 89,6) мс; икроножная мышца: медиальная головка – 93,7 (93,1; 94,8) мс, латеральная головка – 92,9 (91,6; 94,4) мс. У пациенток с поли- и дерматомиозитом в активной фазе выявлено повышение интенсивности сигнала на STIR и PD-SPAIR в структуре прямой мышцы бедра, камбаловидной и икроножной мышц, а также увеличение времени Т2-релаксации на 40–49% ($p < 0,01$). У пациенток с полимиозитом в стадии медикаментозного лечения и клинической ремиссии значимого изменения времени Т2-релаксации не обнаружено. У пациенток с дерматомиозитом в стадии лабораторной ремиссии, но клинического ухудшения отмечено увеличение времени Т2-релаксации в структуре длинных мышц спины, прямой и широкой латеральной мышц бедра на 15–25% ($p < 0,05$). При этом статистически значимого изменения сигнальных характеристик на STIR и PD-SPAIR не выявлено.
Заключение	Показана чувствительность методики в выявлении подострого отека мышечной ткани при отсутствии значимых изменений сигнальных характеристик на рутинных МР-последовательностях.
Ключевые слова	Магнитно-резонансная томография • Полимиозит • Дерматомиозит • Т2-релаксометрия

Поступила в редакцию: 22.07.2020; поступила после доработки: 02.08.2020; принята к печати: 22.08.2020

EXPERIENCE OF APPLICATION OF T2-MAPPING MRI ASSESSMENT OF INFLAMMATORY MYOPATHIES

O.B. Bogomyakova¹, M.A. Tavлуй², A.A. Savelov¹

¹International Tomography Center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Institutskaya St. 3a, Novosibirsk, 630090, Russian Federation; ²Novosibirsk State University, Pirogova St. 1, Novosibirsk, 630090, Russian Federation

Для корреспонденции: Ольга Борисовна Богомякова, bogom_o@tomo.nsc.ru; адрес: ул. Институтская 3а, Новосибирск, Россия, 630090

Corresponding author: Olga B. Bogomyakova, bogom_o@tomo.nsc.ru; address: 3a, Institutskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

- Specialized quantitative MRI techniques allow identifying structural changes in individual muscles in inflammatory myopathies.

Aim

To evaluate the role of T2 mapping MRI and to evaluate specific changes in T2 relaxation time in patients with inflammatory myopathies at different stages of the disease process.

Methods

T2 mapping technique for assessing structural changes in muscle tissues was optimized for the Philips “Ingenia” 3.0T MR scanner. T2 relaxation (T2rt) time of the thigh and lower leg muscles (muscle rectus femoris, m. vastus lateralis, m. adductor magnus, m. soleus, m. tibialis anterior, medial and lateral head of m. gastrocnemius) was assessed in the control group (n = 9) and the study group (n = 6). Patients recruited in the study group suffered from dermatomyositis and polymyositis of various severity.

Results

The following values of T2rt were obtained in the control group: m.rectus femoris – 78.2 ± 6.9 ms, m.vastus lateralis – 79.5 ± 4.8 ms, m.adductor magnus – 77.1 ± 4.4 ms, m. soleus – 92.9 ± 4.3 ms, m. tibialis anterior – 89.4 ± 1.3 ms, m.gastrocnemius medial head – 93.7 ± 2.4 ms, m.gastrocnemius lateral head – 92.9 ± 3.5 ms. Patients with polymyositis and dermatomyositis showed an increase in the signal intensity on STIR and PD-SPAIR in the structure of m.soleus, m. gastrocnemius, m.rectus femoris, as well as a significant increase in T2rt of 40–49% ($p < 0.01$). T2rt values did not differ in patients with polymyositis who received drug therapy and had clinical remission. Patients with dermatomyositis who had laboratory remission along with the deterioration reported an increase in T2rt in the structure of long spine muscles, m. rectus femoris and m. vastus lateralis equal to 15–25% ($p < 0.05$). However, none significant changes in the signal characteristics on STIR and PD-SPAIR were reported.

Conclusion

The sensitivity of the reported technique in the detection of sub-acute swelling of muscle tissue in the absence of significant changes in signal characteristics on routine MR sequences had been shown.

Keywords

Magnetic-resonance imaging • Polymyositis • Dermatomyositis • T2-relaxometry

Received: 22.07.2020; received in revised form: 02.08.2020; accepted: 22.08.2020

Список сокращений

ВИ – взвешенное изображение MPT – магнитно-резонансная томография
ВМ – воспалительная миопатия

Введение

Идиопатические воспалительные миопатии (ВМ) представляют собой группу аутоиммунных состояний, характеризующуюся воспалением мышц (миозит) и поражением кожи и других систем органов, что приводит к их дисфункции, ранней инвалидизации и смертности больных [1].

Основные симптомы миозита включают острое (в течение нескольких дней) или подострое (в течение нескольких недель) развитие симметричной слабости проксимальных отделов конечностей. Обычно пациенты предъявляют жалобы на затруднения при ходьбе, подъеме по лестнице или поднятии объекта над головой [2]. Со временем к этим жалобам могут присоединиться симптомы дисфагии, дисфонии и поражения дыхательных мышц. Системные проявления при ВМ могут включать

интерстициальные болезни легких, поражение сердца в виде кардиомиопатий и нарушений ритма, а также общесистемные реакции: лихорадку, слабость, утомляемость, похудение [3].

К наиболее распространенным ВМ относятся полимиозит, характеризующийся развитием преимущественно проксимальной мышечной слабости, и дерматомиозит, представленный в дополнение к мышечному воспалению кожными проявлениями [4].

Диагностика и лечение ВМ часто являются сложной задачей, поскольку требуют нескольких специалистов: ревматолога, невролога, дерматолога, пульмонолога и кардиолога. За исключением классического дерматомиозита диагноз в большинстве случаев неоднозначен и требует комплексного подхода. Как правило, заключение основывается на

совокупности анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных обследований.

К лабораторным маркерам ВМ относятся креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аспаргатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, альдолаза. Увеличение значений креатинфосфокиназы коррелирует с активностью заболевания, но при дерматомиозите значения могут быть незначительно повышены или находиться в пределах референсных величин, затрудняя диагностику и определение степени активности процесса.

Однако повышение значений мышечных ферментов не всегда специфично для воспалительных миопатий и может наблюдаться при других патологиях, а нормальные значения этих показателей не могут исключить воспалительный процесс в мышцах [5].

Гистологическая оценка биоптата мышечной ткани на сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики ВМ, так как позволяет подтвердить диагноз и исключить невоспалительные миопатии. Однако результаты исследования ограничены участком биопсии и не дают полного представления о поражении мышц.

Электромиография еще одно обязательное исследование при подозрении на мышечную патологию. При введении игловчатых электродов в мышцу можно выявить изменение колебаний потенциалов в группах мышечных волокон и оценить общую степень возбуждения мышцы. При миопатиях чаще всего отмечаются уменьшение длительности потенциалов и повышение спонтанной активности. Исследование проводится для исключения денервации пораженных мышц и определения распространенности процесса [4, 6].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) пока не получила широкого распространения для диагностики и ведения воспалительных миопатий, хотя это исследование является перспективным визуализирующим методом для оценки мышечной системы. Исследование позволяет оценить поражение как глубоких, так и поверхностных мышц, определить оптимальные для проведения биопсии участки, наблюдать/оценивать за течением болезни и результатами лечения [7]. Применение T2-последовательностей без и с подавлением сигнала от жировой ткани позволяет визуализировать увеличение содержания воды, характеризующее активный воспалительный процесс в мышцах [1]. В дополнение к рутинным последовательностям активно развивается применение количественной МР-методики, позволяющей оценивать время T2-релаксации в мышечной ткани [1, 8, 9].

Целью данного исследования стало изучить возможности МР-методики T2-картирования и оценить изменение времени T2-релаксации у пациентов с воспалительными миопатиями в разной стадии активности процесса.

Материалы и методы

Пациенты

В исследование включено 6 больных в возрасте 26–58 лет (средний возраст – 44,2 года): три пациентки с дерматомиозитом и три – с идиопатическим полимиозитом, находящиеся под наблюдением врача-ревматолога в течение 3–12 мес. Диагноз «дерматомиозит» установлен в соответствии с критериями Bohan, Porter [10] и данными гистологического исследования мышечной ткани; диагноз «полимиозит» – на основании клинических (проксимальная мышечная слабость), лабораторных (повышение уровня креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) данных и гистологического исследования мышечной ткани. Группу контроля составили 9 человек в возрасте от 20 до 56 лет (средний возраст – 37,5 года) с отсутствием мышечной патологии и других хронических заболеваний.

Все пациенты, включенные в исследование, подписали информированное согласие на обследование. Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУН Институт «Международный томографический центр» СО РАН.

МРТ-исследование

Исследование выполнено на МР-томографе Ingenia (Philips, США) с напряженностью магнитного поля 3,0 Тл. Протокол исследования мышечной ткани (Total Muscular) всех пациенток включал обзорные T1-взвешенные изображения (ВИ) во фронтальной плоскости, состоящие из 6 стеков, которые сшивались в единое изображение; последовательности спинного эха с инверсией-восстановлением – STIR (время повторения – 7 496 мс, время эха – 70 мс, время инверсии – 230 мс, матрица – 188 × 288, толщина среза – 6 мм); прицельные PD-SPAIR (время повторения – 3 058 мс, время эха – 30 мс, матрица – 212 × 327, толщина среза – 5 мм) и T1-ВИ (время повторения – 450 мс, время эха – 10 мс, матрица – 304 × 511, толщина среза – 5 мм) в аксиальной плоскости в одинаковой геометрии, состоящие из 4 стеков на уровне мышц плечевого пояса, тазового пояса, верхней трети бедра и голени. Поле обзора варьировало в зависимости от телосложения пациента, чтобы полностью охватить мышечные структуры на исследуемом уровне.

Кроме того, всем пациентам проведено расширенное МР-исследование, включавшее методику T2-картирования для оценки степени выраженности мышечного отека. Исследование выполнено на уровне бедра (от малого вертела до середины бедренной кости) и голени (от головки до середины малоберцовой кости). Для количественного определения

времени T2-релаксации использована бесконтрастная мультиспиновая мультисекционная последовательность T2-картирования в аксиальной плоскости. Технические характеристики методики были следующими: время повторения – 2 594 мс, время эха – 20 мс, количество повторений – 5, диапазон времени эха – 20–100 мс, матрица – 192×240 , толщина среза – 3 мм, шаг между срезами – 0 мм, поле обзора – 12–15 см (40–50 срезов), время исследования – от 3 мин 30 с до 5 мин 10 с (в зависимости от ширины поля обзора). Всем пациентам рекомендовано ограничить физическую активность в течение 12 ч до проведения МРТ для исключения ложноположительных результатов, поскольку активная физическая нагрузка может приводить к структурным изменениям мышечной ткани и, соответственно, изменению времени T2-релаксации. Также время T2-релаксации может увеличиваться при выраженной жировой дегенерации, поэтому в группе пациентов оценена степень жировой дегенерации по шкале Mercury в модификации Fishera [11].

Кроме того, всем пациентам проведено расширенное МР-исследование, включавшее методику T2-картирования для оценки степени выраженности мышечного отека. Исследование выполнено на уровне бедра (от малого вертела до середины бедренной кости) и голени (от головки до середины малоберцовой кости). Для количественного определения времени T2-релаксации использована бесконтрастная мультиспиновая мультисекционная последовательность T2-картирования в аксиальной плоскости. Технические характеристики методики были следующими: время повторения – 2 594 мс, время эха – 20 мс, количество повторений – 5, диапазон времени эха – 20–100 мс, матрица – 192×240 , толщина среза – 3 мм, шаг между срезами – 0 мм, поле обзора – 12–15 см (40–50 срезов), время исследования – от 3 мин 30 с до 5 мин 10 с (в зависимости от ширины поля обзора). Всем пациентам рекомендовано ограничить физическую активность в течение 12 ч до проведения МРТ для исключения ложноположительных результатов, поскольку активная физическая нагрузка может приводить к структурным изменениям мышечной ткани и, соответственно, изменению времени T2-релаксации. Также время T2-релаксации может увеличиваться при выраженной жировой дегенерации, поэтому в группе пациентов оценена степень жировой дегенерации по шкале Mercury в модификации Fishera [11].

Интерпретация изображений

Для каждого пациента получены T2-карты в аксиальной плоскости. Интенсивность сигнала как функция времени эха аппроксимировалась моноэкспоненциальной функцией для каждого пикселя с помощью метода наименьших квадратов. Карта T2 представляла собой цветовое кодирование пик-

селей, соответствующее диапазону значений времени T2-релаксации. Область интереса (region of interest, ROI) помещалась в виде овального контура одинаковой площади на 10 уровнях в структуре следующих мышц: прямая мышца бедра, латеральная широкая мышца бедра, большая приводящая мышца бедра, передняя большеберцовая мышца, камбаловидная мышца, медиальная и латеральная головки икроножных мышц (рис. 1). Размещение ROI для каждой мышцы генерировало на T2-карте значение времени T2-релаксации, которое усреднялось по 10 измерениям в пределах одной мышцы.

Статистический анализ

Статистическая обработка результатов исследования выполнена с помощью программного пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Количественные данные представлены в медианы (Me) и интерквартильного размаха (25; 75-й процентиля). Статистическая значимость различий оценена с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В исследование включены три пациентки с диагнозом «полимиозит» и три – с диагнозом «дерматомиозит». Средняя продолжительность течения болезни – 5 лет (от 2 до 8 лет). У двух пациенток выявлено активное мышечное воспаление в виде диффузного повышения интенсивности сигнала на STIR и PD-SPAIR в структуре мышц голени (рис. 2, а); две пациентки находились в стадии клинической и лабораторной ремиссии без признаков изменения интенсивности сигнала в структуре мышц; у двух больных на момент исследования определялось ухудшение клинической симптоматики без явных лабораторных данных за обострение процесса, по данным МРТ отмечалось недостоверное повышение интенсивности сигнала на STIR в структуре отдельных мышц (рис. 2, б). При оценке степени жировой инфильтрации выявлены минимальные диффузные симметричные изменения больших ягодичных мышц, многораздельных мышц спины в виде усиления линейной исчерченности и замещения не более 10% мышечной ткани (0–1-я степень по классификации Mercury); пациенты с выраженной жировой инфильтрацией мышечной ткани (2, 3, 4-я степени по Mercury) не вошли в исследование.

Получены следующие значения времени T2-релаксации у здоровых добровольцев, включенных в исследование: прямая мышца бедра – 78,2 (74,4; 86,9) мс, широкая латеральная мышца бедра – 79,5 (78,4; 82,4) мс, большая приводящая мышца – 77,1 (76,1; 79,4) мс, камбаловидная мышца – 92,9 (90,5; 93,4) мс, передняя большеберцовая мышца – 89,4 (88,8; 89,6) мс, медиальная головка икроножной мышцы – 93,7 (93,1; 94,8) мс, латеральная головка

икроножной мышцы – 92,9 мс (91,6; 94,4). В исследуемой группе выявлено статистически значимое увеличение времени T2-релаксации на 17–25% – для мышц бедра, 18–23% – для мышц голени (рис. 3).

У пациенток с острой фазой заболевания и визуально значимым изменением интенсивности сигнала на STIR и PD-SPAIR выявлено увеличение времени T2-релаксации на 40–49% в зависимости от исследуемой мышцы. Более выраженные из-

менения обнаружены в структуре камбаловидных мышц с повышением времени T2-релаксации до 143,6 (138,2; 147,3) мс ($p < 0,01$) (рис. 4).

У пациенток с подострой фазой наблюдалось увеличение значений времени T2-релаксации на 15–25% в зависимости от исследуемой мышцы ($p < 0,05$) (рис. 4).

У пациенток с неактивной стадией воспалительной миопатии не выявлено изменения интенсивности

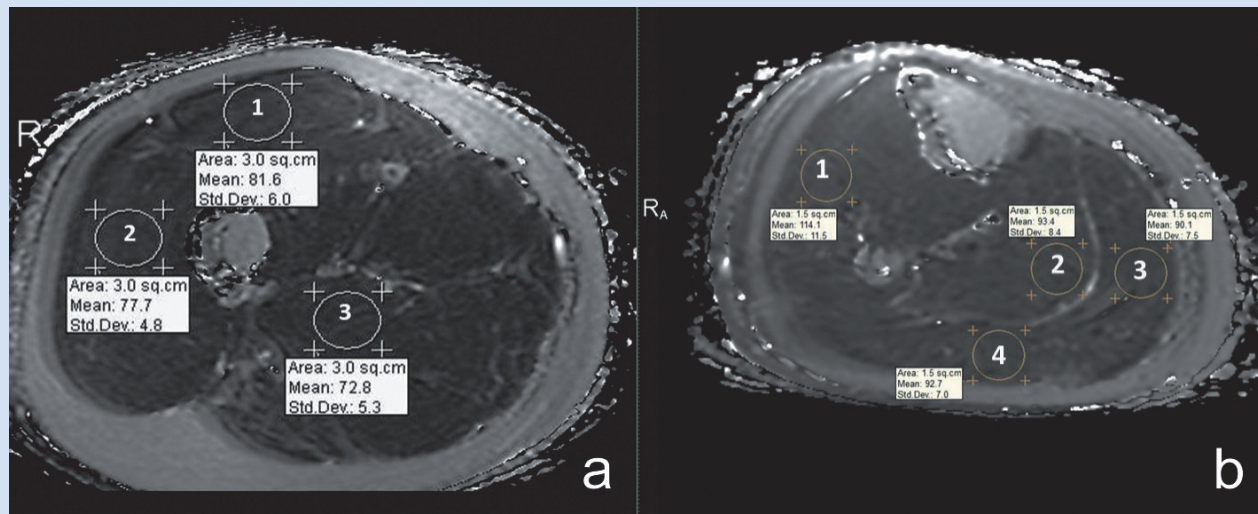


Рисунок 1. Изображения T2-карт здорового добровольца в аксиальной плоскости в оттенках серого для размещения области интереса

Примечание: а – T2-карта на уровне мышц бедра с выделением ROI исследуемых мышц: 1 – прямая мышца бедра, 2 – широкая латеральная мышца бедра, 3 – большая приводящая мышца бедра; б – T2-карта на уровне мышц голени с выделением ROI исследуемых мышц: 1 – передняя большеберцовая мышца, 2 – камбаловидная мышца, 3 – медиальная головка икроножной мышцы, 4 – латеральная головка икроножной мышцы.

Figure 1. Typical T2-maps of a healthy volunteer in the axial plane (regions of interest are shown in grey).

Note: a) T2 map at the level of the thigh muscles with the allocation of the ROI of the studied muscles: 1 – the rectus femoris muscle, 2 – the vastus lateralis muscle, 3 – the adductor magnus muscle; b) T2 map at the tibial muscle level with the ROI of the studied muscles: 1 – the anterior tibial muscle, 2 – the soleus muscle, 3 – the medial head of the gastrocnemius muscle, 4 – the lateral head of the gastrocnemius muscle; ROI – Region of Interest

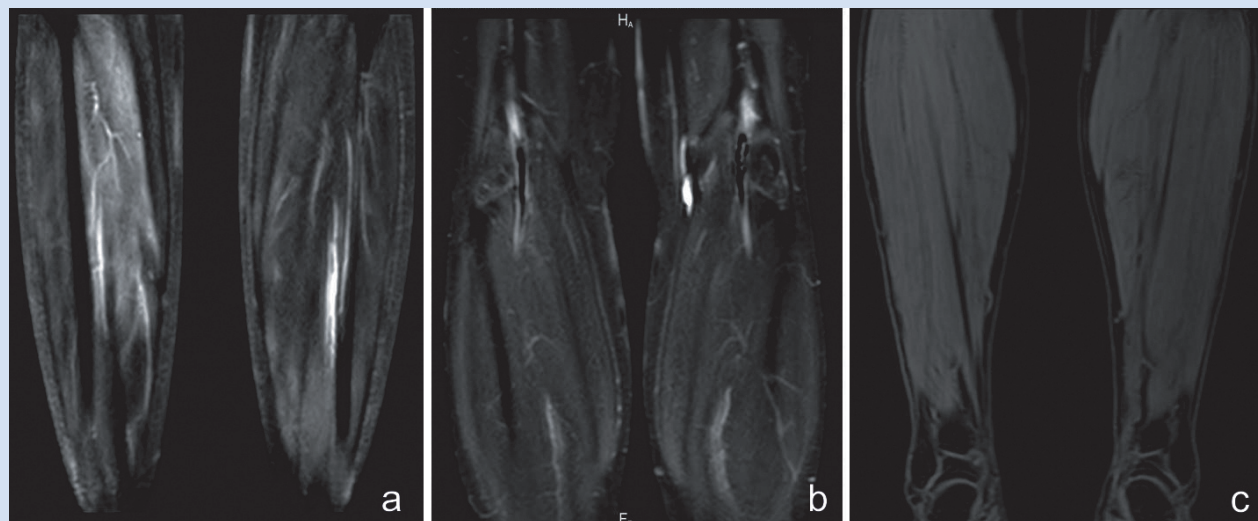


Рисунок 2. Методика STIR во фронтальной плоскости на уровне мышц голени

Примечание: а – значимое повышение интенсивности сигнала в структуре камбаловидной мышцы у пациентки с полимиозитом в острой фазе; б – незначительное неоднородное повышение интенсивности сигнала в структуре медиальных головок икроножных мышц у пациентки с дерматомиозитом в стадии клинического обострения, сомнительное в идентификации; в – отсутствие изменения интенсивности сигнала в структуре мышц голени у здорового добровольца.

Figure 2. STIR technique in the frontal plane at the level of the leg muscles

Note: a – a significant increase in the signal intensity in the soleus muscle structure in a patient with acute polymyositis; b – a slight non-uniform increase in the signal intensity is shown in the structure of the medial heads of the gastrocnemius muscles in a patient with dermatomyositis during clinical exacerbation, doubtful in identification; c – the absence of changes in the signal intensity in the structure of the muscles of the leg in a healthy volunteer.

сигнала на рутинных последовательностях. Отмечено общее статистически незначимое повышение времени T2-релаксации на 5–16% ($p>0,05$).

Обсуждение

Воспалительные миопатии – патологический процесс, возникающий преимущественно в скелетных мышцах и приводящий к их дегенеративным изменениям. ВМ характеризуется мышечной слабостью, болями в мышцах, резким снижением объема активных движений, развитием контрактур, уплотнением и отечностью мышц. За повреждением мышечных волокон следует восстановление мышц и воспаление, которые возникают на ранних стадиях развития ВМ [12] и в конечном итоге приводят к миофиброзному некрозу и замене миофибрилл на жир [13].

Показано, что при ВМ в стадии активности

процесса имеет место выраженное повышение интенсивности сигнала на T2-ВИ и STIR (вызванное увеличением содержания воды) по данным неколичественной МР-томографии [2, 3]. В нашем исследовании также продемонстрировано значимое изменение интенсивности сигнала, характеризующее стадию острого воспаления и мышечного отека. Время T2-релаксации мышц варьирует между отделами и внутри каждого компартмента вследствие различного содержания воды и взаимодействия воды с макромолекулами [14]. При воспалительном процессе возникает отек, повышается содержание межклеточной жидкости, что способствует усилению сигнала и может увеличить время T2 [1–3]. Как следствие, в стадии активности значимо повышается время T2-релаксации (на 40–49%).

Проведенные ранее исследования показали, что T2-картирование мышц является объективным

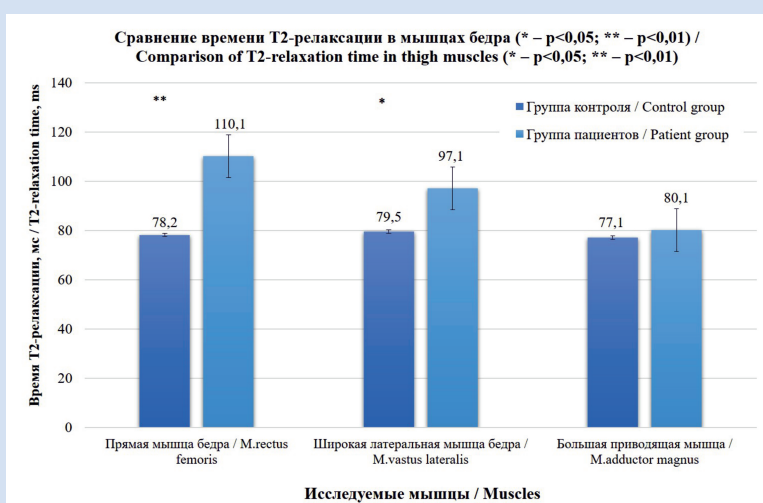


Рисунок 3. График времени T2-релаксации в группах контроля и пациентов
Figure 3. T2 relaxation times in the control and study groups

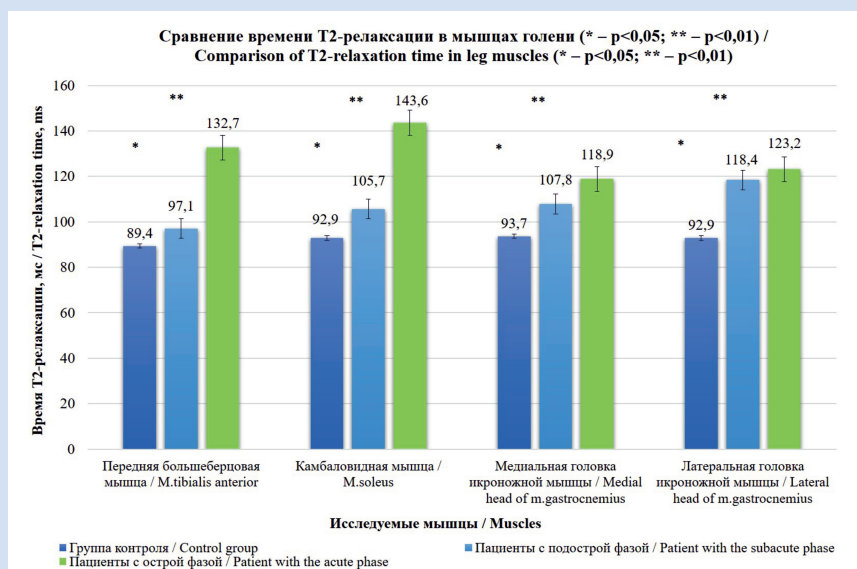


Рисунок 4. График времени T2-релаксации в группах контроля и пациентов с подострым и острым течением дермато- и полимиозита
Figure 4. T2 relaxation time in the control group and patients in the subacute phase and exacerbation of dermatomyositis and polymyositis

количественным методом выявления активного воспаления и отека [15, 16]. В нашем исследовании мы также наблюдали общее повышение времени T2-релаксации в группе пациентов в мышцах бедра на 17–25% и голени – на 18–23% ($p < 0,05$). Учитывая эти вариации T2, выдвинуто предположение, что количественные показатели могут значимо различаться в условиях подострого воспаления. В такой ситуации рутинные методики не всегда позволяют достоверно зафиксировать изменение интенсивности сигнала на T2-ВИ и STIR ввиду чувствительности методик жироводавления к неоднородности магнитного поля, а рутинных методик T2 – к жировой инфильтрации. Как показано в нашем исследовании, количественные показатели позволяют зафиксировать значимое увеличение времени T2-релаксации у пациентов с подострым течением заболевания (клиническим обострением) при сомнительных лабораторных данных.

Таким образом, можно предположить, что T2-картирование является достаточно объективным количественным методом измерения отечных изменений в мышцах. Неколичественная оценка МР-изображений при ВМ носит субъективный характер и может меняться в зависимости от опыта рентгенологов и индивидуальных особенностей пациента. Кроме того, методики жироводавления являются высокочувствительными к неоднородности магнитного поля и могут демонстрировать неоднородное повышение интенсивности сигнала, не связанное с проявлениями заболевания.

Однако применение данной методики имеет свои ограничения. При ВМ в патологический процесс могут быть вовлечены и, соответственно, претерпевать изменения не только мышечные волокна, но и окружающие их структуры (кровеносные сосуды, соединительная и жировая ткань). Поэтому

использование T2-картирования должно быть сопряжено с общим МР-исследованием. Расширенный подход может предоставить информацию о мышечной атрофии, дополнительных включениях в мышечной ткани, структурных изменениях вне мышц [1, 17, 18]. В данном исследовании мы исключили пациентов с выраженной жировой инфильтрацией мышечной ткани. В дальнейшем необходимо расширение группы исследуемых, в том числе с включением больных с разной степенью жировой инфильтрации мышечной ткани, для более полной оценки значений времени T2-релаксации у пациентов с ВМ. Кроме того, требуется привлечение большего числа пациентов с различными формами ВМ на разных этапах лечения, чтобы установить количественные диагностические критерии обострения процесса.

Заключение

Определение времени T2-релаксации может быть эффективным количественным показателем воспаления в мышечной ткани у пациентов с поли- и дерматомиозитом. Изменение показателей статистически значимо коррелирует со степенью активности заболевания.

Конфликт интересов

О.Б. Богомякова заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.А. Тавлуй заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Савелов заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Мы благодарим Министерство науки и высшего образования РФ за доступ к МРТ-оборудованию.

Информация об авторах

Богомякова Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории МРТ технологии федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Тавлуй Марина Алексеевна, студентка 5-го курса Института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3654-5531

Савелов Андрей Александрович, кандидат физико-математических наук, старший научный сотрудник лаборатории МРТ технологии федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5332-2607

Author Information Form

Bogomyakova Olga B., MD, Ph.D., researcher at the Laboratory of MRI technologies, International Tomography Center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Tavluy Marina A., a 5-year student at the Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3654-5531

Savelov Andrey A., Ph.D, senior researcher at the Laboratory of MRI technologies, International Tomography Center, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5332-2607

Вклад авторов в статью

БОВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТМА – получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

САА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

BOB – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

TMA – data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SAA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maillard S.M., Jones R., Owens C., Pilkington C., Woo P., Wedderburn L.R., Murray K.J. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2004;43(5):603-608. doi: 10.1093/rheumatology/keh130
2. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):109-129. doi: 10.3233/JND-180308
3. Oldroyd A., Lilleker J., Chinoy H. Idiopathic inflammatory myopathies – a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment. *Clin Med*. 2017;17(4):322-328. doi: 10.7861/clinmedicine.17-4-322
4. Литвиненко И.В., Живолупов С.А., Бардаков С.Н., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Яковлев Е.В. Воспалительные миопатии: патогенез, клиника, диагностика, лечение. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015;3(51):217-226.
5. Lundberg I.E., Miller F.W., Tjälmlund A., Bottai M. Diagnosis and classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Intern Med*. 2016;280(1):39-51. doi: 10.1111/joim.12524
6. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(3):1-17. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
7. Shelly M.J., Bolster F., Foran P., Crosbie I., Kavanagh E.C., Eustace S.J. Whole-body magnetic resonance imaging in skeletal muscle disease. *Semin Musculoskeletal Radiol*. 2010;14(1):47–56. doi: 10.1055/s-0030-1248704
8. Jackson G.D., Connelly A., Duncan J.S., Grunewald R.A., Gadian D.G. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance. *Neurology*. 1993;43(9):1793-1799. doi: 10.1212/wnl.43.9.1793.
9. Weber M.A., Wolf M., Wattjes M.P. Imaging Patterns of Muscle Atrophy. *Semin Musculoskeletal Radiol*. 2018;22:299–306. doi: 10.1055/s-0038-1641574
10. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-347. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
11. Mercuri E., Pichiecchio A., Allsop J., Messina S., Pane M., Muntony F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:433–440. doi: 10.1002/jmri.20804
12. McDouall R.M., Dunn M.J., Dubowitz V. Nature of the mononuclear infiltrate and the mechanism of muscle damage in juvenile dermatomyositis and Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1990;99(2-3):199 – 217.
13. Kliegman R., Nelson W.E. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia: Saunders, 2007.
14. Prior B.M., Foley J.M., Jayaraman R.C., Meyer R.A. Pixel T2 distribution in functional magnetic resonance images of muscle. *J Appl Physiol*. 1999;87(6):2107 – 2114. doi: 10.1152/jappl.1999.87.6.2107
15. Baffa A.P., Felisio L.R., Saad M.C., Nogueira-Barbosa M.H., Santos A.C., Bevilacqua-Grossy D. Quantitative MRI of Vastus Medialis, Vastus Lateralis and Gluteus Medius Muscle Workload after Squat Exercise: Comparison Between Squatting with Hip Adduction and Hip Abduction. *J Hum Kinet*. 2012;33:5-14. doi:10.2478/v10078-012-0039-z
16. Kumbhare D.A., Elzibak A.H., Akbary A., Noseworthy M.D. Advanced Skeletal Muscle MR Imaging Approaches in the Assessment of Muscular Dystrophies. *Int J Phys Med Rehabil*. 2014;2(6):248-259. doi:10.4172/2329-9096.1000248
17. Reimers C.D., Schedel H., Fleckenstein J.L., Nagele M., Witt T.N., Pongratz T.E. et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol*. 1994; 241(5):306-314. doi: 10.1007/BF00868438
18. Klupp E., Weidlich D., Schlaeger S., Baum T., Cervantes B., Deschauer M. et al. B1-insensitive T2 mapping of healthy thigh muscles using a T2-prepared 3D TSE sequence. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171337.

REFERENCES

1. Maillard S.M., Jones R., Owens C., Pilkington C., Woo P., Wedderburn L.R., Murray K.J. Quantitative assessment of MRI T2 relaxation time of thigh muscles in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology*. 2004;43(5):603-608. doi: 10.1093/rheumatology/keh130
2. Schmidt J. Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis*. 2018;5(2):109-129. doi: 10.3233/JND-180308
3. Oldroyd A., Lilleker J., Chinoy H. Idiopathic inflammatory myopathies – a guide to subtypes, diagnostic approach and treatment. *Clin Med*. 2017;17(4):322-328. doi: 10.7861/clinmedicine.17-4-322
4. Litvinenko I.V., Zhivolupov S.A., Bardakov S.N., Samartsev I.N., Rashidov N.A., Yakovlev E.V. Inflammatory myopathies: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, treatment. *Bulletin of the Russian military medical academy*. 2015;3(51):217-226.
5. Lundberg I.E., Miller F.W., Tjälmlund A., Bottai M. Diagnosis and classification of Idiopathic Inflammatory Myopathies. *Intern Med*. 2016;280(1):39-51. doi: 10.1111/joim.12524

6. Birnkrant D.J., Bushby K., Bann C.M., Apkon S.D., Blackwell A., Brumbaugh D. et al. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management. *The Lancet Neurology*. 2018;17(3):1-17. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3
7. Shelly M.J., Bolster F., Foran P., Crosbie I., Kavanagh E.C., Eustace S.J. Whole-body magnetic resonance imaging in skeletal muscle disease. *Semin Musculoskeletal Radiol*. 2010;14(1):47-56. doi: 10.1055/s-0030-1248704
8. Jackson G.D., Connelly A., Duncan J.S., Grunewald R.A., Gadian D.G. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance. *Neurology*. 1993;43(9):1793-1799. doi: 10.1212/wnl.43.9.1793.
9. Weber M.A., Wolf M., Wattjes M.P. Imaging Patterns of Muscle Atrophy. *Semin Musculoskeletal Radiol*. 2018;22:299-306. doi: 10.1055/s-0038-1641574
10. Bohan A., Peter J.B. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(7):344-347. doi: 10.1056/NEJM197502132920706
11. Mercuri E., Pichiecchio A., Allsop J., Messina S., Pane M., Muntony F. Muscle MRI in inherited neuromuscular disorders: past, present, and future. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25:433-440. doi: 10.1002/jmri.20804
12. McDouall R.M., Dunn M.J., Dubowitz V. Nature of the mononuclear infiltrate and the mechanism of muscle damage in juvenile dermatomyositis and Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1990;99(2-3):199-217.
13. Kliegman R., Nelson W.E. *Nelson textbook of pediatrics*. Philadelphia, Pa: Saunders, 2007.
14. Prior B.M., Foley J.M., Jayaraman R.C., Meyer R.A. Pixel T2 distribution in functional magnetic resonance images of muscle. *J Appl Physiol*. 1999;87(6):2107-2114. doi: 10.1152/jappl.1999.87.6.2107
15. Baffa A.P., Felisio L.R., Saad M.C., Nogueira-Barbosa M.H., Santos A.C., Bevilacqua-Grossy D. Quantitative MRI of Vastus Medialis, Vastus Lateralis and Gluteus Medius Muscle Workload after Squat Exercise: Comparison Between Squatting with Hip Adduction and Hip Abduction. *J Hum Kinet*. 2012;33:5-14. doi:10.2478/v10078-012-0039-z
16. Kumbhare D.A., Elzibak A.H., Akbary A., Noseworthy M.D. Advanced Skeletal Muscle MR Imaging Approaches in the Assessment of Muscular Dystrophies. *Int J Phys Med Rehabil*. 2014;2(6):248-259. doi:10.4172/2329-9096.1000248
17. Reimers C.D., Schedel H., Fleckenstein J.L., Nagele M., Witt T.N., Pongratz T.E. et al. Magnetic resonance imaging of skeletal muscles in idiopathic inflammatory myopathies of adults. *J Neurol*. 1994; 241(5):306-314. doi: 10.1007/BF00868438
18. Klupp E., Weidlich D., Schlaeger S., Baum T., Cervantes B., Deschauer M. et al. B1-insensitive T2 mapping of healthy thigh muscles using a T2-prepared 3D TSE sequence. *PLoS One*. 2017;12(2):e0171337.

Для цитирования: О.Б. Богомякова, М.А. Тавлуй, А.А. Савелов. МР-методика T2-картирования в оценке степени активности процесса при воспалительных миопатиях. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (3): 21-29. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-21-29

To cite: O.B. Bogomyakova, M.A. Tavlu, A.A. Savelov. Experience of application of T2-mapping MRI assessment of inflammatory myopathies. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (3): 21-29. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-21-29



УДК 616.12-005.4-089.163:615.825

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ АЭРОБНЫХ НАГРУЗОК В РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ НА СЕРДЦЕ

И.Н. Таран, С.А. Помешкина, Ю.А. Аргунова, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Освещены основные принципы программ очень ранней и ранней реабилитации с аэробными нагрузками различной интенсивности для пациентов, перенесших операцию на сердце.

Резюме

Активизация больного с первых суток после операции на сердце с быстрым расширением режимов двигательной активности является одним из главных принципов реабилитации. До настоящего времени дискуссионными остаются вопросы выбора сроков начала реабилитации и интенсивности нагрузок. Кроме того, не до конца изучены и разработаны аспекты реабилитации пациентов пожилого возраста, больных с сочетанной патологией. В обзоре представлены результаты современных метаанализов и исследований, отражающих эффективность и безопасность очень ранних и ранних аэробных нагрузок в рамках реабилитации различных когорт пациентов, перенесших операцию на сердце.

Ключевые слова

Ранняя реабилитация • Аэробные нагрузки • Операция на сердце • Коронарное шунтирование

Поступила в редакцию: 01.06.2020; поступила после доработки: 25.06.2020; принята к печати: 07.07.2020

AEROBIC EXERCISES ARE SAFE AND EFFECTIVE IN EARLY REHABILITATION FOLLOWING CARDIAC SURGERY

I.N. Taran, S.A. Pomeshkina, Yu.A. Argunova, O.L. Barbarash

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- This review summarizes the core principles of immediate and early rehabilitation with aerobic exercises of various intensity in patients following cardiac surgery.

Abstract

One of the main principles of cardiac rehabilitation is early mobilization of patients after cardiac surgery with the subsequent expansion of physical activity modes. The optimal time for commencing early rehabilitation and its intensity in patients who have undergone cardiac surgery remain controversial. In addition, cardiac rehabilitation programs for elderly patients and those with severe comorbidities have not been studied yet. This review presents the results of the recent meta-analyses and studies, focusing on the efficacy and safety of immediate and early aerobic exercise as a core component of rehabilitation in different cohorts of patients, who have undergone cardiac surgery.

Keywords

Early rehabilitation • Aerobic exercise • Cardiac surgery • Coronary artery bypass grafting

Received: 01.06.2020; received in revised form: 25.06.2020; accepted: 07.07.2020

Список сокращений

КШ — коронарное шунтирование

ЛЖ — левый желудочек

ТШХ — тест шестиминутной ходьбы

ЧСС — частота сердечных сокращений

VO_{2peak} — пиковое потребление кислорода

Введение

Долгие годы считалось, что пациентам после инфаркта миокарда или операции на сердце в течение нескольких недель следует придерживаться постельного режима [1]. Одной из основных причин сокращения длительности ограниченного двигательного режима после операции на сердце явилась необходимость уменьшения количества койко-дней из-за финансовых соображений [1]. Кроме того, улучшение состояния и благоприятный прогноз пациентов после ранней физической активизации способствовали рутинному применению ранней реабилитации у пациентов после инвазивных вмешательств и операций на сердце, выполненных в условиях искусственного кровообращения [2]. По данным трехлетнего наблюдения, вовлечение пациентов в программу реабилитации после коронарного шунтирования (КШ) или другого перенесенного сердечно-сосудистого события сопровождается экономической выгодой в виде снижения затрат на госпитализацию (на 739 дол. США в расчете на человека) при сравнении с ведением пациентов, не участвующих в реабилитационных мероприятиях [3]. Кроме того, включение в ранний послеоперационный период активных физических нагрузок снижает время пребывания пациента в стационаре, повышает отдаленную выживаемость и качество жизни таких больных.

Роль физической активности в раннем послеоперационном периоде

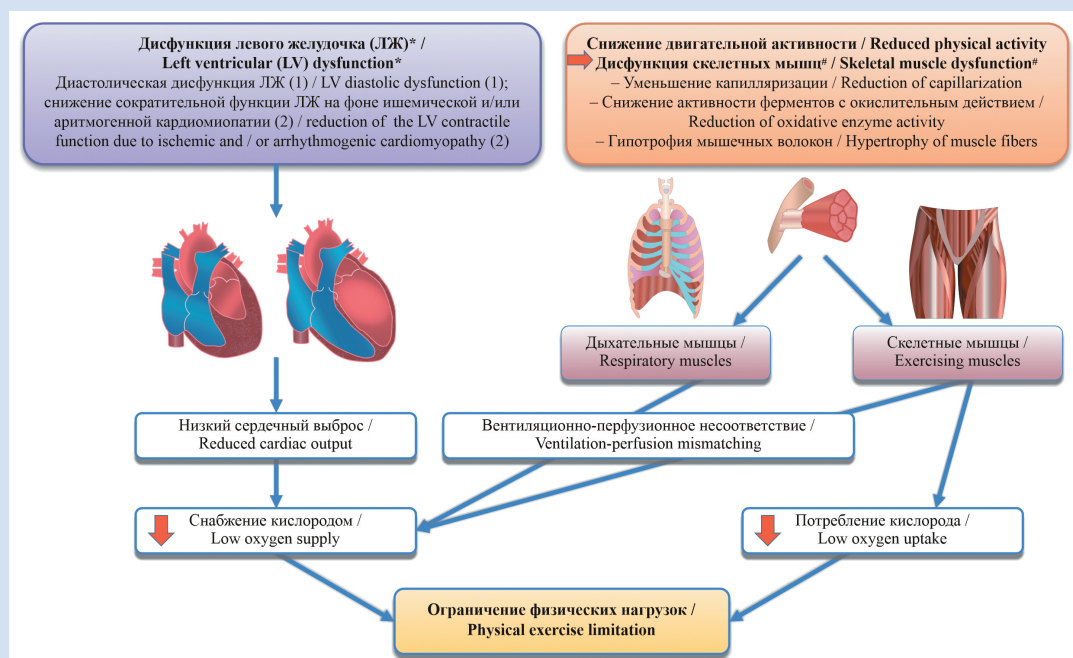
Включение физической активности в ранний пе-

риод после перенесенной операции имеет важное патогенетическое обоснование. Так, уменьшение двигательной активности, даже на этапе пребывания пациента в отделении интенсивной терапии/реанимации, запускает снижение синтеза белка и увеличение протеолиза, способствует возникновению мышечной слабости и потенциально сказывается на ограничении функциональных возможностей пациента в течение последующих нескольких месяцев [4] (рисунок).

Отсутствие физической нагрузки в течение 10–12 дней, связанное с перенесенной травмой или болезнью, способствует потере массы скелетной мускулатуры на 0,5–0,6% в день [5]. В исследовании М.А. Perhonen с соавт. искусственно созданный постельный режим для нетренированных лиц в течение 6 нед. и более приводил к снижению массы миокарда на 8% [6]. Проблема особенно актуальна для пожилых пациентов: мышечная атрофия после длительного отсутствия физической активности ассоциируется с высоким риском падений, что влечет за собой учащение переломов бедра или таза, что в свою очередь увеличивает однолетнюю летальность до 40% [7].

Сроки начала реабилитации пациентов после операции на сердце

В силу распространенности КШ среди кардиохирургических вмешательств основные принципы программ послеоперационной реабилитации разработаны для данной категории пациентов [8].



Механизмы нарушения толерантности к физическим нагрузкам у пациентов после операции на сердце

Примечание: * – улучшение за счет медикаментозной терапии сердечной недостаточности / ишемической болезни сердца / контроля ритма или частоты сокращения желудочков; # – улучшение за счет физических упражнений, увеличивающих плотность капилляров и активность окислительных ферментов.

The mechanisms of impaired exercise tolerance in patients after cardiac surgery

Note: * – improvement due to the drug therapy of heart failure/ coronary artery disease/ control of the rhythm or frequency of ventricular contractions; # – improvement by exercise training increasing capillary density and oxidative enzyme activity.

Программа, состоящая из трех этапов, основана на принципе ранней активизации пациентов и быстрого расширения их двигательной активности. Первый стационарный этап длится в среднем 10–13 дней (1–2 дня в отделении реанимации и 9–11 дней – в кардиохирургическом отделении) и решает ряд задач: предупреждение и лечение осложнений оперативного вмешательства, восстановление функций пораженных органов и систем, постепенное увеличение физической активности и адаптация организма к возрастающим нагрузкам бытового характера. Второй этап проходит на базе отделений реабилитации и включает постепенный рост интенсивности лечебной гимнастики, направленной на стимулирование дыхательных мышц, профилактику и лечение послеоперационных осложнений с учетом индивидуальных особенностей пациента. На данном этапе расширяется двигательная активность пациентов и постепенно возрастает интенсивность физических тренировок. Для повышения мотивации к лечению для пациентов и их родственников проводятся образовательные школы. При необходимости с пациентами работает психолог. Продолжительность второго этапа составляет 14 дней. В задачи третьего амбулаторного периода реабилитации входят дальнейшее постепенное повышение функциональных возможностей пациента, физической работоспособности, выносливости; улучшение психологического статуса; повышение качества жизни; модификация факторов риска и подготовка больного к возвращению к профессиональной деятельности [8, 9]. Продолжительность заключительного этапа должна быть максимально длительной, с наибольшей интенсивностью в первые 3–4 мес. после операции, в лучшем случае – пожизненной.

Вопросы, связанные с реабилитацией после вмешательств на сердце, сводятся к выделению наиболее значимых факторов, ограничивающих участие пациента в ранних реабилитационных программах, выбору оптимальных сроков начала и интенсивности физического компонента тренировок. Кроме того, для России актуальна проблема неготовности большинства медицинских учреждений кардиохирургического профиля к выполнению реабилитационных программ, а также стационарных и постстационарных этапов реабилитации.

Ключевыми факторами, ограничивающими выполнение физических нагрузок пациентами после операции на сердце в раннем послеоперационном периоде, являются болевой синдром, связанный со стернотомией, сохраняющийся в течение года у 50% больных [10]; бронхолегочные осложнения, возникающие у 11% пациентов с ишемической болезнью сердца после КШ, при этом в 4,6% случаях – у пациентов с отсутствием бронхолегочной патологии до операции [11], а также наличие отека нижней конечности в месте забора венозно-

го трансплантата после вмешательства [8]. Кроме того, определенная доля пациентов выражает недовольство и беспокойство по поводу возобновления ежедневных активностей в результате постоперационной астенизации и депрессии [12]. При этом через год после операции на сердце у трети пациентов сохраняется неудовлетворенность своим функциональным статусом и качеством жизни [13].

Н. Kehlet один из первых предложил протоколы ускоренной реабилитации после хирургического вмешательства: Enhanced Recovery After Surgery (ускоренное восстановление после хирургических вмешательств) или Fast-Track Surgery (быстрый путь в хирургии) [14]. Данные протоколы отражают стратегии, применяющиеся на пред-, интра- и послеоперационном этапах ведения пациентов и основаны на информировании пациентов о ходе проведения операции, особенностях послеоперационного периода, применении у ряда пациентов энтерального питания и при необходимости анаболических препаратов. Данные стратегии направлены на уменьшение послеоперационной боли, стрессовых реакций и дисфункций органов, а также раннюю активизацию пациента, что в итоге снижает частоту и выраженность послеоперационных осложнений [14]. Представленные протоколы и в настоящий момент широко используются с высокой эффективностью.

Активизация больного в первые сутки после операции с быстрым расширением режимов двигательной активности при неосложненном течении интра- и ближайшего послеоперационного периодов является одним из главных принципов реабилитации и предупреждает развитие бронхолегочных осложнений, ортостатической гипотензии и тахикардии, тромбоза вен нижних конечностей и тромбоэмболии легочной артерии, вызванных длительной гипокинезией [15].

При обсуждении сроков начала и интенсивности реабилитационных программ следует отметить, что аэробные нагрузки являются ключевым компонентом реабилитации пациентов после операции на сердце. Традиционно аэробные нагрузки проводят на стационарном велоэргометре или в виде ходьбы на тредмиле и начинают через 2–6 нед. после выписки пациента из стационара [16]. Однако в немногочисленных исследованиях описано применение реабилитационных программ с включением аэробных физических нагрузок в раннем послеоперационном периоде – до 2 недель после кардиохирургического вмешательства.

В метаанализ М.Р. Doyle с соавт. вошли исследования, в которых сравнивали функциональные параметры пациентов, подвергшихся реабилитации с использованием аэробных физических нагрузок в очень раннем (в течение первой недели после операции и продолжавшихся до выписки пациента из

стационара) и раннем (после выписки в течение первых двух недель с момента операции) периодах, и пациентов с лечебной физкультурой и дозированной ходьбой без аэробных физических нагрузок (начиная с третьего дня после операции) [16].

К моменту выписки у пациентов с началом реабилитации в очень раннем послеоперационном периоде дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ) составила 419 ± 88 м, тогда как у пациентов, занимающихся только дозированной ходьбой и лечебной физкультурой, дистанция в ТШХ к моменту выписки была достоверно меньше – 341 ± 81 м ($p < 0,0001$). Средняя скорость ходьбы в минуту у пациентов с началом реабилитации в раннем послеоперационном периоде к моменту выписки из стационара составила $1,2 \text{ м/с}^{-1}$, тогда как у пациентов с дозированной ходьбой и лечебной физкультурой в послеоперационном периоде – 1 м/с^{-1} [16]. Представленные результаты имеют важное клиническое значение, так как показатель скорости ходьбы менее 1 м/с^{-1} является независимым предиктором заболеваемости и смертности после операции на сердце [17], особенно у пациентов пожилого возраста [18].

При обобщении результатов ряда исследований, включенных в метаанализ M.P. Doyle и соавт. [16], у пациентов, выполнявших аэробные физические нагрузки в раннем послеоперационном периоде, также отмечались более высокие показатели пикового потребления кислорода ($\text{VO}_{2\text{peak}}$), $18,6 \pm 3,8$ мл/кг/мин, по данным спирометрии к моменту выписки из стационара при сравнении с больными, выполнявшими дозированную ходьбу и занимавшимися лечебной физкультурой в послеоперационном периоде, – $15,0 \pm 2,1$ мл/кг/мин ($p = 0,0003$) [19–21].

Данные российских исследователей также подтверждают эффективность и безопасность ранней активизации. У пациентов после КШ программа ранней реабилитации, помимо традиционных лечебной физкультуры и дозированной ходьбы, уже с 6-х сут. включала аэробные тренировки на тредмиле с индивидуальным подбором мощности нагрузки. При этом у больных наблюдалось достоверно более высокое $\text{VO}_{2\text{peak}}$ к 14-м сут. аэробных тренировок при сравнении с пациентами с аналогичной программой реабилитации, но без физических тренировок на тредмиле: $14,2$ [13,2; 15,4] против $12,4$ [11,3; 14,5] мл/мин/кг [22].

Аэробные тренировки с физической нагрузкой у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями приводят к повышению $\text{VO}_{2\text{peak}}$ – предиктора более редких повторных госпитализаций, повышения качества жизни и снижения смертности [23]. Более того, доказано, что ранняя реабилитация уже в первые сутки после КШ снижает послеоперационную гиперактивность вегетативной нервной системы как у пациентов с нормальными показателями, так и со сниженной функцией левого желудочка (ЛЖ) [24].

У пациентов с началом аэробных нагрузок в очень раннем и раннем послеоперационном периодах при обобщении результатов нежелательных событий, согласно данным метаанализа, наджелудочковые нарушения ритма, инсульт, инфаркт миокарда и летальный исход отмечены у 15,1, 0,3, 0,1 и 0,06% пациентов соответственно [16]. При этом статистически значимых различий в частоте нежелательных событий между пациентами с началом аэробных нагрузок в очень раннем и раннем послеоперационном периодах не выявлено [16]. Кроме того, частота нежелательных событий (инфаркт миокарда, инсульт, инфекция, рестернотомия и летальный исход) достоверно не различалась между пациентами с аэробными нагрузками (в очень раннем и раннем послеоперационном периодах) и больными, выполнявшими дозированную ходьбу и занимавшимися лечебной физкультурой после операции на сердце ($p = 0,16$) [16].

Ранняя реабилитация после КШ продемонстрировала эффективность и у пациентов, длительно пребывающих (более 72 ч) на искусственной вентиляции легких с инотропной поддержкой (допамин < 10 мг/кг/мин и эпинефрин $0,4$ мг/кг/мин). В исследовании Z. Dong и соавт. пациентов после КШ с осложненным течением раннего послеоперационного периода уже в отделении реанимации присаживали в кровати и на край кровати, пересаживали на стул, проводили более раннюю вертикализацию. В группе контроля физические упражнения были инициированы только после перехода пациента на самостоятельное дыхание и перевода в кардиохирургическое отделение. Результаты исследования продемонстрировали более быстрое восстановление пациентов и возможность перевода их на самостоятельное дыхание ($8,1 \pm 3,3$ дня), уменьшение сроков пребывания в отделении реанимации ($11,7 \pm 3,2$ дня) и стационаре ($22,0 \pm 3,8$ дня) в группе больных с более ранним началом физической реабилитации при сравнении с пациентами группы контроля ($13,9 \pm 4,1$, $18,3 \pm 4,2$ и $29,1 \pm 4,6$ дня соответственно) [25].

Интенсивность программ реабилитации пациентов после операции на сердце

Дискутабельным остается вопрос о применении высокоинтенсивных аэробных программ реабилитации пациентам, перенесшим операции на сердце. Клинический интерес к таким нагрузкам для пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями возник после выхода рекомендаций Американской ассоциации сердца в 2007 г. [26]. В ряде исследований описаны преимущества высокоинтенсивных интервальных тренировок по сравнению с постоянными занятиями умеренной интенсивности у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и после инфаркта миокарда. Согласно метаанализу M. Gomez-Neto и соавт., объединившему результаты

12 зарубежных исследований, уровень высокоинтенсивных нагрузок определялся как достижение 80–90% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ или 85–95% максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС), тогда как постоянные нагрузки умеренной интенсивности – достижение 50–60% $\text{VO}_{2\text{peak}}$ или 70–80% максимальной ЧСС. Продemonстрировано, что высокоинтенсивные интервальные тренировки приводят к значимому увеличению $\text{VO}_{2\text{peak}}$ на 1,3 мл/кг/мин (95% доверительный интервал 0,6–1,9, $n = 594$) при сравнении с пациентами с постоянными тренировками умеренной интенсивности. При этом не выявлено значимых различий в физическом, эмоциональном и социальном функционировании пациентов в зависимости от интенсивности нагрузки [27].

Считается, что интенсивность программ физических тренировок для пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца применима и для пациентов после КШ [28]. Хотя существуют лишь единичные исследования, в которых изучалась эффективность тренировок различной интенсивности в период реабилитации пациентов после КШ. Так, в исследование Т.Т. Moholdt и соавт. были включены 57 пациентов через 4–16 нед. после КШ, которым в рамках исследования проводилась 4-недельная реабилитация как с аэробными интервальными высокоинтенсивными тренировками (90% максимальной ЧСС), так и постоянными тренировками умеренной интенсивности (70% максимальной ЧСС). Через 4 нед. тренировок в двух группах пациентов выявлен сопоставимый прирост показателя $\text{VO}_{2\text{peak}}$, тогда как спустя 6 мес. при повторной спироэргометрии более выраженный по сравнению с 4-й нед. прирост $\text{VO}_{2\text{peak}}$ наблюдался у пациентов, ранее выполнявших аэробные интервальные высокоинтенсивные тренировки [29]. Тем не менее на настоящий момент недостаточно данных для окончательного определения интенсивности аэробных нагрузок, в том числе в рамках ранней реабилитации пациентов, перенесших операции на сердце в условиях искусственного кровообращения.

Реабилитация сложной когорты пациентов после операции на сердце

Использование ранних программ реабилитации чрезвычайно актуально у пациентов пожилого возраста или больных с исходной коморбидной патологией. В настоящее время наблюдается увеличение количества пациентов пожилого возраста, подвергающихся операции на сердце. Известно, что с увеличением возраста больного хирургическое вмешательство ассоциируется с высоким риском осложнений, в том числе инфаркта миокарда, инсульта и летального исхода. На пациентов старше 75 лет приходится до 78% вышеуказанных неблагоприятных исходов [30]. В связи с этим необходимы улучшение понимания и оценки риска данной когорты пациен-

тов [31], а также минимизация времени их иммобилизации. Работ, посвященных ранней реабилитации после операции на сердце пациентов старше 65 лет, немного, но результат ранней реабилитации очевиден. Так, ранняя экстубация у пожилых пациентов с последующей незамедлительной реабилитацией, основанной на физических упражнениях, ассоциируется с улучшением выполнения физических нагрузок в виде поднятия тяжестей, увеличения мышечной силы, ежедневной двигательной активности, толерантности к нагрузкам в виде увеличения дистанции по данным ТШХ к моменту выписки из стационара на 25% по сравнению с дооперационным уровнем; повышением качества жизни (SF-36) в виде улучшения физического, эмоционального и ролевого функционирования, жизнеспособности [32, 33], а также снижением количества повторных госпитализаций в течение года на 29% [34].

Пациенты с фракцией выброса ЛЖ ниже 40% имеют более низкую дистанцию в ТШХ при сравнении с пациентами с нормальной функцией ЛЖ [35, 36]. Однако, по данным исследования Р. Polcaro и коллег, при трехнедельной программе реабилитации, включавшей тренировки на велоэргометре, и инициированной в первые недели после операции на сердце, наблюдалось более выраженное увеличение средней дистанции в ТШХ у пациентов с фракцией выброса ЛЖ ниже 40% (относительное повышение 36 против 23%, $p < 0,001$) [37]. Подобный феномен наблюдался и у пациентов с нарушениями углеводного обмена. У больных сахарным диабетом 2-го типа (73%) и нарушением толерантности к глюкозе (53%) отмечено более выраженное увеличение дистанции в ТШХ после тренировок при сравнении с пациентами без нарушений углеводного обмена (47%) [38]. При этом пожилые пациенты демонстрируют сопоставимое с молодыми лицами относительное увеличение дистанции в ТШХ при ранних аэробных нагрузках после операции: 92 (38%) против 120 (36%) м [39]. Представленные результаты, вероятно, объясняются исходно более тяжелым статусом пациентов пожилого возраста, с коморбидной патологией и более низкой фракцией выброса ЛЖ, что подразумевает более выраженную положительную динамику у данной когорты больных.

Таким образом, ранняя инициация аэробных физических нагрузок у пациентов после операции на сердце оказывает положительное влияние на функциональные и аэробные возможности, в том числе у пожилых пациентов и больных с коморбидными патологиями. Однако актуальным остается ряд вопросов по формированию индивидуализированных программ реабилитации для этих категорий пациентов.

Следует отметить, что у пожилых лиц и пациентов с осложненным течением послеоперационного периода возникает острое нарушение физиологических процессов сердечно-сосудистой системы помимо ранее

представленных ограничений физиологических резервов. В связи с этим данная когорта пациентов особенно нуждается в индивидуально подобранной терапии и программе реабилитации для восстановления функциональных способностей после операции.

Проблемы применения комплексной реабилитации пациентов после операции на сердце в России

В настоящее время не во всех медицинских учреждениях России созданы условия для выполнения программ реабилитации. До сих пор в большинстве медицинских центров кардиохирургического профиля отсутствует мультидисциплинарный подход, обеспечивающий участие в программах реабилитации не только кардиологов и сердечно-сосудистых хирургов, но врачей-реабилитологов, специалистов по лечебной физической культуре, функциональной диагностике, физиотерапии, психотерапевтов, психиатров и диетологов. Это связано не только с низкой укомплектованностью кардиологических учреждений соответствующими специалистами, но и отсутствием образовательных программ по реабилитации, имеющих кардиологическую направленность. Кроме того, до сих пор сами сердечно-сосудистые хирурги не рассматривают ранние программы реабилитации в качестве важного звена, нацеленного на повышение эффективности хирургического вмешательства.

Для руководителей кардиологических клиник одним из аргументов, ограничивающим активное внедрение таких программ на стационарном этапе, является проблема финансирования. Квота на высокотехнологичную медицинскую помощь не покрывает затраты на полноценную стационарную реабилитацию первого этапа. Отсутствие в большинстве регионов страны специализированных реабилитационных центров (отделений) делает невозможным и полноценную реабилитацию второго и третьего этапов [9]. В результате этих ограничений в ряде кардиологических центров первый стационарный этап реабилитации пациентов

после операции на сердце ограничивается ранней активизацией с освоением II и реже III ступеней двигательной активности. А послеоперационная амбулаторная реабилитация подменяется терапевтическим диспансерным наблюдением, лишенным физических тренировок и образовательных программ [8, 40, 41]. В условиях дефицита кардиологов и даже терапевтов в некоторых регионах послеоперационной реабилитацией занимаются фельдшеры [9]. Следует заметить, что и сами пациенты не всегда охотно участвуют в таких программах, мотивируя решения отсутствием финансовых и временных возможностей [8].

Заключение

В настоящее время остается ряд нерешенных вопросов, связанных со сроком начала активизации, интенсивностью нагрузок и выбором программы реабилитации пациентов, перенесших операции на сердце. Особенно актуальной проблема ранней реабилитации представляется для пациентов пожилого возраста, с синдромом старческой астении и больных с сочетанной патологией. Для полноценной оценки эффективности и безопасности аэробных тренировок с физическими нагрузками различной интенсивности у пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе больных высокого риска, необходимы масштабные рандомизированные исследования.

Конфликт интересов

И.Н. Таран заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Помешкина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.А. Аргунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Л. Барбараш входит в состав редакционной коллегии журнала КПССЗ.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Таран Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Помешкина Светлана Александровна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3333-216X

Author Information Form

Taran Irina N., PhD, junior researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Pomeshkina Svetlana A., PhD, Head of the Laboratory of Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3333-216X

Аргунова Юлия Александровна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8079-5397

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Argunova Yuliya A., PhD, researcher at the Laboratory of Rehabilitation, Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3333-216X

Barbarash Olga L., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, PhD, Professor, Director of the Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

ТИН – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПСА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АЮА – получение и анализ данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

TIN – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PSA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AYuA – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOL – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Tikhonoff V., Casiglia E. Rehabilitation after cardiac surgery. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(1): 33–35. DOI: 10.1177/2047487318811694.
2. Doiron K.A., Hoffmann T.C., Beller E.M. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3: CD010754. DOI: 10.1002/14651858.CD010754.pub2.
3. Ades P.A., Huang D., Weaver S.O. Cardiac rehabilitation participation predicts lower rehospitalization costs. *Am Heart J* 1992; 123: 916–21.
4. Coker R.H., Hays N.P., Williams R.H., Wolfe R.R., Evans W.J. Bed rest promotes reductions in walking speed, functional parameters, and aerobic fitness in older, healthy adults. *J Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2015; 70(17): 91–96. DOI: 10.1093/gerona/glu123
5. Wall B.T., Dirks M.L., van Loon L.J.. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev.* 2013; 12 (4) : 898–906. DOI: 10.1016/j.arr.2013.07.003.
6. Perhonen M.A., Franco F., Lane L.D., Buckey J.C., Blomqvist C.G., Zerwekh J.E., Peshock R.M., Weatherall P.T., Levine B.D. et al. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol.* 2001; 91 (2): 645–53. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.2.645.
7. Berry S.D., Samelson E.J., Bordes M., Broe K., Kiel D.P. Survival of aged nursing home residents with hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64 (7): 771–777. DOI:10.1093/gerona/glp019.
8. Бокерия Л.А., Аронов Д.М. и др. Российские клинические рекомендации. Коронарное шунтирование больных ишемической болезнью сердца: реабилитация и вторичная профилактика. *КардиоСоматика.* 2016; 7 (3–4): 5–71.
9. Inozemtseva A.A., Argunova Y.A., Pomeschkina S.A. Early rehabilitation after coronary artery bypass grafting:

limitations and prospects. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017; 6 (4): 129–132.

10. Ennis S., Lobley G., Worrall S., Powell R., Kimani P. K., Khan A.J., Banerjee P., Barker T., McGregor G. Early initiation of post-sternotomy cardiac rehabilitation exercise training (SCAR): study protocol for a randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ Open.* 2018; 8(3): e019748. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019748.
11. Баздырев Е.Д., Поликутина О.М., Слепынина Ю.С., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш О.Л. Моделирование риска развития респираторных осложнений у пациентов с ишемической болезнью сердца, подвергшихся коронарному шунтированию. *Пульмонология.* 2018; 28(2): 200–210. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-200-210
12. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006; 367 (9522): 1618–1625. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X.
13. Falcoz P.E., Chocron S., Stoica L., Kaili D., Puyraveau M., Mercier M., Etievent J.P. Open heart surgery: one-year self-assessment of quality of life and functional outcome. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76 (5): 1598–604. DOI:10.1016/S0003-4975(03)00730-6.
14. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (5): 606–617.
15. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M. Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Trost J.C., Winniford M.D. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011; 124(23): 2610–2642. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823b5fee

16. Doyle M.P., Indraratna P., Tardo D.T., Peeceeyen S.C., Peoples G.E. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 36–45. DOI: 10.1177/2047487318798924.
17. Kamiya K., Hamazaki N., Matsue Y., Mezzani A., Corrà U., Matsuzawa R., Nozaki K., Tanaka S., Maekawa E., Noda C., Yamaoka-Tojo M., Matsunaga A., Masuda T., Ako J. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(2): 212–219. DOI: 10.1177/2047487317735715.
18. Witard O.C., McGlory C., Hamilton D.L., Phillips S.M. Growing older with health and vitality: a nexus of physical activity, exercise and nutrition. *Biogerontology*. 2016; 17(3): 529–46. DOI: 10.1007/s10522-016-9637-9.
19. Stein R., Maia C.P., Silveira A.D., Chiappa G.R., Myers J., Ribeiro J.P. Inspiratory muscle strength as a determinant of functional capacity early after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Phys Med Rehabil*. 2009; 90 (10): 1685–1691. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.05.010.
20. Adachi H., Itoh H., Sakurai S., Takahashi T., Toyama T., Naito S., Hoshizaki H., Oshima S., Taniguchi K., Kato M., Fu L.T., Kato K. Short-term physical training improves ventilatory response to exercise after coronary arterial bypass surgery. *Jpn Circ J*. 2001; 65(5): 419–423. DOI: 10.1253/jcj.65.419
21. Eder B., Hofmann P., von Duvillard S.P., Brandt D., Schmid J.P., Pokan R., Wonisch M. Early 4-week cardiac rehabilitation exercise training in elderly patients after heart surgery. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2010; 30(2):85–92. DOI: 10.1097/HCR.0b013e3181be7e32.
22. Иноземцева А.А., Аргунова Ю.А., Помешкина С.А., Евтушенко В.В., Барбараш О.Л. Эффективность и безопасность ранних физических тренировок в реабилитации пациентов после коронарного шунтирования. *Сибирское медицинское обозрение*. 2018; (6): 33–42. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-33-42
23. Anderson L., Oldridge N., Thompson D.R., Zwisler A.D., Rees K., Martin N., Taylor R.S. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044.
24. Mendes R.G., Simoes R.P., Costa F. de S., Pantoni C.B., Di Thommazo-Luporini L., Luzzi S., Amaral-Neto O., Arena R., Catai A.M., Borghi-Silva A. Is applying the same exercise-based inpatient program to normal and reduced left ventricular function patients the best strategy after coronary surgery? A focus on autonomic cardiac response. *Disabil. Rehabil*. 2014; 36(2): 155–162. DOI: 10.3109/09638288.2013.782362.
25. Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A., Bittner V., Comoss P., Foody J.M., Franklin B. et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 Update: A scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation*. 2007; 115: 2675–2682. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.
26. Gomes-Neto M., Durães A. R., Reis H. F., Neves V.R., Martinez B.P., Carvalho V.O. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017; 24(16), 1696–1707. DOI: 10.1177/2047487317728370.
27. Mezzani A., Hamm L.F., Jones A.M. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20(3): 442–67. DOI: 10.1177/2047487312460484.
28. Moholdt T.T., Amundsen B.H., Rustad L.A., Wahba A., Løvø K.T., Gullikstad L.R., Bye A., Skogvoll E., Wisløff U., Slørdahl S.A. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery by pass surgery: A randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J*. 2009; 158: 1031–1037. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.003.
29. Dong Z., Yu B., Zhang Q., Pei H., Xing J., Fang W., Sun Y., Song Z. Early rehabilitation therapy is beneficial for patients with prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. *Int. Heart J*. 2016; 57(2): 241–246. DOI: 10.1536/ihj.15-316.
30. Nashef S.A., Roques F., Sharples L., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R., Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41(4): 734–744. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043.
31. Vigorito C., Abreu A., Ambrosetti M. et al. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol*. 2017; 24(6): 577–590. DOI: 10.1177/2047487316682579.
32. Morisawa T., Ueno K., Fukuda Y., Kanazawa N., Kawaguchi H., Zaiki R., Fuzisaki H., Yoshioka H., Sasaki M., Iwata K., Koyama T., Kitai T., Furukawa Y., Takahashi T. Significance of sequential cardiac rehabilitation program through interhospital cooperation between acute care and rehabilitation hospitals in elderly patients after cardiac surgery in Japan. *Heart Vessels*. 2017; 32 (10): 1220–1226. DOI: 10.1007/s00380-017-0983.
33. Baldasseroni S., Pratesi A., Francini S., Pallante R., Barucci R., Orso F., Burgisser C., Marchionni N., Fattirolli F. Cardiac rehabilitation in very old adults: effect of baseline functional capacity on treatment effectiveness. *J Am Geriatr Soc*. 2016; 64 (8): 1640–1645. DOI: 10.1111/jgs.14239.
34. Bachmann J.M., Shah A.S., Duncan M.S., Greevy R.A. Jr., Graves A.J., Ni S., Ooi H.H., Wang T.J., Thomas R.J., Whoolley M.A., Freiberg M.S. Cardiac rehabilitation and readmissions after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2018; 37 (4): 467–476. DOI: 10.1016/j.healun.2017.05.017.
35. Fiorina C., Vizzardi E., Lorusso R., Maggio M., De Cicco G., Nodari S., Faggiano P., Dei Cas L. The 6-min walking test early after cardiac surgery. Reference values and the effects of rehabilitation programme. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 32(5): 724–729. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.08.013
36. Oliveira G.U., Oliveira C.V., de Assis Cacau L.P., de Araújo Filho A.A., de Cerqueira Neto M.L., da Silva W.M. Jr., Cerqueira T.C., de Santana Filho V.J. Determinants of distance walked during the six-minute walk test in patients undergoing cardiac surgery at hospital discharge. *J Cardiothorac Surg*. 2014; 9:95. DOI: 10.1186/1749-8090-9-95.
37. Polcaro P., Lova R.M., Guarducci L., Conti A.A., Zipoli R., Papucci M., Garuglieri S., Raimo D., Fattirolli F., Macchi C., Gensini G.F. Left-ventricular function and physical performance on the 6-min walk test in older patients after inpatient cardiac rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2008; 87(1): 46–52. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31815e67d8.
38. Massaro R., Caminiti G., Tulli A., Fossati C., Volterrani M., Fini M. , Rosano G.M.C. Intensive cardiac rehabilitation improves glucometabolic state of non-diabetic patients with recent coronary artery bypass grafting. *IJC Metab Endocr*. 2014; 3: 20–24. DOI: 10.1016/j.ijcme.2014.04.001.
39. Macchi C., Fattirolli F., Lova R. M., Conti A.A., Luisi M.L., Intini R., Zipoli R., Burgisser C., Guarducci L., Masotti G., Gensini G.F. Early and late rehabilitation and physical training in elderly patients after cardiac surgery. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007; 86(10): 826–834. DOI: 10.1097/phm.0b013e318151fd86.
40. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 4 (102): 14–22. DOI: 10.15829/1560-4071-2013-4-14-22
41. Барбараш О.Л., Помешкина С.А., Артамонова Г.В. Реалии и перспективы развития реабилитации пациентов после коронарного шунтирования в России. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(4): 5–15. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-5-15

REFERENCES

1. Tikhonoff V., Casiglia E. Rehabilitation after cardiac surgery. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(1): 33–35. DOI: 10.1177/2047487318811694.
2. Doiron K.A., Hoffmann T.C., Beller E.M. Early intervention (mobilization or active exercise) for critically ill adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 3: CD010754. DOI: 10.1002/14651858.CD010754.pub2.
3. Ades P.A., Huang D., Weaver S.O. Cardiac rehabilitation participation predicts lower rehospitalization costs. *Am Heart J* 1992; 123: 916–21.
4. Coker R.H., Hays N.P., Williams R.H., Wolfe R.R., Evans W.J. Bed rest promotes reductions in walking speed, functional parameters, and aerobic fitness in older, healthy adults. *J Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 2015; 70(17): 91–96. DOI: 10.1093/gerona/glu123
5. Wall B.T., Dirks M.L., van Loon L.J.. Skeletal muscle atrophy during short-term disuse: implications for age-related sarcopenia. *Ageing Res Rev.* 2013; 12 (4) : 898–906. DOI: 10.1016/j.arr.2013.07.003.
6. Perhonen M.A., Franco F., Lane L.D., Buckey J.C., Blomqvist C.G., Zerwekh J.E., Peshock R.M., Weatherall P.T., Levine B.D. et al. Cardiac atrophy after bed rest and spaceflight. *J Appl Physiol.* 2001; 91 (2): 645–53. DOI: 10.1152/jappl.2001.91.2.645.
7. Berry S.D., Samelson E.J., Bordes M., Broe K., Kiel D.P. Survival of aged nursing home residents with hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64 (7): 771–777. DOI:10.1093/gerona/glp019.
8. Bokeriya L.A., Aronov D.M. Russian clinical guidelines. Coronary artery bypass grafting in patients with ischemic heart disease: rehabilitation and secondary prevention. *Cardiosomatics.* 2016; 7 (3–4): 5–71 (In Russian)
9. Inozemtseva A.A., Argunova Y.A., Pomeschkina S.A. Early rehabilitation after coronary artery bypass grafting: limitations and prospects. Complex issues of cardiovascular diseases. 2017; 6 (4): 129–132 (In Russian)
10. Ennis S., Lobley G., Worrall S., Powell R., Kimani P. K., Khan A.J., Banerjee P., Barker T., McGregor G. Early initiation of post-sternotomy cardiac rehabilitation exercise training (SCAR): study protocol for a randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ Open.* 2018; 8(3): e019748. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019748.
11. Bazdyrev E.D., Polikutina O.M., Slepynina Y.S., Kagan E., Glinchikov K., Barbarash O.L. A modeling of risk of respiratory complications in patients with ischaemic heart disease underwent coronary bypass surgery. *Pulmonology.* 2018;28(2): 200–210. DOI:10.18093/0869-0189-2018-28-2-200-210 (In Russian)
12. Kehlet H., Jensen T.S., Woolf C.J. Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet.* 2006; 367 (9522): 1618–1625. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68700-X.
13. Falcoz P.E., Chocron S., Stoica L., Kaili D., Puyraveau M., Mercier M., Etievent J.P. Open heart surgery: one-year self-assessment of quality of life and functional outcome. *Ann Thorac Surg.* 2003; 76 (5): 1598–604. DOI:10.1016/S0003-4975(03)00730-6.
14. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br. J. Anaesth.* 1997; 78 (5): 606–617.
15. Hillis L.D., Smith P.K., Anderson J.L., Bittl J.A., Bridges C.R., Byrne J.G., Cigarroa J.E., Disesa V.J., Hiratzka L.F., Hutter A.M. Jr., Jessen M.E., Keeley E.C., Lahey S.J., Lange R.A., London M.J., Mack M.J., Patel M.R., Puskas J.D., Sabik J.F., Selnes O., Shahian D.M., Trost J.C., Winniford M.D. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2011; 124(23): 2610–2642. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31823b5fee
16. Doyle M.P., Indraratna P., Tardo D.T., Peeceeyen S.C., Peoples G.E. Safety and efficacy of aerobic exercise commenced early after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 36–45. DOI: 10.1177/2047487318798924.
17. Kamiya K., Hamazaki N., Matsue Y., Mezzani A., Corrà U., Matsuzawa R., Nozaki K., Tanaka S., Maekawa E., Noda C., Yamaoka-Tojo M., Matsunaga A., Masuda T., Ako J. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol.* 2018; 25(2): 212–219. DOI: 10.1177/2047487317735715.
18. Witard O.C., McGlory C., Hamilton D.L., Phillips S.M. Growing older with health and vitality: a nexus of physical activity, exercise and nutrition. *Biogerontology.* 2016; 17(3): 529–46. DOI: 10.1007/s10522-016-9637-9.
19. Stein R., Maia C.P., Silveira A.D., Chiappa G.R., Myers J., Ribeiro J.P. Inspiratory muscle strength as a determinant of functional capacity early after coronary artery bypass graft surgery. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009; 90 (10): 1685–1691. DOI: 10.1016/j.apmr.2009.05.010.
20. Adachi H., Itoh H., Sakurai S., Takahashi T., Toyama T., Naito S., Hoshizaki H., Oshima S., Taniguchi K., Kato M., Fu L.T., Kato K. Short-term physical training improves ventilatory response to exercise after coronary arterial bypass surgery. *Jpn Circ J.* 2001; 65(5): 419–423. DOI: 10.1253/jcj.65.419
21. Eder B., Hofmann P., von Duvillard S.P., Brandt D., Schmid J.P., Pokan R., Wonisch M. Early 4-week cardiac rehabilitation exercise training in elderly patients after heart surgery. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2010; 30(2):85–92. DOI: 10.1097/HCR.0b013e3181be7e32.
22. Inozemtseva A.A., Argunova Yu. A., Pomeschkina S.A., Evtushenko V.V., Barbarash O.L. Efficiency and safety of early physical training during rehabilitation of patients after bypass grafting. *Siberian Medical Review.* 2018;(6): 33–42. DOI: 10.20333/2500136-2018-6-33-42. (In Russian)
23. Anderson L., Oldridge N., Thompson D.R., Zwisler A.D., Rees K., Martin N., Taylor R.S. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(1): 1–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.044.
24. Mendes R.G., Simoes R.P., Costa F. de S., Pantoni C.B., Di Thommazo-Luporini L., Luzzi S., Amaral-Neto O., Arena R., Catai A.M., Borghi-Silva A. Is applying the same exercise-based inpatient program to normal and reduced left ventricular function patients the best strategy after coronary surgery? A focus on autonomic cardiac response. *Disabil. Rehabil.* 2014; 36(2): 155–162. DOI: 10.3109/09638288.2013.782362.
25. Balady G.J., Williams M.A., Ades P.A., Bittner V., Comoss P., Foody J.M., Franklin B. et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 Update: A scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2007; 115: 2675–2682. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.180945.
26. Gomes-Neto M., Durães A. R., Reis H. F., Neves V.R., Martinez B.P., Carvalho V.O. High-intensity interval training versus moderate-intensity continuous training on exercise capacity and quality of life in patients with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2017; 24(16), 1696–1707. DOI: 10.1177/2047487317728370.
27. Mezzani A., Hamm L.F., Jones A.M. Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for

Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol.* 2013; 20(3): 442-67. DOI: 10.1177/2047487312460484.

28. Moholdt T.T., Amundsen B.H., Rustad L.A., Wahba A., Løvø K.T., Gullikstad L.R., Bye A., Skogvoll E., Wisløff U., Slørdahl S.A. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise after coronary artery bypass surgery: A randomized study of cardiovascular effects and quality of life. *Am Heart J.* 2009; 158: 1031-1037. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.10.003.

29. Dong Z., Yu B., Zhang Q., Pei H., Xing J., Fang W., Sun Y., Song Z. Early rehabilitation therapy is beneficial for patients with prolonged mechanical ventilation after coronary artery bypass surgery. *Int. Heart J.* 2016; 57(2): 241-246. DOI: 10.1536/ihj.15-316.

30. Nashef S.A., Roques F., Sharples L., Nilsson J., Smith C., Goldstone A.R., Lockowand U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012; 41(4): 734-744. DOI: 10.1093/ejcts/ezs043.

31. Vigorito C., Abreu A., Ambrosetti M. et al. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol.* 2017; 24(6): 577-590. DOI: 10.1177/2047487316682579.

32. Morisawa T., Ueno K., Fukuda Y., Kanazawa N., Kawaguchi H., Zaiki R., Fuzisaki H., Yoshioka H., Sasaki M., Iwata K., Koyama T., Kitai T., Furukawa Y., Takahashi T. Significance of sequential cardiac rehabilitation program through interhospital cooperation between acute care and rehabilitation hospitals in elderly patients after cardiac surgery in Japan. *Heart Vessels.* 2017; 32 (10): 1220-1226. DOI: 10.1007/s00380-017-0983.

33. Baldasseroni S., Pratesi A., Francini S., Pallante R., Barucci R., Orso F., Burgisser C., Marchionni N., Fattirolli F. Cardiac rehabilitation in very old adults: effect of baseline functional capacity on treatment effectiveness. *J Am Geriatr Soc.* 2016; 64 (8): 1640-1645. DOI: 10.1111/jgs.14239.

34. Bachmann J.M., Shah A.S., Duncan M.S., Greevy R.A. Jr., Graves A.J., Ni S., Ooi H.H., Wang T.J., Thomas R.J., Whooley M.A., Freiberg M.S. Cardiac rehabilitation and

readmissions after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37 (4): 467-476. DOI: 10.1016/j.healun.2017.05.017.

35. Fiorina C., Vizzardi E., Lorusso R., Maggio M., De Cicco G., Nodari S., Faggiano P., Dei Cas L. The 6-min walking test early after cardiac surgery. Reference values and the effects of rehabilitation programme. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007; 32(5): 724-729. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.08.013

36. Oliveira G.U., Oliveira C.V., de Assis Cacao L.P., de Araújo Filho A.A., de Cerqueira Neto M.L., da Silva W.M. Jr., Cerqueira T.C., de Santana Filho V.J. Determinants of distance walked during the six-minute walk test in patients undergoing cardiac surgery at hospital discharge. *J Cardiothorac Surg.* 2014; 9:95. DOI: 10.1186/1749-8090-9-95.

37. Polcaro P., Lova R.M., Guarducci L., Conti A.A., Zipoli R., Papucci M., Garuglieri S., Raimo D., Fattirolli F., Macchi C., Gensini G.F. Left-ventricular function and physical performance on the 6-min walk test in older patients after inpatient cardiac rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil.* 2008; 87(1): 46-52. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31815e67d8.

38. Massaro R., Caminiti G., Tulli A., Fossati C., Volterrani M., Fini M., Rosano G.M.C. Intensive cardiac rehabilitation improves glucometabolic state of non-diabetic patients with recent coronary artery bypass grafting. *IJC Metab Endocr.* 2014; 3: 20-24. DOI: 10.1016/j.ijcme.2014.04.001.

39. Macchi C., Fattirolli F., Lova R. M., Conti A.A., Luisi M.L., Intini R., Zipoli R., Burgisser C., Guarducci L., Masotti G., Gensini G.F. Early and late rehabilitation and physical training in elderly patients after cardiac surgery. *Am J Phys Med Rehabil.* 2007; 86(10): 826-834. DOI: 10.1097/phm.0b013e318151fd86.

40. Aronov D.M., Bubnova M.G. Challenges of the implementation of a new cardiac rehabilitation system in Russia. *Russian Journal of Cardiology.* 2013;(4):14-22 DOI:10.15829/1560-4071-2013-4-14-22. (In Russian)

41. Barbarash O.L., Pomeschkina S.A., Artamonova G.V. Actual and promising development aspects in rehabilitation of patients after coronary bypass grafting in Russia. *Siberian Medical Review.* 2019;(4): 5-15. DOI: 10.20333/2500136-2019-4-5-15. (In Russian)

Для цитирования: И.Н. Таран, С.А. Помешкина, Ю.А. Аргунова, О.Л. Барбараш. Безопасность и эффективность аэробных нагрузок в ранней реабилитации пациентов после операции на сердце. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 30-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39

To cite: I.N. Taran, S.A. Pomeschkina, Yu.A. Argunova, O.L. Barbarash. Aerobic exercises are safe and effective in early rehabilitation following cardiac surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9 (3): 30-39. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-30-39



УДК 616.24-008.444-07-08

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-40-48

СИНДРОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА И НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Е.И. Ярославская, К.В. Аксенова, В.Е. Харац, О.И. Сергейчик

Тюменский кардиологический научный центр, филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Российская Федерация, 625026

Основные положения

- Проанализированы и обобщены данные о факторах, способствующих развитию нарушений ритма сердца при синдроме обструктивного апноэ сна, и основных методах лечения синдрома

Резюме

В обзоре представлен анализ современных данных о связи синдрома обструктивного апноэ сна с различными видами нарушений ритма сердца; патогенетических факторах синдрома, приводящих к развитию нарушений ритма сердца; существующих методах лечения обструктивного апноэ сна и их влиянии на нарушения ритма сердца.

Ключевые слова

Синдром обструктивного апноэ сна • Нарушения ритма сердца • CPAP-терапия

Поступила в редакцию: 03.05.2020; поступила после доработки: 02.06.2020; принята к печати: 25.06.2020

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND HEART RHYTHM DISORDERS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

E.I. Yaroslavskaya, K.V. Aksenova, V.E. Kharats, O.I. Sergejchik

Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation, 625026

Highlights

- The factors contributing to the development of cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea syndrome and the main methods of treating this syndrome have been analyzed and summarized

Abstract

The review discusses the relationships of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) with various types of heart rhythm disorders. Pathogenetic factors of obstructive sleep apnea syndrome leading to the development of cardiac arrhythmias, current treatment strategies and their impact on heart rhythm disorders are summarized.

Keywords

Obstructive sleep apnea syndrome • Heart rhythm disorders • CPAP therapy

Received: 03.05.2020; received in revised form: 02.06.2020; accepted: 25.06.2020

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ИБС – ишемическая болезнь сердца
СОАС – синдром обструктивного апноэ сна

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ФП – фибрилляция предсердий
ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин смертности в развитых странах. Ожирение, малоподвижный образ жизни, артериальная гипертензия (АГ), гипер-

липидемия, атеросклероз коронарных артерий и сахарный диабет – доказанные факторы риска ССЗ [1], в том числе нарушений ритма сердца. В последние годы активизируется поиск новых факторов риска, модификация которых способна снизить риск ССЗ.

Для корреспонденции: Елена Ильинична Ярославская, yaroslavskayae@gmail.com; адрес: ул. Мельникайте, 111, Тюмень, Россия, 625026

Corresponding author: Elena I. Yaroslavskaya, yaroslavskayae@gmail.com; address: 111, Melnikaite St., Tyumen, Russian Federation, 625026

Все большее внимание уделяется влиянию психо-социальных факторов на состояние сердечно-сосудистой системы. К таким факторам можно отнести хроническую депривацию сна и его нарушения. Данные экспериментальных, популяционных эпидемиологических и интервенционных исследований показали, что продолжительность и качество сна ассоциированы с развитием ССЗ и их основных факторов риска, а значит, могут являться дополнительным модифицируемым фактором риска [2]. К наиболее распространенному нарушению сна относится синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

СОАС – состояние, характеризующееся повторяющимися эпизодами прекращения легочной вентиляции за счет окклюзии верхних дыхательных путей при сохраняющихся торакоабдоминальных дыхательных усилиях [3]. Симптомами СОАС являются храп, остановки дыхания во время сна, замеченные окружающими, частые пробуждения ночью, усталость и сонливость в дневное время, склонность к засыпанию в монотонных условиях (в дороге, перед телевизором, при чтении), повышение артериального давления (особенно в ночные и утренние часы) [4]. Тяжесть течения СОАС характеризуют индекс апноэ – гипопноэ и выраженность дневной сонливости, иная возможная причина которой исключена. В зависимости от значения индекса апноэ – гипопноэ выделяют три степени тяжести СОАС: 1) легкая: от 5 до 15 эпизодов апноэ или гипопноэ в час; 2) умеренная: от 15 до 30 эпизодов в час; 3) тяжелая: 30 и более эпизодов в час [5].

СОАС является широко распространенным заболеванием: по данным отечественных авторов, заболеванием страдают 5–7% лиц старше 30 [6]. В США этот синдром наблюдается у 12% взрослого населения (29,4 млн человек) [7]. У мужчин СОАС выявляют в два – три раза чаще в сравнении с женщинами — гендерные различия распространенности заболевания объясняются особенностями строения верхних дыхательных путей (у мужчин их просвет уже, чем у женщин, вследствие распределения жира по мужскому типу, в частности в области шеи [8]) и воздействием половых гормонов на регуляцию дыхания (как известно, прогестерон стимулирует дыхание, в то время как тестостерон подавляет дыхательный центр) [9]. С возрастом гендерные различия распространенности СОАС стираются, частота синдрома достигает 60% у лиц 60 лет и старше, а среди больных ССЗ СОАС встречается у каждого второго [10]. Однако точные показатели распространенности данного синдрома назвать сложно: зачастую заболевание остается недиагностированным.

Предрасполагающие факторы СОАС схожи с факторами развития ССЗ: пожилой возраст, муж-

ской пол, курение, а также эндокринные нарушения, такие как гипотиреоз и акромегалия, применение миорелаксантов, однако наиболее важный фактор риска СОАС – ожирение. Есть ряд анатомических факторов, также способствующих развитию СОАС: гипертрофия небных миндалин, макроглоссия, затруднение носового дыхания и другие.

СОАС ассоциирован с нарушениями углеводного и липидного обменов, утяжеляет течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) [11] и АГ [12], сахарного диабета [13]. Длительная интермиттирующая гипоксия и фрагментация сна являются ведущими факторами развития осложнений со стороны системы кровообращения при СОАС, поскольку повышают активность нейрогуморальных систем, вазоактивных субстанций, провоспалительных и коагуляционных процессов [14]. Для лиц с СОАС характерно утолщение комплекса интимы – меди сонных артерий [15, 16]. СОАС средней и тяжелой степени связан с повышением риска ИБС и сердечно-сосудистых событий, а также увеличением риска смерти от всех причин [17]. У лиц, страдающих СОАС, чаще случаются инфаркт миокарда, ишемический инсульт, нарушения ритма и проводимости сердца, внезапная сердечная смерть [18].

За время изучения СОАС накоплены сведения, подтверждающие его связь с различными нарушениями ритма сердца, частота которых увеличивается с нарастанием тяжести СОАС и степени сопутствующей гипоксемии. Например, распространенность синдрома слабости синусового узла среди пациентов с СОАС достигает 30%, что значительно выше в сравнении с общей популяцией [19]. У больных с ночными брадиаритмиями СОАС выявляют в 68% случаев. Атриовентрикулярные блокады и остановки синусового узла во сне отмечаются приблизительно у 10% пациентов с СОАС. У пациентов с ранее имплантированным по поводу брадиаритмии кардиостимулятором частота СОАС составляет 59%. Особенностью сердечных блокад при СОАС является их цикличность, связанная с эпизодами апноэ [20].

Множество исследований показало взаимосвязь СОАС и фибрилляции предсердий (ФП): большая часть пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП имеют клинически значимый СОАС [4, 21–23]. Например, в исследовании Э.Ш. Байрамбекова с соавт. [4] у 110 пациентов с различными формами ФП СОАС диагностирован в 83% случаев, причем преобладали тяжелая и среднетяжелая степени заболевания. В исследовании А.М. Абутиамаг с соавт. из 123 пациентов с различными формами ФП СОАС обнаружен в 85% случаев (у 91% мужчин и 70% женщин) [22]. ФП и СОАС имеют ряд общих факторов риска и сопутствующих заболеваний, включая возраст, мужской пол,

АГ, ХСН, ишемическую болезнь сердца (ИБС). М. Mantiello и соавт. установили, что тяжелая форма СОАС – независимый предиктор рецидива ФП [21].

Отмечена взаимосвязь СОАС и желудочковых нарушений ритма: в недавнем исследовании крупнейшей в США базы данных госпитализированных пациентов показано, что достоверно чаще желудочковым аритмиям подвержены пациенты с СОАС [24]. Т. Bitter и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами при СОАС срабатывания устройства приходятся преимущественно на время сна, что может свидетельствовать о патогенетической роли СОАС в развитии желудочковых нарушений ритма [25].

Создавать предрасположенность, приводить к развитию и хронизации нарушений ритма сердца при СОАС может целый ряд факторов и патофизиологических процессов. К ним относятся интермиттирующая гипоксемия и гиперкапния, перепады внутригрудного давления, гиперактивность симпатической нервной системы, микропробуждения, ассоциированные с СОАС, и другие факторы.

Гипоксемия и гиперкапния

Сопровождающая респираторные паузы гипоксемия характерна для СОАС, синхронизирована с эпизодами апноэ и вследствие этого носит циклический характер. У части пациентов короткие периоды между дыхательными паузами могут оказаться недостаточными для того, чтобы восстановить насыщение кислородом до нормального уровня. Это может стать причиной тяжелой дыхательной недостаточности во время сна. Нарушения газообмена вызывают вазоконстрикцию, гипоксемию и гиперкапнию, которые сами по себе являются проаритмогенными факторами, способствуют развитию перекисного окисления липидов, приводят к повышению электрической нестабильности миокарда, а также увеличивают активность симпатической нервной системы, что рассматривается в качестве одного из основных механизмов развития ФП при СОАС [14].

Кроме того, в условиях гипоксии страдает антиагрегезивная активность эндотелия. Быстрые, повторяющиеся эпизоды падения уровня кислорода в крови активируют процессы образования свободных радикалов, которые повреждают клетки эндотелия [26]. Это сопровождается увеличением синтеза воспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α и интерлейкин-6, ингибированием NO-синтазы, активацией лимфоцитов, усилением захвата липидов макрофагами. Повышенная концентрация медиаторов воспаления в сочетании с сохраняющимся ночным оксидативным стрессом, дислипидемией приводит к эндотелиальной дисфункции, создавая идеальные условия для формирования атеросклеротической бляшки, а также повышению

резистентности к инсулину, гиперкоагуляционным состояниям и в итоге к ремоделированию миокарда [26–30]. Атеросклероз способствует развитию ишемии миокарда, что, в свою очередь, приводит к ремоделированию миокарда, появлению эктопических очагов возбуждения, нарушениям возникновения и проведения электрических импульсов в сердце [31].

Повышение содержания активных форм кислорода вызывает активацию системного воспаления – в нескольких исследованиях показаны корреляция тяжести СОАС с уровнем системного воспаления, измеренного по концентрации С-реактивного белка, интерлейкина-6 и интерлейкина-8, а также их снижение после СРАР-терапии. В свою очередь, повышение уровня этих маркеров воспаления коррелирует с риском развития и тяжестью ФП, а также увеличением риска рецидивов ФП после кардиоверсии и абляции [23, 32–34].

Гипоксия может приводить и к повышению концентрации аденозиновых нуклеотидов крови, что способствует повышению парасимпатического тонуса и развитию брадиаритмий. Роль гипоксии в развитии такого рода нарушений ритма сердца подтверждают данные о существенном уменьшении числа эпизодов брадикардии на фоне оксигенотерапии.

Микропробуждения

Это кратковременные транзиторные эпизоды возрастания мозговой активности без полного поведенческого пробуждения. Микропробуждения, повышая мышечный тонус, восстанавливают проходимость верхних дыхательных путей, тем самым выполняя роль защитного механизма. Многократные микропробуждения приводят к грубым нарушениям структуры сна, что с физиологической точки зрения является хроническим стрессом и может сопровождаться еще большей гиперактивацией симпатической нервной системы. Активация симпатической нервной системы приводит к выбросу адреналина и кортизола, а также активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вследствие чего повышается уровень ангиотензина II и альдостерона в плазме крови, что ведет к развитию фиброза предсердий, ремоделирования миокарда и возникновению аритмогенного субстрата [35].

Дисбаланс автономной регуляции сердечно-сосудистой системы

Характерные для сна здорового человека колебания вегетативной нервной системы у лиц с СОАС усугубляются. В начальной фазе преобладает активность парасимпатической нервной системы, в конечной фазе и после восстановления проходимости верхних дыхательных путей у пациентов с СОАС резко повышается активность симпатической нервной системы. Стимуляция системы приводит к развитию тахикардии и повышению постнагрузки

на левый желудочек, что вызывает относительную ишемию миокарда [24]. Данные колебания вегетативной нервной системы сохраняются у пациентов и после пробуждения. Установлено, что повышенный симпатический и пониженный парасимпатический тонусы предшествуют возникновению пароксизмальной ФП [23]. Дисбаланс вегетативной нервной системы также приводит к развитию брадиаритмий [19].

Увеличение отрицательного внутригрудного давления

В норме давление в плевральной полости всегда отрицательное (при спокойном вдохе ниже атмосферного на 9 мм рт. ст., при выдохе – на 6 мм рт. ст.), за счет этого альвеолы легких всегда находятся в расправленном состоянии, а к сердцу обеспечен венозный возврат крови, стимулируется кровообращение в малом круге, особенно во время вдоха. При СОАС неэффективные дыхательные движения (дыхательные экскурсии грудной клетки и брюшной стенки при закрытых верхних дыхательных путях) еще больше увеличивают отрицательное внутригрудное давление и повышают разницу между внутрисердечным и внесердечным давлениями, а также постнагрузку на левый желудочек. Отрицательное внутригрудное давление приводит к засасыванию крови в правый желудочек, и СОАС ведет к повышению преднагрузки на эту камеру сердца. С другой стороны, гипоксия приводит к легочной вазоконстрикции и повышению постнагрузки на правый желудочек. У здоровых лиц при выполнении пробы Мюллера, применяющейся для симулирования обструктивного апноэ и заключающейся в попытке после глубокого выдоха произвести вдох с закрытыми ноздрями и голосовой щелью, снижается фракция выброса левого желудочка, а также достоверно изменяется объем левого предсердия. Интересно, что при выполнении пробы Мюллера также происходит деформация

правого желудочка [8, 35]. При этом ритм сердца замедляется вплоть до асистолии, что обусловлено стимуляцией периферических хеморецепторов, усилением тонуса вагуса в ответ на форсированные движения дыхательной мускулатуры (еще один механизм развития брадиаритмии при СОАС). Повышение кардиальной преднагрузки ассоциировано со снижением левожелудочковой функции и расширением правого желудочка [3].

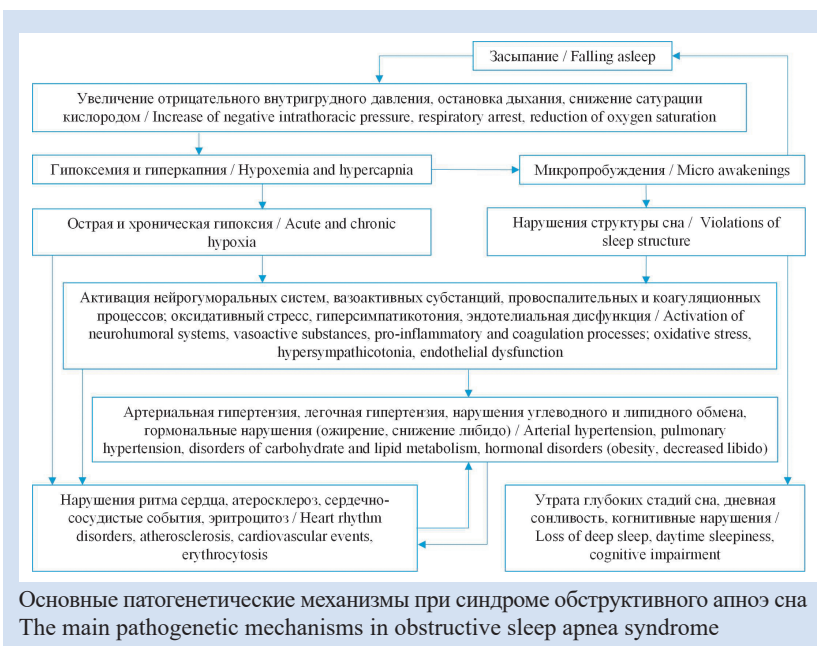
Кроме того, возрастающее отрицательное внутригрудное давление механически растягивает миокард, тем самым провоцируя острые нарушения его возбудимости. Свою роль в этом играет активация блуждающего нерва, приводящая к укорочению рефрактерного периода миокарда предсердий и длительности потенциала действия и в конце концов повышению восприимчивости левого предсердия к возникновению ФП [8].

Другие механизмы развития нарушений ритма сердца при синдроме обструктивного апноэ сна

Дополнительными факторами, способствующими развитию брадиаритмий на фоне повышения парасимпатического тонуса, могут являться адаптивная реакция на перепады артериального давления и сатурации при остановках дыхания во сне, раздражения механорецепторов глотки, что приводит к нарушениям барорефлекторных механизмов у пациентов с СОАС, особенно при сочетании с АГ и ХСН [19].

Сочетание СОАС и ХСН, безусловно, способствует развитию нарушений ритма сердца. Определенную роль в этой взаимосвязи играет дыхательный алкалоз, развивающийся во время эпизодов гипервентиляции [36]. Сопутствующее курение усугубляет эту взаимосвязь. Неблагоприятную роль играет локальный стаз крови в микроциркуляторном русле, приводящий к микроочаговой ишемии и гипоксии [37]. У лиц с СОАС также наблюдаются активация и повышенная агрегация тромбоцитов в ночное время, а фибринолитическая активность снижается во время сна. Все это также может способствовать более высокому риску развития ишемических событий и связанных с ними нарушений ритма сердца [24].

Таким образом, повышение симпатического тонуса, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, воспалительные реакции и метаболическая дисрегуляция являются ключевыми патогенетическими механизмами, обуславливающими тесную взаимосвязь СОАС и нарушений ритма сердца (рисунок).



Терапия синдрома обструктивного апноэ сна

При лечении СОАС в первую очередь необходимо устранить факторы, способствующие обструкции верхних дыхательных путей во время сна или усугубляющие ее. Так, при наличии ожирения пациенту рекомендуется снизить массу тела – это может значительно уменьшить тяжесть клинических проявлений СОАС. Кроме того, пациенты должны быть осведомлены об обязательном ограничении употребления алкогольных напитков, седативных и снотворных лекарственных средств. Также в комплексном лечении СОАС важную роль играет контроль за положением тела во время сна (позиционная терапия). Применение хирургических методов лечения направлено на устранение анатомического субстрата ночных эпизодов обструкции верхних дыхательных путей. Положительный эффект могут иметь увулопалатофарингопластика, максилло-мандибулярная коррекция и тонзиллэктомия.

Наибольшее значение в лечении СОАС имеет предложенная в 1981 г. С.Е. Sullivan с соавт. CPAP-терапия (англ. Continuous Positive Airway Pressure, непрерывное положительное давление в дыхательных путях). Это неинвазивная вспомогательная вентиляция через маску во время сна. Суть метода состоит в поддержании на протяжении всего дыхательного цикла положительного давления в дыхательных путях, вследствие чего создается препятствие для их спадения и, соответственно, устраняется субстрат СОАС. Данная методика является основной при терапии СОАС умеренной и тяжелой степени.

Показания к CPAP-терапии следующие: умеренная или тяжелая степень СОАС (индекс апноэ/гипопноэ >15) даже при отсутствии клинических симптомов заболевания; легкая степень СОАС (индекс апноэ/гипопноэ от 5 до 15 в час) при дневной сонливости, нарушениях когнитивных функций, снижении настроения, бессоннице, АГ, ИБС, нарушениях мозгового кровообращения в анамнезе [20]. Альтернативой для пациентов с легкой и среднетяжелой формами СОАС может выступать использование специальных внутриротовых приспособлений, препятствующих коллапсу верхних дыхательных путей на уровне глотки во время сна [8].

С момента появления (25 лет назад) CPAP-терапия изменила к лучшему жизнь более 10 миллионов пациентов по всему миру [38]. Недавний метаанализ показал, что CPAP-терапия может предот-

вращать сердечно-сосудистые события у больных ИБС, однако касалось это только проспективных наблюдений [39]. По данным же рандомизированных исследований у больных с СОАС не выявлено связи CPAP-терапии и риска сердечно-сосудистых событий или смерти [40].

CPAP-терапия успешно устраняет ночные брадиаритмии, что указывает на СОАС как причину данных нарушений [23, 40]. Применение CPAP-терапии у пациентов с СОАС и ночными блокадами может позволить избежать имплантации кардиостимулятора [20, 41, 42]. Посредством стимуляции афферентных волокон через механорецепторы легких, а также за счет повышения барорецепторной активности в ответ на увеличение внутригрудного давления CPAP-терапия увеличивает парасимпатическую активность и в меньшей степени влияет на симпатический тонус, что также профилактирует развитие брадиаритмий [17].

Доказано, что CPAP-терапия уменьшает риск рецидива ФП после кардиоверсии [43], а также изоляции устьев легочных вен [44–46].

Заключение

Проблема апноэ сна в настоящее время является крайне актуальной. Это связано с высокой распространенностью СОАС, низким уровнем диагностики, а также влиянием синдрома на развитие и течение нарушений ритма сердца. Важным является исключение СОАС у любого пациента с длительно текущими рефрактерными нарушениями ритма сердца, регистрируемыми преимущественно в ночные часы. Своевременная диагностика и лечение СОАС в значительной степени минимизируют риск развития осложнений, увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни данной группы пациентов.

Конфликт интересов

Е.И. Ярославская заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Аксенова заявляет об отсутствии конфликта интересов. В.Е. Харац заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.И. Сергейчик заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Ярославская Елена Ильинична, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра, филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; ORCID 0000-0003-3554-0659

Author Information Form

Yaroslavskaya Elena I., PhD., leading researcher at the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Department of Instrumental Research Methods of the Tyumen Cardiologic Research Center, Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russian Federation; ORCID 0000-0003-3554-0659

Аксенова Кристина Васильевна, врач-кардиолог Тюменского кардиологического научного центра, филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6601-4120

Харац Всеволод Евсеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, старший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра, филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6297-7859

Сергейчик Оксана Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования Тюменского кардиологического научного центра, филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Тюмень, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-8979-0827

Aksenova Kristina V., MD, cardiologist at the Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6601-4120

Kharats Vsevolod E., PhD., Head of the Department of Surgical Treatment of Complex Heart Rhythm Disorders and Pacing, senior researcher at the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Department of Instrumental Research Methods of the Tyumen Cardiological Research Center, Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6297-7859

Sergejchik Oksana I., PhD., researcher at the Laboratory of Instrumental Diagnostics, Department of Instrumental Research Methods of the Tyumen Cardiological Research Center, Tyumen Cardiology Research Center, Branch of Tomsk National Research Medical Center, Tyumen, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-8979-0827

Вклад авторов в статью

ЯЕИ – вклад в концепцию исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АКВ – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХВЕ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

СОИ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

YaEI – contribution to the concept of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

AKV – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhVE – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

SOI – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. «Парадокс» факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8(1):90-99. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99.
2. Бочкарев М.В., Коростовцева Л.С. Свириев Ю.В. Продолжительность и качество сна - есть ли связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями? Артериальная гипертензия. 2014; 20(5): 450-461.
3. Медведева Е.А., Коростовцева Л.С., Сазонова Ю.В., Бочкарев М.В., Свириев Ю.В., Конради А.О. Синдром обструктивного апноэ во сне при хронической сердечной недостаточности: взгляд кардиолога. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(1): 78-82. doi:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.
4. Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Ефимова Е.М. Возможности диагностики и частота выявления синдрома обструктивного апноэ во время сна у больных с различными формами фибрилляции предсердий. Кардиологический вестник. 2016; 11(2): 34-41.
5. The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine 2nd edition, Westchester 2005; ISBN 0-9657220-2-3.
6. Бузунов Р.В., Легейда И.В., Царева Е.В. Храп и синдром обструктивного апноэ сна у взрослых и детей. Практическое руководство для врачей. М.; 2012.
7. Frost & Sullivan. Hidden health crisis costing America billions. Underdiagnosing and undertreating obstructive sleep apnea draining healthcare system. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2016. Available from: <http://www.aasmnet.org/sleep-apnea-economic-impact.aspx>.
8. Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., Корнеева О.Н. Обструктивное апноэ сна как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний: лечить или не лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017; 16(3): 68-74. doi: 10.15829/1728-8800-2017-3-68-74.
9. Behan M., Wenninger J.M. Sex steroidal hormones and respiratory control. Respir Physiol Neurobiol. 2008; 164(1-2): 213-21. doi:10.1016/j.resp.2008.06.006.
10. Sforza E., Hupin D., Pichot V., Barthélémy J.C., Roche F. A 7-year follow-up study of obstructive sleep apnoea in healthy elderly: The PROOF cohort study. Respiriology. 2017; 22(5): 1007-14. doi: 10.1111/resp.13013.
11. Abdullah A., Eigbire G., Salama A., Wahab A., Nadkarni N., Alweis R. Relation of obstructive sleep apnea to risk of hospitalization in patients with heart failure and preserved

- ejection fraction from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol*. 2018; 122(4): 612-615. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.052.
12. Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М., Бугаев Т.Д., Чазова И.Е. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. *Consilium medicum*. 2015; 17(10): 34-39.
13. Кузнецов Д.И. Сахарный диабет и синдром обструктивного апноэ во сне. *Consilium medicum*, 2013; 15(4): 23-28.
14. Farrell P.C., Richards G. Recognition and treatment of sleep-disordered breathing: an important component of chronic disease management. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 114. doi: 10.1186/s12967-017-1211-y.
15. Nadeem R., Harvey M., Singh M., Khan A.A., Albustani M., Baessler A., Madbouly E.M., Sajid H., Khan M., Navid N. Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: a meta-analysis. *Int J Vasc Med*. 2013; 2013:839582. doi: 10.1155/2013/839582.
16. Олейников В.Э., Бурко Н.В., Салюмова Л.И., Зиборева К.А. Влияние синдрома обструктивного апноэ во сне на артериальную ригидность у больных высокого сердечно-сосудистого риска. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12(3): 272-276. doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-272-276.
17. Xie C, Zhu R, Tian Y, Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(12):e013983. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013983.
18. Gami A.S., Olson E.J., Shen W.K., Wright R.S., Ballman K.V., Hodge D.O., Herges R.M., Howard D.E., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(7): 610-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.
19. Коростовцева Л.С., Кравченко С.О., Свиричев Ю.В., Конради А.О., Оганесян Г.А. Брадиаритмии при синдроме обструктивного апноэ во сне: грозное осложнение или защитный механизм? Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2016; 52(4): 275-280.
20. Зорина А.В., Кулагина А.М., Казарина А.В., Виноградов О.И. Синдром обструктивного апноэ сна у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Неврологический журнал*. 2017; 22(4): 177-181. doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-177-181.
21. Matiello M., Nadal M., Tamborero D., Berruezo A., Montserrat J., Embid C., Rios J., Villacastín J., Brugada J., Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*. 2010; 12(8): 1084-9. doi: 10.1093/europace/euq128.
22. Abumumar A.M., Dorian P., Newman D., Shapiro C.M. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018; 41(5): 601-7. doi: 10.1002/clc.22933.
23. Беленков Ю.Н., Пальман А.Д. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения сердечного ритма. Эффективная фармакотерапия. 2015; 53: 56-63.
24. Salama A., Abdullah A., Wahab A., Eigbire G., Hoefen R., Kouides R., Ritter N., Mieszczańska H., Alweis R. Is obstructive sleep apnea associated with ventricular tachycardia? A retrospective study from the National Inpatient Sample and a literature review on the pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *Clin Cardiol*. 2018; 41(12): 1543-7. doi: 10.1002/clc.23092.
25. Fox H., Bitter T., Gutleben K.J., Horstkotte D., Oldenburg O. Cardiac or other implantable electronic devices and sleep-disordered breathing - implications for diagnosis and therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2014; 3(2):116-9. doi: 10.15420/aer.2014.3.2.116.
26. Goudis C.A., Ketikoglou D.G. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol*. 2017; 230:293-300. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.120.
27. Zeng Y., Yang S., Wang X., Fan J., Nie S., Wei Y. Prognostic impact of residual SYNTAX score in patients with obstructive sleep apnea and acute coronary syndrome: a prospective cohort study. *Respir Res*. 2019; 20(1):43. doi: 10.1186/s12931-019-1008-z.
28. Qu H., Guo M., Zhang Y., Shi D.Z. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiac events after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath*. 2018; 22(1): 33-40. doi: 10.1007/s11325-017-1503-8.
29. Арутюнян Г.Г., Агальцов М.В., Давтян К.В., Драпкина О.М. Сочетание фибрилляции предсердий и обструктивного апноэ сна - есть ли связь? Российский кардиологический журнал. 2018; 23(12): 119-124. doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-119-124.
30. Ярославская Е.И., Аксенова К.В. Коронарный атеросклероз и нарушения ритма сердца. Сибирский медицинский журнал. 2019; 34(2) : 21-25. doi 10.29001/2073-8552-2019-34-2-21-25.
31. Youssef I., Kamran H., Yacoub M., Patel N., Goulbourne C., Kumar S., Kane J., Hoffner H., Salifu M., McFarlane S.I. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018; 7(1).pii:282. doi: 10.4172/2167-0277.1000282.
32. Homan E.A., Reyes M.V., Hickey K.T., Morrow J.P. Clinical overview of obesity and diabetes mellitus as risk factors for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *Front Physiol*. 2019; 9:1847. doi: 10.3389/fphys.2018.01847.
33. Kinoshita T., Asai T., Takashima N., Hosoba S., Suzuki T., Kambara A., Matsubayashi K. Preoperative C-reactive protein and atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011; 40(6): 1298-303. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.027.
34. Li S., Zhang Z., Scherlag B.J., Po S.S. Atrial fibrillation in athletes - the story behind the running hearts. *J Atr Fibrillation*. 2010; 2(5): 231. doi: 10.4022/jafib.231.
35. Акобян С.Г., Коростовцева Л.С., Вареницына С.Ю., Семенов А.П., Бочкарев М.В., Свиричев Ю.В. Нарушения дыхания во сне у больных с фибрилляцией предсердий. Вестник Аритмологии. 2017; 90: 39-46.
36. Javaheri S., Shukla R., Wexler L. Association of smoking, sleep apnea, and plasma alkalosis with nocturnal ventricular arrhythmias in men with systolic heart failure. *Chest*. 2012; 141(6): 1449-56. doi: 10.1378/chest.11-1724.
37. Ozsu S., Abul Y., Gulsoy A., Bulbul Y., Yaman S., Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 2012; 190(3): 319-26. doi: 10.1007/s00408-012-9376-x.
38. Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M., Kimoff R.J., Patel S.R., Harrod C.G. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019; 15(2): 301-34. doi: 10.5664/jcsm.7638.
39. Wang X., Zhang Y., Dong Z., Fan J., Nie S., Wei Y. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2018; 19(1): 61. doi: 10.1186/s12931-018-0761-8.
40. Yu J., Zhou Z., McEvoy R.D., Anderson C.S., Rodgers A., Perkovic V., Neal B. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017; 318(2): 156-166. doi: 10.1001/jama.2017.7967.
41. Байрамбеков Э.Ш., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Фомичева О.А. Фибрилляция предсердий и длительные ночные «остановки» сердца у больного с синдромом обструктивного апноэ во сне. Успешная коррекция нарушений при применении СИПАП-терапии. Терапевтический архив. 2016; 88(9): 84-89. doi: 10.17116/terarkh201688984-89.
42. Курлыкина Н.В., Певзнер А.В., Литвин А.Ю., Галицин П.В., Чазова И.Е., Соколов С.Ф., Голицын С.П. Возможности лечения больных с длительными ночными асистолиями и синдром обструктивного апноэ сна созданием постоянного положительного давления воздуха в верхних дыхательных путях. Кардиология. 2009; 49(6): 36-42.

43. Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A., Ammash N.M., Gersh B.J., Ballman K.V., Shamsuzzaman A.S., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003; 107(20): 2589-94. doi: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.

44. Patel D., Mohanty P., Di Biase L., Shaheen M., Lewis W.R., Quan K., Cummings J.E., Wang P., Al-Ahmad A., Venkatraman P., Nashawati E., Lakkireddy D., Schweikert R., Horton R., Sanchez J., Gallinhouse J., Hao S., Beheiry S., Cardinal D.S., Zagrodzky J., Canby R., Bailey S., Burkhardt J.D., Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010; 3(5): 445-51. doi: 10.1161/CIRCEP.109.858381.

45. Fein A.S., Shvilkin A., Shah D., Haffajee C.I., Das S., Kumar K., Kramer D.B., Zimetbaum P.J., Buxton A.E., Josephson M.E., Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(4): 300-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.052.

46. Naruse Y., Tada H., Satoh M., Yanagihara M., Tsuneoka H., Hirata Y., Ito Y., Kuroki K., Machino T., Yamasaki H., Igarashi M., Sekiguchi Y., Sato A., Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013; 10(3): 331-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.11.015.

REFERENCES

1. Samorodskaya I.V., Bazdyrev E.D., Barbarash O.L. The "paradox" of risk factors for the development of cardiovascular diseases. Focus on smoking. Complex problems of cardiovascular diseases. 2019; 8(1):90-99. doi:10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99. (In Russian)

2. Bochkarev M.V., Korostovtseva L.S., Sviryaev Yu.V. Sleep quality and duration and cardiovascular diseases: is there an association? *Arterial Hypertension*. 2014; 20(5): 450-461. (In Russian)

3. Medvedeva E.A., Korostovtseva L.S., Sazonova Yu. V., Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V., Konradi A.O. Obstructive sleep apnea syndrome in congestive heart failure: cardiologist perspective. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23(1): 78-82. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2018-1-78-82.

4. Bairambekov E.Sh., Pevzner A.V., Litvin A.Yu., Elfimova E.M. Possibilities of diagnostics and the detection rate of obstructive sleep apnea in patients with various forms of atrial fibrillation. *Kardiologicheskii vestnik*. 2016; 11(2): 34-41. (In Russian)

5. The International Classification of Sleep Disorders, Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine 2nd edition, Westchester 2005; ISBN 0-9657220-2-3. Buzunov R.V., Legeida I.V., Tsareva E.V. Snoring and obstructive sleep apnea syndrome in adults and children. A practical guide for doctors. Moscow; 2012. (In Russian)

6. Buzunov R.V., Legeida I.V., Careva E.V. Hrap i sindrom obstruktivnogo apnoe sna u vzroslykh i detej. *Prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachej*. M.; 2012

7. Frost & Sullivan. Hidden health crisis costing America billions. Underdiagnosing and undertreating obstructive sleep apnea draining healthcare system. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2016. Available from: <http://www.aasmnet.org/sleep-apnea-economic-impact.aspx>.

8. Drapkina O.M., Dubolazova Yu.V., Korneeva O.N. Obstructive sleep apnea as cardiovascular risk factor: to treat or not? *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2017; 16(3): 68-74. (In Russian) doi: 10.15829/1728-8800-2017-3-68-74.

9. Behan M., Wenninger J.M. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008; 164(1-2): 213-21. doi:10.1016/j.resp.2008.06.006.

10. Sforza E., Hupin D., Pichot V., Barthélémy J.C., Roche F. A 7-year follow-up study of obstructive sleep apnoea in healthy elderly: The PROOF cohort study. *Respirology*. 2017; 22(5): 1007-14. doi: 10.1111/resp.13013.

11. Abdullah A., Eigbire G., Salama A., Wahab A., Nadkarni N., Alweis R. Relation of obstructive sleep apnea to risk of hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction from the National Inpatient Sample. *Am J Cardiol*. 2018; 122(4): 612-615. doi: 10.1016/j.amjcard.2018.04.052.

12. Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elfimova E.M., Bugaev T.D., Chazova I.E. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. *Consilium medicum*. 2015; 17(10): 34-39. (In Russian)

13. Kuznetsov D.I. Diabetes mellitus and obstructive sleep apnea. *Consilium medicum*. 2013; 15(4): 23-28. (In Russian)

14. Farrell P.C., Richards G. Recognition and treatment of

sleep-disordered breathing: an important component of chronic disease management. *J Transl Med*. 2017; 15(1): 114. doi: 10.1186/s12967-017-1211-y.

15. Nadeem R., Harvey M., Khan A.A., Albustani M., Baessler A., Madbouly E.M., Sajid H., Khan M., Navid N. Patients with obstructive sleep apnea display increased carotid intima media: a meta-analysis. *Int J Vasc Med*. 2013; 2013:839582. doi: 10.1155/2013/839582.

16. Oleynikov V.E., Burko N.V., Salyamova L.I., Ziboreva K.A. Effect of obstructive sleep apnea syndrome on arterial stiffness in patients at high cardiovascular risk. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2016; 12(3): 272-276. (In Russian) doi: 10.20996/1819-6446-2016-12-3-272-276.

17. Xie C., Zhu R., Tian Y., Wang K. Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(12):e013983. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013983.

18. Gami A.S., Olson E.J., Shen W.K., Wright R.S., Ballman K.V., Hodge D.O., Herges R.M., Howard D.E., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(7): 610-6. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.080.

19. Korostovtseva L.S., Kravchenko S.O., Sviryaev Y.V., Konradi A.O., Oganessian G.A. Brady-arrhythmias in the obstructive sleep apnea syndrome: dangerous complication or defense mechanism? *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2016; 52(4): 275-280. (In Russian)

20. Zorina A.V., Kulagina A.M., Kazarina A.V., Vinogradov O.I. Obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Neurological journal*. 2017; 22(4): 177-181. (In Russian) doi: 10.18821/1560-9545-2017-22-4-177-181.

21. Mattiello M., Nadal M., Tamborero D., Berrueto A., Montserrat J., Embid C., Rios J., Villacastin J., Brugada J., Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*. 2010; 12(8): 1084-9. doi: 10.1093/europace/euq128.

22. Abumumar A.M., Dorian P., Newman D., Shapiro C.M. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018; 41(5): 601-7. doi: 10.1002/clc.22933.

23. Belenkov Yu.N., Palman A.D. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiac arrhythmias. *Effective Pharmacotherapy*. 2015; 53: 56-63. (In Russian)

24. Salama A., Abdullah A., Wahab A., Eigbire G., Hoefen R., Kouides R., Ritter N., Mieszcanska H., Alweis R. Is obstructive sleep apnea associated with ventricular tachycardia? A retrospective study from the National Inpatient Sample and a literature review on the pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *Clin Cardiol*. 2018; 41(12): 1543-7. doi: 10.1002/clc.23092.

25. Fox H., Bitter T., Gutleben K.J., Horstkotte D., Oldenburg O. Cardiac or other implantable electronic devices and sleep-disordered breathing - implications for diagnosis and therapy. *Arrhythm Electrophysiol Rev*. 2014; 3(2): 116-9. doi: 10.15420/aer.2014.3.2.116.

26. Goudis C.A., Ketikoglou D.G. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol.* 2017; 230: 293-300. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.12.120.
27. Zeng Y., Yang S., Wang X., Fan J., Nie S., Wei Y. Prognostic impact of residual SYNTAX score in patients with obstructive sleep apnea and acute coronary syndrome: a prospective cohort study. *Respir Res.* 2019; 20(1): 43. doi: 10.1186/s12931-019-1008-z.
28. Qu H., Guo M., Zhang Y., Shi D.Z. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiac events after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2018; 22(1): 33-40. doi: 10.1007/s11325-017-1503-8.
29. Arutyunyan G.G., Agaltsov M.V., Davtyan K.V., Drapkina O.M. The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea - is there a connection? *Russian Journal of Cardiology.* 2018; 23(12): 119-124. (In Russian) doi: 10.15829/1560-4071-2018-12-119-124.
30. Yaroslavskaya E.I., Aksenova K.V. Coronary atherosclerosis and cardiac arrhythmias. *The Siberian Medical Journal.* 2019; 34(2): 21-25. (In Russian) doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-2-21-25.
31. Youssef I., Kamran H., Yacoub M., Patel N., Goulbourne C., Kumar S., Kane J., Hoffner H., Salifu M., McFarlane S.I. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Sleep Disord Ther.* 2018; 7(1).pii:282. doi: 10.4172/2167-0277.1000282.
32. Homan E.A., Reyes M.V., Hickey K.T., Morrow J.P. Clinical overview of obesity and diabetes mellitus as risk factors for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *Front Physiol.* 2019; 9: 1847. doi: 10.3389/fphys.2018.01847.
33. Kinoshita T., Asai T., Takashima N., Hosoba S., Suzuki T., Kambara A., Matsubayashi K. Preoperative C-reactive protein and atrial fibrillation after off-pump coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011; 40(6): 1298-303. doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.027.
34. Li S., Zhang Z., Scherlag B.J., Po S.S. Atrial fibrillation in athletes - the story behind the running hearts. *J Atr Fibrillation.* 2010; 2(5): 231. doi: 10.4022/jafib.231.
35. Akobyan S.G., Korostovtseva L.S., Varenitsyna S.Yu., Semenov A.P., Bochkarev M.V., Sviryaev Yu.V. Sleep breathing disorders in patients with atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology.* 2017; 90: 39-46. (In Russian)
36. Javaheri S., Shukla R., Wexler L. Association of smoking, sleep apnea, and plasma alkalosis with nocturnal ventricular arrhythmias in men with systolic heart failure. *Chest.* 2012; 141(6): 1449-56. doi: 10.1378/chest.11-1724.
37. Ozsu S., Abul Y., Gulsoy A., Bulbul Y., Yaman S., Ozlu T. Red cell distribution width in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2012; 190(3): 319-26. doi: 10.1007/s00408-012-9376-x.
38. Patil S.P., Ayappa I.A., Caples S.M., Kimoff R.J., Patel S.R., Harrod C.G. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med.* 2019; 15(2): 301-34. doi: 10.5664/jcsm.7638.
39. Wang X., Zhang Y., Dong Z., Fan J., Nie S., Wei Y. Effect of continuous positive airway pressure on long-term cardiovascular outcomes in patients with coronary artery disease and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2018; 19(1): 61. doi: 10.1186/s12931-018-0761-8.
40. Yu J., Zhou Z., McEvoy R.D., Anderson C.S., Rodgers A., Perkovic V., Neal B. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017; 318(2): 156-166. doi: 10.1001/jama.2017.7967.
41. Bairambekov E.Sh., Pevzner A.V., Litvin A.Yu., Fomicheva O.A. Atrial fibrillation and prolonged nocturnal cardiac arrests in a patient with obstructive sleep apnea syndrome. Successful correction of disorders by CPAP therapy. *Therapeutic archive.* 2016; 88(9): 84-89. (In Russian) doi: 10.17116/terarkh201688984-89.
42. Kurlykina N.V., Pevzner A.V., Litvin A.Yu., Golitsyn P.V., Chazova I.E., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. Possibilities of treatment of patients with long nocturnal asystoles and obstructive sleep apnea syndrome by creating constant positive air pressure in upper respiratory tract. *Kardiologiya.* 2009; 49(6): 36-42. (In Russian).
43. Kanagala R., Murali N.S., Friedman P.A., Ammash N.M., Gersh B.J., Ballman K.V., Shamsuzzaman A.S., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003; 107(20): 2589-94. doi: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
44. Patel D., Mohanty P., Di Biase L., Shaheen M., Lewis W.R., Quan K., Cummings J.E., Wang P., Al-Ahmad A., Venkatraman P., Nashawati E., Lakkireddy D., Schweikert R., Horton R., Sanchez J., Gallinhouse J., Hao S., Beheiry S., Cardinal D.S., Zagrodzky J., Canby R., Bailey S., Burkhardt J.D., Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2010; 3(5): 445-51. doi: 10.1161/CIRCEP.109.858381.
45. Fein A.S., Shvilkin A., Shah D., Haffajee C.I., Das S., Kumar K., Kramer D.B., Zimetbaum P.J., Buxton A.E., Josephson M.E., Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(4): 300-5. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.052.
46. Naruse Y., Tada H., Satoh M., Yanagihara M., Tsuneoka H., Hirata Y., Ito Y., Kuroki K., Machino T., Yamasaki H., Igarashi M., Sekiguchi Y., Sato A., Aonuma K. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm.* 2013; 10(3): 331-7. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.11.015.

Для цитирования: Е.И. Ярославская, К.В. Аксенова, В.Е. Харац, О.И. Сергейчик. Синдром обструктивного апноэ сна и нарушения ритма сердца: современное состояние проблемы. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2020; 9 (3): 40-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-40-48

To cite: E.I. Yaroslavskaya, K.V. Aksenova, V.E. Kharats, O.I. Sergejchik. Obstructive sleep apnea and heart rhythm disorders: current state of the problem. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2020; 9 (3): 40-48. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-40-48



УДК 616.12-008.3-073.96

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-49-58

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ В НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ. ЧАСТЬ 2. УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СЕРДЦА И ЛЕГКИХ

О.Н. Джигоева^{1,2}, Д.О. Орлов¹, И.Г. Никитин²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация, Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, Российская Федерация, 101990; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Островитянова, 1, Москва, Российская Федерация, 117997

Основные положения

- Ультразвуковое исследование легких – неотъемлемая часть эхокардиографии при неотложных состояниях. Метод позволяет объективизировать клинический статус пациента и является важным дифференциально-диагностическим способом обследования пациентов отделений интенсивной терапии.

Резюме

Вторая часть статьи посвящена эхокардиографии в составе дифференциальной диагностики синдрома одышки. Описаны ультразвуковое исследование легких с целью дифференциации интерстициального легочного синдрома, роль эхокардиографии в диагностике тромбоэмболии легочной артерии, а также верификация острой клапанной патологии.

Ключевые слова

Эхокардиография • Фокусное исследование • Ультразвуковая диагностика
• Неотложная кардиология

Поступила в редакцию: 23.05.2020; поступила после доработки: 12.06.2020; принята к печати: 05.07.2020

ECHOCARDIOGRAPHY IN ACUTE CARDIOVASCULAR CARE. PART 2. CARDIAC AND LUNG ULTRASOUND EXAMINATION

O.N. Dzhioeva^{1,2}, D.O. Orlov¹, I.G. Nikitin²

¹National Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, 10, Petroverigsky per., b. 3, Moscow, Russian Federation, 101953; ²Federal State Budgetary Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian Federation", 1, Ostrovityanova, Moscow, Russian Federation, 117997

Highlights

- Lung ultrasound is an integral part of echocardiography in emergency conditions. The method allows determining the clinical status of the patient and remains an important differential diagnostic method for examining patients in intensive care units.

Abstract

The second part of the article is devoted to echocardiography as part of the differential diagnosis of dyspnea syndrome. Lung ultrasound for differentiation of interstitial pulmonary syndrome, the role of echocardiography in the diagnosis of pulmonary thromboembolism and verification of valvular pathology are described.

Keywords

Echocardiography • Focus study • Ultrasound imaging • Acute cardiovascular care

Received: 23.05.2020; received in revised form: 12.06.2020; accepted: 05.07.2020

Список сокращений

ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ЛЖ – левый желудочек
ПЖ – правый желудочек

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ЭхоКТ – эхокардиография

Для корреспонденции: Ольга Николаевна Джигоева, dzhioevaon@gmail.com; адрес: Петроверигский пер., 10, стр. 3, Москва, Россия, 101990

Corresponding author: Olga N. Dzhioeva, e-mail: dzhioevaon@gmail.com; address: 10, Petroverigsky per., b. 3, Moscow, Russian Federation, 101953

Введение

В настоящее время метод трансторакальной эхокардиографии включен во все международные руководства по лечению неотложных состояний в кардиологии [1]. Ультразвуковое исследование сердца и легких позволяет существенно ускорить процесс принятия клинического решения. Представленная работа является продолжением опубликованной ранее статьи «Эхокардиография в неотложной кардиологии. Часть 1» [2]. Во второй части отражены аспекты дифференциальной диагностики основных синдромов, а также описаны возможности метода прикроватного ультразвука сердца и легких у пациентов с неотложными состояниями, поступающих в кардиологические отделения интенсивной терапии.

Острая респираторная недостаточность

Острая одышка является наиболее частым синдромом пациентов с неотложной кардиологической патологией. По данным Ассоциации неотложной кардиологии (АССА), до 50% пациентов имеют не менее двух причин возникновения одышки. Сердечная недостаточность является наиболее распространенной кардиальной причиной острой одышки, которая может быть связана либо с острой сердечной недостаточностью, либо с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Эхокардиография (ЭхоКГ) в сочетании с ультразвуковым исследованием легких являются важным дополнительным инструментом оценки функциональных и структурных изменений легких при подозрении

на острую сердечную недостаточность [3–5]. Быстрая диагностика и выявление систолической или диастолической дисфункции миокарда определяют тактику лечения. Важно помнить, что у пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, получавших положительные инотропные средства и/или механическую циркуляторную поддержку, показатели могут быть искаженными.

Кардиомиопатии – частая причина развития хронической сердечной недостаточности. Основное значение эхокардиографии у пациентов с кардиомиопатиями заключается в контроле параметров, влияющих на формирование и течение сердечной недостаточности. Важным пунктом является оценка нарушений гемодинамики, а не только структурных изменений, особенно при гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатиях (табл. 1) [4].

Помимо фракции выброса и значений диастолической функции важной и необходимой является оценка сократительной способности правого желудочка (ПЖ), а также деформации и скручивания левого желудочка (ЛЖ). Также при различных формах кардиомиопатий важную диагностическую ценность представляют сопутствующие нарушения внутрисердечной гемодинамики: обструкция выносящего тракта (выявленная в покое или латентная, требующая дополнительных эргометрических маневров), внутрисердечный тромбоз или спонтанное контрастирование (рис. 1).

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) – частое и грозное осложнение в кардиологической практике.

Таблица 1. Дифференциальная диагностика гипертрофической и рестриктивной кардиомиопатий
Table 1. The differential diagnosis in hypertrophic cardiomyopathy and restrictive cardiomyopathy

Параметр / Parameters	Гипертрофическая кардиомиопатия / Hypertrophic cardiomyopathy	Рестриктивная кардиомиопатия / Restrictive cardiomyopathy
Толщина стенок, мм / Wall diameter, mm	18–30	12–18
Конечный диастолический объем левого желудочка / Left ventricular end-diastolic volume	Уменьшен / Reduced	Нормальный / Normal
Фракция выброса левого желудочка / Left ventricular ejection fraction, %	Увеличена / Increased	Норма с тенденцией к снижению / Normal or mildly reduced
Увеличение предсердий / Atrial enlargement	Левое / Left	Левое, правое / Left and right
Снижение септального/латерального e' / Reduced septal/lateral e'	–	+
E / A	Менее 1 / Less 1	Более 2 / More 2
E / e'	Менее 15 / Less 15	Более 15 / More 15
Потоки в легочных венах / Pulmonary veins velocity	S более D / S more than D	D более S / D more than S
Легочная гипертензия / Pulmonary hypertension	–	+
Выпот в перикарде / Pericardial effusion		
SAM-феномен / Systolic anterior motion of the mitral valve	Часто / Often	Нет / No

Примечание: E / A – показатель трансмитрального доплеровского спектра соотношения фаз диастолического наполнения левого желудочка; E / e' – основной маркер диастолического наполнения с использованием тканевого доплеровского исследования.

Note: E / A is an indicator of the transmitral Doppler spectrum of the left ventricular diastolic filling phase ratio; E / e' is the main marker of diastolic filling using tissue Doppler study.

Диагностика ТЭЛА является сложной задачей в отделении неотложной помощи, поскольку оба основных симптома (одышка и/или боль в груди) не являются специфическими [5]. «Золотым стандартом» верификации ТЭЛА является компьютерная томография. Эхокардиография показана пациентам среднего и высокого риска для выявления дисфункции ПЖ. Также ЭхоКГ может быть применима в случае технической невозможности выполнения лучевой нагрузки. При обструктивном шоке ЭхоКГ может быть единственным немедленно доступным методом диагностики. Основными критериями дисфункции ПЖ при ТЭЛА являются: дилатация правых камер (аномальное отношение диаметра ПЖ к диаметру ЛЖ и нижней полой вены), гипокинезия свободной стенки ПЖ, аномальное движение межжелудочковой перегородки. У пациента с отягощенным анамнезом и клиническими данными соотношение конечных диастолических размеров ПЖ и ЛЖ более 0,6 коррелирует с массивной эмболией [6]. При ТЭЛА гипокинезия ПЖ не обязательно является тотальной, распространяясь на все сегменты свободной стенки ПЖ, но может быть ограничена средним или базальным сегментами, тогда как сокращение верхушки ПЖ может быть нормальным или гиперкинетичным (признак МакКоннелла) [7]. Ранее считалось, что последний признак специфичен для острой легочной тромбоэмболии, теперь это ставится под сомнение, поскольку выявление признака возможно и при других состояниях с вовлечением ПЖ (хроническая постэмболическая легочная гипертензия, аритмогенная дисплазия правого желудочка). У пациентов с подозрением на ТЭЛА с шоком или гипотензией и отсутствием эхокардиографических признаков перегрузки давлением и/или дисфункции ПЖ практически исключается массивная легочная эмболия как причина гемодинамической нестабильности.

Вторичная трикуспидальная регургитация часто встречается у пациентов с ТЭЛА среднего и высокого риска. Данный признак позволяет оценить систолическое давление в ПЖ и, таким образом, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА)

при отсутствии стеноза клапана легочной артерии. СДЛА может быть рассчитано по пиковой скорости трикуспидальной регургитации в соответствии с упрощенным уравнением Бернулли. Это метод не является достоверным при значительной трикуспидальной регургитации, поскольку выравнивается давление в правых камерах и градиент между ними отсутствует. Давление в правом предсердии оценивается по диаметру нижней полой вены и его респираторным изменениям. В случае острой ТЭЛА скорость струи трикуспидальной регургитации не должна превышать 2,5–3,5 м/с, что соответствует СДЛА около 40–50 мм рт. ст. при острой легочной эмболии. Напротив, СДЛА 60 мм рт. ст. и выше может указывать на хронический процесс, связанный с повторными эпизодами легочной эмболии, или хронические легочные паренхиматозные заболевания в сочетании с легочной эмболией.

Пневмоторакс является потенциально жизнеугрожающим состоянием у пациентов, поступающих в отделение неотложной помощи с клинической картиной острой одышки или болью в груди, что может также наблюдаться и после установки центрального катетера или у пациентов с травмами легких. За последнее десятилетие ультразвуковое исследование в качестве метода диагностики пневмоторакса значительно эволюционировало. Профиль нормального легкого представляет собой два тесно прилегающих друг к другу плевральных листка, ультразвуковое исследование четко верифицирует скольжение этих слоев при дыхательных движениях. Когда воздух попадает в плевральную полость, парietальная плевра по-прежнему визуализируется, скольжения же не наблюдается из-за отсутствия визуализации висцерального листка плевры. Отсутствие скольжения – чувствительный, но неспецифичный критерий пневмоторакса, так как может наблюдаться и при ряде других состояний (массивный ателектаз, плевральные спайки). Дополнительные сонографические признаки пневмоторакса, повышающие специфичность метода, включают отсутствие В-линий и легочного пульса и наличие точки легкого. Визуализация и парietального, и висцерального плевральных листков необходима для выявления В-линий, поэтому наличие даже одной изолированной В-линии исключает пневмоторакс в области сканирования. Легочный пульс – ритмическое движение висцерального листка по парietальной плевре, синхронное с сердечным ритмом. Пневмоторакс характеризуется отсутствием скольжения легких и легочного пульса, поскольку скопившийся воздух не позволяет передавать какие-либо движения к парietальной плевре, тем самым легочный пульс исключает пневмоторакс в области сканирования. Точка легкого – точка на стенке грудной клетки, в которой нормальный плевральный профиль контактирует с контуром пневмоторакса [8].

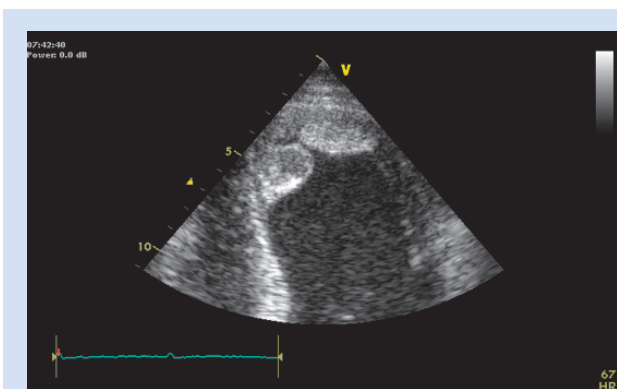


Рисунок 1. Апикальный тромбоз левого желудочка у пациента с острым миокардитом
Figure 1. Apical left ventricular thrombosis in a patient with acute myocarditis

Точка легкого будет отображаться при ультразвуковом сканировании как граница между нормальным скользящим движением легкого и участком легких признаками пневмоторакса (отсутствие скольжения и В-линий). Точка легкого представляет собой физический предел пневмоторакса, отображаемый на стенке грудной клетки, и является наиболее специфическим сонографическим симптомом. В условиях реанимации ультразвуковой критерий сочетания скольжения плевральной тени с наличием В-линий позволяет исключить пневмоторакс (именно в области сканирования) без необходимости поиска точки легкого (рис. 2).

После исключения пневмоторакса и кардиогенного отека легких ТЭЛА является самой распространенной причиной внезапно возникшей одышки. В протоколе экспресс-диагностики ТЭЛА также используются оценка правых отделов сердца и упрощенное (целенаправленное) ультразвуковое исследование вен нижних конечностей (Simplified Venous Protocol) [9]. Упрощенное исследование с компрессией проводится линейным датчиком при идентификации общей бедренной и подколенной вен в двух точках: под паховым треугольником и в подколенной ямке. При компрессии датчиком в норме просвет вены будет полностью спадаться (стенки вен полностью соприкасаются). В отличие от вены рядом лежащая артерия не спадается и пульсирует. Если вена полностью спадается при компрессии датчиком в тонкую линию, просвет сосуда свободен – тромбов нет. Результаты мультицентрового исследования TUSPE показали, что ультразвуковое исследование легких играет важную роль в диагностике ТЭЛА, поскольку может быть выполнено у постели пациента и обеспечивает правильный диагноз в течение нескольких минут [10]. Однако если субплевральное поражение не обнаружено, отрицательный результат не исключает тромбоэмболию легочной артерии.

У большинства пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), в том числе с легочной гипергидратацией, есть сложности с отлучением от механической вентиляции. Показано,

что трансторакальная ЭхоКГ у пациентов на вспомогательной вентиляции может способствовать диагностике нарушений внутрисердечной гемодинамики, их своевременной коррекции и успешному отлучению от ИВЛ. Однако это требует понимания соотношения внутрисердечных параметров и физиологических изменений при переходе от механической вентиляции к самостоятельному дыханию. На спонтанном дыхании увеличение объема правых камер сердца приводит к уменьшению объема ЛЖ. Во время вентиляции с положительным давлением эти параметры меняются в обратную сторону, и применение постоянного положительного давления в конце выдоха приводит к снижению венозного возврата в течение сердечного цикла с уменьшением выброса ПЖ. Вследствие этого возникает нарастание давления наполнения левого желудочка [11].

Подобные циклические изменения легко диагностируют с использованием трансторакальной ЭхоКГ. Следовательно, перед отлучением от механической вентиляции необходимо оценить наличие дисфункции миокарда и рассчитать давление наполнения ЛЖ (или полностью оценить параметры диастолической функции с использованием тканевой доплерографии). Помимо диастолической дисфункции у пациентов на ИВЛ можно ожидать незначительного повышения давления в легочной артерии. Систолическая дисфункция ПЖ может развиваться у трети пациентов. Угнетение функции миокарда ПЖ служит показанием к коррекции терапии (введение инотропных агентов вместо бета-блокатора и внутривенной инфузии). Эхокардиография является важной диагностической процедурой при отлучении от ИВЛ пациентов с коморбидной патологией [12].

Тампонада сердца является грозным синдромом, который может проявляться одышкой и синкопальным состоянием. Тампонада является результатом быстрого скопления жидкости в перикардальном пространстве, что увеличивает внутриперикардальное давление выше внутрисердечного давления в сердце с дальнейшим снижением наполнения полости сердца и сердечного выброса. Компенсаторная

тахикардия и вазоконстрикция первоначально способны поддержать нормальный сердечный выброс, но при критическом уровне перикардального давления сердечный выброс и артериальное давление падают. Инспираторное увеличение венозного возврата к сердцу повышает объем ПЖ, и из-за парадоксального движения межжелудочковой перегородки уменьшается наполнение ЛЖ со снижением ударного объема и формированием парадоксального пульса. Клинические признаки соответствуют

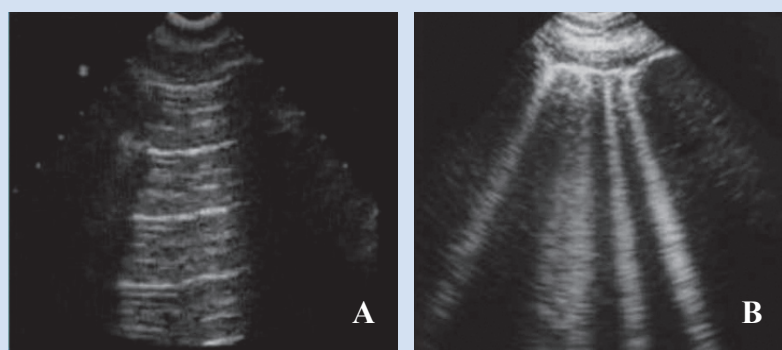


Рисунок 2. Профиль легкого в норме (А) и интерстициальный легочный синдром (В)

Figure 2. Normal lung profile (A) and interstitial pulmonary syndrome (B)

некоторым эхокардиографическим данным. Существует ряд эхокардиографических критериев, которые могут помочь в выявлении гемодинамически значимого перикардального выпота (табл. 2) [13].

Развитие тампонады в большей степени зависит от темпа накопления, а не суммарного объема жидкости. Следовательно, например, пациент с онкологическим характером перикардальной жидкости может иметь минимальную гемодинамическую значимость факта гидроперикарда, в то время как пациент с перфорацией ПЖ во время эндоваскулярной манипуляции находится в зоне риска развития кардиогенного шока при минимальном объеме выпота. Наиболее чувствительным признаком тампонады является циклическая компрессия или коллапс правого предсердия, хотя этот признак и имеет умеренную специфичность. Более специфическим признаком тампонады является диастолическое коллабирование стенки ПЖ. Умеренную чувствительность и специфичность имеет отсутствие коллабирования нижней полой вены. Импульсно-волновое доплеровское исследование обеспечивает в данной ургентной ситуации дополнительную информацию: при оценке амплитуды пиков чресклапанных потоков во время дыхания определяется их увеличение при наполнении ПЖ на вдохе (на 35–40%), а также па-

раллельное уменьшение во время вдоха притока к ЛЖ и скорости выброса в аорту. Тампонада часто требует срочного перикардиоцентеза, такая процедура может быть выполнена под контролем эхокардиографии для определения зоны максимального расхождения листков перикарда [14]. При необходимости можно визуализировать положение иглы, и в случае сомнений может быть введен контраст для верификации внутриперикардального положения иглы или канюли. После перикардиоцентеза ЭхоКГ используется для контроля расхождения листков перикарда, состояния правых камер, нижней полой вены и потоков на клапанах [13,14].

Кардиогенный шок (КШ) – острое состояние недостаточного сердечного выброса для удовлетворения потребностей тканей в кислороде. Наиболее распространенной причиной КШ остается тяжелая систолическая дисфункция ЛЖ, развивающаяся на фоне инфаркта миокарда. Острая систолическая дисфункция ЛЖ является главной причиной смертности при острых инфарктах (50–70% всех умерших пациентов при данной патологии). Среди других причин кардиогенного шока называют дисфункцию ПЖ при ТЭЛА, аритмогенную дисплазию ПЖ, механические осложнения инфаркта, тяжелую клапанную дисфункцию, миокардит, кардиомиопатию, ушиб миокарда и острый аортальный синдром.

Таблица 2. Алгоритм эхокардиографической диагностики при неотложных состояниях [13] Table 2. Algorithm for echocardiographic diagnosis in emergency conditions [13]	
Состояние / Condition	Оцениваемые параметры / Parameters
Сердечная недостаточность / Heart failure	• Размеры камер / Dimensions of cardiac chambers • Сократимость / Contractility • Нижняя полая вена / Inferior vena cava • Ультразвуковое исследование легких / Lung ultrasound
Шок / Shock	• Размеры камер / Dimensions of cardiac chambers • Сократимость / Contractility • Нижняя полая вена / Inferior vena cava • Сепарация листков перикарда / Separation of pericardium layers • Коллабирование правых камер / Right ventricular and right atrium collapse
У пациентов после остановки сердца / In patients after cardiac arrest	• Размеры камер / Dimension of cardiac chambers • Сократимость / Contractility • Сепарация листков перикарда / Separation of pericardium layers • Интенсивность регургитаций / Regurgitation • Наличие тромбов в полостях сердца / Thrombus
Респираторный дистресс-синдром / Respiratory distress syndrome	• Размеры правого желудочка / Right ventricular dimension • Сократимость правого желудочка / Right ventricular contractility • Ультразвуковое исследование легких / Lung ultrasound • Нижняя полая вена / Inferior vena cava
Травма грудной клетки / Chest injury	• Сократимость / Myocardial contractility • Сепарация листков перикарда, плевры / Pericardium and pleura leaflet separation
Боль в грудной клетке / Chest pain	• Размеры камер / Dimensions of cardiac chambers • Сократимость миокарда / Myocardial contractility • TAPSE • Размеры корня аорты / Aortic root diameter • Аортальная, митральная, трикуспидальная регургитация / Aortic, mitral, tricuspid valve regurgitation • Сепарация листков перикарда / Separation of epicardium and pericardium
Шумы в сердце / Heart murmur	• Состояние клапанного аппарата сердца / Cardiac valvular apparatus • Размеры камер / Dimension of cardiac chambers

Эхокардиография является методом первого выбора для верификации причины кардиогенного шока, предоставляя дополнительную информацию о гемодинамическом статусе пациента (включая давление наполнения, сердечный индекс, ударный объем) и исключая другие причины шока [15], поэтому ЭхоКГ следует проводить всегда при подозрении на кардиогенный шок (табл. 2).

В случае инфаркта миокарда существует ряд причин кардиогенного шока, включая ухудшение функции ЛЖ, инфаркт ПЖ, острую тяжелую митральную регургитацию и механические осложнения: разрыв свободной стенки ЛЖ, межжелудочковой перегородки и папиллярных мышц. Кардиогенный шок может быть результатом острой потери не менее 40% нормально функционирующих кардиомиоцитов или нарушенной функции миокарда на фоне исходно сниженной функции ЛЖ. Это проявляется снижением фракции выброса и региональной аномалией движения стенок, уменьшением ударного объема и сердечного выброса, повышенным давлением наполнения ЛЖ и легочной гипертензией на фоне вторичной митральной регургитации. Фракция выброса ЛЖ и тяжесть митральной регургитации являются основными предикторами смертности. Инфаркт ПЖ чаще всего ассоциируется с нижним инфарктом, но также может быть изолированным. С помощью эхокардиографии можно диагностировать систолическую дисфункцию ПЖ, дилатацию, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки и признак МакКоннелла.

Разрыв стенки желудочков является самым грозным осложнением инфаркта миокарда: симптоматика может варьировать от синкопального состояния с электромеханической диссоциацией до значительного выпота в полость перикарда и тампонады. В 30% случаев разрыва миокарда по данным ЭхоКГ диагностируется тампонада. Таким образом, наличие перикардального выпота при оценке инфаркта должно включать в дифференциально-диагностический ряд разрыв желудочков, в частности сканирование стенок как ЛЖ, так и ПЖ.

Острая клапанная регургитация – частая причина впервые возникшей одышки, приводящей к приступам удушья. Острая митральная регургитация является потенциально опасным для жизни осложнением инфаркта миокарда. Выделяют первичную и вторичную митральную регургитацию. Первичная митральная регургитация возникает вследствие поражения структур клапана – створок, хорд, сосочковых мышц. Вторичная митральная регургитация возникает за счет дилатации митрального фиброзного кольца. Вторичная митральная регургитация развивается не остро и по степени тяжести может быть вариабельна. Помимо осложнения острого инфаркта миокарда острая митральная регургитация также может быть результатом спон-

танного разрыва хорды (этиология разрыва может быть различной), инфекционного эндокардита, острой сердечно недостаточности (систолической или диастолической), травмы или клапанной протезной дисфункции.

Острая аортальная регургитация обычно возникает в результате острого расслоения аорты, травмы, инфекционного эндокардита. Если при оценке клинических симптомов у пациента выявляют новый, ранее не определявшийся сердечный шум, подтвержденный по данным ЭхоКГ как поток регургитации, должен быть заподозрен инфекционный эндокардит. Трансторакальная эхокардиография выполняется немедленно, если подозревается инфекционный эндокардит с острой аортальной регургитацией. Чреспищеводная ЭхоКГ показана, если имеются диагностические сомнения или при планировании хирургической стратегии лечения клапанной дисфункции.

Основное различие в ЭхоКГ-семиотике острой и хронической тяжелой клапанной регургитаций состоит в увеличении объема сердечных камер и давления наполнения левых желудочка или предсердия. При острой митральной регургитации, а также отсутствии значимой систолической или диастолической дисфункции ЛЖ размеры левых желудочка и предсердия в большинстве случаев соответствуют норме. Оценка тяжести регургитации должна включать несколько параметров и интерпретироваться в контексте инотропной и респираторной поддержки пациента, поскольку вентилиция с положительным давлением и фармакологические средства, используемые для седации и/или аналгезии, могут значительно снизить интенсивность митральной регургитации. Анализ области цветного потока струи регургитации не рекомендуется использовать как критерий тяжести аортальной или митральной регургитаций, поскольку более количественную оценку дает измерение *vena contracta* (наиболее узкого участка проксимальной струи регургитации или ее перешейка) и PISA (радиус проксимальной струи регургитации) (рис. 3).

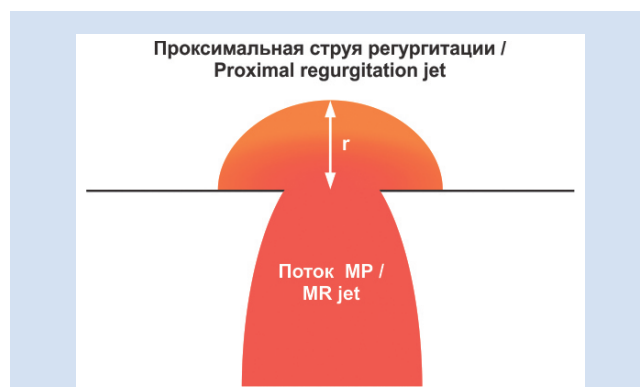


Рисунок 3. Оценка тяжести митральной регургитации
Примечание: МР – митральная регургитация; *r* – радиус.
Figure 3. Assessment of the severity of mitral regurgitation
Note: MR – mitral regurgitation; *r* – radius.

При аортальной регургитации PISA 0,6 мм или эффективная площадь отверстия регургитации $\geq 30 \text{ мм}^2$ указывают на серьезную регургитацию. Значения митральной регургитации PISA 0,7 мм или эффективной площади отверстия регургитации $\geq 40 \text{ мм}^2$ свидетельствуют о значимом нарушении внутрисердечной гемодинамики. В оценке митральной регургитации особенно информативным для уточнения тяжести является выявление реверсии систолического потока легочной вены. При аортальной регургитации информативно измерение диастолического потока в нисходящей аорте (конечная диастолическая скорость должна составлять 20 см/с). При острой аортальной регургитации преждевременное диастолическое открытие аортального клапана и досрочное закрытие митрального клапана с диастолической митральной регургитацией являются дополнительными признаками тяжелой регургитации. В случае очень тяжелой регургитации эхокардиографические параметры дополнительно указывают на высокое давление в левом предсердии. Тщательная оценка клапанной регургитации требуется пациентам, которым необходима механическая поддержка кровообращения. У данной группы пациентов даже умеренная аортальная регургитация может быть гемодинамически значимой, поскольку может привести к прогрессирующей дилатации ЛЖ.

Эхокардиография является основным эффективным методом определения степени тяжести клапанного стеноза. Тяжелый митральный стеноз чаще всего является исходом ревматического поражения клапана. Причиной острой декомпенсации у пациентов с митральным стенозом может быть приступ фибрилляции предсердий. ЭхоКГ является основным методом оценки этиологии, тяжести и последствий митрального стеноза [15–17].

Даже очень тяжелый аортальный стеноз может долгое время оставаться бессимптомным. Трудности в эхокардиографической оценке могут быть вызваны низким сердечным выбросом – из-за искажения трансклапанных потоков может быть ошибочно ди-

агностирована легкая степень стеноза (рис. 4). Ориентироваться необходимо на несколько параметров: трансклапанные скорости, градиенты, площадь аортального отверстия; в случае низкого сердечного выброса целесообразна проба с добутамином для определения истинной степени тяжести стеноза [16, 17].

Дисфункция искусственных клапанов сердца – одна из наиболее сложных для выявления патологий по данным кардиоторакального ультразвукового исследования. Гемодинамическая нестабильность у пациентов с искусственными клапанами может свидетельствовать о дисфункции клапанного протеза. Для общей оценки протезной гемодинамики необходимы экспертные трансторакальное и чреспищеводное исследования. Для каждого типа искусственного клапана существуют гемодинамические параметры, доступные для ознакомления и представленные в эпикризе из медицинского учреждения, в котором проводилось хирургическое вмешательство. Протезная регургитация может быть как парапротезной, так и транспротезной. В редких случаях может произойти механическая травматизация, ведущая к эмболизации окклюдера (диска) с массивной регургитацией. Парапротезные регургитации часто связаны с аномально повышенной подвижностью/нестабильностью всего протеза. Аномальная подвижность пришивного кольца почти всегда подразумевает значимую парапротезную регургитацию. Как и с нативными клапанами, вновь появившаяся парапротезная регургитация, которой предшествовала ургентная кардиологическая ситуация, обусловлена преимущественно эндокардитом. В отличие от эндокардита нативных клапанов вегетации часто отсутствуют, единственными выявленными аномалиями являются парапротезные фистулы [18].

Поскольку все протезы представляют собой в некоторой степени препятствие для кровотока, даже если они функционируют нормально, обнаружение истинной протезной обструкции может быть сложной задачей. Препятствие, как правило, связано либо с тромбозом (чаще всего с митральными или трикуспидальными механическими клапанами), либо с паннусом. Диагностируется на основании изменений параметров трансклапального кровотока. Транспротезные градиенты имеют широкие диапазоны нормальных значений, и настоящая обструкция может присутствовать с градиентами в пределах заявленных показателей. Кроме того, несоответствие «пациент – протез» приведет к аномально высоким скоростям без истинной механической обструкции [17, 19].

Предсердные аритмии доставляют технические и временные трудности при оценке сердечной гемодинамики, особенно при нерегулярных (как при фибрилляции предсердий) сокращениях. При фибрилляции предсердий требуется оценка 5–10 последовательных сердечных сокращений, что существенно замедляет анализ [20].

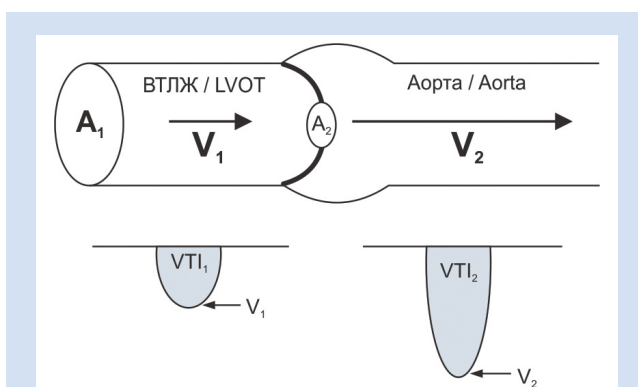


Рисунок 4. Расчет степени тяжести аортального стеноза

Примечание: ВТЛЖ – выносящий тракт левого желудочка; V – скорость; VTI – интеграл скорости.

Figure 4. The calculation of the severity of aortic stenosis
Note: LVOT – left ventricle output tract; V – velocity; VTI – velocity time integral.

Заключение

Трансторакальная эхокардиография остается основным методом диагностики и мониторинга состояния пациентов с неотложной кардиологической патологией. Основные преимущества исследования – неинвазивная быстрая и точная оценка морфологии сердца и параметров внутрисердечной гемодинамики. Возможность неоднократного повторения процедуры делает ее незаменимой в условиях ургентной кардиологической помощи. Исследование может носить как фокусный, так и полномасштабный, экспертный характер, о чем обязательно должно быть документированное подтверждение. Заключение по результатам оценки

внутрисердечной гемодинамики может быть в формате отдельного заключения или частью дневника наблюдения и расширенного клинического инструментально-ассистированного осмотра.

Конфликт интересов

О.Н. Джигоева заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.О. Орлов заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Г. Никитин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Джигоева Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5384-3795

Орлов Денис Олегович, врач-терапевт отдела организационно-методического управления и анализа качества медицинской помощи федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Никитин Игорь Геннадиевич, профессор, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1699-0881

Author Information Form

Dzhigoeva Olga N., PhD, senior researcher at the Department of Fundamental and Applied Aspects of Obesity, National Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5384-3795

Orlov Denis O., physician at the Department of Management and Analysis of Medical Care, National Research Centre for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Nikitin Igor G., Professor, PhD, Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, Federal State Budgetary Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of Russian Federation”, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1699-0881

Вклад авторов в статью

ДОН – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ОДО – получение и анализ данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

НИГ – вклад в дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

DON – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ODO – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

NIG – contribution to the design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Popescu B., Andrade M., Badano L., Fox K.F., Flachskampf F.A., Lancellotti P., Varga A., Sicari R., Evangelista A., Nihoyannopoulos P., Zamorano J.L.; European Association of Echocardiography, Derumeaux G., Kasprzak J.D., Roelandt J.R. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:893 – 905. doi: 10.1093/ejechocard/jep151.
2. Vignon P., AitHssain A., François B., Preux P.M.,

Pichon N., Clavel M., Frat J.P., Gastinne H. Echocardiographic assessment of pulmonary artery occlusion pressure in ventilated patients: A transesophageal study. *Crit Care* 2008;12: R18. doi: 10.1186/cc6792

3. Paulus W., Tschöpe C., Sanderson J., Rusconi C., Flachskampf F.A., Rademakers F.E., Marino P., Smiseth O.A., De Keulenaer G., Leite-Moreira A.F., Borbély A., Edes I., Handoko M.L., Heymans S., Pezzali N., Pieske B., Dickstein K., Fraser A.G., Brutsaert D.L. How to diagnose diastolic heart

failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539 – 2550. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.

4. Ryan T. Masses, tumors, and source of embolus. In: Feigenbaum H, Armstrong WF (eds) *Feigenbaum's echocardiography*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005, p.701 – 733.

5. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galie N., Pruszczyk P., Bengel F., Brady A.J., Ferreira D., Janssens U., Klepetko W., Mayer E., Remy-Jardin M., Bassand J.P.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276 – 2315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310.

6. Haddad F., Doyle R., Murphy D., Hunt S.A. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717 – 1731. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584.

7. McConnell M., Solomon S., Rayan M., Come P.C., Goldhaber S.Z., Lee R.T. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78:469 – 473. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00339-6.

8. Lichtenstein D., Meziere G., Biderman P., Gepner A. The 'lung point': An ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med* 2000;26:1434 – 1440. doi: 10.1007/s001340000627.

9. Diwan A., McCulloch M., Lawrie G.M., Reardon M.J., Nagueh S.F. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation* 2005;111:3281 – 3289. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508812.

10. Pepi M., Muratori M. Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. *J Cardiovasc Med* 2006;7:533 – 544. doi: 10.2459/01.JCM.0000234772.73454.57.

11. Klein T., Ramani G. Assessment and management of cardiogenic shock in the emergency department. *Cardiol Clin* 2012;30:651 – 664. doi: 10.1016/j.ccl.2012.07.004.

12. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., Popescu B.A., Edvardsen T., Pierard L.A., Badano L., Zamorano J.L.; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the

echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611 – 644. doi: 10.1093/ehjci/jet105.

13. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Iung B., Lancellotti P., Lansac E., Rodriguez Muñoz D., Rosenhek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.

14. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., Chambers J.B., Evangelista A., Griffin B.P., Iung B., Otto C.M., Pellikka P.A., Quiñones M.; EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:1 – 25. doi: 10.1093/ejehocardi/jen303.

15. Л. С. Барбараш, Н. В. Рогулина, Н. В. Рутковская, Е. А. Овчаренко. Механизмы развития дисфункций биологических протезов клапанов сердца. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2018;7(2):10-24. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24>

16. Govindan M., Kiotsekoglou A., Saha S., Borgulya, G., Bajpai, A., Bijns, B.H., Sagnella, G.A., Camm, J.A. Validation of echocardiographic left atrial parameters in atrial fibrillation using the index beat of preceding cardiac cycles of equal duration. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1141 – 1147. doi:10.1016/j.echo.2011.07.002

17. Lichtenstein D. The BLUE-protocol, venous part: deep venous thrombosis in the critically ill. Technique, results for the diagnosis of acute pulmonary embolism. In: Lichtenstein D., ed. *Lung Ultrasound in the Critically Ill*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2015. P.123-142.

18. Mathis G., Blank W., Reissig A., Lechleitner P., Reuss J., Schuler A., Beckh S. Thoracic Ultrasound for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Prospective Multicenter Study of 352 Patients. *Chest* 2005; 1531-1538. doi: 10.1378/chest.128.3.1531

19. Price S., Platz E., Cullen L., Tavazzi G., Christ M., Cowie M.R., Maisel A.S., Masip J., Miro O., McMurray J.J., Peacock W.F., Martin-Sanchez F.J., Di Somma S., Bueno H., Zeymer U., Mueller C.; Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14: 427–440. doi:10.1038/nrcardio.2017.56

REFERENCES

1. Popescu B., Andrade M., Badano L., Fox K.F., Flachskampf F.A., Lancellotti P., Varga A., Sicari R., Evangelista A., Nihoyannopoulos P., Zamorano J.L.; European Association of Echocardiography, Derumeaux G., Kasprzak J.D., Roelandt J.R. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:893 – 905. doi: 10.1093/ejehocardi/jep151.

2. Vignon P., AitHssain A., François B., Preux P.M., Pichon N., Clavel M., Frat J.P., Gatinne H. Echocardiographic assessment of pulmonary artery occlusion pressure in ventilated patients: A transesophageal study. *Crit Care* 2008;12: R18. doi: 10.1186/cc6792

3. Paulus W., Tschope C., Sanderson J., Rusconi C., Flachskampf F.A., Rademakers F.E., Marino P., Smiseth O.A., De Keulenaer G., Leite-Moreira A.F., Borbély A., Edes I., Handoko M.L., Heymans S., Pezzali N., Pieske B., Dickstein K., Fraser A.G., Brutsaert D.L. How to diagnose diastolic heart failure: A consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539 – 2550. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.

4. Ryan T. Masses, tumors, and source of embolus.

In: Feigenbaum H, Armstrong WF (eds) *Feigenbaum's echocardiography*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins, 2005, p.701 – 733.

5. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galie N., Pruszczyk P., Bengel F., Brady A.J., Ferreira D., Janssens U., Klepetko W., Mayer E., Remy-Jardin M., Bassand J.P.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276 – 2315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310.

6. Haddad F., Doyle R., Murphy D., Hunt S.A. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: Pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008;117:1717 – 1731. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.653584.

7. McConnell M., Solomon S., Rayan M., Come P.C., Goldhaber S.Z., Lee R.T. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78:469 – 473. doi: 10.1016/s0002-9149(96)00339-6.

8. Lichtenstein D., Meziere G., Biderman P., Gepner A. The 'lung point': An ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med* 2000;26:1434 – 1440. doi: 10.1007/s001340000627.
9. Diwan A., McCulloch M., Lawrie G.M., Reardon M.J., Nagueh S.F. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation* 2005;111:3281 – 3289. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.508812.
10. Pepi M., Muratori M. Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. *J Cardiovasc Med* 2006;7:533 – 544. doi: 10.2459/01.JCM.0000234772.73454.57.
11. Klein T., Ramani G. Assessment and management of cardiogenic shock in the emergency department. *Cardiol Clin* 2012;30:651 – 664. doi: 10.1016/j.ccl.2012.07.004.
12. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., Popescu B.A., Edvardsen T., Pierard L.A., Badano L., Zamorano J.L.; Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: An executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611 – 644. doi: 10.1093/ehjci/jet105.
13. Baumgartner H., Falk V., Bax J.J., De Bonis M., Hamm C., Holm P.J., Iung B., Lancellotti P., Lansac E., Rodriguez Muñoz D., Rosenhek R., Sjögren J., Tornos Mas P., Vahanian A., Walther T., Wendler O., Windecker S., Zamorano J.L.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
14. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., Chambers J.B., Evangelista A., Griffin B.P., Iung B., Otto C.M., Pellikka P.A., Quiñones M.; EAE/ASE. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10:1 – 25. doi: 10.1093/ejechocard/jen303.
15. Barbarash L.S., Rogulina N.V., Rutkovskaya N.V., Ovcharenko E.A. Mechanisms underlying bioprosthetic heart valve dysfunctions. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(2):10-24. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-2-10-24>
16. Govindan M., Kiotsekoglou A., Saha S., Borgulya, G., Bajpai, A., Bijnens, B.H., Sagnella, G.A., Camm, J.A. Validation of echocardiographic left atrial parameters in atrial fibrillation using the index beat of preceding cardiac cycles of equal duration. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:1141 – 1147. doi:10.1016/j.echo.2011.07.002
17. Lichtenstein D. The BLUE-protocol, venous part: deep venous thrombosis in the critically ill. Technique, results for the diagnosis of acute pulmonary embolism. In: Lichtenstein D., ed. *Lung Ultrasound in the Critically Ill*. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2015. P.123-142.
18. Mathis G., Blank W., Reissig A., Lechleitner P., Reuss J., Schuler A., Beckh S. Thoracic Ultrasound for Diagnosing Pulmonary Embolism: A Prospective Multicenter Study of 352 Patients. *Chest* 2005; 1531-1538. doi: 10.1378/chest.128.3.1531
19. Price S., Platz E., Cullen L., Tavazzi G., Christ M., Cowie M.R., Maisel A.S., Masip J., Miro O., McMurray J.J., Peacock W.F., Martin-Sanchez F.J., Di Somma S., Bueno H., Zeymer U., Mueller C.; Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14: 427–440. doi:10.1038/nrcardio.2017.56

Для цитирования: О.Н. Джиоева, Д.О. Орлов, И.Г. Никитин. Эхокардиография в неотложной кардиологии. Часть 2. Ультразвуковое исследование сердца и легких. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 49-58. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-49-58

To cite: O.N. Dzhioeva, D.O. Orlov, I.G. Nikitin. Echocardiography in acute cardiovascular care. Part 2. Cardiac and lung ultrasound examination. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (3): 49-58. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-49-58



УДК 6161-06

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-59-68

МИОКАРДИАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПРИ НЕКАРДИАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ: ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

С.С. Мурашко^{1,2}, И.Н. Пасечник², С.А. Бернс³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Мичуринский проспект, 6, стр. 15, Москва, Российская Федерация, 119285; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А, Москва, Российская Федерация, 121359; ³Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, Российская Федерация, 127473

Основные положения

- Перипроцедурное миокардиальное повреждение после кардио- и некардиохирургических вмешательств, отличное от инфаркта миокарда, – новое понятие, принятое в 2018 г. согласительным международным документом «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда».
- Диагностика инфаркта и повреждения миокарда после некардиальных хирургических вмешательств затруднена.
- Миокардиальное повреждение увеличивает послеоперационную летальность и ухудшает отдаленный прогноз и качество лечения.

Резюме

Качество оказания хирургической помощи определяется не только техникой, но и течением послеоперационного периода. Осложнения зачастую нивелируют результаты успешно выполненной операции, при этом необходимо понимать, что многие осложнения не зависят непосредственно от хирурга. Развитие осложнений, определяющих исход лечения, может быть связано с кардиальной патологией. Причин кардиальных осложнений много: имеющаяся сопутствующая патология, нестабильность гемодинамики во время оперативного вмешательства, кардиотоксическое действие лекарственных препаратов и другие. Риск кардиальной смерти после внесердечных хирургических вмешательств в 40% случаев связан с периоперационными инфарктом миокарда (ИМ) или миокардиальным повреждением. ИМ является наиболее демонстративным осложнением, хотя и имеющим трудности в диагностике в периоперационном периоде в связи с зачастую асимптомным течением. Связь послеоперационного ИМ с летальностью сомнений не вызывает. В опубликованных в 2018 г. международных рекомендациях «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда» перипроцедурное миокардиальное повреждение после кардио- и некардиохирургических вмешательств отделено от ИМ и выделено в отдельную проблему. Диагностировать миокардиальное повреждение можно только с помощью лабораторных тестов, при этом само по себе повреждение миокарда ухудшает показатели послеоперационной летальности, отдаленный прогноз и качество жизни пациентов. В данном обзоре отражены особенности этиопатогенетических механизмов кардиальных осложнений в условиях оказания хирургической помощи, многофакторный генез повреждения миокарда. Приведен анализ современной научной литературы по диагностике миокардиального повреждения. Показана необходимость ранней диагностики повреждения миокарда для создания оптимальной тактики ведения больных при некардиохирургических вмешательствах.

Ключевые слова Миокардиальное повреждение • Биомаркеры • Некардиальная хирургия

Поступила в редакцию: 30.04.2020; поступила после доработки: 13.05.2020; принята к печати: 27.06.2020

Для корреспонденции: Светлана Александровна Бернс, svberns@yandex.ru; адрес: ул. Делегатская, 20, стр. 1, Москва, Россия, 127473

Corresponding author: Svetlana A. Berns, svberns@yandex.ru; address: 20, Delegatskaya St., b. 1, Moscow, Russian Federation, 127473

MYOCARDIAL INJURY IN NONCARDIAC SURGERY – DIAGNOSTIC DIFFICULTIES

S.S. Murashko^{1,2}, I.N. Pasechnik², S.A. Berns³

¹Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic at the Department for Presidential Affairs, 6/15, Michurinskij pr., Moscow, Russian Federation, 119285; ²Central State Medical Academy at the Department for Presidential Affairs, Marshala Timoshenko St., 19/1a, Moscow, Russian Federation, 121359; ³Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 20/1, Delegatskaya, Moscow, Russian Federation, 127473

Highlights

- A new concept was adopted by the Fourth Universal Definition of MI Expert Consensus Document in 2018 – periprocedural myocardial injury after cardiac- and noncardiac interventions, which is distinct from myocardial infarction.
- It is difficult to diagnose a heart attack and myocardial damage after noncardiac surgery.
- Postoperative myocardial injury increases mortality and worsens the long-term prognosis and quality of treatment.

Abstract

The quality of surgical care is determined by surgical techniques and the course of the postoperative period. Although complications often negate the results of brilliantly performed surgery, many of them would happen irrespective of surgeon's actions. The development of complications determining the outcome of treatment can be associated with cardiac pathology. Cardiac complications may develop due to existing comorbidities, hemodynamic instability during surgery, cardiotoxic effect of drugs, etc. In 40% of cases, the risk of cardiac death after noncardiac surgery is associated with the development of perioperative myocardial infarction or myocardial injury. Myocardial infarction is the most demonstrative complication, although it is difficult to diagnose in the perioperative period in case of asymptomatic course. The link between postoperative myocardial infarction and lethality is beyond doubt. Adopted in 2018, the Fourth Universal Definition of MI Expert Consensus Document introduced a new concept of periprocedural myocardial injury after cardiac- and noncardiac interventions, which are distinct from myocardial infarction. Myocardial injury requires laboratory tests to be diagnosed. However, myocardial injury itself affects postoperative mortality and significantly worsens the long-term prognosis and quality of treatment. This article reports the features of the etiopathogenetic mechanisms of cardiac complications during surgical care, as well as the multifactorial genesis of myocardial injury. The analysis of modern scientific literature on the diagnosis of myocardial damage is given. The need for early diagnosis of myocardial damage to create optimal management tactics for patients undergoing noncardiac interventions is demonstrated.

Keywords

Myocardial injury • Biomarkers • Non-cardiac surgery

Received: 30.04.2020; received in revised form: 13.05.2020; accepted: 27.06.2020

Список сокращений

ИМ – инфаркт миокарда	сТн – сердечный тропонин
ИБС – ишемическая болезнь сердца	BNP – мозговой натрийуретический пептид
ОР – относительный риск	сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты
СН – сердечная недостаточность	

Введение

Инфаркт миокарда (ИМ) после некардиальной хирургии – наиболее грозное прогностическое событие. Частота периоперационного ИМ в настоящее время составляет 0,9% [1]. В международных клинических рекомендациях 2018 г. «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда»

повреждение миокарда при внесердечных хирургических вмешательствах отделено от инфаркта миокарда. Критерием процедурного повреждения миокарда считается увеличение значений сердечного тропонина (сТн) выше 99-го перцентилля у пациентов с нормальными показателями (ниже 99-го перцентилля) или рост сТн более 20% базового

значения, когда оно исходно выше 99-го перцентиля. Изменение уровня сердечных тропонинов после операции, сопровождающееся признаками острой ишемии миокарда (клинические симптомы острой ишемии миокарда, новые ишемические изменения ЭКГ, патологические Q-зубцы, визуализация новых признаков нарушений регионарной сократимости миокарда ишемической этиологии), определяется как ИМ. При изменении уровня сердечных тропонинов в отсутствие признаков острой ишемии миокарда состояние расценивается как миокардиальное повреждение [2].

За последние 25 лет частота периоперационного ИМ и сердечной смертности снизилась, однако отмечено значительное увеличение случаев повышения сТн без других критериев ИМ [3]. Повреждение миокарда и сердечная недостаточность (СН) являются причинами летальных исходов после некардиальных хирургических вмешательств в 40% случаев [4].

Периоперационный инфаркт миокарда и миокардиальное повреждение

Показатели периоперационного ИМ и сердечной смерти варьируют в зависимости от критериев отбора пациентов. Согласно данным обзора 1995 года, периоперационный ИМ в разных группах больных зарегистрирован в 1,4–3,2% случаев, частота сердечной смерти составила 1–1,7% [5]. В ретроспективном исследовании 663 635 пациентов, которые перенесли крупные некардиальные вмешательства в 2000–2001 гг., среди больных, не принимавших бета-блокаторы, госпитальная смертность была значительно выше в сравнении с группой пациентов, принимавших бета-блокаторы, и составила 7,4 и 1,4% соответственно [6]. Прерывание приема бета-блокаторов ассоциировано с увеличением 30-дневной смертности в 3,93 раза [7]. Подавляющее большинство периоперационных ИМ протекает бессимптомно, в связи с чем затруднена диагностика заболевания и занижены показатели распространенности патологии.

В исследование, проведенное с 2014 по 2015 г., вошли 2 018 пациентов, перенесших 2 546 крупных некардиальных вмешательств. Повреждение миокарда отмечено у 397 (16%) пациентов, у 24 (6%) больных оно сопровождалось типичной болью в груди, у 72 (18%) – другими ишемическими симптомами. 30-дневная смертность составила 8,9% среди пациентов с периоперационным ИМ в сравнении с 1,5% среди пациентов без ИМ ($p < 0,001$) [8].

Более 50% случаев развития ИМ могут быть не распознаны в связи с отсутствием клинических симптомов. При этом с периоперационным ИМ ассоциировано 30–50% перипроцедурной летальности [9].

При оценке динамики показателей сердечной

смерти и периоперационного ИМ с 2005 по 2013 г. отмечено, что из 9 566 277 госпитализаций по поводу крупных внесердечных вмешательств периоперационный ИМ произошел в 84 093 случаях (0,88%). Частота периоперационного ИМ на 100 000 операций снизилась с 898 в 2005 г. до 729 в 2013 г. Периоперационный ИМ чаще встречался у пациентов, перенесших сосудистые операции (2,0%), трансплантации (1,6%) и торакальные вмешательства (1,5%). Госпитальная летальность была выше у пациентов с периоперационным ИМ, чем у пациентов без ИМ (18,0 против 1,5%, $p < 0,0001$). Инвазивное лечение острого периоперационного ИМ, в сравнении с консервативным, коррелировало с более низкой смертностью (8,9 против 18,1%, $p < 0,001$). [1]. Таким образом, внедрение в клиническую практику оптимальной медикаментозной терапии и проведение реваскуляризации миокарда способствовало оптимизации лечения пациентов, снижению частоты послеоперационных кардиальных осложнений.

В ретроспективном исследовании 30-дневных исходов крупных некардиальных вмешательств, выполненных с января 2008 г. по июль 2015 г. 215 077 пациентам, у 146 больных обнаружен острый коронарный синдром (ОКС). В большинстве случаев по результатам клинико-инструментального исследования диагностирован ИМ без подъема сегмента ST (117 человек, 80,1%), у 21 (14,4%) пациента выявлен ИМ с подъемом сегмента ST, у 8 пациентов (5,5%) – нестабильная стенокардия. По данным коронарографии, у 106 (72,6%) больных развился ИМ 2-го типа, у 37 (25,3%) – ИМ 1-го типа, у 3 (2,1%) – ИМ 4-го В типа (тромбоз ранее имплантированного стента); у 39 (26,7%) пациентов выявлено незначительное необструктивное поражение коронарных артерий, у 14 (9,6%) больных атеросклеротического поражения сосудов не обнаружено (ОКС, вероятно, был обусловлен стресс-индуцированной кардиомиопатией). Суммарные 30-дневные и однолетние показатели смертности были выше в группе пациентов с ИМ 2-го типа (7,8 и 14,2% соответственно) в сравнении с больными с ИМ 1-го типа (5,6 и 13,7% соответственно) [10].

В международном проспективном когортном исследовании 15 065 пациентов в возрасте 45 лет и старше, которым проведены крупные некардиохирургические вмешательства, оценены 30-дневные исходы, развитие ИМ и уровень тропонина Т в течение первых 3 дней после операции. ИМ перенесли 1 200 (8,0%) пациентов, при этом признаки стенокардии отмечены только у 15,8% больных. Повышение уровня тропонина Т более 0,03 нг/мл независимо ассоциировано с 30-дневной смертностью и считалось ишемически обусловленным. Среди пациентов с ишемическим повышением уровня тропонина Т 58,2% случаев не соответствовали

универсальному определению ИМ. В течение 30 дней после оперативного вмешательства зарегистрировано 260 случаев летальности [11].

По результатам международного рандомизированного исследования ENIGMA-II с участием 6 992 пациентов, перенесших крупные некардиальные операции, серьезные неблагоприятные сердечные события (MACE), такие как ИМ, остановка сердца и реваскуляризация миокарда, как с повышением уровня тропонина, так и без такового, отмечены у 469 больных. У 754 пациентов выявлено изолированное повышение тропонина. Кроме того, выделена группа пациентов (631 человек), у которых в послеоперационном периоде зарегистрированы некардиальные неблагоприятные события: длительная искусственная вентиляция легких, инфекционные осложнения, тромбоэмболия легочной артерии, инсульт, повторная госпитализация в отделение реанимации. Наибольший риск смертности в течение года имели пациенты с некардиальными послеоперационными осложнениями, сопровождавшимися повышением уровня тропонина без развития ИМ (относительный риск, ОР, 4,29). Пациенты с MACE имели повышенный риск смертности (ОР 3,36), почти такой же риск отмечался у пациентов с некардиальными осложнениями без увеличения тропонина (ОР 2,98) [12].

Активное использование современных сердечных биомаркеров показало, что повышение их уровня за счет экспрессии из поврежденной сердечной мышцы зачастую происходит в отсутствие ишемической болезни сердца (ИБС). Неишемическое повреждение миокарда может возникнуть вторично по отношению ко многим сердечным и другим хроническим заболеваниям, а также пери- и послеоперационно на фоне нарушения баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой [13].

Патофизиологический механизм периоперационного ИМ и повреждения миокарда широко обсуждается. Доказано, что периоперационный период характеризуется повышенной метаболической потребностью сердца, может сопровождаться повторными эпизодами гипоксии, гипотензии, тахикардии, что может привести к ИМ у пациентов со стабильной ИБС, а также повреждению или инфаркту миокарда у пациентов без признаков прогрессирующего атеротромбоза.

Этиопатогенетической причиной ИМ 1-го типа являются нестабильность и разрыв атеросклеротической бляшки с формированием тромбоза коронарной артерии. ИМ 2-го типа в периоперационном периоде может быть обусловлен тахи- и брадиаритмиями, выраженными колебаниями артериального давления с развитием артериальной гипер- или гипотензии, шока, гипертрофией миокарда, дыхательной недостаточностью, тяжелой анемией, что

приводит к снижению доставки и/или повышению потребления кислорода сердечной мышцей на фоне гемодинамических, нейроэндокринных и метаболических нарушений [14].

Хирургическое вмешательство сопровождается стрессовым ответом организма вследствие тканевого повреждения, происходит выброс нейроэндокринных медиаторов, факторов воспаления; на фоне кровопотери и проводимой инфузионной терапии развиваются волюмические изменения, гематологические и электролитные нарушения. Степень выраженности этих процессов зависит от объема, типа и длительности операции, вида анестезиологического пособия, объема кровопотери, инфузионной терапии. В результате создаются условия для ишемии органов и тканей, прежде всего миокарда; колебаний гемодинамических показателей с развитием эпизодов гипо- и гипертонии различной продолжительности и выраженности, приводящих к жизнеопасным осложнениям со стороны сердца, головного мозга, почек; нарушений ритма и проводимости сердца; декомпенсации СН; тромботических осложнений или кровотечения.

Биохимические маркеры миокардиального повреждения

Наряду с клиническими лабораторные показатели являются простыми и быстрыми в определении, не требующими больших материальных затрат и привлечение высококвалифицированных сотрудников прогностическими факторами, позволяющими оценивать кардиальный риск не только на предоперационном этапе, но и в режиме реального времени периоперационно. За последние десятилетия широкое распространение получило использование биохимических маркеров для ранней диагностики и прогнозирования кардиальных осложнений, оценки состояния больного и адекватности лечения. Согласно рекомендациям Европейского общества анестезиологов (ESA) 2018 г., пациентам с высоким риском показано рутинное определение кардиомаркеров до операции и через 48–72 ч после вмешательства [15].

С целью определения риска MACE после внесердечных хирургических вмешательств проведен метаанализ 26 когортных исследований, проиндексированных в базах данных PubMed, Embase, CNKI, CQVIP и Wanfang Data до августа 2018 г. В исследовании изучена эффективность определения мозгового натрийуретического пептида (BNP и NT-proBNP), сердечного тропонина (сTn I и сTn T), высокоспецифичного С-реактивного белка (hs-CRP) и С-реактивного белка (СРБ) у 78 777 пациентов. Развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений ассоциировалось с повышением уровня пяти биомаркеров: BNP – в 4,5 раза, NT-proBNP – в 3 раза, сTn I – в 5 раз, сTn T – в 6 раз, hs-CRP

– в 4 раза (таблица). Анализ уровня СРБ также показал статистически значимую прогностическую ценность этого маркера, но только в одном исследовании [16]. Включение в протокол ведения пациентов при некардиальных хирургических вмешательствах стандартных тропониновых тестов в 3 раза повышает вероятность обнаружения повреждения миокарда, высокочувствительных тропонинов – в 5 раз.

Предоперационное повышение BNP является независимым прогностическим маркером и коррелирует с повышением риска неблагоприятных ис-

ходов от 3,92 до 20 раз [16, 17].

В международном проспективном когортном исследовании VISION, которое проводилось с августа 2007 г. по январь 2011 г. наблюдали 15 133 пациента в возрасте старше 45 лет. Определяли риск 30-дневной смертности на основе значений 24 клинических факторов и сTnT.

В течение 30 послеоперационных дней у 5% пациентов диагностирован ИМ. Большинство случаев (74,1%) зарегистрировано в течение 48 ч после крупных некардиальных вмешательств, при этом 65,3% пациентов не имели ишемических симптомов.

Прогностическая роль биомаркеров в развитии послеоперационных сердечно-сосудистых осложнений
Prognostic role of biomarkers in the development of postoperative cardiovascular complications

Исследование, год публикации / Research, year of publication	Дизайн, количество пациентов / Design, number of patients	Биомаркеры / Biomarkers	Риск развития сердечно-сосудистых осложнений / The risk of developing cardiovascular complications
Zhang L.-J. et al., 2018 [16]	Метаанализ 26 когортных исследований, 78 777 пациентов / Meta-analysis of 26 cohort studies, 78 777 patients	BNP и NT-proBNP, cTn I и cTn T, hs-CRP / BNP and NT-proBNP, cTn I and cTn T, hs-CRP	BNP – повышение риска в 4,5 раза, NT-proBNP – в 3 раза, cTn I – в 5 раз, cTn T – в 6 раз, hs-CRP – в 4 раза / BNP – increasing of risk 4,5 times; NT-proBNP 3 times; cTn – 5 times; cTn T – 6 times; hs-CRP – 4 times
Devereaux P.J. et al., 2012 [18]	Проспективное когортное исследование VISION, 15 133 пациента / Prospective cohort study VISION, 15 133 patients included	24 клинических фактора, cTnT / 24 clinical factors including cTnT	cTnT – главный предиктор 30-дневной смертности / cTnT the main predictor of 30-days mortality
Rodseth R.N. et al., 2013 [21]	Метаанализ 18 исследований, 2 051 пациент / Meta-analysis of 18 studies, with 2 051 patients	Послеоперационные BNP и NT-proBNP / BNP and NT-proBNP at postoperative period	ОР нефатального ИМ – 3,3, общей смертности – 2,2, смертности от сердечных причин – 2,1, смертности от CH – 3,5 / Relative risk of non-fatal MI – 3,3; total mortality – 2,2; mortality due to heart reasons – 2,1; mortality due to HF – 3,5
Shen J.T. et al., 2018 [22]	Метаанализ 10 исследований, 10 371 пациент / Meta-analysis of 10 studies with 10 371 patients	Предоперационные cTn I и hs-Tn T / Preoperative cTn and hs-Tn	ОР краткосрочных кардиальных осложнений – 6,92, госпитальной сердечной смертности – 4,23, отдаленной смертности – 2,51 / Relative risk of early cardiac complications – 6,92; in-hospital HF – 4,23; late mortality – 2,51
Nadir M.A. et al., 2012 [25]	300 пациентов без кардиальных диагнозов / 300 non-cardiac patients	hscTnT, BNP	Маркеры : гипертрофия ЛЖ – 29,7% случаев, диастолическая дисфункция ЛЖ – 21,3%, увеличение левого предсердия – 15,3%, систолическая дисфункция – 6,3%, ишемия миокарда – 6,3% случаев / Markers: LV hypertrophy – 29,7%; LV diastolic dysfunction – 21,3%; left atrium enlargement – 15,3%; systolic dysfunction – 6,3%; myocardial ischemia – 6,3%
Корниенко А.Н. и др., 2011 [28]	«ИСПОЛИН», 1 049 пациентов из 24 медицинских учреждений / ISPOLIN study; 1 094 patients from 24 institutions enrolled	сБСЖК, качественный тест на тропонин I / h-FABP, quality troponin I test	сБСЖК: чувствительность в первые 3 ч ОКС – 66%, в первые 3–6 ч – 84%, через 6–12 ч – 70%; специфичность – 92% / Тропонин I (кач.): чувствительность в первые 3 ч ОКС – 38%, в первые 3–6 ч – 52%, через 6–12 ч – 52%; специфичность – 97% / h-FABP: sensitivity during first 3 hours of ACS – 66%, during first 3–6 hours – 84%, after 6–12 hours – 70%; specificity – 92% / Troponin I (quality): sensitivity during first 3 hours of ACS – 38%, in the first 3-6 hours – 52%, after 6–12 hours – 52%; specificity – 97%

Примечание: ЛЖ – левый желудочек; ОКС – острый коронарный синдром; ОР – относительный риск; сБСЖК – сердечный белок, связывающий жирные кислоты; BNP и NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид; cTn I и cTn T – сердечные тропонины; hs-Tn T – высокочувствительный сердечный тропонин; hs-CRP – высокочувствительный C-реактивный белок.
Note: LV – left ventricle; ACS – acute coronary syndrome; RR – relative risk; heart fatty-acid-binding proteins (h-FABP); BNP and NT-proBNP, brain natriuretic peptide; cTn I and cTn T – cardiac troponins; hs-Tn T – highly sensitive cardiac troponin; hs-CRP – highly specific C-reactive protein.

Среди пациентов, перенесших ИМ, 30-дневная смертность составила 11,6%, у пациентов без ИМ – 2,2%, причем 41,8% смертей были связаны исключительно с повышенным уровнем сТнТ. Считается, что именно пиковые послеоперационные значения сТнТ являются главным предиктором 30-дневной смертности. Среднее время от пикового повышения тропонинов до летального исхода составляет 1–2 недели. Авторы рекомендуют использовать это время для мероприятий, направленных на снижение риска неблагоприятного исхода [18].

Измерение пред и послеоперационных уровней стандартного сТнТ и hscTnT показало, что у 20% пациентов, перенесших некардиохирургические операции, были значительно повышены предоперационные уровни hscTnT, а у 40% больных – послеоперационные уровни [19]. Добавление к предоперационному измерению BNP и NTproBNP их послеоперационное определение на 20% улучшает стратификацию 30дневного риска и на 11% – 180дневного риска неблагоприятных исходов [20]. Повышенный послеоперационный уровень BNP ассоциирован с общей смертностью или нефатальным ИМ (ОР 3,3), общей смертностью (ОР 2,2), смертностью от сердечных причин (ОР 2,1) и СН (ОР 3,5) при наблюдении за пациентами в течение 180 дней [21].

В ряде исследований отмечено, что прогностическая ценность тропонинового теста достоверна только при многофакторном анализе. В 10 исследованиях, включивших 10 371 пациента, выявили повышенный уровень сердечного тропонина в среднем у 23,8% больных перед операцией. При этом наибольшая корреляция предоперационного повышения уровня тропонина и неблагоприятных кардиальных исходов определена для краткосрочных кардиальных осложнений (ОР 6,92), в меньшей степени – для госпитальной сердечной смерти (ОР 4,23); ОР отдаленной смертности составил 2,51 [22].

В кровеносном русле постоянно циркулирует определенное (небольшое) количество тропонинов, что обусловлено процессами нормального метаболизма миоцитов, апоптоза, протеолитической деградции тропонинов из кардиомиоцитов, гибели небольшого количества клеток при краткосрочной ишемии миокарда, токсическом, воспалительном или травматическом воздействии на кардиомиоциты [23, 24]. При исследовании 300 пациентов, не имевших кардиальных диагнозов, с помощью изучения уровня hscTnT, BNP и визуальных методов на фоне повышенных цифр биомаркеров выявили в 29,7% случаев гипертрофию левого желудочка, в 21,3% – диастолическую дисфункцию, у 15,3% пациентов – увеличение левого предсердия, у 6,3% – систолическую дисфункцию и в 6,3% случаев – ишемию миокарда [25].

Неишемическое повышение уровня тропонинов регистрируется чаще, чем ишемическое, при этом развития ИМ не происходит, но возникают неблагоприятные исходы. Следует отметить, что неблагоприятные исходы, связанные с СН, кардиальным риском, без развития типичного ИМ, на фоне неишемически повышенного уровня hscTn происходят в 2 раза чаще. Через год после выписки смертность среди пациентов с неишемическим повышением тропонина выше в сравнении с больными с ишемическим ростом (ОР 1,39) [26]. Вне зависимости от того, вызвано ли повышение hscTn ишемическими или неишемическими причинами, во всех случаях повышенный уровень hscTn – предиктор неблагоприятных исходов: повторных ОКС, фатальных и нефатальных ИМ и смертности от всех причин [23, 24].

Российские исследователи предлагают использовать определение BNP не только для прогнозирования, но мониторинга и оптимизации лечения СН в периоперационном периоде. Для прогнозирования ИМ 1-го типа авторы рекомендуют использовать биохимические маркеры воспалительного процесса: СРБ, сывороточный амилоид А, белки системы комплемента, фактор некроза опухоли и др. По данным единичных исследований, СРБ является независимым предиктором кардиальных осложнений крупных некардиохирургических вмешательств [27].

Практическое применение рекомендованных кардиомаркеров в ранней диагностике острого ИМ имеет ряд существенных недостатков из-за низкой специфичности (миоглобин, креатинфосфокиназа-МВ) и относительно позднего повышения (тропонины). В 2007 г. Национальная академия клинической биохимии США включила сердечный белок, связывающий жирные кислоты (сБСЖК), в перечень рекомендованных биомаркеров некроза миокарда. Экспресс-тест «КардиоБСЖК» (НПО «БиоТест», Россия) основан на иммунохроматографическом методе и предназначен для качественного определения сБСЖК в цельной венозной крови. Данный тест служит вспомогательным средством экспресс-диагностики острого ИМ в период после 1-го часа и до 12 часов от начала клинических проявлений, особенно у пациентов с нетипичной клинической картиной заболевания и отсутствием четких электрокардиографических критериев.

В России проведено многоцентровое исследование «ИСПОЛИН» (Исследование ПО изучению кЛИнической эффективности ранней диагностики острого ИМ с помощью БСЖК), в которое вошли 1 049 пациентов из 24 медицинских учреждений. Качественный экспресс-тест на сБСЖК продемонстрировал преимущество перед качественным тестом на тропонин I: чувствительность в первые 12 ч ОКС (66 против 38% в первые 3 ч, 84 против 52% через 3–6 ч, 70 против 52% через 6–12 ч), специфичность 92% – для сБСЖК, 97% – для тропонина I.

Определение сБСЖК по сравнению с тропонином I оказалось наиболее эффективным на ранних стадиях ИМ (в первые 6 ч заболевания) при всех типах ЭКГ-изменений [28]. Прогностическая ценность сБСЖК отмечена и для отдаленных исходов при ОКС без подъема сегмента ST, особенно у больных сахарным диабетом 2-го типа [29]. При сравнении экспресс-теста «КардиоБСЖК» с зарубежным аналогом CardioDetect (Rennesens GmbH, Германия) установлено, что данные, полученные для CardioDetect, демонстрируют более низкие показатели чувствительности (58,8–62,5%) и специфичности (63–78,2%) в первые 2–6 ч от начала болевого синдрома, что, возможно, связано с более низким минимально определяемым уровнем БСЖК (7 нг/мл).

При исследовании сБСЖК у 25 пациентов кардиохирургического профиля, оперированных в плановом порядке с искусственным кровообращением и без него, отмечена следующая динамика: перед операцией у всех пациентов тест был отрицательный, после стернотомии и взятия аутовен у всех больных тест оставался отрицательным, несмотря на повреждение к этому моменту скелетной мускулатуры, в конце операции во всех случаях тест был положительный, через 6 ч после операции тест оставался позитивным у 70% пациентов, через 12 ч – у 50% пациентов [30].

При оценке динамики сБСЖК у 72 пациентов с раком легкого, подвергшихся торакотомии, до вмешательства уровень сБСЖК выше 5 нг/мл выявлен у одного пациента, в течение 48 ч после операции положительный тест отмечен у 25 % пациентов [31]. Стертость клинической симптоматики, трудности в интерпретации ЭКГ в послеоперационном периоде и сложность адекватной оценки болевого синдрома делает актуальным использование биомаркеров для диагностики повреждения миокарда в ранние сроки после некардиохирургических вмешательств. Однако до сих пор остаются актуальными вопросы, поднятые в журнале *Anesthesiology* еще в 2011 г.:

надо ли определять кардиальные маркеры после операции у асимптоматических больных, при каком уровне биомаркеров необходимо начинать лечебные мероприятия и что должен знать пациент о результате определения биомаркера [32].

Заключение

Некардиальные оперативные вмешательства сопровождаются физиологическими изменениями в организме пациента, которые в определенном проценте случаев приводят к миокардиальному повреждению и/или инфаркту миокарда – чаще у пациентов, страдающих атеросклеротическим поражением коронарных, церебральных или периферических сосудов. Периоперационное повреждение миокарда является грозным, но часто недиагностированным вовремя из-за отсутствия типичной клинической картины осложнением и статистически значимо коррелирует с увеличением кардиальной смерти, особенно в течение первых двух недель после оперативного вмешательства. С целью ранней диагностики периоперационного миокардиального повреждения и снижения риска кардиальной смерти рекомендовано использование биохимических маркеров повреждения миокарда. Однако остается еще много неисследованных вопросов в диагностике миокардиального повреждения и выборе индивидуальной оптимальной тактики ведения пациентов для снижения риска кардиальных осложнений и улучшения результатов внесердечных хирургических вмешательств.

Конфликт интересов

С.С. Мурашко заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Пасечник заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Бернс заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Мурашко Светлана Степановна, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части федерального государственного бюджетного учреждения «Объединенная больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7124-1918

Пасечник Игорь Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного учреждения дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8121-4160

Author Information Form

Murashko Svetlana S., PhD, Deputy chief physician at the Federal State Budgetary Institution “Central Clinical Hospital with Outpatient Clinic” at the Department for Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation; associate Professor at the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education “Central State Medical Academy” at the Department for Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7124-1918

Pasechnik Igor N., MD., Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Intensive Care at the Federal State Budgetary Institution of Continuing Professional Education “Central State Medical Academy” at the Department for Presidential Affairs, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8121-4160

Бернс Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Berns Svetlana A., MD, Professor at the Department of Internal Diseases of the Dental Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1002-1895

Вклад авторов в статью

MCC – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПИН – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БСА – анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MSS – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

PIN – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

BSA – data analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y., Berger J. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *European Heart Journal*. 2017. 38(31):2409-2417. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx313
- Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019; 40 (3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- Pisano A., Oppizzi M., Turi S., Landoni G. Reducing Major Adverse Cardiac Events and All-Cause Mortality in Noncardiac Surgery: Perioperative Strategies. In: Kaplan J. A., Maus T.M., Cronin B. editors. *Essentials of Cardiac Anesthesia for Noncardiac Surgery*. Elsevier; 2019, p.538-577 doi: <https://doi.org/10.1016/C2016-0-04852-0>.
- Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher T.F., Pierard L., Pocock S., Price S., Roffi M., Sirnes P.A., Sousa-Uva M., Voudris V., Funck-Brentano C.; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J*. 2014;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
- Mangano D.T., Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:1750-6. doi:10.1056/NEJM199512283332607.
- Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K., Mamidi D.K., Gutierrez B., Benjamin E.M. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 2005; 353:349-61. doi:10.1056/NEJMoa041895.
- Wallace A.W., Au S., Cason B.A. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010;113:794-805. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f1c061.
- Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Sazgary L., Marbot S., Lampart A., et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation*. 2018; 137(12):1221-1232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
- Заболотских И.Б., Лебединский К.М., Григорьев Е.В., Григорьев С.В., Грищан А.И. и др. Периоперационное ведение больных с сопутствующей ишемической болезнью сердца. Клинические рекомендации 2014. *Анестезиология и реаниматология*. 2013; 6: 67-78.
- Helwani M.A., Amin A., Lavigne P., Rao S., Oesterreich S., Samaha E., Brown J.C., Nagele P. Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2018;128(6):1084-1091. doi: 10.1097/ALN.0000000000002107.
- Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120 (3):564-78. doi: 10.1097/ALN.000000000000113.
- Beattie W.S., Wijesundera D.N., Chan M.T.V., Peyton P.J., Leslie K., Paech M.J. et al. Implication of Major Adverse Postoperative Events and Myocardial Injury on Disability and Survival: A Planned Subanalysis of the ENIGMA-II Trial. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1118-1126. doi: 10.1213/ANE.0000000000003310.
- Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med*. 2016; 374 (14): 1394–1395. doi: 10.1056/NEJMc1516761.
- Козлов И.А., Овезов А. М., Петровская Э. Л. Периоперационные повреждение миокарда и сердечная недостаточность в некардиальной хирургии (обзор). Часть 1. Этиопатогенез и прогнозирование периоперационных кардиальных осложнений. *Общая реаниматология*. 2019; 15(2): 53-78. doi:10.15360/1813-9779-2019-2-53-78
- De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:407–465. doi:10.1097/EJA.0000000000000817.
- Zhang L.-J., Li N., Li Y., Zeng X.-T., Liu M.-Y. Cardiac Biomarkers Predicting MACE in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018 ;9:1923. doi: 10.3389/fphys.2018.01923
- Ryding A.D., Kumar S., Worthington A.M., Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a metaanalysis. *Anesthesiology*. 2009; 111: 311–319. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181a1aeb11.
- Devereaux P.J., Chan M.T. et al. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study investigators. Association between postoperative troponin levels and 30day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012; 307: 2295–2304. DOI: 10.1001/jama.2012.6889.

19. Kavsak P.A., Walsh M., Srinathan S. et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem.* 2011;44(12):1021-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.05.017
20. Rodseth R.N., Biccard B.M., Le Manach Y., Sessler D.I., Lurati Buse G.A., Thabane L. et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(2):170-80. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
21. Rodseth R.N., Biccard B.M., Chu R., Lurati Buse G.A., Thabane L., Bakhai A., Bolliger D., Cagini L., Cahill T.J., Cardinale D., Chong C.P., Cnotliwy M., Di Somma S., Fahrner R., Lim W.K., Mahla E., Le Manach Y., Manikandan R., Pyun W.B., Rajagopalan S., Radovic M., Schutt R.C., Sessler D.I., Suttie S., Vanniyasingam T., Waliszek M., Devereaux P.J. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology.* 2013; 119 (2): 270–83. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829083f1.
22. Shen J.T., Xu M., Wu Y., Wen S.H., Li X., Zhao B.C., Huang W.Q. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(11):815-824. doi: 10.1097/EJA.0000000000000868.
23. Вельков В.В. Новые международные критерии инфаркта миокарда и высокочувствительные тропонины: новые возможности и новые проблемы. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2014; 59(1): 43-53. spz:cyberleninka:13008:15794489
24. Jaffe A.S. Troponin past, present, and future. *Curr. Probl. Cardiol.* 2012; 37 (6): 209–28. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.02.002.
25. Nadir M.A., Rekhraj S., Wei L., Lim T.K., Davidson J., MacDonald T.M., Lang C.C., Dow E., Struthers A.D. Improving primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60: 960–8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.049.
26. McFalls E.O., Larsen G., Johnson G., Apple F.S., Goldman S., Arai A. et al. Long-term outcomes of hospitalized patients with a nonacute syndrome diagnosis and an elevated cardiac troponin level. *Am. J. Med.* 2011; 124: 630–635. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.024.
27. Корниенко А. Н., Добрушина О. Р., Зинина Е. П. Профилактика кардиальных осложнений внесердечных операций. *Общая реаниматология.* 2011;7(5): 57-65. doi: org/10.15360/1813-9779-2011-5-57
28. Мартынов А.И., Спасский А.А., Михайлов А.А. Новые подходы к диагностике острого инфаркта миокарда (исследование ИСПОЛИН). *Лабораторная служба.* 2013; 2: 6-11
29. Бернс С.А., Захарова В.А., Лынев В.С., Зверев К.В. Прогностическая роль сердечной фракции белка, связывающего жирные кислоты, у пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2019; 18 (3):30-34. doi: 10.15829/1728-8800-2019-3-30-34 [Berns S.A., Zakharova V.A., Lynev V. S., Zverev K. V. Prognostic role of cardiac fraction of fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation with concomitant type 2 diabetes. *Cardiovascular therapy and prevention.* 2019; 18 (3):30-34. (In Russian) doi: 10.15829/1728-8800-2019-3-30-34]
30. Дементьева И.И., Морозов Ю.А., Чарная М.А. Сердечный белок, связывающий жирные кислоты, в оценке повреждений миокарда в кардиологии и кардиохирургии. *Врач скорой помощи.* 2010; 1:53-58
31. Большедворская О.А., Протасов К.В., Батунова Е.В., Дворниченко В.В., Баторова Е.Р., Казанкова Е.Г. Динамика биомаркеров повреждения миокарда после внесердечных хирургических операций у больных ишемической болезнью сердца на фоне приема триметазидина МВ. *Российский кардиологический журнал.* 2017;22(4):93-8. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-93-98
32. Muehlschlegel J.D. If a Troponin Falls in a Forest but No One Measures It, Does It Really Matter? *Anesthesiology.* 2011; 114: 732–3. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820ad520.

REFERENCES

1. Smilowitz N.R., Gupta N., Guo Y., Berger J. Perioperative acute myocardial infarction associated with non-cardiac surgery. *European Heart Journal.* 2017. 38(31):2409-2417. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx313
2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur. Heart J.* 2019; 40 (3): 237–269. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy462.
3. Pisano A., Oppizzi M., Turi S., Landoni G. Reducing Major Adverse Cardiac Events and All-Cause Mortality in Noncardiac Surgery: Perioperative Strategies. In: Kaplan J.A., Maus T.M., Cronin B. editors. *Essentials of Cardiac Anesthesia for Noncardiac Surgery.* Elsevier; 2019, p.538-577 doi: https://doi.org/10.1016/C2016-0-04852-0.
4. Kristensen S.D., Knuuti J., Saraste A., Anker S., Botker H.E., Hert S.D., Ford I., Gonzalez-Juanatey J.R., Gorenek B., Heyndrickx G.R., Hoeft A., Huber K., Jung B., Kjeldsen K.P., Longrois D., Lüscher TF, Pierard L, Pocock S, Price S, Roffi M, Simes PA, Sousa-Uva M, Voudris V, Funck-Brentano C; Authors/Task Force Members. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J.* 2014;35(35):2383-431. doi: 10.1093/eurheartj/ehu282.
5. Mangano D.T., Goldman L. Preoperative assessment of patients with known or suspected coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:1750-6. doi:10.1056/NEJM199512283332607.
6. Lindenauer P.K., Pekow P., Wang K., Mamidi D.K., Gutierrez B., Benjamin E.M. Perioperative beta-blocker therapy and mortality after major noncardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005; 353:349-61. doi:10.1056/NEJMoa041895.
7. Wallace A.W., Au S., Cason B.A. Association of the pattern of use of perioperative beta-blockade and postoperative mortality. *Anesthesiology* 2010;113:794-805. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181f1c061.
8. Puelacher C., Lurati Buse G., Seeberger D., Szargy L., Marbot S., Lampart A., et al. Perioperative Myocardial Injury After Noncardiac Surgery: Incidence, Mortality, and Characterization. *Circulation.* 2018; 137(12):1221-1232. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030114.
9. Zabolotskikh I.B., Lebedinskiy K.M., Grigor'ev E.V., Grigor'ev S.V., Gritsan A.I. et al. Perioperative management of patients with underlying ischemic heart disease (Clinical GUIDELINES2014). *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2013; 6: 67-78. (In Russian)
10. Helwani M.A., Amin A., Lavigne P., Rao S., Oesterreich S., Samaha E., Brown J.C., Nagele P. Etiology of Acute Coronary Syndrome after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2018;128(6):1084-1091. doi: 10.1097/ALN.0000000000002107.

11. Botto F., Alonso-Coello P., Chan M.T., Villar J.C., Xavier D., Srinathan S. et al. Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*. 2014;120 (3):564-78. doi: 10.1097/ALN.000000000000113.
12. Beattie W.S., Wijesundera D.N., Chan M.T.V., Peyton P.J., Leslie K., Paech M.J. et al. Implication of Major Adverse Postoperative Events and Myocardial Injury on Disability and Survival: A Planned Subanalysis of the ENIGMA-II Trial. *Anesth Analg*. 2018;127(5):1118-1126. doi: 10.1213/ANE.0000000000003310.
13. Devereaux P.J., Sessler D.I. Cardiac complications and major noncardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374 (14): 1394–1395. doi: 10.1056/NEJMc1516761.
14. Kozlov I.A., Ovezov A.M., Petrovskaya E.L. Perioperative Myocardial Damage and Heart Failure in Noncardiac Surgery. Part 1. Etiopathogenesis and Prognosis of Perioperative Cardiac Complications (Review). *General Reanimatology*. 2019;15(2):53-78. (In Russian) doi:10.15360/1813-9779-2019-2-53-78
15. De Hert S., Staender S., Fritsch G., Hinkelbein J., Afshari A., Bettelli G., Bock M., Chew M.S., Coburn M., De Robertis E., Drinhaus H., Feldheiser A., Geldner G., Lahner D., Macas A., Neuhaus C., Rauch S., Santos-Ampuero M.A., Solca M., Tanha N., Traskaite V., Wagner G., Wappler F. Pre-operative evaluation of adults undergoing elective noncardiac surgery: Updated guideline from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2018; 35:407–465. doi:10.1097/EJA.0000000000000817.
16. Zhang L.-J., Li N., Li Y., Zeng X.-T., Liu M.-Y. Cardiac Biomarkers Predicting MACE in Patients Undergoing Noncardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018 ;9:1923. doi: 10.3389/fphys.2018.01923
17. Ryding A.D., Kumar S., Worthington A.M., Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a metaanalysis. *Anesthesiology*. 2009; 111: 311–319. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aaeb11.
18. Devereaux P.J., Chan M.T. et al. Vascular Events In Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Study investigators. Association between postoperative troponin levels and 30day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA*. 2012; 307: 2295–2304. DOI: 10.1001/jama.2012.6889.
19. Kavsak P.A., Walsh M., Srinathan S. et al. High sensitivity troponin T concentrations in patients undergoing noncardiac surgery: a prospective cohort study. *Clin Biochem*. 2011;44(12):1021-4. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2011.05.017
20. Rodseth R.N., Biccard B.M., Le Manach Y., Sessler D.I., Lurati Buse G.A., Thabane L. et al. The prognostic value of pre-operative and post-operative B-type natriuretic peptides in patients undergoing noncardiac surgery: B-type natriuretic peptide and N-terminal fragment of pro-B-type natriuretic peptide: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(2):170-80. doi: 10.1016/j.jacc.2013.08.1630.
21. Rodseth R.N., Biccard B.M., Chu R., Lurati Buse G.A., Thabane L., Bakhal A., Bolliger D., Cagini L., Cahill T.J., Cardinale D., Chong C.P., Cnotliwy M., Di Somma S., Fahrner R., Lim W.K., Mahla E., Le Manach Y., Manikandan R., Pyun W.B., Rajagopalan S., Radovic M., Schutt R.C., Sessler D.I., Suttie S., Vanniyasingam T., Waliszek M., Devereaux P.J. Postoperative B-type natriuretic peptide for prediction of major cardiac events in patients undergoing noncardiac surgery: systematic review and individual patient meta-analysis. *Anesthesiology*. 2013; 119 (2): 270–83. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829083f1.
22. Shen J.T., Xu M., Wu Y., Wen S.H., Li X., Zhao B.C., Huang W.Q. Association of pre-operative troponin levels with major adverse cardiac events and mortality after noncardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(11):815-824. doi: 10.1097/EJA.0000000000000868.
23. Velkov V.V. The new international criteria of myocardial infarction and highly sensitive troponins: new possibilities and new problems. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2014; 59(1): 43-53. (In Russian) spz:cyberleninka:13008:15794489
24. Jaffe A.S. Troponin past, present, and future. *Curr. Probl. Cardiol*. 2012; 37 (6): 209–28. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.02.002.
25. Nadir M.A., Rekhraj S., Wei L., Lim T.K., Davidson J., MacDonald T.M., Lang C.C., Dow E., Struthers A.D. Improving primary prevention of cardiovascular events by using biomarkers to identify individuals with silent heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2012; 60: 960–8. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.049.
26. McFalls E.O., Larsen G., Johnson G., Apple F.S., Goldman S., Arai A. et al. Longterm outcomes of hospitalized patients with a nonacute syndrome diagnosis and an elevated cardiac troponin level. *Am. J. Med*. 2011; 124: 630–635. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.02.024.
27. A. N. Korniyenko, O. R. Dobrushina, E. P. Zinina. Prevention of Cardiac Complications of Extracardiac Surgery. *General reanimatology*. 2011;7(5): 57-65. (In Russian) doi: 10.15360/1813-9779-2011-5-57
28. A.I. Martynov, A.A. Spassky, A.A. Mikhailov. New approaches to diagnosis of acute myocardial infarction (ISPOLIN study) Laboratory service. 2013; 2: 6-11. (In Russian)
29. Berns S.A., Zakharova V.A., Lynev V. S., Zverev K. V. Prognostic role of cardiac fraction of fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation with concomitant type 2 diabetes. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2019; 18 (3):30-34. (In Russian) doi: 10.15829/1728-8800-2019-3-30-34
30. Dementieva I.I., Morosov U.A., Charnaya M.A. Cardiac protein, binding aliphatic acids in myocardial damage evaluation in cardiology and cardiosurgery. *Emergency doctor*. 2010; 1:53-58. (In Russian)
31. Bolshedvorskaya O.A., Protasov K.V., Batunova E.V., Dvornichenko V.V., Batorova E.R., Kazankova E.G. Myocardial damage biomarkers dynamics after extracardiac surgery in coronary heart disease patients taking trimetazidine MR. *Russ J Cardiol*. 2017;22(4):93-8. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2017-4-93-98. doi:10.15829/1560-4071-2017-4-93-98.
32. Muehlschlegel J.D. If a Troponin Falls in a Forest but No One Measures It, Does It Really Matter? *Anesthesiology*. 2011; 114: 732–3. doi: 10.1097/ALN.0b013e31820ad520.

Для цитирования: С.С. Мурашко, И.Н. Пасечник, С.А. Бернс. Миокардиальное повреждение при некардиальной хирургии: трудности диагностики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 59-68. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-59-68

To cite: S.S. Murashko, I.N. Pasechnik, S.A. Berns. Myocardial injury in noncardiac surgery – diagnostic difficulties. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (3): 59-68. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-59-68



УДК 615.03:615.065:616.12-009.72-08-039.73

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80

АРИТМОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ДОКСОРУБИЦИНА**А.М. Чаулин^{1,2}, Д.В. Дупляков^{1,2}**

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», ул. Аэродромная, 43, Самара, Российская Федерация, 443070; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чапаевская, 89, Самара, Российская Федерация, 443099

Основные положения

- В статье обсуждаются неблагоприятные аритмогенные эффекты противоопухолевого препарата – доксорубицина.
- Доксорубицин оказывает значимое влияние на потенциал действия и ионные токи кардиомиоцитов, динамику внутриклеточной концентрации кальция.

Резюме

Онкологические заболевания – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации населения. Среди множества доступных на сегодняшний день методов лечения онкопатологий важное место занимает антибиотик антрациклинового ряда – доксорубицин. Однако неблагоприятное сопутствующее воздействие на организм человека, в частности сердечно-сосудистую систему, не позволяет в полной мере использовать противоопухолевые свойства доксорубицина. Кардиотоксичность доксорубицина проявляется в виде электрокардиографических нарушений и аритмий, дегенеративной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности. В обзоре рассмотрены аритмогенные эффекты доксорубицина: влияние на электрокардиографические показатели, потенциал действия кардиомиоцитов, сердечные ионные токи, динамику внутриклеточной концентрации кальция. Изучение и установление конкретных патофизиологических механизмов аритмогенного действия доксорубицина необходимы для разработки и обоснованного применения кардиопротекторных мероприятий.

Ключевые слова

Доксорубицин • Кальций • Натрий • Калий • Потенциал действия • Деполяризация • Реполяризация • Аритмии • Активные формы кислорода

Поступила в редакцию: 19.04.2020; поступила после доработки: 25.05.2020; принята к печати: 04.06.2020

ARRHYTHMOGENIC EFFECTS OF DOXORUBICIN**A.M. Chaulin^{1,2}, D.V. Duplyakov^{1,2}**

¹Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary, 43, Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070;

²Samara State Medical University, 89, Chapayevskaya St., Samara, Russian Federation, 443099

Highlights

- The article discusses the adverse arrhythmogenic effects of an antitumor drug – doxorubicin.
- Doxorubicin has a significant effect on the action potentials and ion currents of cardiomyocytes, the dynamics of intracellular calcium concentration.

Abstract

Oncological diseases are the leading causes of death and disability of the population, causing extremely high socio-economic damage. Among the many currently available drugs for the treatment of cancer, an important place is taken by the anthracycline antibiotic – doxorubicin. However, adverse concomitant effects on several organs and systems of the human body, in particular on the cardiovascular system, do not allow the full use of the high potential of doxorubicin's antitumor effectiveness. Cardiotoxicity of doxorubicin is manifested in the form of electrocardiographic abnormalities and arrhythmias, degenerative cardiomyopathy

Для корреспонденции: Алексей Михайлович Чаулин, alekseymichailovich22976@gmail.com; адрес: ул. Аэродромная, 43, Самара, Россия, 443070

Corresponding author: Aleksey M. Chaulin, alekseymichailovich22976@gmail.com; address: 43, Aerodromnaya St., Samara, Russian Federation, 443070

and chronic heart failure. The authors consider the following arrhythmogenic effects of doxorubicin: the mechanisms of influence of doxorubicin on electrocardiographic parameters, the action potential of cardiomyocytes, cardiac ion currents and the dynamics of intracellular calcium concentration. The study and assessment of specific pathophysiological mechanisms of arrhythmogenic effects of doxorubicin is necessary for the development and justified use of cardioprotective measures.

Keywords

Doxorubicin • Calcium • Sodium • Potassium • Action potential • Depolarization • Repolarization • Arrhythmias • Reactive oxygen species (ROS)

Received: 19.04.2020; received in revised form: 25.05.2020; accepted: 04.06.2020

Список сокращений

АФК	– активные формы кислорода	dV/dtmax	– максимальная скорость нарастания переднего фронта потенциала действия
ПД	– потенциал действия	Na ⁺	– ионы натрия
СаМКП	– кальций-, кальмодулин-зависимая протеинкиназа II	Ca ²⁺	– ионы кальция
ox-СаМКП	– окисленная СаМКП	I:	– ток:
p-СаМКП	– фосфорилированная СаМКП	INa	– вольтаж-зависимый натриевый ток
PKA	– протеинкиназа А	ICa,L	– кальциевый ток L-типа
РПД	– ранняя постдеполяризация	IKr	– быстро задержанный выпрямляющий калиевый ток
СПР	– саркоплазматический ретикулум	IKs	– медленно задержанный выпрямляющий калиевый ток
RyR2	– рианодинный рецептор 2		
SERCA2a	– Ca ²⁺ -АТФаза саркоплазматического ретикула		

Введение

Онкологические заболевания считаются одной из ведущей причиной смерти во всем мире [1]. Доксорубин, относящийся к классу сильнодействующих химиотерапевтических средств, известных как антрациклины, является частью комплексной терапии различных типов рака: злокачественных опухолей печени, желудка, поджелудочной железы, легких, молочной железы, шейки матки, яичников и гематологических новообразований (острые лимфо- и миелобластный лейкозы, миеломная болезнь) и др. [2]. Противоопухолевые свойства доксорубина объясняются его способностью интеркалировать с ДНК (образовывать комплексы с ДНК, встраиваться между ее нитями и индуцировать разрыв) и нарушать ее репарацию, опосредованную топоизомеразой II, что в итоге приводит к разрушению ядра и клеточному апоптозу [2, 3]. Кроме того, доксорубин генерирует активные формы кислорода (АФК) посредством окислительно-восстановительных реакций, обусловленных его хиноновой составляющей, с последующим образованием супероксидного аниона, перекиси водорода и гидроксильного радикала [2–4]. Комбинированное действие препарата повышает эффективность уничтожения злокачественных клеток, однако при этом может нарушать структуры и функции здоровых клеток организма человека, в том числе кардиомиоцитов. Значительный прогресс в лечении онкологических заболеваний невозможен без серьезных побочных явлений, среди которых особое внимание заслуживает кардиотоксичность [5].

Токсическое действие доксорубина на кардиомиоциты подтверждается ростом сывороточных уровней высокоспецифичных маркеров альтерации миокарда – сердечных тропонинов [6–10].

Результаты ретроспективного когортного исследования более 20 тыс. выживших пациентов детского возраста с раком (Childhood Cancer Survivor Study, CCSS) показали снижение частоты поздней смертности от первичного рака и увеличение уровня смертности, связанного с лечением. В частности, доксорубин ассоциирован с более высокой частотой сердечно-сосудистой смерти (отношение рисков 3,1; 95% доверительный интервал: 1,6–5,8) [11]. Частота встречаемости доксорубин-индуцированной застойной сердечной недостаточности при кумулятивных дозах 400 и 550 мг составила 5 и 26% соответственно [12]. К сожалению, неблагоприятные сердечные события могут происходить даже при более низких кумулятивных дозах. В нескольких исследованиях выявлена связь между доксорубином и сердечной сократительной дисфункцией [12, 13]. Доказано, что доксорубин повреждает митохондрии, что приводит к множественным структурным и функциональным нарушениям [14, 15]. По этим причинам применение доксорубина пациентам с онкологическими патологиями ограничено его дозозависимой кардиотоксичностью.

Помимо окислительного повреждения внутриклеточных органелл и перекисного окисления липидов после введения доксорубина увеличение АФК может изменить функцию множества сигнальных

белков, которые подвергаются окислительно-восстановительной (редокс-) регуляции [16]. Среди данных сигнальных белков особенно стоит отметить протеинкиназы А (РКА), С и кальций-, кальмодулин-зависимую протеинкиназу II (СаМКII). Например, СаМКII, основной регуляторный белок Ca^{2+} , может бесконтрольно окисляться и активируется избытком свободных радикалов, что приводит к нарушению регуляции внутриклеточного уровня ионов кальция (Ca^{2+}). В результате повышенная активность СаМКII способствует перегрузке Ca^{2+} , нарушению связи возбуждения и сокращения, дисфункции ионных каналов сердца и развитию аритмий [17]. Кроме того, данные нескольких исследований свидетельствуют об аритмогенных свойствах доксорубина [18, 19]. Различные аритмии – от эктопических сокращений, блокады проводимости, бессимптомного удлинения интервала QT до угрожающей жизни желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков – были зарегистрированы в ответ на введение доксорубина [18, 20–22].

Для понимания патофизиологии доксорубин-индуцированных нарушений ритма кратко остановимся на нормальной электрофизиологии сердечной мышцы. Сердце функционирует как биоэлектрический насос, сокращаясь (сжимаясь) в ответ на потенциалы действия (ПД), генерируемые синоатриальным узлом [23]. ПД распространяются по всему предсердию и желудочкам вдоль специализированных проводящих путей. В сердечной мышце электрическая активность состоит из 5 фаз: деполяризация (фаза 0), начальная реполяризация (фаза 1), плато (фаза 2), окончательная реполяризация (фаза 3) и мембранный потенциал покоя (фаза 4). Основным ионным током, который определяет мембранный потенциал покоя, является входящий выпрямляющий калиевый ток. Нарастание деполяризации опосредовано током ионов натрия (Na^+) через вольтаж-зависимые натриевые каналы (I_{Na}). Затем следует начальная фаза реполяризации, опосредованная транзиторным выходящим током ионов калия. Вскоре после этого ток Ca^{2+} L-типа ($\text{I}_{\text{Ca,L}}$) кратковременно прерывает процесс реполяризации, образуя плато. В итоге выходящие быстро и медленно задержанные выпрямляющие калиевые токи ($\text{I}_{\text{K,T}}$ и $\text{I}_{\text{K,S}}$ соответственно) доминируют в конечной фазе реполяризации и возвращают клетку в состояние покоя. Следовательно, нормальное электрическое возбуждение сердца зависит от тонкого баланса между ионными токами [23, 24]. Патологические сердечные ритмы могут возникать в результате аномального автоматизма синоатриального узла или эктопических водителей ритма, нарушения деполяризационных процессов во время фазы реполяризации или состояния покоя, известных как постдеполяризации и нарушения электрической проводимости (дополнительные пути, re-entry – повторный вход – и блокады сердца) [24].

Патофизиология электрической нестабильности сердца, вызванной доксорубином, не до конца известна в связи с ограниченным количеством исследований. Понимание механизмов развития доксорубин-индуцированных электрических изменений сердца имеет первостепенное значение для улучшения клинических исходов у онкологических больных, получающих химиотерапевтические схемы лечения, содержащие этот кардиотоксический агент.

В представленном обзоре суммированы данные исследований *in vitro*, *ex vivo*, *in vivo* и проанализированы основные электрофизиологические нарушения сердечной деятельности, связанные с доксорубином. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов доксорубин-индуцированных нарушений ритма необходимо для разработки и совершенствования стратегий профилактики и лечения нежелательных кардиотоксических явлений.

Доксорубин-индуцированные аритмии у онкологических больных: данные клинических исследований

Аритмии – патологические изменения частоты сердечных сокращений и/или нарушения ритма, вызванные неправильным формированием импульса, аномальной импульсной проводимостью или совокупностью этих причин [24]. Доксорубин может непреднамеренно привести к различным аритмиям как в острых, так и хронических состояниях. Суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы являются наиболее часто выявляемыми аритмиями у пациентов онкологического профиля при предшествующем лечении доксорубином [18, 19]. Экстрасистолы, или триггерные активности, вызваны ранними постдеполяризациями (РПД) или задержанными постдеполяризациями, которые достаточно обширны, чтобы вызвать ПД [24]. Даже подпороговые постдеполяризации могут усугубить трансмуральную дисперсию реполяризации, способствуя тем самым формированию кругов (контуров) re-entry, которые в конечном итоге приводят к желудочковым аритмиям [25]. Неустойчивая желудочковая тахикардия идентифицирована и описана у пациентов, получавших доксорубин [18]. Кроме того, обнаружены другие виды аритмии, например, атриовентрикулярная блокада типа Мобитц I [18]. Фибрилляция предсердий также наблюдалась после лечения антрациклинами, однако точный механизм ее возникновения до сих пор неизвестен. Из 248 пациентов с лимфомой, получавших химиотерапию, фибрилляция предсердий развилась у 6%. У пациентов с возникшей фибрилляцией предсердий отмечался более высокий уровень сердечной недостаточности и смертности от всех причин по сравнению с пациентами без фибрилляции предсердий (60 против 14,1%; $p < 0,001$).

С учетом сложившейся взаимосвязи исследователи пришли к заключению, что фибрилляция предсердий может быть предиктором неблагоприятных исходов антрациклиновой химиотерапии злокачественных новообразований [26]. СаМКП и его нисходящая сигнализация, возможно, играют ключевую роль в развитии фибрилляции предсердий при воздействии доксорубина [27]. Однако выявленная ассоциация требует дальнейшего исследования.

В нескольких исследованиях сообщалось о возникновении опасных для жизни больных событий. В одном случае у 36-летнего пациента с метастатической лейомиосаркомой развились синкопальный эпизод из-за атриовентрикулярной блокады типа Мобитц II и транзиторный эпизод полной атриовентрикулярной блокады после инфузии доксорубина [20]. В другом случае описана внезапная остановка сердца после желудочковой тахикардии у 48-летней пациентки с раком молочной железы из-за введения доксорубина [21]. Также по результатам многочисленных исследований установлена связь между доксорубином и дисперсией и пролонгацией интервала QT [22, 28–31]. Показано, что удлинение интервала QT достоверно ассоциировалось с дисфункцией левого желудочка, поэтому данный параметр электрокардиограммы можно считать простым и удобным методом регулярного наблюдения за пациентами, получающими доксорубин, в дополнение к эхокардиографическому исследованию и определению кардиальных тропинов [22, 29].

Для выяснения электрофизиологических основ полученных клинических результатов проведены доклинические эксперименты на *молекулярном* и *клеточном* (культура кардиомиоцитов *in vitro*), *органном* (цельном изолированном перфузируемом сердце) и *организменных* (экспериментальные животные модели) уровнях. Результаты исследований позволили частично прояснить аритмогенные эффекты доксорубина, среди которых можно выделить основные: влияние препарата на электрокардиографические показатели, потенциал действия сердца, трансмембранные ионные токи и внутриклеточный гомеостаз Ca^{2+} (таблица).

Влияние доксорубина на электрокардиографические показатели

В исследованиях, посвященных изучению кардиотоксических эффектов доксорубина, оценивалось влияние на следующие параметры электрокардиографии: интервал QT, частоту сердечных сокращений и продолжительность комплекса QRS.

Последовательно доказано, что доксорубин значительно расширяет интервал QT [32–36]. Дозозависимое влияние доксорубина на интервал QT является самым ранним нарушением, которое мож-

но выявить при помощи электрокардиографии [32, 36]. Сообщалось, что трансмуральная дисперсия реполяризации также развивается после введения доксорубина [37]. Кроме того, показано, что доксорубин увеличивает восприимчивость к аритмиям [38], особенно когда препарат одновременно вводят с блокатором I_{Kr} (например, эритромицином) [33]. По сравнению с одним доксорубином комбинация доксорубина и эритромицина еще больше удлиняет интервал QT и увеличивает частоту возникновения пируэтной тахикардии (*torsade de pointes*). Наиболее убедительным объяснением этого является снижение резерва реполяризации, защищающего от продления продолжительности ПД и формирования РПД, которые могут быть вызваны доксорубином [33].

В дополнение к удлинению интервала QT в двух исследованиях сообщалось о расширении комплекса QRS после воздействия доксорубина, что указывает на дефекты внутрижелудочковой проводимости. Это связано с тем, что доксорубин может индуцировать ультраструктурные изменения миокарда, такие как деструкция сарколеммы кардиомиоцитов в области вставочного диска, миофибрилярное расстройство, вакуолизация и интерстициальный отек, диссоциация кардиомиоцитов в мышечных волокнах, которые потенциально приводят к замедлению скорости и нарушению проводимости [32, 36]. Лечение доксорубином также приводило к заметному снижению экспрессии и функции коннексина 43 – основного молекулярного компонента щелевых соединений, которые отвечают за быструю электрическую синхронизацию во всем миокарде [39]. Это также может препятствовать скорости электрической проводимости и в конечном счете привести к предрасположенности к аномальной рефрактерности и аритмиям [40].

В отношении частоты сердечных сокращений доксорубин оказывает отрицательный хронотропный эффект [32, 34, 41]. Ответственной за данный механизм, предположительно, является окисленная СаМКП (Ох-СаМКП), которая связана с фиброзом и апоптозом клеток синоатриального узла. Нежелательные явления можно предотвратить путем введения ингибитора СаМКП [42]. Повышенная активность Ох-СаМКП обнаружена у пациентов с мерцательной аритмией и другими состояниями, связанными с перепроизводством АФК, такими как сердечная недостаточность и сахарный диабет [42]. В ряде исследований сообщалось, что доксорубин и АФК способствуют активации фосфорилированных СаМКП (p-СаМКП) и Ох-СаМКП [43–45].

АФК играют ключевую роль в электрофизиологических изменениях, вызванных доксорубином [37, 46]. L. He с соавт. показали, что клетки, обработанные доксорубином, связаны с более высокими

уровнями перекисного окисления липидов и аномальными электрическими активностями, включая триггерные активности и желудочковые аритмии [37]. Также отмечено, что антиоксиданты, такие как витамин Е и N-ацетилцистеин, снижают вредное воздействие доксорубина на продолжительность ПД [46]. Выявлено, что карведилол – неселективный бета-адреноблокатор с антиоксидантными свойствами – заметно ослаблял неблагоприятное воздействие доксорубина на перекисное окисление липидов, трансмуральную дисперсию реполяризации и аритмии у кроликов, получавших многократные дозы доксорубина. Напротив, другой бета-адреноблокатор – метопролол, лишенный антиоксидантной способности, не устранял неблагоприятных последствий доксорубина [37]. Эти данные свидетельствуют о важной роли окислительного стресса в нарушении актив-

ности сердца. В целом введение доксорубина может привести к дисфункции синоатриального узла, замедлению скорости внутрижелудочковой проводимости, нарушениям реполяризации желудочков и повышенной восприимчивости к аритмиям.

Влияние доксорубина на сердечный потенциал действия

Как и с доксорубин-индуцированным удлинением интервала QT, многочисленные исследования последовательно демонстрируют, что доксорубин может увеличивать продолжительность ПД [32, 33, 37, 46–49]. Однако влияние доксорубина на другие параметры потенциала действия, такие как максимальная скорость нарастания переднего фронта ПД (dV/dtmax) и амплитуда ПД, является противоречивым. В одних исследованиях сообщалось о том, что доксорубин не оказывает

Аритмогенные эффекты доксорубина Arrhythmogenic effects of doxorubicin		
Основные эффекты доксорубина / Main effects of doxorubicin	Патофизиологические механизмы / Pathophysiological mechanisms	Исследования / Research
Влияние на электрокардиографические показатели: удлинение интервала QT, расширение комплекса QRS, отрицательный хронотропный эффект / Influence on electrocardiographic parameters: prolongation of the QT interval, expansion of the QRS complex, negative chronotropic effect	– Повреждение кардиомиоцитов, ультраструктурные изменения (деструкция сарколеммы кардиомиоцитов в области вставочного диска, миофибрилярное расстройство, вакуолизация и интерстициальный отек, диссоциация кардиомиоцитов в мышечных волокнах) / Cardiomyocyte injury, ultrastructural changes (destruction of the sarcolemma of cardiomyocytes in the area of the insertion disk, myofibrillar disorder, vacuolization and interstitial edema, dissociation of cardiomyocytes in muscle fibers) – Снижение экспрессии и функции коннексина 43 / Decreased expression and function of connexin 43 – Образование активных форм кислорода, повышение активности окисленной кальций-, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II / Generation of reactive oxygen species, increased activity of oxidized calcium-, calmodulin-dependent protein kinase II	[22, 28–36, 39, 41]
Влияние на сердечный потенциал действия: увеличение продолжительности потенциала действия, снижение максимальной скорости нарастания переднего фронта потенциала действия / Influence on cardiac action potential: increase of action potential duration, reduction of maximal action potential upstroke velocity	– Митохондриальная дисфункция и генерация активных форм кислорода / Mitochondrial dysfunction and generation of reactive oxygen species – Ингибирование вольтаж-зависимого натриевого тока / Inhibition of voltage-dependent sodium current	[32, 33, 37, 46–49]
Влияние на ионные токи сердца: уменьшение быстро и медленно задержанных выпрямляющих калиевых токов, увеличение кальциевого тока L-типа / Influence on the ionic currents of the heart: reduction of fast and slow delayed rectifying potassium currents, increase of L-type calcium current	– Тиоловая модификация ионных каналов посредством окислительно-восстановительных реакций / Thiol modification of ion channels by redox reactions – Образование активных форм кислорода, повышение активности кальций-, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II и A / Formation of reactive oxygen species, increased activity of calcium-, calmodulin-dependent protein kinase II and A	[34, 48, 51, 53, 54, 56]
Влияние на динамику внутриклеточного кальция: увеличение концентрации кальция в кардиомиоцитах в диастолу, увеличение спонтанной утечки ионов кальция из саркоплазматического ретикула и истощение запасов кальция в саркоплазматическом ретикуле / Influence on the dynamics of intracellular calcium: higher calcium concentration in cardiac myocytes in diastole, an increase in spontaneous leakage of calcium ions from sarcoplasmic reticulum and depletion of calcium in the sarcoplasmic reticulum	– Образование активных форм кислорода, повышение активности кальций-, кальмодулин-зависимой протеинкиназы II / Formation of reactive oxygen species, increased activity of calcium-, calmodulin-dependent protein kinase II – Снижение экспрессии Ca²⁺-АТФазы саркоплазматического ретикула / Decreased expression of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase	[4, 39, 43–45, 55, 60, 61]

значимого влияния на dV/dt_{max} и амплитуду ПД [47–49]. В других исследованиях отмечены снижение dV/dt_{max} [32, 46, 50] и значительная депрессия амплитуды ПД после лечения доксорубином [50]. Во многих исследованиях получены схожие результаты, согласно которым доксорубин не влияет на мембранный потенциал покоя [32, 46–50].

Параметр dV/dt_{max} в первую очередь определяется величиной и кинетикой I_{Na} . В трех экспериментальных работах отмечено заметное снижение dV/dt_{max} при введении доксорубина, однако конкретный механизм влияния неизвестен [32, 46, 50]. Поскольку доксорубин связан с митохондриальной дисфункцией и внутриклеточной генерацией АФК, что в свою очередь приводит к генерации множества сигнальных путей (протеинкиназы А, С и др.) [17], можно предположить, что доксорубин ингибирует I_{Na} через повышенную продукцию АФК, тем самым уменьшая dV/dt_{max} и замедляя распространение ПД и внутрижелудочковую проводимость. В то же время в литературе представлены противоречивые данные, согласно которым не обнаружено существенного влияния доксорубина на dV/dt_{max} [47–49].

Влияние доксорубина на ионные токи сердца

В ряде исследований предприняты попытки определить влияние доксорубина на сердечные ионные токи. Если I_{Kr} и I_{Ks} были заметно снижены, то на выпрямляющий калиевый ток доксорубин существенного действия не оказывал [34, 48]. Данные согласуются с изложенными ранее сведениями об увеличении продолжительности ПД и неизменном мембранном потенциале покоя. Ток натриево-кальциевого обменника ($I_{Na\leftrightarrow Ca}$) непосредственно не ингибируется доксорубином [51], однако обнаружено, что метаболит доксорубина – доксорубинол – уменьшает $I_{Na\leftrightarrow Ca}$ [52].

В нескольких исследованиях изучалось влияние доксорубина на $I_{Ca,L}$, который является основным фактором, определяющим продолжительность реполяризации и, следовательно, ПД. Показано, что доксорубин увеличивает амплитуду $I_{Ca,L}$, не затрагивая кинетику [51, 53]. Кроме киназных сигнальных путей, регулируемых доксорубином, многие ионные каналы и регуляторные белки содержат реактивные сульфгидрильные группы, склонные к оксидоредукции [17, 54]. Исходя из этого предполагается еще один молекулярный механизм влияния доксорубина посредством тиоловой модификации ионных каналов в результате окислительно-восстановительных реакций с хиновой частью данного химиопрепарата [55].

В исследованиях показано, что доксорубин снижает I_{Kr} и I_{Ks} за счет тиоловой модификации (непосредственного воздействия на ионные каналы) и опосредованно, через тирозинкиназный путь,

что приводит к пролонгированию продолжительности ПД [34, 48]. Подтверждением данных механизмов могут служить результаты исследования, в котором после введения диамида (тиол-специфического окислителя) пик общего транзиторного выходящего калиевого тока значительно снижался [54]. В обработанных диамидом кардиомиоцитах также была увеличена продолжительность ПД и чаще обнаруживались РПД. Данные эффекты подавлялись ингибиторами тирозинкиназы [54]. J. Ducrocq показал, что доксорубин сильнее ингибирует I_{Kr} по сравнению с I_{Ks} [34]. Как упоминалось ранее, комбинация доксорубина и блокатора I_{Kr} приводила к значительно более длительной продолжительности ПД и более высокой частоте аритмий. Данное исследование подтверждает, что доксорубин-опосредованное ингибирование I_{Ks} лежит в основе сниженного резерва реполяризации, наблюдавшегося в других работах [33, 34]. Ингибиторное действие доксорубина на I_{Kr} и I_{Ks} ослаблялось дексразоксаном, который снижает образование АФК.

Доксорубин-опосредованное увеличение $I_{Ca,L}$, по всей видимости, связано с модуляцией различных киназных путей (в том числе PKA и CaMKII) [48, 51, 53, 56].

Влияние доксорубина на другие ионные каналы неизвестно, поскольку экспериментальные исследования не проводились. Предположительное воздействие доксорубина на I_{Na} также включает CaMKII-опосредованное увеличение позднего I_{Na} . Это подтверждается данными о том, что CaMKII усиливает поздний I_{Na} после введения H_2O_2 . Такое усиление способствовало длительности ПД, развитию РПД и внутриклеточной перегрузке Na^+ и Ca^{2+} , которые были в значительной степени предотвращены введением ранолазина – ингибитора позднего натриевого тока [57, 58]. Стоит отметить, что применение нифедипина могло только предотвратить РПД в обработанных H_2O_2 миоцитах желудочков без снижения пролонгации длительности ПД; однако оба этих механизма были устранены ингибитором CaMKII и ранолазином. Полученные результаты подчеркивают решающее влияние позднего I_{Na} и CaMKII в периоды окислительного стресса [45].

Влияние доксорубина на динамику внутриклеточного кальция

Сочетание возбуждения и сокращения – физиологический процесс превращения электрической активности в сократительную силу. Саркоплазматический ретикулум (СПР) – внутриклеточная органелла, ответственная за хранение Ca^{2+} , содержит несколько переносчиков и белков, которые имеют решающее значение для связи возбуждения и сокращения. СПР расположен в непосредственной близости от поперечных инвагинаций клеточных

мембран, известных как Т-трубочки, где Ca^{2+} -каналы L-типа присутствуют в избытке. Рианодиновый рецептор 2 (RyR2), канал высвобождения Ca^{2+} в СПР, размещается в кластерах вблизи Т-трубочек и регулирует трансмембранные перемещения ионов кальция. В полностью функционирующих кардиомиоцитах притока Ca^{2+} во время ПД через Ca^{2+} -каналы L-типа недостаточно для стимулирования сокращения. Явление, известное как кальциево-индуцированное высвобождение кальция, представляет собой амплификацию внутриклеточного Ca^{2+} путем массового высвобождения Ca^{2+} через RyR2, запускаемого $I_{\text{Ca,L}}$, что приводит к активации взаимодействия актина и миозина. Затем следует удаление Ca^{2+} из цитозоля, благодаря чему обеспечивается сердечная релаксация. Этот процесс не только отвечает за адекватное наполнение желудочков, но и предотвращает перегрузку Ca^{2+} внутриклеточного пространства кардиомиоцитов, тем самым препятствуя развитию аритмий. Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикула (SERCA2a) и в меньшей степени $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники являются транспортерами, в основном ответственными за удаление цитозольного Ca^{2+} . Повторная секвестрация (ресеквестрация) Ca^{2+} обратно в саркоплазматический ретикулум через SERCA2a ингибируется фосфоламбаном. РКА и СаМКП-опосредованное фосфорилирование фосфоламбана предотвращают это ингибирование [59].

На моделях крыс и мышей показано, что доксорубин вызывает заметное увеличение концентрации Ca^{2+} в диастолу как при однократном, так и многократном введении [4, 39, 43]. Помимо этого, введение доксорубина было связано с истощением запасов Ca^{2+} в СПР [39, 43, 60], причем поглощение Ca^{2+} саркоплазматическим ретикулумом заметно нарушалось как в моделях *in vitro*, так и *in vivo* [4, 39, 52]. Амплитуда переходных трансмембранных перемещений Ca^{2+} значительно уменьшалась при обработке доксорубином, а скорость распада, представляющая собой скорость удаления цитозольного Ca^{2+} , значительно замедлялась [43, 60].

Также на моделях мышей и крыс продемонстрировано, что спонтанная утечка Ca^{2+} из СПР часто ассоциировалась с введением доксорубина [43, 60]. Уровень р-СаМКП заметно повышался через 30 мин после введения доксорубина, в то время как показатель Ох-СаМКП не менялся [43]. Доказано, что доксорубин приводит к значительному снижению экспрессии SERCA2a, в то время как результаты экспрессии фосфоламбана были спорными [39, 60, 61].

Доксорубин ингибирует экспрессию SERCA2a и RyR2 на уровне матричной РНК, при этом данные эффекты зависят от дозы. Показано, что небольшая кумулятивная доза, 2 мг/кг, не оказывала влияния на данные параметры [55]. Доксорубин не влия-

ет на экспрессию сарколеммальных кальциевых каналов ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменники и Ca^{2+} -каналы L-типа) [60, 61].

Неблагоприятное влияние доксорубина на динамику внутриклеточного уровня Ca^{2+} в основном опосредуется активацией СаМКП [43, 44]. СаМКП может быть активирована как Ca^{2+} /кальмодулином, так и АФК, что приводит к образованию р-СаМКП и Ох-СаМКП соответственно [56]. Кроме того, выявлено, что окисление СаМКП индуцирует конформационные изменения, приводящие к аутофосфорилированию СаМКП с последующим повышением активности независимо от присутствия Ca^{2+} [62]. Патологическое влияние доксорубина на кардиомиоциты имеет сходство с механизмами развития сердечной недостаточности. Так, р-СаМКП и Ох-СаМКП связаны гипертрофией сердца, хронической нейрогормональной активацией, индуцированной структурным и электрическим ремоделированием, и аритмиями [43, 62]. Например, Ох-СаМКП вовлечен в патофизиологические процессы у пациентов с фибрилляцией предсердий, поскольку кардиомиоциты предсердий этих больных имеют повышенную активность Ох-СаМКП и более высокий уровень фосфорилирования RyR2, что приводит к задержанным постдеполяризациям [27]. Согласно исследованию *in vitro*, проведенному С.М. Саг и соавт., лечение доксорубином связано с повышением уровня р-СаМКП и АФК, что, в свою очередь, способствует дисрегуляции внутриклеточных уровней Ca^{2+} [43]. Как следствие, отмечены диастолическая перегрузка цитозоля ионами Ca^{2+} и истощение запасов Ca^{2+} в СПР [4, 39, 43, 60].

Выявлено, что индуцированная доксорубином утечка Ca^{2+} через RyR2 ассоциировалась с усилением продукции АФК и апоптозом кардиомиоцитов. Тем самым перегрузка цитозоля ионами Ca^{2+} приводит к усилению образования АФК, которые в свою очередь способствуют перегрузке цитозоля ионами Ca^{2+} , образуя замкнутый патогенетический круг [4]. Перегрузка цитозоля Ca^{2+} является проаритмическим состоянием и приводит к развитию задержанных постдеполяризаций, что впоследствии предрасполагает к триггерным активностям и аритмиям [24]. Кроме того, активируется деятельность СаМКП, включающая пролонгацию длительности ПД, облегчение $I_{\text{Ca,L}}$ и возникновение РПД [63].

Заключение

Один из наиболее эффективных химиотерапевтических средств, доксорубин связан с многочисленными сердечными нежелательными явлениями, которые могут влиять как на заболеваемость, так и смертность пациентов, перенесших противоопухолевое лечение. Проаритмические свойства доксорубина могут приводить к различным

типам аритмий, поскольку препарат влияет на электрофизиологические свойства сердца. Многие сердечные ионные каналы подвержены воздействию доксорубина как прямым, так и косвенным образом. Основные патогенетические молекулярные механизмы доксорубина включают прямое окисление тиольных групп белковых молекул, окислительный стресс, модуляцию сигнальных киназных путей и дисрегуляцию внутриклеточных уровней Ca^{2+} . Тем самым доксорубин потенциально способствует неправильному автоматизму, триггер-

ным активностям и формированию кругов re-entry, приводящим к развитию аритмий.

Конфликт интересов

А.М. Чаулин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.В. Дупляков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Чаулин Алексей Михайлович, ассистент кафедры гистологии и эмбриологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; врач клинической лабораторной диагностики клинко-диагностической лаборатории государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2712-0227

Дупляков Дмитрий Викторович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной клинический кардиологический диспансер им. В.П. Полякова», Самара, Российская Федерация; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии института профессионального образования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Самара, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-6453-2976

Author Information Form

Chaulin Aleksey M., MD, assistant at the Histology and Embryology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Samara State Medical University” of Ministry of Health of Russian Federation, Samara, Russian Federation; pathologist at the Clinical and Diagnostic Laboratory, State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary”, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2712-0227

Duplyakov Dmitrii V., PhD, Deputy Director for Medical Services at State Budgetary Healthcare Institution “Samara Regional Clinical Cardiology Dispensary”, Samara, Russian Federation; Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Professional Education “Samara State Medical University” of Ministry of Health of Russian Federation, Samara, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-6453-2976

Вклад авторов в статью

ЧАМ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ДВД – вклад в концепцию и дизайн исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ChAM – contribution to the concept and design of the study, data collection and analysis, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

DVD – contribution to the concept and design of the study, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015; 136 (5): E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Tacar O., Srimornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *The Journal Pharmacy and Pharmacology*. 2013; 65 (2): 157-70. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x.
3. Simunek T., Sterba M., Popelova O., Adamcova M., Hrdina R., Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009; 61 (1): 154-

71. DOI: 10.1016/s1734-1140(09)70018-0.

4. Kim S.Y., Kim S.J., Kim B.J., Rah S.Y., Chung S.M., Im M.J., Kim U.H. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca^{2+} increase are reciprocally modulated in rat cardiomyocytes. *Experimental & Molecular Medicine*. 2006; 38 (5): 535-545. doi: 10.1038/emmm.2006.63.

5. Селиверстова Д.В., Евсина О.В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016; 15 (1): 50-57. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115

6. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Клинико-диагностическая ценность кардиомаркеров в биологических жидкостях человека. *Кардиология*. 2019; 59 (11): 66-75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414

7. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N., Fitzgibbon M.C. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017; 54 (1): 149-157. doi: 10.1177/0004563216650464.
8. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 1. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (2): 13-23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002.
9. Чаулин АМ, Дупляков ДВ. Повышение кардиальных тропонинов, не ассоциированное с острым коронарным синдромом. Часть 2. Кардиология: новости, мнения, обучение. 2019; 7 (2): 24-35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003.
10. Чаулин А.М., Карслян Л.С., Григорьева Е.В., Нурбалтаева Д.А., Дупляков Д.В. Особенности метаболизма сердечных тропонинов (обзор литературы). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (4): 103-115. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115>.
11. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., Neglia J.P., Leisenring W., Robison L.L., Mertens A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 (14): 2328-2338. doi:10.1200/jco.2008.21.1425.
12. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97 (11): 2869-2879. DOI: 10.1002/cncr.11407.
13. Volkova M., Russell R.3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current Cardiology Reviews*. 2011; 7 (4): 214-220. doi: 10.2174/157340311799960645.
14. Carvalho F.S., Burgeiro A., Garcia R., Moreno A.J., Carvalho R.A., Oliveira P.J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Medical Research Reviews*. 2014; 34 (1): 106-35. doi: 10.1002/med.21280.
15. Yin J., Guo J., Zhang Q., Cui L., Zhang L., Zhang T., et al. Doxorubicin-induced mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway. *Toxicol In Vitro*. 2018; 51: 1-10. doi: 10.1016/j.tiv.2018.05.001.
16. Renu K., V. G. A., P. B. T.P., Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. *European Journal of Pharmacology*. 2018; 818: 241-253. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043.
17. Wagner S., Rokita A.G., Anderson M.E., Maier L.S. Redox regulation of sodium and calcium handling. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 18 (9): 1063-1077. doi: 10.1089/ars.2012.4818.
18. Larsen R.L., Jakacki R.I., Vetter V.L., Meadows A.T., Silber J.H., Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *The American Journal of Cardiology*. 1992; 70 (1): 73-77. doi: 10.1016/0002-9149(92)91393-i.
19. Kilickap S., Barista I., Akgul E., Aytemir K., Aksoy S., Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Southern Medical Journal*. 2007; 100 (3): 262-265. doi: 10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe
20. Kilickap S., Akgul E., Aksoy S., Aytemir K., Barista I. Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block. *Europace*. 2005; 7 (3): 227-230. doi: 10.1016/j.eupec.2004.12.012
21. Rudzinski T., Ciesielczyk M., Religa W., Bednarkiewicz Z., Krzeminska-Pakula M. Doxorubicin-induced ventricular arrhythmia treated by implantation of an automatic cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2007; 9 (5): 278-280. doi: 10.1093/europace/eum033
22. Markman T.M., Ruble K., Loeb D., Chen A., Zhang Y., Beasley G.S., et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017; 64 (11). doi: 10.1002/pbc.26556
23. Amin A.S., Tan H.L., Wilde A.A. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (1): 117-126. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.08.005
24. Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2011; 3 (1): 23-45. doi: 10.1016/j.ccep.2010.10.012
25. Killeen M.J., Sabir I.N., Grace A.A., Huang C.L. Dispersions of repolarization and ventricular arrhythmogenesis: lessons from animal models. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2008; 98 (2-3): 219-229. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2008.10.008.
26. Amioka M., Sairaku A., Ochi T., Okada T., Asaoku H., Kyo T., Kihara Y. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines. *The American Journal of Cardiology*. 2016; 118 (9): 1386-1389. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.049
27. Purohit A., Rokita A.G., Guan X., Chen B., Koval O.M., Voigt N., et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1748-1757. doi:10.1161/circulationaha.113.003313.
28. Nousiainen T., Vanninen E., Rantala A., Jantunen E., Hartikainen J. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Internal Medicine*. 1999; 245 (4): 359-364. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00480.x.
29. Horacek J.M., Jakl M., Horackova J., Pudil R., Jebavy L., Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Experimental Oncology*. 2009; 31 (2): 115-117. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550402>
30. Veronese P., Hachul D.T., Scanavacca M.I., Hajjar L.A., Wu T.C., Sacilotto L., et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0196763. doi: 10.1371/journal.pone.0196763
31. Sarubbi B., Orditura M., Ducceschi V., De Vita F., Santangelo L., Ciaramella F., et al. Ventricular repolarization time indexes following anthracycline treatment. *Heart and Vessels*. 1997; 12 (6): 262-266. doi: 10.1007/bf02766801
32. Jensen R.A., Acton E.M., Peters J.H. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1984; 6 (1): 186-200. doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6199603>
33. Milberg P., Fleischer D., Stypmann J., Osada N., Monnig G., Engelen M.A., et al. Reduced repolarization reserve due to anthracycline therapy facilitates torsade de pointes induced by IKr blockers. *Basic Research in Cardiology*. 2007; 102 (1): 42-51. doi: 10.1007/s00395-006-0609-0
34. Ducroq J., Moha ou Maati H., Guilbot S., Dilly S., Laemmel E., Pons-Himbert C., et al. Dexrazoxane protects the heart from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for I(Ks). *British Journal of Pharmacology*. 2010; 159 (1): 93-101. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00371.x
35. Kharin S., Krandycheva V., Tsvetkova A., Strelkova M., Shmakov D. Remodeling of ventricular repolarization in a chronic doxorubicin cardiotoxicity rat model. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2013; 27 (4): 364-372. doi: 10.1111/j.1472-8206.2012.01037.x
36. Agen C., Bernardini N., Danesi R., Della Torre P., Costa M., Del Tacca M. Reducing doxorubicin cardiotoxicity in the rat using deferred treatment with ADR-529. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1992; 30 (2): 95-99. doi: 10.1007/bf00686399
37. He L., Xiao J., Fu H., Du G., Xiao X., Zhang C., et al. Effect of oxidative stress on ventricular arrhythmia in rabbits with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences*. 2012; 32 (3): 334-339. doi: 10.1007/s11596-012-0058-y
38. Pye M.P., Cobbe S.M. Arrhythmogenesis in experimental models of heart failure: the role of increased load. *Cardiovascular Research*. 1996; 32 (2): 248-257. doi: 10.1016/0008-6363(96)00080-6
39. Pecoraro M., Rodríguez-Sinovas A., Marzocco S.,

- Ciccarelli M., Iaccarino G., Pinto A., Popolo A. Cardiotoxic Effects of Short-Term Doxorubicin Administration: Involvement of Connexin 43 in Calcium Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (10). pii: E2121. doi: 10.3390/ijms18102121.
40. Poelzing S., Rosenbaum D.S. Altered connexin43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2004; 287 (4): H1762-1770. doi: 10.1152/ajpheart.00346.2004
41. Xin Y., Zhang S., Gu L., Liu S., Gao H., You Z., et al. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of antioxidants in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in the beagle dogs. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2011; 34 (10): 1523-1526. doi: 10.1248/bpb.34.1523
42. Wu Y., Anderson M.E. CaMKII in sinoatrial node physiology and dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*. 2014; 5: 48. doi: 10.3389/fphar.2014.00048
43. Sag C.M., Kohler A.C., Anderson M.E., Backs J., Maier L.S. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011; 51 (5): 749-759. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.016
44. Tscheschnner H., Meinhardt E., Schlegel P., Jungmann A., Lehmann L.H., Muller O.J., et al. CaMKII activation participates in doxorubicin cardiotoxicity and is attenuated by moderate GRP78 overexpression. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215992. doi: 10.1371/journal.pone.0215992.
45. Xie L.H., Chen F., Karagueuzian H.S., Weiss J.N. Oxidative-stress-induced afterdepolarizations and calmodulin kinase II signaling. *Circulation Research*. 2009; 104 (1): 79-86. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.183475
46. Venditti P., Balestrieri M., De Leo T., Di Meo S. Free radical involvement in doxorubicin-induced electrophysiological alterations in rat papillary muscle fibres. *Cardiovasc Res*. 1998; 38 (3): 695-702. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00034-0
47. Lazarus M.L., Rossner K.L., Anderson K.M. Adriamycin-induced alterations of the action potential in rat papillary muscle. *Cardiovascular Research*. 1980; 14 (8): 446-450. doi: 10.1093/cvr/14.8.446
48. Wang Y.X., Korth M. Effects of doxorubicin on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocardium. *Circulation Research*. 1995; 76 (4): 645-653. doi: 10.1161/01.res.76.4.645
49. Shenasa H., Calderone A., Vermeulen M., Paradis P., Stephens H., Cardinal R., et al. Chronic doxorubicin induced cardiomyopathy in rabbits: mechanical, intracellular action potential, and beta adrenergic characteristics of the failing myocardium. *Cardiovascular Research*. 1990; 24 (7): 591-604. doi: 10.1093/cvr/24.7.591
50. Binah O., Cohen I.S., Rosen M.R. The effects of adriamycin on normal and ouabain-toxic canine Purkinje and ventricular muscle fibers. *Circulation Research*. 1983; 53 (5): 655-662. doi: 10.1161/01.res.53.5.655
51. Earm Y.E., Ho W.K., So I. Effects of adriamycin on ionic currents in single cardiac myocytes of the rabbit. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1994; 26 (2): 163-172. doi: 10.1006/jmcc.1994.1019
52. Boucek R.J. Jr., Olson R.D., Brenner D.E., Ogunbunmi E.M., Inui M., Fleischer S. The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps. A correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. *The Journal of Biological Chemistry*. 1987; 262 (33): 15851-15856. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2890636
53. Keung E.C., Toll L., Ellis M., Jensen R.A. L-type cardiac calcium channels in doxorubicin cardiomyopathy in rats morphological, biochemical, and functional correlations. *The Journal of Clinical Investigation*. 1991; 87 (6): 2108-2113. doi: 10.1172/JCI115241
54. Liang H., Li X., Li S., Zheng M.Q., Rozanski G.J. Oxidoreductase regulation of Kv currents in rat ventricle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2008; 44 (6): 1062-1071. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.011.
55. Hanna A.D., Lam A., Tham S., Dulhunty A.F., Beard N.A. Adverse effects of doxorubicin and its metabolic product on cardiac RyR2 and SERCA2A. *Molecular Pharmacology*. 2014; 86 (4): 438-449. doi: 10.1124/mol.114.093849
56. Dolphin A.C. Voltage-gated calcium channels and their auxiliary subunits: physiology and pathophysiology and pharmacology. *The Journal of Physiology*. 2016; 594 (19): 5369-5390. doi: 10.1113/jp272262
57. Song Y., Shryock J.C., Wagner S., Maier L.S., Belardinelli L. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006; 318 (1): 214-222. doi: 10.1124/jpet.106.101832
58. Wagner S., Ruff H.M., Weber S.L., Bellmann S., Sowa T., Schulte T., et al. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase II δ is required for late I(Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload. *Circulation Research*. 2011; 108 (5): 555-65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.221911
59. Bers D.M. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002; 415 (6868): 198-205. doi: 10.1038/415198a
60. Llach A., Mazevet M., Mateo P., Villejoubert O., Ridoux A., Rucker-Martin C., et al. Progression of excitation-contraction coupling defects in doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019; 126: 129-39. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.11.019.
61. Olson R.D., Gamblie H.A., Vestal R.E., Shadle S.E., Charlier H.A. Jr., Cusack B.J. Doxorubicin cardiac dysfunction: effects on calcium regulatory proteins, sarcoplasmic reticulum, and triiodothyronine. *Cardiovasc Toxicol*. 2005; 5 (3): 269-83. doi: 10.1385/ct.5.3.269
62. Wagner S., Maier L.S., Bers D.M. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circulation Research*. 2015; 116 (12): 1956-1970. doi: 10.1161/circresaha.116.304678.
63. Koval O.M., Guan X., Wu Y., Joiner M.L., Gao Z., Chen B. et al. CaV1.2 beta-subunit coordinates CaMKII-triggered cardiomyocyte death and afterdepolarizations. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2010; 107 (11): 4996-5000. doi: 10.1073/pnas.0913760107.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 2015; 136 (5): E359-386. doi: 10.1002/ijc.29210.
2. Tacar O., Sriamornsak P., Dass C.R. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. *The Journal Pharmacy and Pharmacology*. 2013; 65 (2): 157-70. doi: 10.1111/j.2042-7158.2012.01567.x.
3. Simunek T., Sterba M., Popelova O., Adamcova M., Hrdina R., Gersl V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009; 61 (1): 154-71. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70018-0.
4. Kim S.Y., Kim S.J., Kim B.J., Rah S.Y., Chung S.M., Im M.J., Kim U.H. Doxorubicin-induced reactive oxygen species generation and intracellular Ca²⁺ increase are reciprocally modulated in rat cardiomyocytes. *Experimental & Molecular Medicine*. 2006; 38 (5): 535-545. doi: 10.1038/emmm.2006.63.
5. Seliverstova D.V., Evsina O.V. Cardiotoxicity of

- chemotherapy. *Russian Heart Journal*. 2016; 15 (1): 50-57. doi: 10.18087/rhj.2016.1.2115 (in Russian)
6. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigoriyeva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Clinical and Diagnostic Value of Cardiac Markers in Human Biological Fluids. *Kardiologiya*. 2019; 59(11): 66–75. doi:10.18087/cardio.2019.11.n414 (in Russian)
 7. Jones M., O'Gorman P., Kelly C., Mahon N., Fitzgibbon M.C. High-sensitive cardiac troponin-I facilitates timely detection of subclinical anthracycline-mediated cardiac injury. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2017; 54 (1): 149-157. doi: 10.1177/0004563216650464.
 8. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 1. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 13–23. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12002. (in Russian)
 9. Chaulin A.M., Duplyakov D.V. Increased cardiac troponins, not associated with acute coronary syndrome. Part 2. *Kardiologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Cardiology: News, Opinions, Training]. 2019; 7 (2): 24–35. doi: 10.24411/2309-1908-2019-12003. (in Russian)
 10. Chaulin A.M., Karslyan L.S., Grigoriyeva E.V., Nurbaltaeva D.A., Duplyakov D.V. Metabolism of cardiac troponins (literature review). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (4): 103-115. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-4-103-115 (in Russian)
 11. Armstrong G.T., Liu Q., Yasui Y., Neglia J.P., Leisenring W., Robison L.L., Mertens A.C. Late mortality among 5-year survivors of childhood cancer: a summary from the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27 (14): 2328-2338. doi:10.1200/jco.2008.21.1425.
 12. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003; 97 (11): 2869-2879. doi: 10.1002/cncr.11407.
 13. Volkova M., Russell R.3rd. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Current Cardiology Reviews*. 2011; 7(4): 214-220. doi: 10.2174/157340311799960645.
 14. Carvalho F.S., Burgeiro A., Garcia R., Moreno A.J., Carvalho R.A., Oliveira P.J. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: from bioenergetic failure and cell death to cardiomyopathy. *Medical Research Reviews*. 2014; 34 (1): 106-35. doi: 10.1002/med.21280.
 15. Yin J., Guo J., Zhang Q., Cui L., Zhang L., Zhang T., et al. Doxorubicin-induced mitophagy and mitochondrial damage is associated with dysregulation of the PINK1/parkin pathway. *Toxicol In Vitro*. 2018; 51: 1-10. doi: 10.1016/j.tiv.2018.05.001.
 16. Renu K., V. G. A., P. B. T.P., Arunachalam S. Molecular mechanism of doxorubicin-induced cardiomyopathy - An update. *European Journal of Pharmacology*. 2018; 818: 241-253. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.10.043.
 17. Wagner S., Rokita A.G., Anderson M.E., Maier L.S. Redox regulation of sodium and calcium handling. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2013; 18 (9): 1063-1077. doi: 10.1089/ars.2012.4818.
 18. Larsen R.L., Jakacki R.I., Vetter V.L., Meadows A.T., Silber J.H., Barber G. Electrocardiographic changes and arrhythmias after cancer therapy in children and young adults. *The American Journal of Cardiology*. 1992; 70 (1): 73-77. doi: 10.1016/0002-9149(92)91393-i.
 19. Kilickap S., Barista I., Akgul E., Aytemir K., Aksoy S., Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Southern Medical Journal*. 2007; 100 (3): 262-265. doi: 10.1097/01.smj.0000257382.89910.fe
 20. Kilickap S., Akgul E., Aksoy S., Aytemir K., Barista I. Doxorubicin-induced second degree and complete atrioventricular block. *Europace*. 2005; 7 (3): 227-230. doi: 10.1016/j.eupc.2004.12.012
 21. Rudzinski T., Ciesielczyk M., Religa W., Bednarkiewicz Z., Krzeminska-Pakula M. Doxorubicin-induced ventricular arrhythmia treated by implantation of an automatic cardioverter-defibrillator. *Europace*. 2007; 9 (5): 278-280. doi: 10.1093/europace/eum033
 22. Markman T.M., Ruble K., Loeb D., Chen A., Zhang Y., Beasley G.S., et al. Electrophysiological effects of anthracyclines in adult survivors of pediatric malignancy. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017; 64 (11). doi: 10.1002/pbc.26556
 23. Amin A.S., Tan H.L., Wilde A.A. Cardiac ion channels in health and disease. *Heart Rhythm*. 2010; 7 (1): 117-126. doi: 10.1016/j.hrthm.2009.08.005
 24. Antzelevitch C., Burashnikov A. Overview of Basic Mechanisms of Cardiac Arrhythmia. *Cardiac Electrophysiology Clinics*. 2011; 3 (1): 23-45. doi: 10.1016/j.ccep.2010.10.012
 25. Killeen M.J., Sabir I.N., Grace A.A., Huang C.L. Dispersions of repolarization and ventricular arrhythmogenesis: lessons from animal models. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2008; 98 (2-3): 219-229. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2008.10.008.
 26. Amioka M., Sairaku A., Ochi T., Okada T., Asaoku H., Kyo T., Kihara Y. Prognostic Significance of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma Treated With Anthracyclines. *The American Journal of Cardiology*. 2016; 118 (9): 1386-1389. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.049
 27. Purohit A., Rokita A.G., Guan X., Chen B., Koval O.M., Voigt N., et al. Oxidized Ca(2+)/calmodulin-dependent protein kinase II triggers atrial fibrillation. *Circulation*. 2013; 128 (16): 1748-1757. doi:10.1161/circulationaha.113.003313.
 28. Nousiainen T., Vanninen E., Rantala A., Jantunen E., Hartikainen J. QT dispersion and late potentials during doxorubicin therapy for non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Internal Medicine*. 1999; 245 (4): 359-364. doi: 10.1046/j.1365-2796.1999.00480.x.
 29. Horacek J.M., Jakl M., Horackova J., Pudil R., Jebavy L., Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with electrocardiography. *Experimental Oncology*. 2009; 31 (2): 115-117. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19550402
 30. Veronese P., Hachul D.T., Scanavacca M.I., Hajjar L.A., Wu T.C., Sacilotto L., et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTc measurements in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2018; 13 (5): e0196763. doi: 10.1371/journal.pone.0196763
 31. Sarubbi B., Orditura M., Ducceschi V., De Vita F., Santangelo L., Ciaramella F., et al. Ventricular repolarization time indexes following anthracycline treatment. *Heart and Vessels*. 1997; 12 (6): 262-266. doi: 10.1007/bf02766801
 32. Jensen R.A., Acton E.M., Peters J.H. Doxorubicin cardiotoxicity in the rat: comparison of electrocardiogram, transmembrane potential, and structural effects. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1984; 6 (1): 186-200. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6199603
 33. Milberg P., Fleischer D., Stypmann J., Osada N., Monnig G., Engelen M.A., et al. Reduced repolarization reserve due to anthracycline therapy facilitates torsade de pointes induced by IKr blockers. *Basic Research in Cardiology*. 2007; 102 (1): 42-51. doi: 10.1007/s00395-006-0609-0
 34. Ducrocq J., Moha ou Maati H., Guilbot S., Dilly S., Laemmel E., Pons-Himbert C., et al. Dexrazoxane protects the heart from acute doxorubicin-induced QT prolongation: a key role for IKs. *British Journal of Pharmacology*. 2010; 159 (1): 93-101. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00371.x
 35. Kharin S., Krandycheva V., Tsvetkova A., Strelkova M., Shmakov D. Remodeling of ventricular repolarization in a chronic doxorubicin cardiotoxicity rat model. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 2013; 27 (4): 364-372. doi: 10.1111/j.1472-8206.2012.01037.x
 36. Agen C., Bernardini N., Danesi R., Della Torre P., Costa M., Del Tacca M. Reducing doxorubicin cardiotoxicity in the rat using deferred treatment with ADR-529. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1992; 30 (2): 95-99. doi: 10.1007/bf00686399
 37. He L., Xiao J., Fu H., Du G., Xiao X., Zhang C., et al. Effect of oxidative stress on ventricular arrhythmia in rabbits with adriamycin-induced cardiomyopathy. *Journal of Huazhong University of Science and Technology. Medical Sciences*. 2012; 32 (3): 334-339. doi: 10.1007/s11596-012-0058-y
 38. Pye M.P., Cobbe S.M. Arrhythmogenesis in experimental models of heart failure: the role of increased load.

- Cardiovascular Research. 1996; 32 (2): 248-257. doi: 10.1016/0008-6363(96)00080-6
39. Pecoraro M., Rodríguez-Sinovas A., Marzocco S., Ciccarelli M., Iaccarino G., Pinto A., Popolo A. Cardiotoxic Effects of Short-Term Doxorubicin Administration: Involvement of Connexin 43 in Calcium Impairment. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18 (10). pii: E2121. doi: 10.3390/ij
 40. Poelzing S., Rosenbaum D.S. Altered connexin43 expression produces arrhythmia substrate in heart failure. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*. 2004; 287 (4): H1762-1770. doi: 10.1152/ajpheart.00346.2004
 41. Xin Y., Zhang S., Gu L., Liu S., Gao H., You Z., et al. Electrocardiographic and biochemical evidence for the cardioprotective effect of antioxidants in acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in the beagle dogs. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2011; 34 (10): 1523-1526. doi: 10.1248/bpb.34.1523
 42. Wu Y., Anderson M.E. CaMKII in sinoatrial node physiology and dysfunction. *Frontiers in Pharmacology*. 2014; 5: 48. doi: 10.3389/fphar.2014.00048
 43. Sag C.M., Kohler A.C., Anderson M.E., Backs J., Maier L.S. CaMKII-dependent SR Ca leak contributes to doxorubicin-induced impaired Ca handling in isolated cardiac myocytes. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2011; 51 (5): 749-759. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.016
 44. Tscheschnner H., Meinhardt E., Schlegel P., Jungmann A., Lehmann L.H., Muller O.J., et al. CaMKII activation participates in doxorubicin cardiotoxicity and is attenuated by moderate GRP78 overexpression. *PLoS One*. 2019; 14 (4): e0215992. doi: 10.1371/journal.pone.0215992.
 45. Xie L.H., Chen F., Karagueuzian H.S., Weiss J.N. Oxidative-stress-induced afterdepolarizations and calmodulin kinase II signaling. *Circulation Research*. 2009; 104 (1): 79-86. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.108.183475
 46. Venditti P., Balestrieri M., De Leo T., Di Meo S. Free radical involvement in doxorubicin-induced electrophysiological alterations in rat papillary muscle fibres. *Cardiovasc Res*. 1998; 38 (3): 695-702. doi: 10.1016/s0008-6363(98)00034-0
 47. Lazarus M.L., Rossner K.L., Anderson K.M. Adriamycin-induced alterations of the action potential in rat papillary muscle. *Cardiovascular Research*. 1980; 14 (8): 446-450. doi: 10.1093/cvr/14.8.446
 48. Wang Y.X., Korth M. Effects of doxorubicin on excitation-contraction coupling in guinea pig ventricular myocardium. *Circulation Research*. 1995; 76 (4): 645-653. doi: 10.1161/01.res.76.4.645
 49. Shenasa H., Calderone A., Vermeulen M., Paradis P., Stephens H., Cardinal R., et al. Chronic doxorubicin induced cardiomyopathy in rabbits: mechanical, intracellular action potential, and beta adrenergic characteristics of the failing myocardium. *Cardiovascular Research*. 1990; 24 (7): 591-604. doi: 10.1093/cvr/24.7.591
 50. Binah O., Cohen I.S., Rosen M.R. The effects of adriamycin on normal and ouabain-toxic canine Purkinje and ventricular muscle fibers. *Circulation Research*. 1983; 53 (5): 655-662. doi: 10.1161/01.res.53.5.655
 51. Earm Y.E., Ho W.K., So I. Effects of adriamycin on ionic currents in single cardiac myocytes of the rabbit. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1994; 26 (2): 163-172. doi: 10.1006/jmcc.1994.1019
 52. Boucek R.J. Jr., Olson R.D., Brenner D.E., Ogunbunmi E.M., Inui M., Fleischer S. The major metabolite of doxorubicin is a potent inhibitor of membrane-associated ion pumps. A correlative study of cardiac muscle with isolated membrane fractions. *The Journal of Biological Chemistry*. 1987; 262 (33): 15851-15856. doi: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2890636
 53. Keung E.C., Toll L., Ellis M., Jensen R.A. L-type cardiac calcium channels in doxorubicin cardiomyopathy in rats morphological, biochemical, and functional correlations. *The Journal of Clinical Investigation*. 1991; 87 (6): 2108-2113. doi: 10.1172/JCI115241
 54. Liang H., Li X., Li S., Zheng M.Q., Rozanski G.J. Oxidoreductase regulation of Kv currents in rat ventricle. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2008; 44 (6): 1062-1071. doi: 10.1016/j.yjmcc.2008.03.011.
 55. Hanna A.D., Lam A., Tham S., Dulhunty A.F., Beard N.A. Adverse effects of doxorubicin and its metabolic product on cardiac RyR2 and SERCA2A. *Molecular Pharmacology*. 2014; 86 (4): 438-449. doi: 10.1124/mol.114.093849
 56. Dolphin A.C. Voltage-gated calcium channels and their auxiliary subunits: physiology and pathophysiology and pharmacology. *The Journal of Physiology*. 2016; 594 (19): 5369-5390. doi: 10.1113/jp272262
 57. Song Y., Shryock J.C., Wagner S., Maier L.S., Belardinelli L. Blocking late sodium current reduces hydrogen peroxide-induced arrhythmogenic activity and contractile dysfunction. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006; 318 (1): 214-222. doi: 10.1124/jpet.106.101832
 58. Wagner S., Ruff H.M., Weber S.L., Bellmann S., Sowa T., Schulte T., et al. Reactive oxygen species-activated Ca/calmodulin kinase II δ is required for late I(Na) augmentation leading to cellular Na and Ca overload. *Circulation Research*. 2011; 108 (5): 555-65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.221911
 59. Bers D.M. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002; 415 (6868): 198-205. doi: 10.1038/415198a
 60. Llach A., Mazevet M., Mateo P., Villejoubert O., Ridoux A., Rucker-Martin C., et al. Progression of excitation-contraction coupling defects in doxorubicin cardiotoxicity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2019; 126: 129-39. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.11.019.
 61. Olson R.D., Gambliel H.A., Vestal R.E., Shadle S.E., Charlier H.A. Jr., Cusack B.J. Doxorubicin cardiac dysfunction: effects on calcium regulatory proteins, sarcoplasmic reticulum, and triiodothyronine. *Cardiovasc Toxicol*. 2005; 5 (3): 269-83. doi: 10.1385/ct:5:3:269
 62. Wagner S., Maier L.S., Bers D.M. Role of sodium and calcium dysregulation in tachyarrhythmias in sudden cardiac death. *Circulation Research*. 2015; 116 (12): 1956-1970. doi: 10.1161/circresaha.116.304678.
 63. Koval O.M., Guan X., Wu Y., Joiner M.L., Gao Z., Chen B. et al. CaV1.2 beta-subunit coordinates CaMKII-triggered cardiomyocyte death and afterdepolarizations. *Proc. Natl. Acad. Sci U S A*. 2010; 107 (11): 4996-5000. doi: 10.1073/pnas.0913760107.

Для цитирования: А.М. Чаулин, Д.В. Дупляков. Аритмогенные эффекты доксорубина. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 69-80. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80

To cite: A.M. Chaulin, D.V. Duplyakov. Arrhythmogenic effects of doxorubicin. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (3): 69-80. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-69-80



УДК 611.42+611.81

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89

ЛИМФОДРЕНАЖНАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА: ВОЗМОЖНОСТИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Г.С. Янькова^{1,3}, О.Б. Богомякова²

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, просп. акад. Лаврентьева, 15, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3а, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ³Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Предполагается, что лимфодренажная система головного мозга состоит из лимфатической системы и сети менингеальных лимфатических сосудов. Данная система поддерживает гомеостаз мозга, участвует в иммунном надзоре и представляет собой новую терапевтическую мишень в лечении неврологических дисфункций.

Резюме

В статье проанализированы и систематизированы данные о лимфодренажной системе головного мозга. Рассматриваются ключевые компоненты данной системы: недавно охарактеризованные менингеальные лимфатические сосуды и их взаимосвязь с лимфатической системой, которая обеспечивает перфузию центральной нервной системы цереброспинальной и интерстициальной жидкостями. Лимфодренажная система помогает поддерживать водный и ионный баланс интерстициальной жидкости, способствует очистке от шлаков метаболитов и продуктов жизнедеятельности клеток, реабсорбции макромолекул, а нарушения в ее работе играют решающую роль в возрастных изменениях головного мозга, патогенезе нейроваскулярных, нейродегенеративных заболеваний, а также при травмах и опухолях головного мозга. Также в обзоре приведены результаты исследований на людях, посвященных изучению наличия, анатомии и структуры менингеальных лимфатических сосудов и лимфатической системы. Открытие лимфодренажной системы не только изменило представление о циркуляции жидкости в головном мозге, но и внесло вклад в понимание патологии центральной нервной системы и механизмов нейродегенеративных заболеваний.

Ключевые слова

Лимфатическая система • Менингеальные лимфатические сосуды • Цереброспинальная жидкость • AQP4 • Болезнь Альцгеймера

Поступила в редакцию: 22.07.2020; поступила после доработки: 06.08.2020; принята к печати: 24.08.2020

BRAIN LYMPHATIC DRAINAGE SYSTEM – VISUALIZATION OPPORTUNITIES AND CURRENT STATE OF THE ART

G.S. Yankova^{1,3}, O.B. Bogomyakova²

¹Federal State Budgetary Institution of Science “Lavrentyev Institute of Hydrodynamics”, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 15, acad. Lavrenteva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ²Federal State Budgetary Institution of Science “International Tomographic Center”, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, 3a, Institutskaya St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education “Novosibirsk National Research State University”, 2, Pirogova St., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• The lymphatic drainage system of the brain is assumed to consist of the lymphatic system and a network of meningeal lymphatic vessels. This system supports brain homeostasis, participates in immune surveillance and presents a new therapeutic target in the treatment of neurological disorders.

Для корреспонденции: Галина Сергеевна Янькова, g.iankova@g.nsu.ru; адрес: просп. акад. Лаврентьева, 15, Новосибирск, Россия, 630090

Corresponding author: Galina S. Yankova, g.iankova@g.nsu.ru; address: 15, Akad. Lavrentieva Ave., Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Abstract

The article analyzes and systematizes data on the brain lymphatic drainage system. The key components of this system are considered: recently described meningeal lymphatic vessels and their relationship with the glymphatic system, which provides perfusion of the central nervous system with cerebrospinal and interstitial fluids. The lymphatic drainage system helps to maintain water and ion balances of the interstitial fluid and to remove metabolic waste products, assists in reabsorption of macromolecules. Disorders in its work play a crucial role in age-related changes in the brain, the pathogenesis of neurovascular and neurodegenerative diseases, as well as injuries and brain tumors. The review also presents the results of human studies concerning the presence, anatomy and structure of meningeal lymphatic vessels and the glymphatic system. The discovery of the brain lymphatic drainage system has not only changed our understanding of cerebrospinal fluid circulation, but also contributed to understanding the pathology and mechanisms of neurodegenerative diseases.

Keywords

Glymphatic system • Meningeal lymphatic vessels • Cerebrospinal fluid • AQP4 • Alzheimer's disease

Received: 22.07.2020; received in revised form: 06.08.2020; accepted: 24.08.2020

Список сокращений

ИСЖ — интерстициальная жидкость

MPT — магнитная резонансная томография

НТГ — нормотензивная гидроцефалия

ЦНС — центральная нервная система

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

Введение

Значительная метаболическая активность центральной нервной системы (ЦНС) требует эффективной дренажной системы для выведения токсинов и продуктов жизнедеятельности клеток. До недавнего времени считалось, что ЦНС лишена лимфатических сосудов — сосудистой сети, обеспечивающей дренаж интерстициальной жидкости (ИСЖ) и иммунный контроль. Таким образом, возникает вопрос, как ЦНС эффективно очищается от продуктов жизнедеятельности клеток, и, кроме того, поддерживает гомеостаз жидкости и тканей при отсутствии функциональной лимфатической или дренажной сети. Недавние открытия позволили усомниться в данном мнении: результаты исследований интракраниального клиренса показали наличие лимфодренажной системы головного мозга, которая состоит из менингеальных лимфатических сосудов и глимфатического пути дренирования ИСЖ и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ, ликвор) [1–4]. Глимфатическая система представляет собой глия-зависимую систему периваскулярных каналов, посредством которых происходит обмен между ЦСЖ и ИСЖ. Менингеальные лимфатические сосуды функционально связаны с глимфатическим оттоком и осуществляют транспорт жидкости из ЦНС, включая макромолекулы и иммунные клетки, по направлению к периферической лимфатической системе. Данная лимфодренажная система головного мозга может сыграть решающую роль в понимании и лечении многих нейродегенеративных заболеваний, возрастных изменений головного мозга, черепно-моз-

говых травм и опухолей [5, 6]. Также известно, что на функционирование системы влияют положение головы и сон [7–9]. В данном обзоре мы рассмотрим последние результаты исследований лимфодренажной системы головного мозга.

Глимфатическая система

Внеклеточными жидкостями головного мозга являются кровь, ЦСЖ и ИСЖ. Интерстициальная жидкость образуется из жидкости и метаболитов, которые секретируются из ткани и капилляров, а также частично из ЦСЖ. Ликвор представляет собой прозрачную жидкость, плотность и вязкость которой близки к воде. Считается, что ЦСЖ секретируется во всех желудочках мозга, затем циркулирует вокруг головного и спинного мозга, и основная масса ЦСЖ всасывается в кровоток через арахноидальные грануляции [10]. Стоит отметить, в настоящее время признано, что существуют другие пути оттока ЦСЖ: множественные периневральные (вдоль обонятельных, зрительных нервов, через решетчатую пластинку к слизистой оболочке носа) [11–13]. Кроме того, показано, что ликвор вырабатывается и поглощается всеми поверхностями ЦНС, которые вступают с ним в контакт [14].

Вопрос о циркуляции ЦСЖ, ее взаимодействии с ИСЖ и их роли в лимфодренажной системе головного мозга стал предметом интенсивного изучения в течение последних десятилетий.

Первой попыткой ответить на этот вопрос явилась теория глимфатической системы [3, 4]. Согласно данной концепции, движение ликвора происходит по периваскулярным пространствам (также

известным как пространства Робина – Вирхова), которые ограничены стенкой сосуда с внутренней стороны и ножками астроцитов и мягкой мозговой оболочкой с внешней. Высокая концентрация аквапориновых каналов (AQP4), содержащихся в терминальных отделах ножек астроцитов, а также воздействие пульсовой волны артерий обеспечивают обмен жидкости между паренхимой мозга и ЦСЖ. Внутри паренхимы ЦСЖ смешивается с ИСЖ и вместе с продуктами жизнедеятельности нейронов (β -амилоид, тау-белок, глиофиламенты и др.) покидает вещество мозга по перивенозным пространствам (рисунк).

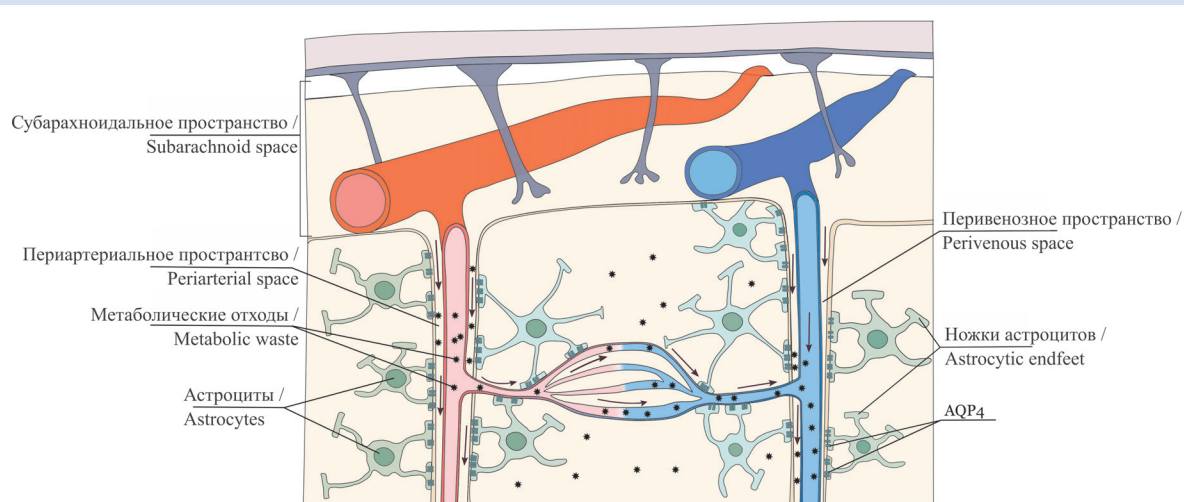
Ввиду схожести функций данной системы с возможностями периферической лимфатической системы, а также участия глиальных клеток исследователи из Рочестерского университета (США) в 2012 г. предложили термин «глимфатическая система».

Данная система важна для доставки питательных веществ по всему мозгу, в частности глюкозы, липидов, аминокислот, различных факторов роста и нейромодуляторов. Тем не менее главная роль глимфатической системы заключается в очистительной функции: выведении внеклеточных метаболитов, продуктов распада из паренхимы головного мозга.

Первым периваскулярные пространства в 1843 г. описал М. Durand-Fardel. Затем R. Virchow и Ch.-Ph. Robin, в 1851 и 1859 гг. соответственно, охарактеризовали микроскопические пространства как каналы. Считается, что периваскулярные пространства соединяют субарахноидальное пространство с паренхимой головного мозга, тем самым обеспечивая путь для движения ЦСЖ и

выхода ИСЖ из ЦНС [3, 15]. Так, одно из первых упоминаний о наличии периваскулярного пути в ЦНС встречается в исследовании, посвященном введению пероксидазы хрена в боковые желудочки и субарахноидальное пространство головного мозга кошек и собак. Наблюдалось быстрое одностороннее распространение введенного вещества (4–10 мин), опосредованное пульсацией проникающих артерий [16, 17]. В работах [18, 19] показано, что внеклеточные маркеры (ферритин, пероксидаза хрена), введенные в пространства с ЦСЖ головного мозга крысы, могут проникать в периваскулярные пространства сосудов возле стенки желудочка. Т. Ichimura и соавт. вводили радиоiodированный сывороточный альбумин в периваскулярное пространство артерий и вен на поверхности мозга, а также кору головного мозга и субарахноидальное пространство крыс [20]. Результаты подтвердили, что периваскулярные пространства могут служить каналами для обмена жидкостью между мозгом и ЦСЖ.

В 2008 г. R.O. Carare и соавт. с помощью флуоресценции *ex vivo* и электронной микроскопии показали, что молекулы-трейсеры, вводимые в стратум мышей, появляются в базальных мембранах мозговых капилляров и гладкомышечных клетках артериальной оболочки [21]. Основываясь на этих результатах, авторы выдвинули альтернативную концепцию циркуляции ИСЖ – параваскулярную гипотезу. Согласно данной концепции, интерстициальные отходы дренируются из мозга по артериальному интрамуральному пути, а именно между средними слоями базальной мембраны гладкомышечных клеток артерий. ИСЖ течет в направлении шейных лимфатических узлов противоположно



ЦСЖ попадает в паренхиму головного мозга по периваскулярному пространству. Каналы AQP4, расположенные на концевых ножках астроцитов, способствуют конвективному движению потока ЦСЖ – ИСЖ в интерстициальном пространстве головного мозга. ИСЖ и содержащиеся в ней растворенные вещества покидают паренхиму через перивенозные пространства

CSF enters the brain parenchyma through the perivascular space. AQP4 channels located on the astrocytic endfeet promote CSF-to-ISF convective flow in the brain interstitial space. ISF and the solutes are flowed out of the parenchyma through the perivenous spaces

току крови. Представленная гипотеза подтверждена другими исследователями в более поздних работах [22, 23] (таблица).

В двух описанных моделях направление потока жидкости представлено по-разному. Частично разнонаправленность объясняется методологическими различиями в исследованиях: к параваскулярному потоку приводили эксперименты с введением трейсера непосредственно в паренхиму головного мозга, периваскулярный поток наблюдали при введении трейсеров в ЦСЖ [24]. Некоторые исследователи считают, что введение индикатора нарушает давление и объем жидкой среды головного мозга, что в свою очередь приводит к различиям в направлении тока [25].

A.W. Morris и соавт. предложили модель двуправленного движения жидкости и растворенного вещества в головном мозге: приток ЦСЖ по наружному глимфатическому пути и отток ИСЖ через внутренний интрамуральный путь [22]. Авторы исследований [26, 27] подтвердили эту идею, предположив, что ориентация структур базальных мем-

бран и отражение пульсовой волны сердца в точках ветвления артерии могут играть роль в осуществлении процесса обратного транспорта.

Стоит заметить, что в современной литературе термины «периваскулярный» и «параваскулярный» иногда взаимозаменяемы: их используют для описания пространства вокруг сосудов, представленного выше. Отчасти это объясняется тем, что пока нет четкого понимания анатомии этих пространств и того, отличаются ли они друг от друга.

Другой важной составляющей глимфатической системы являются AQP4, которые расположены на ножках астроцитарных клеток. Важность участия AQP4 в работе глимфатической системы показана несколькими независимыми группами исследователей. На примере нокаутных мышей (генетический нокаут гена, кодирующего астроглиальный водный канал AQP4) с использованием флуоресцентного β-амилоида J.J. Pliff и соавт. продемонстрировали значительное подавление как периваскулярного притока ЦСЖ, так и интерстициального клиренса β-амилоида [3]. В исследовании [28] ученые обнаружили,

Компоненты лимфодренажной системы головного мозга Components of the brain lymphatic drainage system			
Компонент / Component	Расположение / Location	Механизм работы компонента / The mechanism of the component	Источник литературы / References
Параваскулярный путь / Paravascular pathway	Параваскулярное пространство артерий – средние слои базальной мембраны гладкомышечных клеток артерий / Paravascular space of arteries – artery smooth muscle cell's basal lamina	Интерстициальные отходы дренируются из мозга по артериальному интрамуральному пути в направлении шейных лимфатических узлов противоположно току крови / Interstitial waste solutes are drained from the brain along the arterial intramural pathway towards the cervical lymph nodes opposite to the blood flow	[21], гипотеза подтверждена в работах [22, 23] / [21], the hypothesis was confirmed in [22, 23]
Глимфатическая система / Glymphatic system	Периартериальное пространство артерий – интерстициальное пространство головного мозга – перивенозное пространство вен / Periarterial space of arteries – brain interstitial space – perivenous space	ЦСЖ попадает в паренхиму головного мозга по периартериальному пространству. Опосредованный AQP4 конвективный ток ЦСЖ – ИСЖ в интерстициальном пространстве головного мозга. ИСЖ и содержащиеся в ней растворенные вещества покидают паренхиму через перивенозные пространства / CSF enters the brain parenchyma through the periarterial space. The AQP4-mediated CSF-to-ISF convective flow is in the interstitial space of the brain. ISF and the solutes are flowed out of the parenchyma through the perivenous spaces	[3, 4]
Менингеальные лимфатические сосуды / Meningeal lymphatics	Вдоль менингеальных артерий и дуральных синусов / Along the meningeal arteries and dural venous sinuses	Отток ЦСЖ в направлении шейных лимфатических сосудов / CSF outflow through the cervical lymphatic vessels	[1, 2]
Периневральный путь / Perineural pathway	Периневральное пространство, окружающее зрительный, обонятельный нервы, проникающее в слизистую носа через решетчатую пластинку / Perineural space surrounding the optic, olfactory nerves, penetrating into the nasal mucosa through the cribriform plate		[11, 12]

Примечание: ИСЖ – интерстициальная жидкость; ЦСЖ – цереброспинальная жидкость.
Note: CSF – cerebrospinal fluid; ISF – interstitial fluid.

что делеция гена *AQP4* у мышей усугубляет дисфункцию лимфатического пути после черепно-мозговой травмы, а также способствует развитию нейрорифибриллярной патологии и нейродегенерации в посттравматическом мозге.

Стоит упомянуть об изучении вопроса о наличии и величине зазора между ножками астроцитов, поскольку для того чтобы жидкость смогла попасть во внеклеточное пространство, она и растворенные в ней вещества должны либо просочиться через промежутки между ножками астроцитов, либо через белковые каналы. Так, T.M. Mathiisen и коллеги показали, что астроцитарные ножки покрывают почти всю сосудистую поверхность (99,7%), оставляя межклеточные промежутки менее 20 нм [29]. N. Korogod и соавт. обнаружили, что охват астроцитарными ножками составляет 94,4% с использованием химической фиксации и 62,9% – с использованием криофиксации [30]. J.J. Pliff и др. предположили, что *AQP4*-каналы представляют собой путь с низким сопротивлением, что облегчает проникновение жидкости, опосредованное конвекцией, в интерстициальное пространство [3]. Сильная поляризация *AQP4* позволяет клеточным отходам и ионам проходить через интерстиций и поступать в перивенозное пространство.

В работе [31] выполнено математическое моделирование диффузионного и конвективного транспорта жидкости в межклеточное пространство головного мозга. В частности, исследование показало, что проницаемость ножек астроцитов практически не влияет на скорость конвективного транспорта жидкости в межклеточное пространство, поскольку сопротивление потоку жидкости через астроцитарные ножки выше, чем через имеющиеся между ними зазоры. Кроме того, диффузия (без конвекции) является основным механизмом движения растворенных веществ во внеклеточном пространстве головного мозга.

Визуализация глимфатической системы

Большинство исследований головного мозга мышей выполнено с помощью двухфотонной микроскопии. В отличие от данного метода магнитная резонансная томография (МРТ) позволяет оценить состояние всего головного мозга. J.J. Pliff и соавт. первыми применили динамическую МРТ с контрастным усилением для визуализации обмена между ИСЖ и ЦСЖ в головном мозге крысы после интратекального введения парамагнитного контрастного вещества [32]. Были визуализированы периартеральный приток ликвора, молекулярно-зависимый обмен между ЦСЖ и ИСЖ, а также места притока в углублениях гипофиза и шишковидной железы. T. Таока и коллеги показали, что распределение внутривенной инъекции гадолиаида в коре головного мозга и глубоких ядрах мозжечка зависит как от кровотока, так и течения ЦСЖ [33].

МРТ-сканирование головного мозга с интратекальным введением гадолиния уже используется для диагностики мест утечки ЦСЖ у пациентов с внутричерепной гипотензией и нормотензивной гидроцефалией (НТГ) [34, 35]. G. Ringstad и соавт. выполнили T1-взвешенное МРТ-сканирование для исследования динамики ЦСЖ и глимфатической функции у пациентов с НТГ и контрольной группы [36]. У всех испытуемых контрастирующее вещество распространялось антеградно по крупным лептоменингеальным артериям на поверхности мозга. Обнаружено усиление сигнала ночью в паренхиме как у пациентов с НТГ, так и здоровых добровольцев, хотя пик был выше у пациентов с НТГ. Авторы интерпретировали уменьшение клиренса гадолиния из субарахноидального пространства, а также постоянное усиление сигнала в паренхиме головного мозга как признаки уменьшения клиренса глимфатической системы у пациентов с НТГ. Внутривенное введение гадолиния также используется для изучения функционирования глимфатической системы у пациентов с болезнью Альцгеймера, сахарным диабетом [37, 38].

Менингеальные лимфатические сосуды

О наличии лимфатических сосудов в менингеальных оболочках головного мозга стало известно еще в XVIII в. [39]. Также ранее сообщалось о нескольких изолированных лимфатических сосудах вокруг черепных нервов и дуральных кровеносных сосудов [40, 41]. Кроме того, во многих работах вещества, введенные в паренхиму, наблюдались в экстракраниальных лимфатических сосудах, таких как шейные лимфатические сосуды [42, 43]. С другой стороны, красители, введенные в периферическое кровообращение, не появлялись в ЦНС, что указывало на наличие четкого гематоэнцефалического барьера, придававшего органу иммунопривилегированный статус [44, 45]. Это положение было основано на результатах исследований, показавших, что опухолевые трансплантаты в периферических тканях быстро отторгаются иммунной системой хозяина, а трансплантаты, пересаженные в ЦНС, могут выжить и избежать атаки со стороны иммунных клеток.

Иммунная привилегия ЦНС пересмотрена в последнее десятилетие [46, 47], а в 2015 г. две независимые группы исследователей продемонстрировали, что эти ранее описанные сосуды действительно являются лимфатическими на молекулярном и функциональном уровнях [1, 2]. A. Louveau и др. искали маршруты, ответственные за рециркуляцию иммунных клеток. Авторы наблюдали высокие концентрации иммунных клеток в структурах, прилегающих к дуральным синусам, в мозговых оболочках мышей. Эти структуры дали положительный ответ на классические лимфатические маркеры (Prox1, Lyve1, Podoplanin, Vegfr3 и Ccl21), а также их лимфатическая природа дополнительно

продемонстрирована введением Vegfc [2]. Вторая группа ученых показала наличие менингеальных лимфатических сосудов при исследовании схемы дренирования ЦСЖ к шейным лимфатическим узлам [1]. Авторы отметили, что менингеальные лимфатические сосуды поглощают ЦСЖ из субарахноидального пространства и ИСЖ – через лимфатическую систему. Также на модели трансгенных мышей (K14-VEGFR3-Ig) с полной аплазией менингеальных лимфатических сосудов показано уменьшение клиренса макромолекул из головного мозга и нарушение транспорта ЦСЖ из субарахноидального пространства в шейные лимфоузлы.

По сравнению с периферическими лимфатическими сосудами менингеальная лимфатика состоит из тонкостенных лимфатических сосудов (без клапанов, экспрессирующих интегрин $\alpha 9$) с непостоянной базальной мембраной. Менингеальные лимфатические сосуды, обнаруженные у мышей, находятся в непосредственной близости от дуральных кровеносных сосудов и черепных нервов и выходят из полости черепа вместе с венозными синусами, артериями и нервами. Также наблюдаются лимфатические сосуды, пересекающие решетчатую пластинку с обонятельными нервами [1, 2]. Поскольку лимфатические сосуды на периферии отвечают за регуляцию гомеостаза интерстициальной жидкости и иммунный надзор, то эти основные функции оценены и в менингеальной лимфатике [48]. В работах [1, 2] показано, что менингеальные лимфатические сосуды способны поглощать макромолекулы из мозговой ткани и дренировать их в шейные лимфатические узлы. Эксперименты с использованием трансгенных мышей, у которых отсутствовали менингеальные лимфатические сосуды, показали ослабленный клиренс макромолекул из мозга, а также почти полное отсутствие дренажа в глубокие шейные лимфатические узлы [2, 49]. Введенные в паренхиму трейсеры наблюдались в глубоких шейных лимфатических узлах [1, 48].

М. Maloveska и соавт. обнаружили, что краситель Evans blue, введенный в большую цистерну, в течение 3 часов – 12 дней дренируется через менингеальные лимфатические сосуды в направлении экстракраниальной дренажной системы, в частности в глубокие шейные лимфоузлы [50]. В работе [51] продемонстрировано, что менингеальные лимфатические сосуды ответственны за дренирование макромолекул и иммунных клеток из ЦСЖ при нейровоспалительных состояниях, а менингеальные лимфатические узлы управляют воспалительными процессами и иммунным наблюдением за ЦНС. На основании этих данных можно предположить, что менингеальные лимфатические сосуды продолжают периферическую лимфатическую систему и являются тем самым недостающим звеном в транспорте макромолекул из ткани головного мозга в экстракраниальные лимфатические сосуды [1, 2, 49].

Использование МРТ для определения менингеальной лимфатики у пациентов продемонстрировано в исследовании М. Absinta и коллег [52]. Обнаруженные лимфатические сосуды соответствовали результатам исследований менингеальной лимфатики мышей и были выявлены в области верхнего сагиттального синуса и средних менингеальных артерий. Авторы предположили, что визуализированные сосуды представляют собой протоки, поскольку лимфатические капилляры, вероятно, не могут быть видны на МРТ из-за размера.

Направление менингеального лимфатического потока изучено в исследовании Р.Н. Куо и др. [53]. Обнаружено, что менингеальный лимфоток протекает в направлении, противоположном венозному кровотоку, в верхнем сагиттальном синусе. Это открытие позволяет предположить, что большая часть лимфатического потока ЦНС направляется к решетчатой пластинке. J.R. Goodman и соавт. оценили роль менингеальной лимфатической сети в клиренсе интерстициального β -амилоида [54]. Продemonстрировано, что в отличие от периваскулярных путей оттока ЦСЖ у пациентов с болезнью Альцгеймера β -амилоид не откладывается в менингеальных лимфатических сосудах, связанных с дуральными синусами, или вокруг них.

Стоит заметить, что остаются вопросы о точном положении менингеальных лимфатических сосудов в мозговых оболочках. С учетом современных знаний предложены три варианта расположения: лимфатические сосуды могут находиться в твердой мозговой оболочке, проходить между твердой мозговой оболочкой и арахноидальными слоями или проникать в субарахноидальное пространство [55]. Расположение менингеальных лимфатических сосудов вдоль менингеальных артерий и дуральных синусов наводит на мысль об их нахождении в твердой мозговой оболочке; однако неизвестно, как происходит абсорбция ЦСЖ из субарахноидального пространства в лимфатические сосуды, расположенные таким образом.

На основе представленных в литературе данных о лимфатической системе и менингеальных лимфатических сосудах можно предположить, что две системы взаимосвязаны. Функциональная способность менингеальных лимфатических сосудов осуществлять отток ЦСЖ изучена А. Louveau и соавт. [2]. Взрослым мышам под наркозом одновременно вводили флуоресцеин внутривенно и флуоресцентный индикаторный краситель (QDot655) в желудочки мозга. Лимфатические сосуды, заполненные QDot655, но не флуоресцеином, были видны вдоль верхнего сагиттального синуса и, таким образом, осуществляли отток ЦСЖ. Краситель Evans blue, введенный в желудочки головного мозга, через полчаса после инъекции был обнаружен в менингеальных лимфатических сосудах и глубоких шейных лимфоузлах, а затем в поверхностных шейных

лимфоузлах. Лигирование лимфатических сосудов над шейными лимфатическими узлами показало отсутствие красителя в них и привело к увеличению менингеальных лимфатических сосудов. Примечательно, что краситель, инъецированный в слизистую оболочку носа, не был идентифицирован в глубоких шейных лимфоузлах, что означает, что менингеальные лимфатические сосуды являются основным путем дренирования ЦСЖ в глубокие шейные лимфоузлы. Связь между менингеальной лимфатикой и шейными лимфоузлами также показана в исследованиях [49, 50]. Q. Ma и соавт. сообщили, что трейсеры, введенные в боковой желудочек головного мозга мышей, распространялись по периваскулярным путям мягкой мозговой оболочки и коры головного мозга [11]. Кроме того, они быстро достигали лимфатических узлов по перинеуральным путям через отверстия в основании черепа. В исследовании S. Da Mesquita и соавт. показано, что работоспособность глимфатической системы регулируется менингеальной лимфатической функцией, что предполагает прямую связь между этими двумя системами через мозговые жидкости без анатомической связи [5]. Используя фармакологическую (абляция менингеальных лимфатических сосудов), хирургическую (лигирование шейных лимфатических сосудов) и генетическую (мышь с нарушением развития менингеальных лимфатических сосудов) модели, ученые показали, что уменьшение дренажа через менингеальные лимфатические сосуды приводит к нарушению притока ЦСЖ в головной мозг. Примечательно, что через месяц после фармакологической абляции менингеальных лимфатических сосудов у взрослых мышей был выявлен дефицит обучения и памяти без видимых побочных действий на кровеносную сеть.

Заключение

В головном мозге молекулярный транспорт и удаление отходов осуществляются с помощью уникальной физиологической системы. Данная лимфодренажная система состоит из глимфатической системы, менингеальной лимфатической сети, дренажных путей вдоль перинеуральных пространств и параваскулярного пути вдоль базальных мембран церебральных артерий. Движение жидкости в дан-

ной системе осуществляется за счет пульсации сосудов, внутричерепного давления и осмотического градиента давления.

За последние несколько лет появилось большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих как о роли глимфатической системы в очистке и поддержании гомеостаза головного мозга, так и механизмов, которые участвуют в поддержании и контроле данной сложной системы. Однако до сих пор непонятно, какие физические механизмы управляют переносом растворенных веществ в паренхиме головного мозга. Другим пробелом в знаниях о глимфатической системе является вопрос о транспорте жидкости в перивенозное пространство. Открытие лимфатических сосудов в менингеальных оболочках головного мозга мышей дает новую информацию о транспорте ЦСЖ, тем самым способствуя более глубокому пониманию дренажных путей в живом мозге. Тем не менее лимфатическая система головного мозга требует дальнейшего исследования: недостаточно данных о лимфатической системе внутри паренхимы и существовании эквивалентной менингеальной лимфатической сети в мозге человека.

Недавнее обнаружение глимфатической системы и внутричерепных лимфатических сосудов открывает новую страницу в понимании физиологии и церебральной патофизиологии. Разработка терапевтических стратегий, направленных на поддержание целостности лимфодренажной системы головного мозга, может стать инновационным подходом в лечении инсульта или болезни Альцгеймера. Точно так же понимание взаимодействия периферийной лимфатической системы и компонентов лимфодренажной системы головного мозга должно открыть новые возможности в лечении патологий ЦНС.

Конфликт интересов

Г.С. Янькова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.Б. Богомякова заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено при поддержке гранта Правительства РФ (№ 14.W03.31.0002) и Российского научного фонда (проект № 19-75-20093).

Информация об авторах

Янькова Галина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории дифференциальных уравнений федерального государственного бюджетного учреждения науки Института гидродинамики им. М.А. Лаврентьева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; ассистент кафедры высшей математики механико-математического факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-0782-1819

Author Information Form

Yankova Galina S., assistant researcher at the Laboratory of Differential Equations, Federal State Institution of Science Institute "Lavrentyev Institute of Hydrodynamics", Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Novosibirsk, Russian Federation; assistant Professor at the Department of Mechanics and Mathematics, Federal State Educational Institution of Higher Professional Education "Novosibirsk National Research State University", Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-0782-1819

Богомякова Ольга Борисовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории МРТ технологии федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Bogomyakova Olga B., PhD., MD, researcher at Laboratory of MRI technologies, Federal State Budgetary Institution of Science "International Tomographic Center", Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-8880-100X

Вклад авторов в статью

ЯГС – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОБ – получение данных исследования, написание статьи, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

YaGS – contribution to the concept and design of the study, data collection, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BOB – data collection, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Aspelund A., Antila S., Proulx S.T., Karlsen T.V., Karaman S., Detmar M., Wiig H., Alitalo K. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med*. 2015;212(7):991-999. doi: 10.1084/jem.20142290
- Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J., Eccles J.D., Rouhani S.J., Peske J.D., Derecki N.C., Castle D., Mandell J.W., Lee K.S., Harris T.H., Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015;523(7560):337-341. doi: 10.1038/nature14432
- Iliff J.J., Wang M., Liao Y., Plogg B., Peng W., Gundersen G.A., Benveniste H., Vates G.E., Deane R., Goldman S.A., Nagelhus E.A., Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med*. 2012;4(147):147ra111-147ra111. doi: 10.1126/scitranslmed.3003748
- Jessen N.A., Munk A.S.F., Lundgaard I., Nedergaard M. The glymphatic system: a beginner's guide. *Neurochem Res*. 2015;40(12):2583-2599. doi:10.1007/s11064-015-1581-6
- Da Mesquita S., Louveau A., Vaccari A., Smirnov I., Cornelison R.C., Kingsmore K.M., Contarino C., Onengut-Gumuscu S., Farber E., Raper D., Viar K.E., Powell R.D., Baker W., Dabhi N., Bai R., Cao R., Hu S., Rich S.S., Munson J.M., Lopes M.B., Overall C.C., Acton S.T., Kipnis J. Functional aspects of meningeal lymphatics in ageing and Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;560(7717):185-191. doi: /10.1038/s41586-018-0368-8
- Kress B.T., Iliff J.J., Xia M., Wang M., Wei H.S., Zeppenfeld D., Xie L., Kang H., Xu Q., Liew J.A., Plog B.A., Ding F., Deane R., Nedergaard M. Impairment of paravascular clearance pathways in the aging brain. *Ann Neurol*. 2014;76(6):845-861. doi: 10.1002/ana.24271
- Xie L., Kang H., Xu Q., Chen M.J., Liao Y., Thiyagarajan M., O'Donnell J., Christensen D.J., Nicholson C., Iliff J.J., Takano T., Deane R., Nedergaard M. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*. 2013;342(6156):373-377. doi: 10.1126/science.1241224
- Fultz N.E., Bonmassar G., Setsompop K., Stickgold R.A., Rosen B.R., Polimeni J.R., Lewis L.D. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *Science*. 2019;366(6465):628-631. doi: 10.1126/science.aax5440
- Lee H., Xie L., Yu M., Kang H., Feng T., Deane R., Logan J., Nedergaard M., Benveniste H. The effect of body posture on brain glymphatic transport. *J Neurosci*. 2015;35(31):11034-11044. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1625-15.2015
- Davson H., Segal M.B. Physiology of the CSF and blood-brain barriers.: CRC press.; 1996.
- Ma Q., Ineichen B.V., Detmar M., Proulx S.T. Outflow of cerebrospinal fluid is predominantly through lymphatic vessels and is reduced in aged mice. *Nat Commun*. 2017;8(1):1-13. doi: 10.1038/s41467-017-01484-6
- Jackson R.T., Tigges J., Arnold W. Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa, and lymphatic system. *Arch Otolaryngol*. 1979;105(4):180-184. doi:10.1001/archotol.1979.00790160014003
- Gomez D.G., Manzo R.P., Fenstermacher J.D., Potts D.G. Cerebrospinal fluid absorption in the rabbit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1988;226(1):1-7. doi: 10.1007/BF02172707
- Orešković D., Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. *Brain Res Brain Res Rev*. 2010;64(2):241-262. doi: 10.1016/j.brainresrev.2010.04.006
- Hannocks M.J., Pizzo M.E., Huppert J., Deshpande T., Abbott N.J., Thorne R.G., Sorokin L. Molecular characterization of perivascular drainage pathways in the murine brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(4):669-686. doi: 10.1177/0271678X17749689
- Rennels M.L., Gregory T.F., Blaumanis O.R., Fujimoto K., Grady P.A. Evidence for a 'paravascular' fluid circulation in the mammalian central nervous system, provided by the rapid distribution of tracer protein throughout the brain from the subarachnoid space. *Brain Res*. 1985;326(1):47-63. doi: 10.1016/0006-8993(85)91383-6
- Rennels M.L., Blaumanis O.R., Grady P.A. Rapid solute transport throughout the brain via paravascular fluid pathways. *Adv Neurol*. 1990;52:431-439. doi:
- Brightman M.W. The distribution within the brain of ferritin injected into cerebrospinal fluid compartments. II. Parenchymal distribution. *Am J Anat*. 1965;117(2):193-219.
- Brightman M.W., Reese T.S. Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J Cell Biol*. 1969;40(3):648-677.
- Ichimura T., Fraser P.A., Cserr H.F. Distribution of extracellular tracers in perivascular spaces of the rat brain. *Brain Res*. 1991;545((1-2)):103-113. doi: 10.1016/0006-8993(91)91275-6
- Carare R.O., Bernardes-Silva M., Newman T.A., Page A.M., Nicoll J.A.R., Perry V.H., Weller R.O. Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arterioles: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2008;34(2):131-144. doi: 10.1111/j.1365-2990.2007.00926.x
- Morris A.W., Sharp M.M., Albargothy N.J., Fernandes R., Hawkes C.A., Verma A., Weller R.O., Carare R.O. Vascular basement membranes as pathways for the passage of fluid into and out of the brain. *Acta Neuropathol*. 2016;131(5):725-736. doi: 10.1007/s00401-016-1555-z
- Abbott N.J. Blood-brain barrier structure and function and the challenges for CNS drug delivery. *J Inher Metab Dis*. 2013;36(3):437-449. doi: 10.1007/s10545-013-9608-0
- Bakker E.N., Bacskai B.J., Arbel-Ornath M., Aldea R., Bedussi B., Morris A.W.J., Weller R.O., Carare R.O. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(2):181-194. doi: 10.1007/s10571-015-0273-8

25. Hladky S.B., Barrand M.A. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11(1):1-32. doi: 10.1186/2045-8118-11-26
26. Sharp M.K., Diem A.K., Weller R.O., Carare R.O. Peristalsis with oscillating flow resistance: a mechanism for periaxonal clearance of amyloid beta from the brain. *Ann Biomed Eng*. 2016;44(5):1553-1565. doi: 10.1007/s10439-015-1457-6
27. Coloma M., Schaffer J.D., Carare R.O., Chiarot P.R., Huang P. Pulsations with reflected boundary waves: a hydrodynamic reverse transport mechanism for perivascular drainage in the brain. *J Math Biol*. 2016;73(2):469-490. doi: 10.1007/s00285-015-0960-6
28. Iliff J.J., Chen M.J., Plog B.A., Zeppenfeld D.M., Soltero M., Yang L., Singh I., Deane R., Nedergaard M. Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury. *J Neurosci*. 2014;34(49):16180-16193. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014
29. Mathiesen T.M., Lehre K.P., Danbolt N.C., Ottersen O.P. The perivascular astroglial sheath provides a complete covering of the brain microvessels: an electron microscopic 3D reconstruction. *Glia*. 2010;58(9):1094-1103. doi: 10.1002/glia.20990
30. Korogod N., Petersen C.C., Knott G.W. Ultrastructural analysis of adult mouse neocortex comparing aldehyde perfusion with cryo fixation. *Elife*. 2015;4:e05793. doi: 10.7554/eLife.05793
31. Jin B.J., Smith A.J., Verkman A.S.. Spatial model of convective solute transport in brain extracellular space does not support a "glymphatic" mechanism. *J Gen Physiol*. 2016;148(6):489-501. doi: 10.1085/jgp.201611684
32. Iliff J.J., Lee H., Yu M., Feng T., Logan J., Nedergaard M., Benveniste H. Brain-wide pathway for waste clearance captured by contrast-enhanced MRI. *J Clin Invest*. 2013;123(3):1299-1309. doi: 10.1172/JCI67677.
33. Taoka T., Jost G., Frenzel T., Naganawa S., Pietsch H. Impact of the glymphatic system on the kinetic and distribution of gadodiamide in the rat brain: observations by dynamic MRI and effect of circadian rhythm on tissue gadolinium concentrations. *Invest Radiol*. 2018;53(9):529-534. doi: 10.1097/RLI.0000000000000473
34. Akbar J.J., Luetmer P.H., Schwartz K.M., Hunt C.H., Diehn F.E., Eckel L.J. The role of MR myelography with intrathecal gadolinium in localization of spinal CSF leaks in patients with spontaneous intracranial hypotension. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(3):535-540. doi: 10.3174/ajnr.A2815
35. Ringstad G., Vatnehol S.A.S., Eide P.K. Glymphatic MRI in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain*. 2017;140(10):2691-2705. doi: 10.1093/brain/awx191
36. Ringstad G., Valnes L.M., Dale A.M., Pripp A.H., Vatnehol S.A.S., Emblem K.E., Mardal K.A., Eide P.K. Brain-wide glymphatic enhancement and clearance in humans assessed with MRI. *JCI insight*. 2018;3(13): e121537. doi: 10.1172/jci.insight.121537
37. Van De Haar H.J.J., Burgmans S., Jansen J.F., Van Osch M.J.P., Van Buchem M.A., Muller M., Hofman P.A.M., Verhey F.R.J., Backes W.H. Blood-brain barrier leakage in patients with early Alzheimer disease. *Radiology*. 2016;281(2):527-535. doi: 10.1148/radiol.2016152244
38. Jiang Q., Zhang L., Ding G., Davoodi-Bojd E., Li Q., Li L., Sadry N., Nedergaard M., Chopp M., Zhang Z. Impairment of the glymphatic system after diabetes. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(4):1326-1337. doi: 10.1177/0271678X16654702
39. Mascagni P. *Vasorum lymphaticorum corporis humani historia et ichnographia*. Siena: Ex typographia Pazzini Carli; 1787. Available at: <https://anatomia.library.utoronto.ca/islandora/object/anatomia%3ARBAI052> (accessed 09.07.2020)
40. Lüdemann W., von Rautenfeld D.B., Samii M., Brinker T. Ultrastructure of the cerebrospinal fluid outflow along the optic nerve into the lymphatic system. *Childs Nerv Syst*. 2005;21(2):96-103. doi: 10.1007/s00381-004-1040-1
41. Furukawa M., Shimoda H., Kajiura T., Kato S., Yanagisawa S. Topographic study on nerve-associated lymphatic vessels in the murine craniofacial region by immunohistochemistry and electron microscopy. *Biomed Res*. 2008;29(6):289-296. doi: 10.2220/biomedres.29.289
42. Cserr H.F., Harling-Berg C.J., Knopf P.M. Drainage of brain extracellular fluid into blood and deep cervical lymph and its immunological significance. *Brain Pathol*. 1992;2(4):269-276. doi: 10.1111/j.1750-3639.1992.tb00703.x
43. Abbott N.J., Pizzo M.E., Preston J.E., Janigro D., Thorne R.G. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol*. 2018;135(3):387-407. DOI: 10.1007/s00401-018-1812-4
44. Medawar P.B. Immunity to homologous grafted skin; the fate of skin homografts transplanted to the brain, to subcutaneous tissue, and to the anterior chamber of the eye. *British Journal of Experimental Pathology*. 1948;29(1):58-69
45. Murphy J.B., Sturm E. Conditions determining the transplantability of tissues in the brain. *The Journal of experimental medicine*. 1923;38(2).
46. Galea I., Bechmann I., Perry V.H. What is immune privilege (not)? *Trends Immunol*. 2007;28(1):12-18. doi: 10.1016/j.it.2006.11.004
47. Louveau A., Harris T.H., Kipnis J. Revisiting the mechanisms of CNS immune privilege. *Trends Immunol*. 2015;36(10):569-577. doi: 10.1016/j.it.2015.08.006
48. Louveau A., Plog B.A., Antila S., Alitalo K., Nedergaard M., Kipnis J. Understanding the functions and relationships of the glymphatic system and meningeal lymphatics. *J Clin Invest*. 2017;127(9):3210-3219. doi: 10.1172/JCI90603.
49. Antila S., Karaman S., Nurmi H., Airavaara M., Voutilainen M.H., Mathivet T., Chilov D., Li Z., Koppinen T., Park J.H., Fang S., Aspelund A., Saarna M., Eichmann A., Thomas J.L., Alitalo K. Development and plasticity of meningeal lymphatic vessels. *J Exp Med*. 2017;214(12):3645-3667. doi: 10.1084/jem.20170391
50. Maloveska M., Danko J., Petrovova E., Kresakova L., Vdoviakova K., Michalicova A., Kovac A., Cubinkova V., Cizkova D. Dynamics of Evans blue clearance from cerebrospinal fluid into meningeal lymphatic vessels and deep cervical lymph nodes. *Neurol Res*. 2018;40(5):372-380. doi: 10.1080/01616412.2018.1446282
51. Louveau A., Herz J., Alme M.N., Salvador A.F., Dong M.Q., Viar K.E., Herod S.G., Knopp J., Setliff J.C., Lupi A.L., Da Mesquita S., Frost E.L., Gaultier A., Harris T.H., Cao R., Hu S., Lukens J.R., Smirnov I., Overall K.C., Oliver G., Kipnis J. CNS lymphatic drainage and neuroinflammation are regulated by meningeal lymphatic vasculature. *Nature neuroscience*. 2018;21(10):1380-1391. doi: 10.1038/s41593-018-0227-9
52. Absinta M., Ha S.K., Nair G., Sati P., Luciano N.J., Palisoc M., Louveau A., Zaghoul K.A., Pittaluga S., Kipnis J., Reich D.S. Human and nonhuman primate meninges harbor lymphatic vessels that can be visualized noninvasively by MRI. *Elife*. 2017;6:e29738. doi: 10.7554/eLife.29738
53. Kuo P.H., Stuehm C., Squire S., Johnson K. Meningeal lymphatic vessel flow runs countercurrent to venous flow in the superior sagittal sinus of the human brain. *Tomography*. 2018;4(3):99-103. doi: 10.18383/j.tom.2018.00013
54. Goodman J.R., Adham Z.O., Woltjer R.L., Lund A.W., Iliff J.J. Characterization of dural sinus-associated lymphatic vasculature in human Alzheimer's dementia subjects. *Brain Behav Immun*. 2018;73:34-40. doi: 10.1016/j.bbi.2018.07.020
55. Raper D., Louveau A., Kipnis J. How do meningeal lymphatic vessels drain the CNS? *Trends Neurosci*. 2016;39(9):581-586. doi: 10.1016/j.tins.2016.07.001

Для цитирования: Г.С. Янькова, О.Б. Богомякова. Лимфодренажная система головного мозга: возможности визуализации и современное состояние проблемы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 81-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89

To cite: G.S. Yankova, O.B. Bogomyakova. Brain lymphatic drainage system – visualization opportunities and current state of the art. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (3): 81-89. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-81-89



УДК 001.92

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-90-95

МЕТОД ОРГАНИЗАЦИИ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПО ПРОГРАММЕ СПЕЦИАЛИТЕТА «КАРДИОЛОГИЯ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ» В УСЛОВИЯХ КАРАНТИНА

А.М. Кочергина, Т.Н. Зверева, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Российская Федерация, 650029

Основные положения

- Описанный формат дистанционного образования студентов медицинского университета эффективно дополняет общепринятые методы электронного обучения и увеличивает вовлеченность обучающихся в образовательный процесс.

Цель	Представить метод коммуникации в условиях дистанционного обучения студентов, оценить преимущества и недостатки подхода.
Материалы и методы	Педагогические инструменты и онлайн-сервисы, использование которых не требует дополнительных финансовых затрат.
Результаты	Обучение с применением предложенных методов успешно прошли студенты 3-го курса лечебного факультета. Размещение материала в группе во «ВКонтакте» сочли удобным 81,9% обучающихся, промежуточный контроль посредством тестирования – 75%, методическое пособие стало полезным инструментом систематизации теоретических знаний для 62,5% студентов.
Заключение	Предложенный алгоритм дополняет электронную информационную образовательную среду, а также повышает вовлеченность в процесс обучения.
Ключевые слова	Дистанционное обучение • Медицинский университет • Медицинское образование • Кардиология

Поступила в редакцию: 13.05.2020; поступила после доработки: 15.06.2020; принята к печати: 03.07.2020

EDUCATIONAL APPROACHES TO TEACHING SPECIALIST PROGRAM “CARDIOLOGY AND CARDIOVASCULAR SURGERY” DURING LOCKDOWN

A.M. Kochergina, T.N. Zvereva, V.V. Kashtalap, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650029

Highlights

- Distant-learning methods combined with the generally accepted methods of e-learning increase the involvement of medical students in the educational process.

Aim	To describe interactive learning as a core component of distance education.
Methods	We selected free educational tools and online services to support our distance learning.
Results	The third-year students successfully completed the course using the selected methods. 81.9% of respondents preferred the uploaded educational material in the VKontakte social network. 75% of the respondents liked the interactive intermediate tests. 62.5% of respondents were satisfied with the resource book uploaded for them.
Conclusion	The proposed tools support the use of the electronic educational environment and increase students' involvement in the learning process.

Для корреспонденции: Анастасия Михайловна Кочергина, noony88@mail.ru; адрес: ул. Ворошилова, 22а, Кемерово, Россия, 650029

Corresponding author: Anastasia M. Kochergina, noony88@mail.ru; address: 22a, Voroshilova St., Kemerovo, Russian Federation, 650029

Keywords

Distant learning • Medical university • Medical education • Cardiology

*Received: 13.05.2020; received in revised form: 15.06.2020; accepted: 03.07.2020***Введение**

Одним из наиболее значимых изобретений 20-го века можно смело назвать интернет. Современные образовательные учреждения не могут не использовать возможности интернета и социальных сетей для улучшения качества предоставляемых услуг.

Всего 10–15 лет назад большинство педагогов негативно относились к цифровизации образовательного процесса. Сегодня же неотъемлемой частью современного высшего учебного заведения является сформированная информационная образовательная среда [1], в рамках которой у обучающихся есть доступ к электронным дидактическим материалам и онлайн-ресурсам. Наиболее продвинутые преподаватели дополнительно используют мессенджеры и социальные сети для информационной поддержки образовательного процесса.

Формирование общекультурных компетенций невозможно с использованием только печатных источников информации, поскольку современный студент еще в школе привык обращаться к электронным ресурсам. Электронная образовательная среда обеспечивает обучающимся доступ к фондам библиотек по всему миру, повышает доступность знаний и позволяет получать наиболее актуальную, еще не опубликованную информацию [2].

Особую ценность электронной образовательной среды педагогическое сообщество осознало в начале 2020 г., когда в связи с пандемией COVID-19 [3] весь образовательный процесс перешел на дистанционный формат. В условиях внезапно объявленного карантина преподавателям в кратчайшие сроки пришлось освоить имеющиеся электронные ресурсы и наладить бесперебойный образовательный процесс, в том числе по программам специалитета медицинских направлений. К сожалению, большинство образовательных платформ оказались недостаточно подготовленными для настолько возросшего спроса. Обучающиеся и педагоги отмечают такие технические проблемы, как «зависание», отсутствие возможности загружать большие по объему медиафайлы, несовпадение форматов файлов, невозможность открыть файлы, а также отсутствие мобильной версии для ряда платформ.

Целями настоящей работы были разработка и внедрение методики дистанционного обучения студентов медицинского университета, а также оценка удовлетворенности обучающихся представленным форматом.

Материалы и методы

Всего на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровского государственного медицинского университета (КемГМУ) с марта по июнь 2020 г. дистанционно прошли обучение 238 студентов 3-го курса лечебного факультета. Методом онлайн-опросника оценена удовлетворенность обучающихся качеством предоставленных образовательных услуг.

Результаты

Обучением студентов, ординаторов и слушателей курсов повышения квалификации на кафедре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМУ занимаются преподаватели, имеющие не только медицинское и педагогическое образование, но и прошедшие повышение квалификации по работе с электронной образовательной средой. Средний возраст профессорско-преподавательского состава – 48 лет (минимальный возраст – 32 года, максимальный – 78 лет).

Коллективом кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМУ разработан и внедрен для дистанционного образования студентов комплексный метод, реализованный с использованием социальных сетей и бесплатных онлайн-сервисов.

Первым этапом стало создание сообщества во «ВКонтакте». Именно эта социальная сеть является наиболее популярной среди возрастной категории 16–24 лет [4], обходя «Фейсбук» и «Инстаграм». По данным Mediascope.net, пользователи в возрасте 16–24 лет ежедневно проводят не менее 60% времени в интернете именно во «ВКонтакте» [5]. Мы учли эти данные и предложили обучающимся вариант времяпрепровождения в социальной сети с пользой. Активная работа в этой социальной сети ведется нами более 5 лет (рис. 1). В сообществе размещены лекционные материалы для разных курсов и дисциплин, вопросы для самоподготовки, материалы в рамках студенческого научного кружка, объявления о текущих мероприятиях. Несомненным преимуществом «ВКонтакте» является возможность размещать презентации, аудио-, видео- и иные медиафайлы большого объема.

Управление сообществом доступно нескольким пользователям из числа штатных преподавателей. К администрированию привлекаются аспиранты кафедры. Сеть «ВКонтакте» имеет целый ряд профессиональных медицинских сообществ, наполненных полезным контентом (обучающие видео,

ссылки на вебинары, записи лекций по смежным дисциплинам). Преподаватель имеет возможность рецензировать этот материал и, при соответствии учебному плану, рекомендовать обучающимся. Сервис

также дает возможность обратной связи со студентами: можно оставить комментарий, задать вопрос, поделиться мнениями, разместить опрос, в том числе для оценки удовлетворенности предоставленными образовательными услугами.

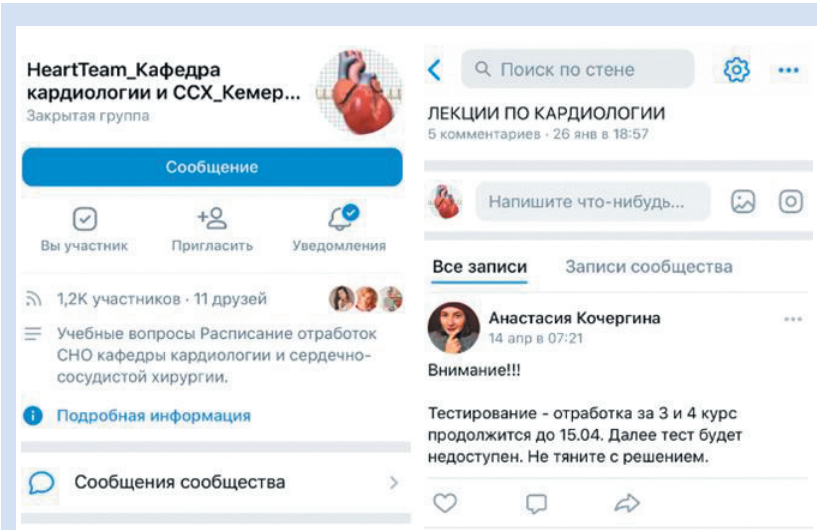


Рисунок 1. Сообщество кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии КемГМУ во «ВКонтакте»
Figure 1. Social network community of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery

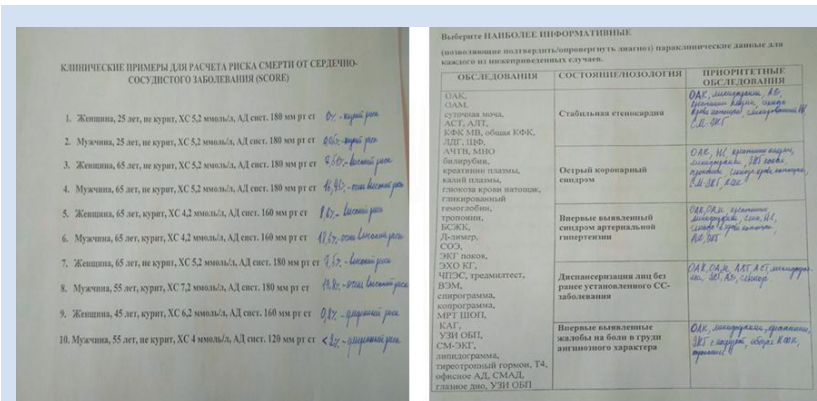


Рисунок 2. Примеры выполненного самостоятельного задания
Figure 2. Typical examples of completed independent tasks

Второй этап включал разработку комплекта заданий для самостоятельной работы студентов, представленного в виде рабочей тетради. Тетрадь включает таблицы для заполнения, примеры заключений лабораторных и функциональных исследований, дидактические схемы, ситуационные задачи с пошаговым решением, электрокардиограммы с интерпретацией и творческие задания. Каждый обучающийся получает в начале цикла рабочую тетрадь, в которой по мере освоения материала выполняет задания. Упражнения составлены таким образом, чтобы сделать акцент на наиболее трудных для понимания вопросах, при этом их последовательность не случайна: задания связаны, качественно выполненное задание является частью следующего. С помощью рабочей тетради мы формируем не только понимание материала занятия, но и развиваем в студентах ответственность и самодисциплину. Во избежание тиражирования (один выполнил – все скопировали) обучающиеся выполняют задания письменно (рис. 2), а заполненные формы сканируют с помощью соответствующей техники или бесплатного мобильного приложения (FineScanner, GeniusScan). Материалы можно использовать и после завершения курса.

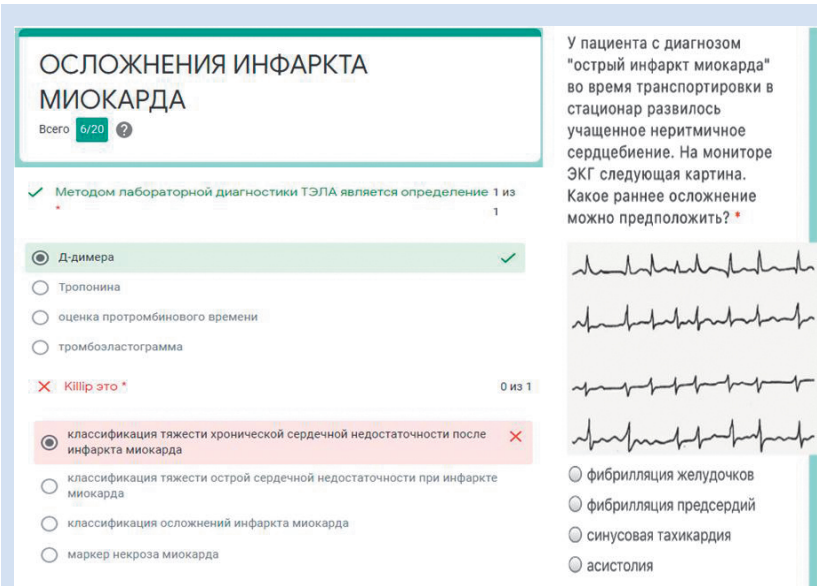


Рисунок 3. Интерфейс онлайн-теста в Google-формах
Figure 3. Online test interface

Третьей составляющей образовательного процесса стала разработка фонда оценочных средств промежуточного и итогового контроля, а именно перенос контрольных заданий в онлайн-формат. Оптимальной платформой для тестов в режиме реального времени являются Google-формы. Сервис доступен бесплатно, прост в освоении и имеет ряд опций, способных не только улучшить качество обучения, но и упростить работу педагога. Для доступа к тесту обучающимся направляется ссылка. Инструмент позволяет выполнить автоматическую проверку – результат доступен респонденту сразу после прохождения теста (рис. 3). В настройках

теста можно установить, будут ли респонденту видны правильные ответы. Описанный алгоритм полезен для тестов входного и промежуточного контроля: учащиеся видят свои ошибки и понимают, изучению каких тем следует уделить дополнительное время.

Особую важность для педагога представляет такая опция, как статистика ответов (рис. 4), которая позволяет выявить наиболее трудные в освоении темы (рис. 5) и тем самым внести коррективы в план семинаров для того, чтобы уделить этим вопросам дополнительное время. Нельзя не отметить фиксацию времени прохождения теста. Так как в дистанционной работе ключевым аспектом является дисциплинированность студента, строго установленные сроки выполнения задания помогают обучающимся спланировать рабочее время. Реестр с результатами автоматически преобразуется в файл Excel (рис. 6).

На протяжении всего цикла обучения студенты имеют возможность получить консультативную помощь в мессенджере. При выборе мессенджера мы также ориентировались на статистику предпочтений целевой аудитории, поэтому работу организовали в WhatsApp. При выборе мессенджера следует учитывать ограничения. Так, WhatsApp не позволяет отправлять длинные видео без дополнительного сжатия или нарезки на части. Максимальный допустимый размер отправляемого видео составляет 16 мегабайт, что соответствует продолжительности от 3 до 5 минут. Если вы планируете отправлять более длинные ролики, предпочтение нужно отдать «Телеграму».

По итогам освоения обучающего блока преподаватель организует видеоконференцию со студентами, на которой в онлайн-режиме разбирает наиболее частые ошибки, расставляет акценты, отвечает на вопросы. В настоящее время существуют как бесплатные, так и платные сервисы. Как правило, стоимость обусловлена набором функций и максимальным числом участников. Количество обучающихся, которые будут одновременно участвовать в конференции, должно быть основным параметром выбора платформы. В тройку лидеров среди бесплатных программ входят Skype (до 50 человек в видеозвонке), Zoom (до 100 участников) и Proficonf (до 25 участников, не доступно на iOS).

Немаловажным как для педагога, так и обучающегося является наличие мобильной версии.

Так как описанный опыт является для нас новым, мы провели опрос среди студентов для оценки удовлетворенности предложенным форматом обучения. По окончании курса всем студентам предложено анонимно ответить на вопросы. Всего в опросе приняли участие 72 человека (отклик составил 94%). Размещение материала в группе во «ВКонтакте» сочли удобным 81,9% опрошенных, промежуточный контроль посредством тестирования – 75%, методическое пособие стало полезным инструментом систематизации теоретических знаний для 62,5% студентов. Предложенный комплекс

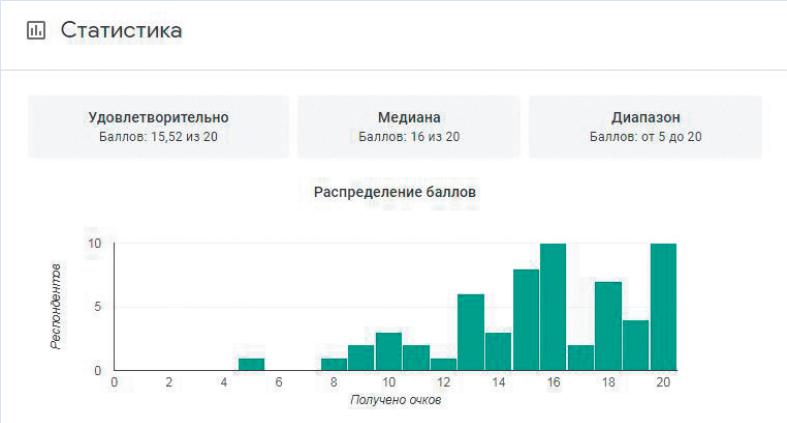


Рисунок 4. Статистика ответов респондентов
Figure 4. A typical example of the received answers to testing questions

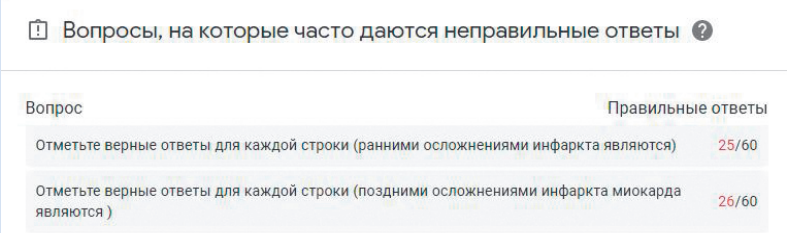


Рисунок 5. Пример вопросов, вызвавших наибольшее затруднение у респондентов
Figure 5. A typical example of the question list that are mainly failed by students

Отметка времени	Имя пользователя	Всего баллов	ФИО и номер группы
2020/03/27 9:56:05 AM GMT+7		3.00 / 20	
2020/03/27 11:40:47 AM GMT+7		12.00 / 20	
2020/03/27 11:54:15 AM GMT+7		12.00 / 20	
2020/03/27 11:57:33 AM GMT+7		7.00 / 20	
2020/03/27 11:57:56 AM GMT+7		13.00 / 20	
2020/03/27 11:58:34 AM GMT+7		12.00 / 20	
2020/03/27 12:04:47 PM GMT+7		16.00 / 20	
2020/03/27 12:08:32 PM GMT+7		11.00 / 20	
2020/03/27 12:11:55 PM GMT+7		7.00 / 20	
2020/03/27 12:12:47 PM GMT+7		9.00 / 20	
2020/03/27 12:14:00 PM GMT+7		12.00 / 20	
2020/03/27 12:24:27 PM GMT+7		8.00 / 20	

Содержит персональные данные

Содержит персональные данные

Рисунок 6. Автоматический реестр-ведомость
Figure 6. A typical example of the automatically generated register

(лекции – задания в рабочей тетради – тестирование) позволил получить качественные знания 70,8% респондентов. Анонимный опрос также позволил выявить параметры, которые вызвали отрицательные отзывы. Так, ряд опрошенных сочли количество самостоятельных заданий избыточным, у 23,6% студентов вызвало затруднение скачивание и освоение мобильного приложения (для сканирования и телеконференций), некоторые обучающиеся с непониманием отнеслись к строго установленным временным рамкам начала занятия и окончания срока приема работ.

Обсуждение

Представленный в статье комплекс педагогических инструментов эффективен не только в условиях карантина, но может быть использован для обучения дипломированных специалистов в системе непрерывного медицинского образования. Частично (группа в социальной сети, онлайн-тестирование) данный подход применим в случаях временной нетрудоспособности или пропуска занятий по различным причинам.

Информация об авторах

Кочергина Анастасия Михайловна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3998-7028

Зверева Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2233-2095

Кашталап Василий Васильевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Каретникова Виктория Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9801-9839

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Заключение

Дистанционный подход не может заменить передачу врачебных знаний очно, у постели больного. Однако при отсутствии эпидемиологической напряженности описанный формат обучения студентов медицинского университета позволит сократить методическую нагрузку и распределить время между общением с пациентом и освоением практических навыков. Предложенный алгоритм не конкурирует с электронной образовательной средой, а дополняет ее, а также, реализуемый на популярных платформах, повышает вовлеченность в процесс обучения.

Конфликт интересов

А.М. Кочергина и Т.Н. Зверева заявляют об отсутствии конфликта интересов. В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараш входят в редакционную коллегию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Author Information Form

Kochergina Anastasia M., MD, PhD, assistant lecturer at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3998-7028

Zvereva Tatiana N., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2233-2095

Kashtalap Vasily V., MD, PhD, Associate Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3729-616X

Karetnikova Victoria N., MD, PhD, Professor at the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9801-9839

Barbarash Olga L., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kemerovo State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4642-3610

Вклад авторов в статью

КАМ – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЗТН – вклад в концепцию исследования, получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВВ – интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КВН – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БОЛ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

КАМ – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

ЗТН – contribution to the concept of the study, data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

КВВ – data interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

КВН – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

БОЛ – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Moran J, Briscoe G, Peglow S. Current technology in advancing medical education: perspectives for learning and providing care. *Acad Psychiatry*. 2018;42:796–9. doi: 10.1007/s40596-018-0946
2. Waseh S, Dicker AP. Telemedicine training in undergraduate medical education: mixed-methods review. *JMIR Med Educ*. 2019;5:e12515. doi: 10.2196/12515.
3. MacKay M. COVID-19 response: EdTech expertise

- strengthening remote learning transition. Imperial College London 2020. Available from: <https://www.imperial.ac.uk/news/196253/covid-19-response-edtech-expertise-strengtheningremote/>. [cited 10.05.2020]
4. <https://popsters.ru/blog/post/auditoriya-socsetey-v-rossii>. Дата обращения / Accessed 10.05.2020.
5. <https://mediascope.net/>. Дата обращения / Accessed 10.05.2020.

Для цитирования: А.М. Кочергина, Т.Н. Зверева, В.В. Кашталап, В.Н. Каретникова, О.Л. Барбараи. Метод организации образовательного процесса по программе специалитета «кардиология и сердечно-сосудистая хирургия» в условиях карантина. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2020; 9 (3): 90-95. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-90-95

To cite: A.M. Kochergina, T.N. Zvereva, V.V. Kashtalap, V.N. Karetnikova, O.L. Barbarash. Educational approaches to teaching specialist program “cardiology and cardiovascular surgery” during lockdown. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2020; 9 (3): 90-95. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-90-95



УДК 616.13-073

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-96-107

НОВЫЕ ФОРМЫ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ: ШИЛОКАРОТИДНЫЙ, ПОДЪЯЗЫЧНО-КАРОТИДНЫЙ, ЩИТОКАРОТИДНЫЙ И ШИЛОЯРЕМНЫЙ СИНДРОМЫ

М.В. Шумилина¹, И.Н. Щаницын², Д.И. Колесник³

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ленинский пр., 8, Москва, Российская Федерация, 119049; ²Нучно-исследовательский институт травматологии, ортопедии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Чернышевского, 148, Саратов, Российская Федерация, 410002; ³Государственное казенное учреждение «Центральный клинический госпиталь ФТС России», Открытое шоссе, 32, Москва, Российская Федерация, 107143

Основные положения

- Впервые показана возможность ультразвуковой диагностики шилокаротидного, подъязычно-каротидного, щитокротидного и шилояремного синдромов у пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.
- Обоснована необходимость реконструкции костно-хрящевых структур при стандартных МР/КТ-ангиографиях.

Резюме

Аномальное строение шиловидного отростка в виде его удлинения или искривления, подъязычной кости или щитовидного хряща, часто в сочетании с оксификацией шилоподъязычной или шилонижнечелюстной связок, могут вызывать компрессию внутренней сонной артерии с образованием диссекции, интрамуральной гематомы, стенозов, окклюзий и аневризм. У таких пациентов вторично развиваются симптомы нарушения мозгового кровообращения. Кровоток по внутренней яремной вене может быть снижен из-за ее экстравазальной компрессии шиловидным отростком и/или поперечным отростком первого шейного позвонка. Недостаточность данных о компрессионных поражениях сосудов шеи обусловлена тем, что при нарушениях мозгового кровообращения выполняется, как правило, только стандартная сосудистая визуализация без реконструкции рядом расположенных костно-хрящевых структур. Данные по ультразвуковой визуализации сосудистого синдрома Игла отсутствуют. В статье представлен собственный опыт ультразвуковой диагностики описанной патологии в сочетании с клиническими, ангиографическими и КТ-нюансами.

Ключевые слова

Синдром Игла • Внутренняя сонная артерия • Яремная вена • Диссекция • Инсульт • Аневризма

Поступила в редакцию: 22.07.2020; поступила после доработки: 08.08.2020; принята к печати: 20.08.2020

NEW FORMS OF VASCULAR PATHOLOGY: STYLOCAROTID, HYOID-CAROTID, THYROID-CAROTID AND STYLO-JUGULAR SYNDROMES

M.V. Shumilina¹, I.N. Shchanitsyn², D.I. Kolesnik³

¹Federal state budgetary institution "A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery" of Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Leninsky Prospekt, Moscow, Russian Federation, 117931; ²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education - Scientific Research Institute of Traumatology Orthopedics and Neurosurgery "Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky", 148, Chernyshevskogo St., Saratov, Russian Federation, 410002; ³State government institution "Central Clinical Hospital of the Customs Service of Russian Federation", 32, Otkrytoe Hwy., Moscow, Russian Federation, 107143

Highlights

- For the first time the possibility of ultrasound diagnostics of stylocarotid, hyoid-carotid, thyroid-

Для корреспонденции: Маргарита Владимировна Шумилина, shumilina_mv@yandex.ru; адрес: Ленинский пр., 8, Москва, Россия, 119049

Corresponding author: Margarita V. Shumilina, shumilina_mv@yandex.ru; address: 8, Leninsky Prospekt, Moscow, Russian Federation, 117931

carotid and stylo-jugular syndromes is shown in patients with impaired cerebral circulation.

- The necessity of reconstruction of bone-cartilage transitional structures with standard MR/CT angiography is justified.

Abstract

Abnormal structures of the styloid process such as elongation or curvature, the hyoid bone or thyroid cartilage, often in combination with ossification of the stylohyoid or stylomandibular ligaments can cause compression of the internal carotid artery with the formation of dissection, intramural hematoma, stenosis, occlusions and aneurysms. Additionally, symptoms of impaired cerebral circulation start to develop in these patients. Extravasal compression by the styloid process and/or the transverse process of the first cervical vertebra can reduce the blood flow in the internal jugular vein. But only standard vascular imaging is performed in cases of cerebral circulatory disorders, without reconstruction of adjacent bone and cartilage structures. Therefore, there is insufficient data on compression lesions of the neck vessels. Moreover, there is lack of data on ultrasound imaging of vascular Eagle syndrome. The article presents authors' experience of ultrasound diagnostics of this pathology in combination with clinical, angiographic and CT nuances.

Keywords

Vascular Eagle syndrome • Internal carotid artery • Jugular vein • Dissection • Stroke • Aneurysm

Received: 22.07.2020; received in revised form: 08.08.2020; accepted: 20.08.2020

Список сокращений

BCA – внутренняя сонная артерия	КТ – компьютерная томография
ВЯВ – внутренняя яремная вена	ШО – шиловидный отросток
НСА – наружная сонная артерия	

Введение

Нарушения мозгового кровообращения, вызванные патологией внутренней сонной артерии (BCA) вследствие механического воздействия на нее костных и хрящевых структур, практически неизвестны в неврологии и ангиологии. При подозрении на поражение BCA стандартно используют ангиографию или компьютерную томографическую (КТ) ангиографию, поэтому данные о расположенных рядом структурах отсутствуют.

Американский оториноларинголог W.W. Eagle, продолжая исследования А. Vesalius, D. Marchetti и J. Morgagni по изучению аномалий шиловидного отростка, в 1937 г. выделил два основных патологических синдрома: шилоподъязычный, уже известный в оториноларингологии, и шилокаротидный [1, 2]. Американская академия оториноларингологии и хирургии головы и шеи (AAO-HNS) шилоподъязычный синдром в МКБ-10 (ICD-10) классифицирует кодами G50.1 (атипичная боль в области лица), R07.0 (боль в горле), M54.2 (цервикопалгия), R13.19 (другая дисфагия) и M62.89 (другие уточненные заболевания мышц). В современной литературе описание шилокаротидного синдрома встречается значительно реже [3–5]. За прошедшие полвека найдено лишь 98 случаев данного синдрома, подтвержденных рентгенологически [6].

Шиловидный отросток (ШО) представляет собой тонкую цилиндрическую костно-хрящевую структуру, которая начинается от нижней поверхности пирамиды височной кости, затем опускается свободно вниз и вперед. Развиваясь из хряща Рейхерта, ШО имеет две точки окостенения. В зависимости от индивидуальных особенностей ШО может состоять из нескольких фрагментов, окостеневших в разные сроки и независимо друг от друга [7]. Свободный отдел ШО является местом прикрепления мышц так называемого анатомического букета (m. styloglossus, stylohyoideus, stylopharyngeus) и связок ligg. stylohyoideum и stylomandibulare. Связочный аппарат обеспечивает нормальное функционирование механизмов открывания рта и глотания [8].

При стандартном строении внутренняя поверхность ШО прилегает к BCA, внутренней яремной вене (ВЯВ), языкоглоточному, подъязычному и добавочному нервам. Антеградно от ШО располагается наружная сонная артерия [9, 10].

По данным В.В. Лебеяднцев, степень компрессии ШО на окружающие структуры, в первую очередь, зависит от длины отростка и степени его кривизны [11]. В свое время W.W. Eagle сделал заключение, что длина ШО более 3 см уже является патологией [12].

Длина ШО достаточно вариабельна, от 7 мм до 7 см, но среднестатистическим считается показатель 25–30 мм [13, 14]. С возрастом из-за пролиферации и активизации костеобразования остатками эмбрионального хряща в составе ШО возможно его удлинение, усугубляющееся оссификацией связок [11]. С другой стороны, при обменных нарушениях, сопровождающихся задержкой оссификации самого шиловидного отростка, при мышечном гипертонусе прикрепляющихся к нему мышц возможно аномальное отклонение отростка. В своей практике мы встречали случаи соединения ШО с подъязычной костью (рис. 1).

Другим, наиболее важным количественным показателем строения ШО является угол его отклонения. В литературе указывается значение только одного измерения угла, как правило, не превышающего 26° . Угол отклонения правого ШО колеблется от 21° до 44° (в среднем $27,2^\circ$), левого – от 20° до 35° (в среднем $26,1^\circ$) [4]. По данным В.В. Лебеяднцев, при угле медиального отклонения ШО в $20\text{--}21^\circ$ и его удлинении до 6 см патологический контакт с соседними структурами может отсутствовать [11].

На практике мы измеряем два угла отклонения ШО. По данным КТ черепа во фронтальной и бо-

ковой плоскостях оцениваем наибольшую длину ШО, во фронтальной плоскости (при соблюдении оси позвоночника) измеряем угол медиального отклонения ШО от вертикали (рис. 2). При КТ черепа в боковой проекции (при соблюдении оси позвоночника) аналогично измеряем угол антеградного отклонения ШО от вертикали.

Компрессионный конфликт ШО и ВСА обуславливают не только морфометрические аномалии самого отростка, но и неблагоприятные варианты строения общей и внутренней сонных артерий: высокая бифуркация общей сонной артерии, ротация бифуркации, различные варианты элонгации и извитостей внутренней сонной артерии.

При ультразвуковом поперечном сканировании удлинённый костно-хрящевой ШО обычно имеет овальную эхопозитивную структуру, прилегающую к внутренней или наружной сонным артериям. При компрессии в этих зонах отмечаются расщепление доплерограммы или увеличение систолической линейной скорости кровотока (рис. 3).

При шилокаротидном синдроме вследствие изменения гемодинамики при непосредственной компрессии артерии, диссекции стенки с отслоением интимы или образования аневризмы могут развиваться нарушения мозгового кровообращения [15]. Длительная компрессия артерии ШО может провоцировать развитие и разрыв атеромы [16]. Впервые такая диссекция ВСА описана М.С. Zuber и соавт. в 1999 г. [17]. Все опубликованные позже случаи диссекции артерии были выявлены после резких движений головой [18, 19]. В 2011 г. А. Dao с соавт.

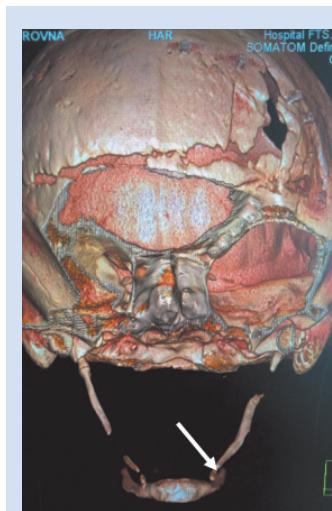


Рисунок 1. Рентгеновская компьютерная томография: левый шиловидный отросток сращен с подъязычной костью
Figure 1. RCT: The left styloid process is connected to the hyoid bone

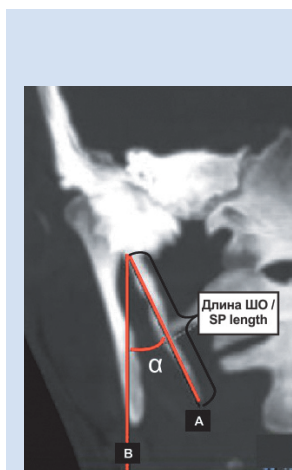


Рисунок 2. Схема измерения длины и угла отхождения правого шиловидного отростка на фронтальном снимке

Примечание: ШО – шиловидный отросток; А – ось шиловидного отростка; В – перпендикулярная вертикаль; α – угол медиального отклонения шиловидного отростка от вертикали.

Figure 2. Diagram of measuring the length and angle of deviation of the right styloid process on the anterior image

Note: SP – styloid process; A – axis of the styloid process; B – perpendicular to a vertical line; α – angle of the medial deviation of the styloid process from the vertical line.

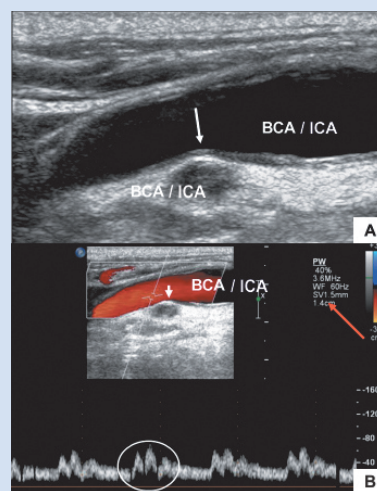


Рисунок 3. Сонограмма внутренней сонной артерии (ВСА) и шиловидного отростка: А – продольное сканирование ВСА в В-режиме, зона компрессии ВСА шиловидным отростком указана стрелкой; В – доплерограмма кровотока по ВСА, в зоне компрессии шиловидным отростком расщепление доплерограммы (выделено кругом)

Figure 3. Sonogram of the internal carotid artery (ICA) and the styloid process: A – longitudinal scan of the ICA in B-mode. Arrow indicates the area of compression of the ICA by the styloid process; B – dopplerogram of blood flow in the ICA. Dopplerogram splits in the area of the styloid process' compression (highlighted by a circle)

представили клинический случай ложной аневризмы наружной сонной артерии при шилокаротидном синдроме [20]. При аномалиях ШО или взаиморасположения артерий при резких движениях головой компрессия артерии может также вызываться спазмированной шилоглоточной мышцей [21, 22]. При диссекции наблюдается разрыв внутреннего слоя артерии с образованием интрамуральной гематомы или расслоения (рис. 4).

По мере увеличения гемодинамической значимости поражения артерии всегда отмечается снижение диастолической скорости за счет роста периферического сопротивления. Этот критерий достоверен как при определении степени поражения, так и при выявлении тандем-стенозов.

При лучевой визуализации сосудов шеи установлено, что диссекция артерий является весьма

распространенной патологией, приводящей к нарушениям мозгового кровообращения, в частности в четверти случаев у молодых пациентов [23–25]. Повреждения интимы могут наблюдаться при травмах, медицинских вмешательствах, резких непривычных движениях, пролонгированных расслоениях на фоне дефектов строения сосудистой стенки [26–29]. Мы наблюдали случаи диссекции при спортивных тренировках (обхвате шеи рукой противника) и после мануальной терапии вследствие перелома шиловидного отростка [5] (рис. 5–7).

При мануальной терапии вследствие травмы ШО с надломом в проксимальном отделе у пациента возникла диссекция артерии с образованием гемодинамически значимой интрамуральной гематомы. Артерия оставалась проходимой, но зона

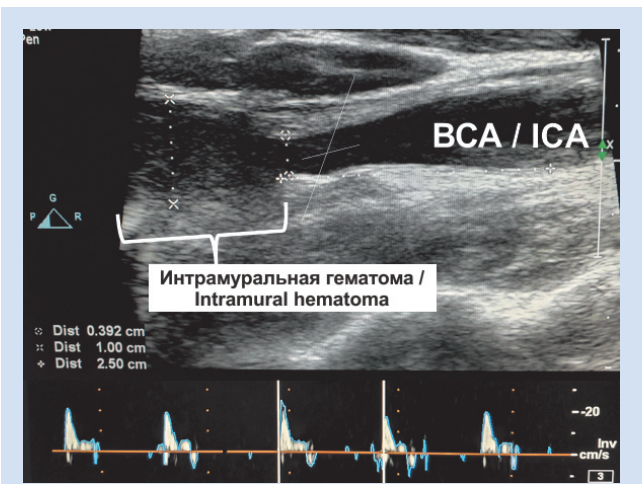


Рисунок 4. Сонограмма интрамуральной гематомы внутренней сонной артерии (BCA) при продольном сканировании. Допплерограмма с высоким периферическим сопротивлением с отсутствием диастолической скорости

Figure 4. Sonogram of carotid intramural hematoma during longitudinal scan internal carotid artery of ICA. Dopplerogram with high peripheral resistance with no diastolic velocity

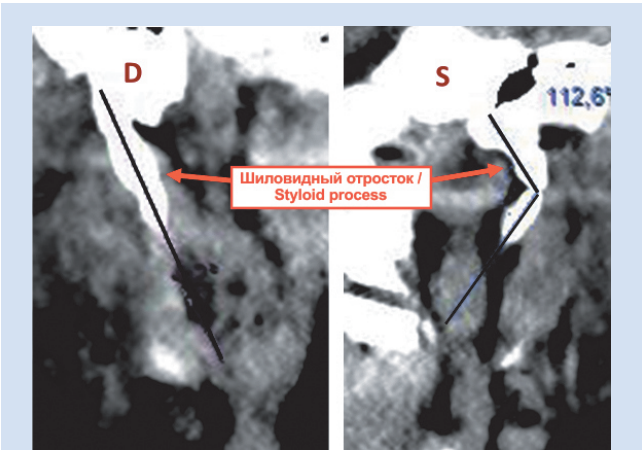


Рисунок 5. Перелом левого шиловидного отростка при мануальной терапии у пациента Б. с интрамуральной гематомой в левой внутренней сонной артерии и левосторонним инсультом по данным компьютерной томографии

Figure 5. CT. Fracture of the left styloid process during manual therapy in patient B. with intramural hematoma of the left ICA and left-sided stroke

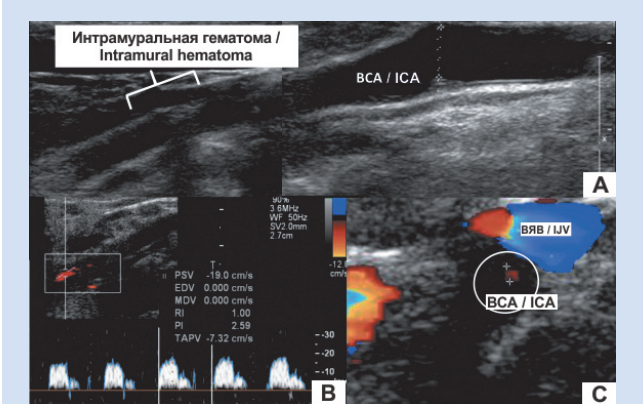


Рисунок 6. Диссекция внутренней сонной артерии (BCA) у пациента Б в дистальном отделе: А – сонограмма левой BCA (панорамное сканирование); В – доплерограмма кровотока по BCA, диастолическая скорость отсутствует из-за высокого периферического сопротивления; С – сонограмма BCA при поперечном сканировании (наружный контур артерии отмечен кругом)

Примечание: пристеночные потоки крови не картируются из-за высокого периферического сопротивления и стагнации кровотока, картируется только центральный поток с более высокими скоростями.

Figure 6. Dissection of the internal carotid artery (ICA) of patient B. in the distal region: A – sonogram of the left ICA (panoramic scan); B – dopplerogram of the blood flow in the ICA. Diastolic velocity is absent due to high peripheral resistance; C – ICA sonogram during cross-sectional scan (the external contour of the artery is circled)

Note: due to the high peripheral resistance and stagnation of blood flow near the wall flows the blood is not mapped. Are mapped only to the central stream with the higher speeds.

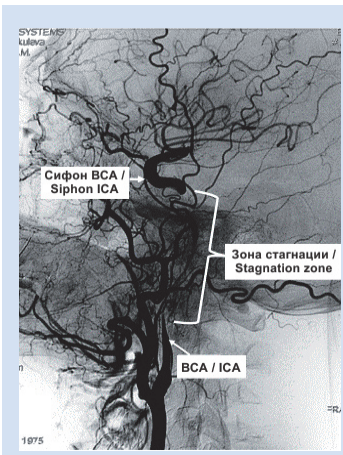


Рисунок 7. Ангиограмма пациента Б: зона стагнации создает эффект псевдоокклюзии внутренней сонной артерии (BCA)

Figure 7. Angiogram of patient B. The stagnation zone creates the effect of pseudo-occlusion of the internal carotid artery (ICA)

стагнации создавала эффект окклюзии ВСА, ошибочно диагностированной по данным ангиографии (рис. 7). При ультразвуковом сканировании гомолатеральной позвоночной артерии из-за давления линейным датчиком по заднему краю кивательной мышцы произошла ятрогенная декомпрессия ВСА с восстановлением кровотока.

К сожалению, эффективность ультразвуковой диагностики зависит от квалификации специалиста, поэтому считается, что наибольшую чувствительность в выявлении интрамуральной гематомы имеют магнитно-резонансные ангиография и томо-

графия в режиме T1-FS (FatSat – модификация импульсной последовательности, в которую вводится дополнительный радиочастотный импульс, обеспечивающий частотно-селективное насыщение жировой ткани) [23, 30].

Ультразвуковым признаком диссекции артерии с отслоением интимы является визуализация в просвете линейной структуры с возможной флотацией. При отсутствии фенестрации дистальнее, то есть при формировании «слепого» кармана, в ложном просвете определяется демпфированный кровоток с высоким периферическим сопротивлением [31] (рис. 8).

В данном случае «слепой» ложный просвет суживает истинный просвет с формированием признаков стенозирования. При образовании фенестрации обычно картируется двупросветный кровоток и определяется флотация интимы. В зоне фенестрации на доплерограмме регистрируется расщепление. Шилокаротидный синдром может вызывать развитие ложных аневризм во внутренней сонной артерии (рис. 9).

При ультразвуковых исследованиях выявлены случаи компрессии извитостей ВСА ШО с формированием динамических септальных стенозов (рис. 10, 11).

При гемодинамически значимом поражении сонной артерии отмечается высокий градиент артериального давления. При еще более значимой патологии за счет высокого периферического сопротивления диастолическая скорость снижается до 0 (см. рис. 4, 6, В). С возрастом при деградации

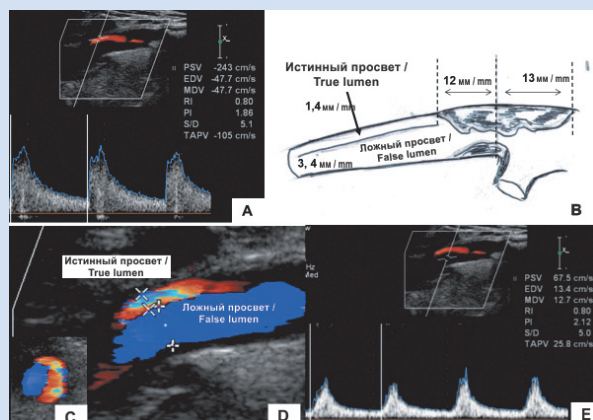


Рисунок 8. Ультразвуковые изображения левой внутренней сонной артерии (ВСА) пациента К: А – метка контрольного объема установлена в истинном просвете артерии; В – схема патологии ВСА; С – сонограмма ВСА по короткой оси дистальнее луковицы с эффектом двупросветности; D – сонограмма ВСА с картированием ложного и истинного просветов; Е – доплерограмма демпфированного кровотока по ложному просвету

Примечание: рис. В опубликован в [31], воспроизводится повторно с разрешения издателя ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Figure 8. Ultrasound images of patient K's left internal carotid artery (ICA): A – mark of the control volume is set in the true lumen of the artery; B – scheme of ICA pathology; C – ICA sonogram on the short axis distal to the bulb showing the double-barrel effect; D – ICA sonogram with false and true lumen mapping; E – dopplerogram of dampened blood flow in the false lumen.

Note: fig. B is published in [31], reproduced again with the permission of the publisher A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.



Рисунок 9. Рентгеновская компьютерная томография: аневризма внутренней сонной артерии (ВСА), указана стрелкой, вследствие травматизации артерии шиловидным отростком (ШО)

Figure 9. RCT: internal carotid artery (ICA) aneurysm (indicated by the arrow) due to trauma of the artery by the styloid process (SP)

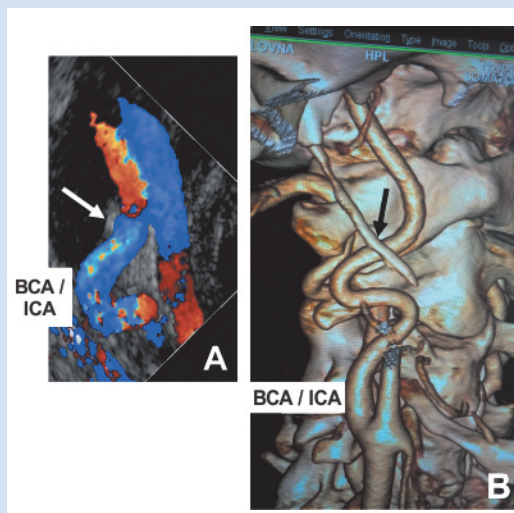


Рисунок 10. Извитость внутренней сонной артерии (ВСА): А – сонограмма извитости ВСА, артерия упирается в шиловидный отросток (указан стрелкой) с формированием динамического септального стеноза; В – рентгеновская компьютерная томография извитости ВСА и шиловидного отростка, зона контакта указана стрелкой

Figure 10. Tortuosity of the internal carotid artery (ICA): A – sonogram of the tortuosity of the ICA. The ICA rests on the styloid process (indicated by the arrow) with the formation of dynamic septal stenosis; B – RCT of the tortuosity of the ICA and the styloid process. The contact zone is indicated by an arrow

эластичной мембраны артерии, особенно в условиях артериальной гипертензии, отмечены элонгация артерии, изменение ее топографической ориентации и возможно появление шилокаротидного синдрома.

Помимо случаев шилокаротидного конфликта удлинненный ШО может компримировать ВЯВ на уровне поперечного отростка первого шейного позвонка [32–37]. С.Е. Семенов в 2003 г. описал компрессию внутренней яремной вены при схождении ШО и поперечного отростка второго шейного позвонка при его ротационном подвывихе [38]. В литературе представлено сразу несколько терминов, обозначающих эту патологию: «синдром компрессии внутренней яремной вены шиловидным отростком» [35], «шилояремный синдром Игла» [37], «синдром компрессии внутренней яремной вены на фоне шейного спонди-

леза» [39]. Для таких пациентов помимо симптомов церебральной флебогипертензии характерно усиление головной боли при наклоне головы. С учетом описанной особенности при обследовании введена функциональная проба с наклоном головы вперед при изначально вертикальном положении пациента (рис. 12).

При ультразвуковом сканировании дистальных отделов ВЯВ за углом нижней челюсти (рис. 13) в зоне компрессии обычно отмечается увеличение максимальной (диастолической) скорости кровотока.

Однако наибольшую информацию о компрессии ВЯВ при аномальном взаимоотношении костных структур можно выявить только по данным КТ/МРТ-венографии в различных позициях при функциональных пробах (рис. 12). Венография с манометрией позволяет оценить значимость компрессии ВЯВ и степень внутричерепной гипертензии. Хирургическая декомпрессия с резекцией ШО и поперечного отростка С1-позвонка эффективна у ряда пациентов [36].

D. Renard с соавт. пришли к выводу, что не только снижение дистанции между ШО и ВСА, но и между подъязычной костью и артерией (рис. 14)

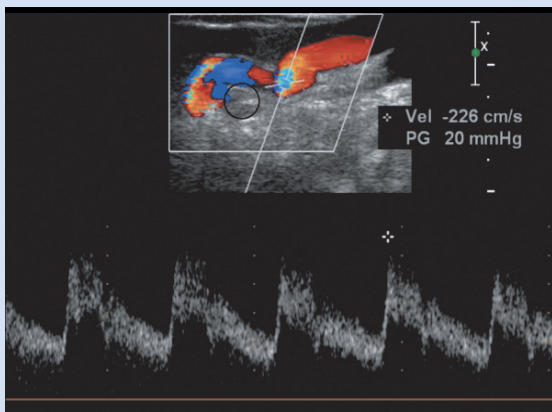


Рисунок 11. Допплерограмма кровотока в септальном стенозе извитости внутренней сонной артерии

Примечание: систолическая линейная скорость кровотока – 226 см/с; градиент давления – 20 мм рт. ст.; шиловидный отросток обозначен кругом.

Figure 11. Dopplerogram of blood flow in the septal stenosis of the ICA tortuosity

Note: Systolic linear velocity of blood flow – 226 cm/sec. Pressure gradient – 20 mm Hg. Styloid process indicated by the circle.

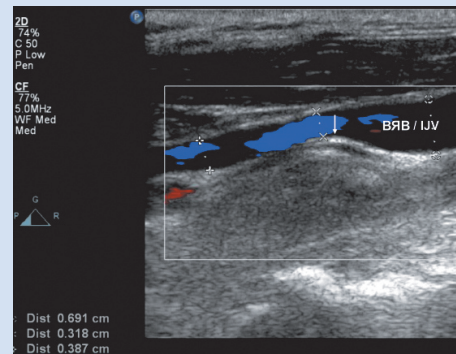


Рисунок 13. Экстравазальная компрессия внутренней яремной вены (ВЯВ) шиловидным отростком (указано стрелкой)

Figure 13. Extravasal compression of the internal jugular vein (IJV) by the styloid process (indicated by the arrow)

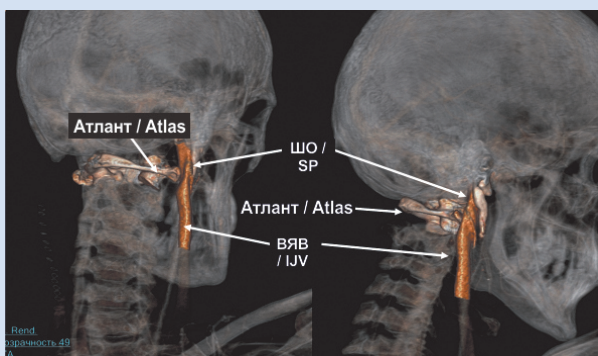


Рисунок 12. Экстравазальная компрессия внутренней яремной вены (ВЯВ) между шиловидным отростком (ШО) и поперечным отростком С1: слева – прямое положение головы, справа – наклон головы вперед

Figure 12. Extravasal compression of the internal jugular vein (IJV) between the styloid process (SP) and the transverse process C1: on the left – the straight position of the head, on the right – the tilt of the head forward

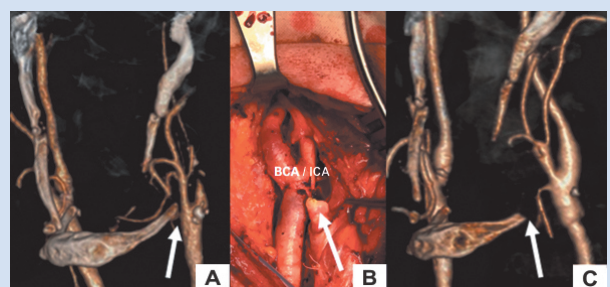


Рисунок 14. Экстравазальная компрессия левой внутренней сонной артерии (ВСА) подъязычной костью: А – КТ до операции; В – во время операции; С – КТ после резекции большого рога подъязычной кости. Стрелкой указана подъязычная кость

Figure 14. Extravasal compression of the left internal carotid artery (ICA) by the hyoid bone: A – CT before operation; B – during surgery; CT – after surgery (resection of the greater horn of the hyoid bone). The arrow indicates the hyoid bone

является фактором риска расслоения [40]. За прошедшие 50 лет описано всего 19 клинических случаев шилоподъязычного синдрома [5, 6, 41].

В нашей практике ультразвуковой диагностики компрессия внутренней сонной артерии подъязычной костью и верхним рогом щитовидного хряща всегда наблюдалась при развернутой бифуркации общей сонной артерии (рис. 15, 16).

При стандартной бифуркации общей сонной артерии, при поперечном сканировании артерий в горизонтальном положении пациента, внутренняя и наружная сонные артерии находятся на одной го-

ризонтальной линии, при развернутой бифуркации – располагаются по вертикальной линии.

Удлинение больших рогов подъязычной кости может вызывать диссекцию артерии, сдавление, образование псевдоаневризмы или стеноза. Сдавление сонной артерии рогом ПК может приводить к развитию турбулентного кровотока, что в дальнейшем в результате повреждения эндотелия и утолщения структуры интимы-медиы запускает каскад атерогенеза и его прогрессирование, вплоть до стеноза сонной артерии, и может приводить к атероэмболическому ишемическому инсульту [43].

При ультразвуковом сканировании ВСА костно-хрящевые структуры создают выраженные акустические тени (рис. 17).

В данном случае у пациента с острым нарушением мозгового кровообращения диагностированы стеноз 75% ВСА и экстравазальная компрессия костно-хрящевой структурой, образованной большим рогом подъязычной кости, верхним рогом щитовидного хряща и кальцинированной щитоподъязычной связкой (рис. 17). Впервые в ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» выполнена эверсионная эндартерэктомия в сочетании с резекцией большого рога подъязычной кости, щитоподъязычной связки и части верхнего рога щитовидного хряща [44].

В литературе найдены только два описания клинических случаев изолированного щитокаротидного синдрома: в одном случае с образованием ложной аневризмы ВСА, во втором – с разрывом атеромы и внутрисосудистым тромбом [45, 46].

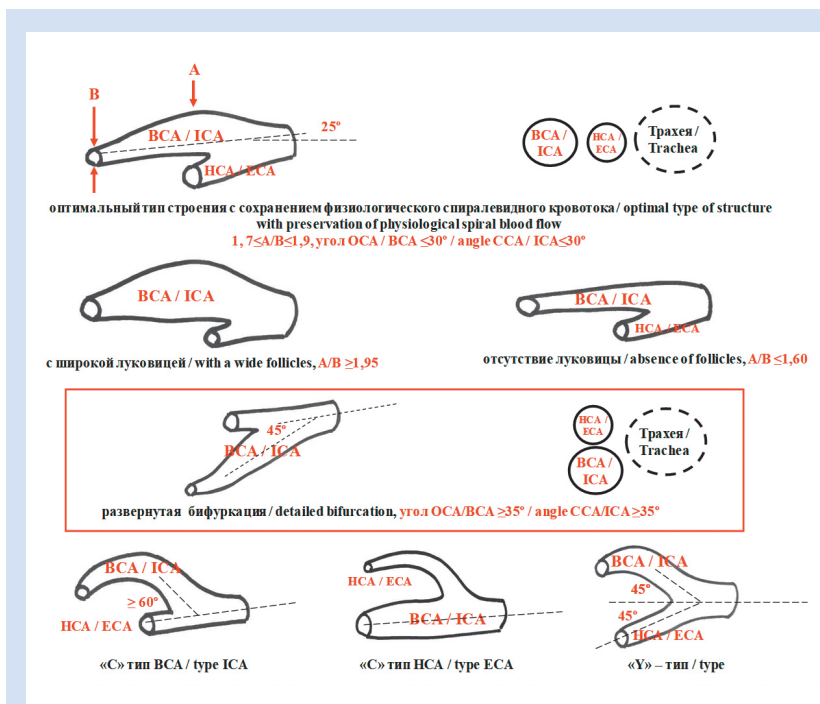


Рисунок 15. Классификация бифуркаций общих сонных артерий, развернутая бифуркация выделена рамкой [42]

Примечание: ВСА – внутренняя сонная артерия; НСА – наружная сонная артерия. Публикуется с разрешения издателя ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» Минздрава России.

Figure 15. Classification of bifurcations of common carotid arteries, the detailed bifurcation is highlighted by a frame [42]

Note: ECA – external carotid artery; ICA – internal carotid artery. Published with the permission of the publisher A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery.

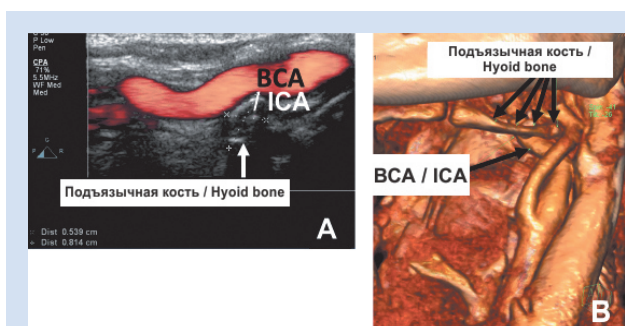


Рисунок 16. Экстравазальная компрессия внутренней сонной артерии (ВСА) подъязычной костью: А – сонограмма ВСА и подъязычной кости (указана стрелкой); В – мульти-спиральная КТ-ангиография с в/в контрастированием

Figure 16. Extravasal compression of the internal carotid artery (ICA) by the hyoid bone: А – sonogram of the ICA and hyoid bone (indicated by an arrow); В – MSCT angiography with intravenous contrast

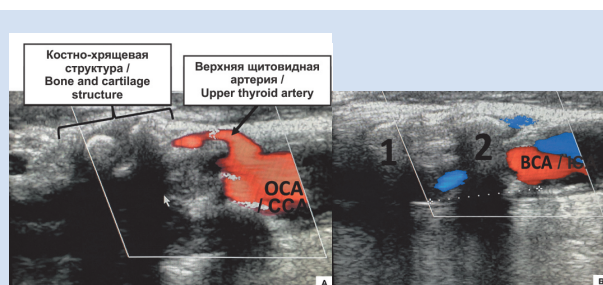


Рисунок 17. Сонограмма внутренней сонной артерии (ВСА): А – продольное сканирование из переднебокового доступа; В – продольное сканирование из заднебокового доступа

Примечание: ОСА – общая сонная артерия; 1 – подъязычная кость; 2 – щитовидный хрящ.

Figure 17. Sonogram of the internal carotid artery (ICA): А – longitudinal scan, anterior-lateral access; В – longitudinal scan of the ICA, posterior-lateral access

Note: CCA – common carotid artery; 1 – hyoid bone, 2 – thyroid cartilage.

В нашем наблюдении у пациентки с частыми транзиторными ишемическими атаками, которые возникали только при питье горячего чая, по данным ультразвукового исследования выявлены низкая развернутая бифуркация правой ВСА с экстравазальной компрессией верхним рогом щитовидного хряща (рис. 18, 19).

Вероятно, при позиционном вытягивании шеи и глотательных движениях происходило движение подъязычной кости с компрессией низкорасположенной бифуркации общей сонной артерии и раздражение синокаротидной зоны.

Учитывая функциональную подвижность щитовидного хряща, подъязычной кости и связочно-аппарата при глотании, возможное изменение взаиморасположения костно-хрящевых структур и сосудов при ротации, сгибании или разгибании шеи, функциональные пробы при инструментальных обследованиях мы подбираем индивидуально – с учетом анамнестических особенностей. Анализируя свой опыт, мы пришли к выводу, что при ультразвуковом обследовании всегда можно диагностировать щитокаротидный и подъязычно-каротидный конфликты. Вероятность выявления шиловазкулярной компрессии по данным ультразвукового исследования увеличивается при удлинении щитовидного отростка.

По нашим данным, качество визуализации при безконтрастной и контрастной магнитно-резонансных ангиографиях зависит от магнитуды аппарата (количества тесла), поэтому заметно уступает изображению при мультиспиральной КТ-ангиографии, которая меньше зависит от спиральности аппарата (уже с 8 срезов получается высокое качество изо-

бражения, а современное оборудование обеспечивает 256 срезов).

Заключение

У пациентов с любыми проявлениями нарушений мозгового кровообращения при выявлении окклюзирующей патологии внутренней сонной артерии, извитостей, расслоений, аневризм необходимо исключать наличие синдрома Игла. Также важно определять провоцирующий фактор, предшествующий развитию синдрома, и на его основе индивидуально подбирать функциональные пробы.

Высококвалифицированная ультразвуковая диагностика позволяет определить или хотя бы заподозрить наличие повреждающего костно-хрящевого фактора, однако оптимальным методом оценки анатомо-топографических особенностей является КТ-ангиография с 3D-реконструкцией. При этом необходимы коллегиальность и преемственность всех диагностических служб. Кроме того, значимую роль в инструментальной диагностике играет объективная оценка динамических изменений кровотока при функциональных пробах.

Конфликт интересов

М.В. Шумилина заявляет об отсутствии конфликта интересов. И.Н. Щаницын заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.И. Колесник заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

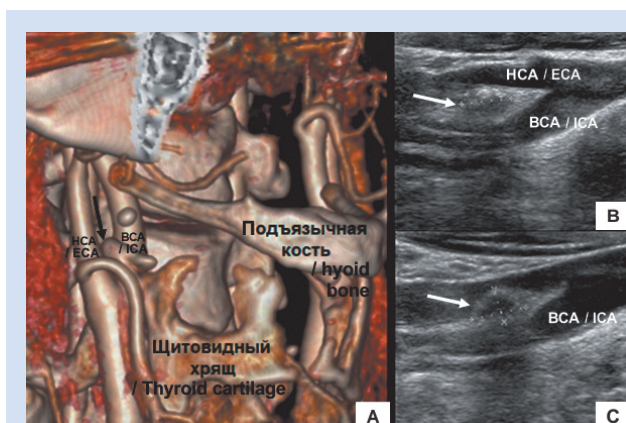


Рисунок 18. Щитокаротидный синдром: А – рентгеновская компьютерная томография; В – сонограмма бифуркации и верхнего рога щитовидного хряща (указан стрелкой); С – сонограмма ВСА и верхнего рога щитовидного хряща (указан стрелкой)

Примечание: ВСА – внутренняя сонная артерия; HCA – наружная сонная артерия.

Figure 18. “Thyroid-carotid syndrome”: A – RCT; B – sonogram of bifurcation and the superior horn of the thyroid cartilage (indicated by an arrow); C – sonogram of the ICA and the superior horn of the thyroid cartilage (indicated by an arrow)
Note: ECA – external carotid artery; ICA – internal carotid artery.

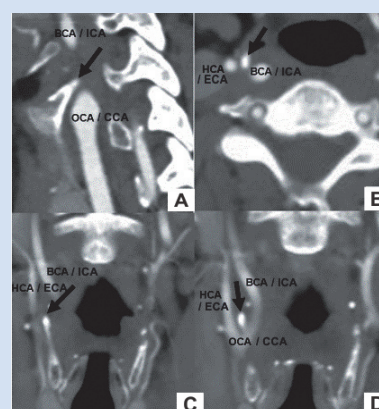


Рисунок 19. Компьютерная томография шейного отдела: щитокаротидный синдром: А – боковая проекция; В – поперечная проекция; С, D – фронтальные проекции с разной глубиной срезов

Примечание: ВСА – внутренняя сонная артерия; HCA – наружная сонная артерия; ОСА – общая сонная артерия. Стрелками указан верхний рог щитовидного хряща.

Figure 19. Cervical CT scan, “Thyroid-carotid syndrome”: A – lateral projection; B – cross-sectional projection; C, D – anterior projection sections at different depths
Note: CCA – common carotid artery; ECA – external carotid artery; ICA – internal carotid artery. The arrows indicate the superior horn of the thyroid cartilage

Информация об авторах

Шумилина Маргарита Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая группой ультразвуковых исследований сердечно-сосудистой и органной патологии, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации и профессионального образования федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-9871-8173

Щаницын Иван Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, сердечно-сосудистый хирург Научно-исследовательского института травматологии, ортопедии и нейрохирургии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Саратов, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-0565-517

Колесник Дмитрий Иванович, врач-рентгенолог, заведующий кабинетом компьютерной томографии государственного казенного учреждения «Центральный клинический госпиталь ФТС России», Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9883-8439

Author Information Form

Shumilina Margarita V., MD, Head of the Ultrasound Cardiovascular and Organ Pathology Group, Professor at the Department of Cardiology and Functional Diagnostics, Institute for High Qualification Medical Staff Training and Professional Education “A.N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery” of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-9871-8173

Shchanitsyn Ivan N., PhD, senior researcher, cardiovascular surgeon at the Scientific Research Institute of Traumatology Orthopedics and Neurosurgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky” of Ministry of Health of the Russian Federation, Saratov, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-0565-517

Kolesnik Dmitry I., radiologist, Head of the Computed Tomography Office, Central Clinical Hospital of the Federal Customs Service of Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9883-8439

Вклад авторов в статью

ШМВ – вклад в концепцию исследования, получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ЩИН – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КДИ – получение и анализ данных исследования, корректура статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

ShMV – contribution to the concept of the study, data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

SchIN – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KDI – data collection and analysis, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Eagle W.W. Elongated styloid processes: report of two cases. Arch. Otolaryngol. 1937; 47: 584-587. DOI: 10.1001/archotol.1937.00650010656008.
2. Eagle W.W. Elongated styloid processes: further observations and a new syndrome. Arch. Otolaryngol. 1948; 47: 630- 40. DOI: 10.1001/archotol.1948.00690030654006.
3. Рыжкова А. В., Давыдова Л. А., Науменко В. Д. Шилоподъязычный синдром и основные морфологические характеристики шиловидного отростка височной кости, способствующие его возникновению. Молодой ученый. 2016;19: 174-179.
4. Шумилина М.М., Алшибая М.М., Луспаронян В.М., Дорофеев А.в., Гепадзе Г.Г. Особенности инструментальной диагностики посттравматической диссекции внутренней сонной артерии и ее спонтанного излечения. Клиническая физиология кровообращения. 2018; 15 (4): 267-276. DOI: 10.24022/1814-6910-2018-15-4-267-276.
5. Щаницын И.Н., Титова Ю.И., Сазонова Н.В., Сумин Д.Ю., Ионова Т.А., Лукин О.Ю., Бажанов С.П., Ларин И.В. Хирургическое лечение пациента с атеросклеротическим поражением сонной артерии на фоне шилоподъязычного синдрома. Клиническая физиология кровообращения. 2020; 17 (1): 24-31. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-1-24-31.
6. Щаницын И.Н., Титова Ю.И., Бажанов С.П., Ларин И.В. Сосудистые осложнения при шилоподъязычном синдроме. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания». 2020; 21 (3): 229-239. DOI: 10.24022/1810-0694-2020-21-3-229-239.
7. Пэттен Б. М. Эмбриология человека. М.: Медгиз; 1959: 276–280.
8. Ермошенко Р. Б., Винниченко Е. Л., Столяр Р. И. Клинико-диагностические параллели элонгации шилоязычно-челюстной связки, проявления эпимимного синдрома Eagle. Dental Magazine. 2013; 12(120): 80–84.
9. Лебедянцева В. В. Анатомо-топографические варианты шиловидных отростков и их значение для развития болевого синдрома в глотке. 11-я научно-практическая конференция оториноларингологов Оренбургской области. Оренбург. 1998; 21–22.
10. Keur J. J., Campbell J. P. S., McCarthy J. F., Ralf W. J. The clinical significance of the elongated styloid process. Oral Surg. Oral Med. Oral. Pathol. 1986; 61: 399–404. DOI: 10.1016/0030-4220(86)90426-3.
11. Лебедянцева В.В. Шилоподъязычный синдром (топографо-анатомические основы, клиника, диагностика, принципы лечения). Автореф. дис... д-ра мед. наук. М.; 2004.
12. Eagle W.W. Elongated Styloid Process: Symptoms and Treatment. AMA Arch. Otolaryngol. 1958. Т. 67. № 2. С. 172–176. DOI: 10.1001/archotol.1958.00730010178007
13. Murtagh R.D., Caracciolo J.T., Fernandez G. CT findings associated with Eagle syndrome. Am. J. Neuroradiol. 2001; 22: 1401-1402.

14. Piagkou M., Anagnostopoulou S., Kouladouros K., Piagkos G. Eagle's syndrome: a review of the literature. *Clin. Anat.* 2009; 22(5): 545-548. DOI: 10.1002/ca.20804.
15. Колесник Д.И., Зорина С.В., Статкевич А.Р., Евдокимов А.Г., Дасаев Н.А., Седых Ю.Т., Шумилина М.В., Чигогидзе Н.А. Экстракраниальная аневризма в области патологической извитости внутренней сонной артерии в сочетании с шиловидно-каротидным синдромом, аневризмой передней соединительной артерии. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2018; 19(S6): 125.
16. Todo T., Alexander M., Stokol C., Lyden P., Braunstein G., Gewertz B., et al. Eagle Syndrome Revisited: Cerebrovascular Complications. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(5): 729.e1-5. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.12.005.
17. Zuber M., Meder J.F., Mas J.L. Carotid artery dissection due to elongated styloid process. *Neurology.* 1999; 53: 1886-1887. DOI: 10.1212/wnl.53.8.1886
18. Cano L.M., Cardona P., Rubio F. Eagle syndrome and carotid dissection. *Neurologia.* 2010; 25 (4): 266-267. DOI: 10.1016/s2173-5808(10)70050-x.
19. Faivre A., Abdelfettah Z., Rodriguez S., Nicoli F. Bilateral internal carotid artery dissection due to elongated styloid processes and shaking dancing. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 1154-1155. DOI: 10.1136/jnnp.2008.159954.
20. Dao A., Karnezis S., Lane J., Fujitani, R. M., Saremi, F. Eagle syndrome presenting with external carotid artery pseudoaneurysm. *Emerg. Radiol.* 2011; 18(3): 263-265. DOI: 10.1007/s10140-010-0930-7.
21. Chuang W.C., Short J.H., McKinney A.M., Anker L., Knoll B., McKinney Z.J. Reversible left hemispheric ischemia secondary to carotid compression in Eagle syndrome: surgical and CT angiographic correlation. *Am. J. Neuradiol.* 2007; 28: 143-145.
22. Tubbs R.S., Loukas M., Dixon J., Cohen-Gadol A.A. Compression of the cervical internal carotid artery by the stylopharyngeus muscle: an anatomical study with potential clinical significance. Laboratory investigation. *J. Neurosurg.* 2010; 113 (4): 881-884. DOI: 10.3171/2010.1.jns.091407.
23. Raser J.M., Mullen M.T., Kasner S.E., Cucchiara B.L., Messe S. R. Cervical carotid artery dissection is associated with styloid process length. *Neurology.* 2011; 77: 2061-2066. DOI: 10.1212/wnl.0b013e31823b4729.
24. Калашникова ЛА. Диссекция внутренних сонных и позвоночных артерий: клиника, диагностика, лечение. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2013;(спецвыпуск 2):40–45. DOI: 10.14412/2310-1342-2013-2357
25. Rao A.S., Makaroun M.S., Marone L.K., Cho J.S., Rhee R., Chaer R.A. Long-term outcomes of internal carotid artery dissection. *J. Vasc Surg.* 2011; 54:370-5. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.02.059.
26. Бендов Д.В., Гордеев М.Л. Одномоментная каротидная эндартерэктомия и коронарное шунтирование. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2009;10 (6):188.
27. Bendov D.V., Gordeev M.L. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass Grafting. Abstracts 60th ESCVS (European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery) Meeting. 2011;12(1) :77. 28.
28. Bendov D., Gordeev M. Risk factors for simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting. *Heart Apr* 2013, 99 (Suppl 1) A36; DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303992.110
29. Корчемский И. С., Маргулис Е. А. Шиловидноязычный синдром (диагностика, клиника, лечение). *Стоматология.* 1987;2: 68.
30. Калашникова ЛА, Добрынина ЛА. Диссекция артерий головного мозга: ишемический инсульт и другие клинические проявления. Москва: ВАКО; 2013: 208.
31. Сигаев И.Ю., Шумилина М.В., Дарвиш Н.А., Казарян А.В. Клинический случай успешного проведения экстренной сочетанной реконструктивной операции на внутренней сонной артерии при ее остром расслоении и коронарного шунтирования. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2018; 19 (6): 856-862. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-6-856-862.
32. Aydin E., Quliyev H., Cinar C., Bozkaya H., Oran I. Eagle syndrome presenting with neurological symptoms. *Turk Neurosurg.* 2018;28(2):219–25. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.17905-16.6
33. Gupta P., Pandya D., Lazzaro M., Fitzsimmons B.-F. Styloidogenic Jugular Venous Compression Syndrome: Diagnosis and Treatment. *Neurology.* 2012;78 (S1): P05.261. DOI: 10.1212/WNL.78.1.
34. Gustavo M., Andrade S. Three-Dimensional Identification of Vascular Compression in Eagle's Syndrome Using Computed Tomography: Case Report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66(1):169–76. DOI: 10.1016/j.joms.2006.10.046.
35. Dashti S.R., Hu Y.C., Abila A.A., Fiorella D., Nakaji P., Frei D. Styloidogenic jugular venous compression syndrome: diagnosis and treatment: case report. *Neurosurgery.* 2012; 70 (3): E795-9. DOI:10.1227/NEU.0b013e3182333859.
36. Zhao X., Hlubek R. J., Mooney M.A., Belykh E., Gandhi S., Moreira L.B., Lei T., Albuquerque F., Preul M.C., Peter Nakaji. Styloidogenic Jugular Venous Compression Syndrome: Clinical Features and Case Series. *Oper. Neurosurg. (Hagerstown, Md.).* 2019. 12;17(6):554-561. DOI:10.1093/ONS/OPZ012.
37. Li Z., Hua Y., Yang J., Li J. Ultrasound evaluation of transient ischemic attack caused by styloid process elongation: A case report. *Front Neurol.* 2019; 10:26. DOI: 10.3389/fneur.2019.00026.
38. Семенов С.Е. Неинвазивная лучевая диагностика обструктивных нарушений церебрального венозного кровообращения. Дисс. ... докт. мед. наук.
39. Ding J.-Y., Zhou D., Pan L.-G., Ya J.-Y., Liu Ch, Yan F., Fan Ch.-Q., Ding Y.-Ch, Ji X.-M., Ran Meng R. Cervical spondylotic internal jugular venous compression syndrome. *CNS Neurosci Ther.* 2020 Jan;26(1):47-54. DOI: 10.1111/cns.13148.
40. Renard D., Azakri S., Arquizan C., Swinnen B., Labauge P., Thijs V. Styloid and hyoid bone proximity is a risk factor for cervical carotid artery dissection. *Stroke.* 2013;44(9):2475–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001444.
41. Kawahara I., Ozono K., Fujimoto T., Hirose M. [Internal Carotid Artery Stenosis Associated with Hyoid Bone: Can Hyoid Bone be a Risk Factor for Acute Cerebrovascular Syndrome?]. *No Shinkei Geka.* 2016;44(10):835–41. DOI: 10.11477/mf.1436203387.
42. Шумилина, М.В. Комплексная ультразвуковая диагностика патологии периферических сосудов. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН; 2007.
43. Radunovic M., Vukcevic B., Radojevic N. Asymmetry of the greater cornua of the hyoid bone and the superior thyroid cornua : a case report. *Surg Radiol Anat.* 2018;40(8):959-961. DOI: 10.1007/s00276-018-2041-1.
44. Аракелян В.С., Гидаспов Н.А., Шумилина М.В., Куличков П.П. Компрессия экстракраниального отдела внутренней сонной артерии элементами подъязычной кости и щитовидного хряща в сочетании со стенозом атеросклеротического генеза. Клинический случай. *Анналы Хирургии.* 2019;24(3):202–7. DOI: 10.24022/1560-9502-2019-24-3-201-207.
45. Crilly S.M., McElroy E., Ryan J., O'donohue M., Lawler L.P. «Mixed» trauma to the carotid artery in a mixed martial arts injury - A case report and review of the literature. *J Radiol Case Rep.* 2018;12(5):1–11. DOI: 10.3941/jrcr.v12i5.3234
46. Kumagai N., Enomoto Y., Miyai M., Egashira Y., Nakayama N., Iwama T. A Rare Case of Symptomatic Carotid Stenosis Caused by Mechanical Stimulation by Thyroid Cartilage and Frequent Swimming. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(3):699–701. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.006

REFERENCES

1. Eagle W.W. Elongated styloid processes: report of two cases. *Arch. Otolaryngol.* 1937; 47: 584-587. DOI: 10.1001/archotol.1937.00650010656008.
2. Eagle W.W. Elongated styloid processes: further observations and a new syndrome. *Arch. Otolaryngol.* 1948; 47: 630-40. DOI: 10.1001/archotol.1948.00690030654006.
3. Ryzhkov, A.V., Davydova, L. A., Naumenko V. D. Chiropody syndrome and the main morphological characteristics of the styloid process of the temporal bone that contribute to its occurrence. *Molodoj uchenyj (A young scientist)*. 2016; 19: 174-179. (In Russian)
4. Shumilina M. M., Alshibaya M. M., Lusparonyan V. M., Dorofeev A.V., Getsadze G. G. Features of instrumental diagnostics of posttraumatic dissection of the internal carotid artery and its spontaneous healing. *Clinical physiology of blood circulation*. 2018; 15 (4): 267-276. DOI: 10.24022/1814-6910-2018-15-4-267-276. (In Russian)
5. Shchanitsyn I. N., Titova Yu. I., Sazonova N. V., Sumin D. Yu., Ionova T. A., Lukin O. Yu., Bazhanov S. P., Larin I. V. Surgical treatment of a patient with atherosclerotic carotid artery lesion on the background of shilopodylingual syndrome. *Clinical physiology of blood circulation*. 2020; 17 (1): 24-31. DOI: 10.24022/1814-6910-2020-17-1-24-31. (In Russian)
6. Shchanitsyn I. N., Titova Yu. I., Bazhanov S. P., Larin I. V. Vascular complications in shilopodylingual syndrome. *Bulletin of the A. N. Bakulev national research center of the Russian Academy of medical Sciences "Cardiovascular diseases"*. 2020; 21 (3): 229-239. DOI: 10.24022/1810-0694-2020-21-3-229-239. (In Russian)
7. Patten, B. M. *Human Embryology*. Moscow: Medgiz; 1959: 276-280. (In Russian)
8. Ermachenko R. B., Vinnichenko E. L., Carpenter R. I. Clinical diagnostic parallels elongation salonesatellite ligaments, eponime manifestations of the syndrome of Eagle. *Dental Magazine*. 2013; 12(120): 80-84. (In Russian)
9. Lebedyancev V.V. Anatomic-topographic variants of the styloid processes and their importance for the development of pain in the throat. 11-th scientific-practical conference of otolaryngologists of Orenburg region. Orenburg.1998; 21-22. (In Russian)
10. Keur J. J., Campbell J. P. S., McCarthy J. F., Ralf W. J. The clinical significance of the elongated styloid process. *Oral Surg. Oral Med. Oral. Pathol.* 1986; 61: 399-404. DOI: 10.1016/0030-4220(86)90426-3.
11. Lebedyancev V.V. Chiropody syndrome (topographic-anatomical basis, clinical features, diagnosis, principles of treatment). [dissertation] Moscow; 2004. (In Russian)
12. Eagle W.W. Elongated Styloid Process: Symptoms and Treatment. *AMA Arch. Otolaryngol.* 1958. T. 67. № 2. C. 172-176. DOI: 10.1001/archotol.1958.00730010178007
13. Murtagh R.D., Caracciolo J.T., Fernandez G. CT findings associated with Eagle syndrome. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1401-1402.
14. Piagkou M., Anagnostopoulou S., Kouladouros K., Piagkos G. Eagle's syndrome: a review of the literature. *Clin. Anat.* 2009; 22(5): 545-548. DOI: 10.1002/ca.20804.
15. Kolesnik D. I., Zorina S. V., Statkevich A. R., Evdokimov A. G., Dasaev N. A., Sedykh Yu. T., Shumilina M. V., Chigogidze N. A. Extracranial aneurysm in the area of pathological tortuosity of the internal carotid artery in combination with shilovidno-carotid syndrome, aneurysm of the anterior connective artery. *Bulletin of the A. N. Bakulev national research center of the Russian Academy of medical Sciences "Cardiovascular diseases"*. 2018; 19(56): S.125. (In Russian)
16. Todo T., Alexander M., Stokol C., Lyden P., Braunstein G., Gewertz B., et al. Eagle Syndrome Revisited: Cerebrovascular Complications. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(5): 729.e1-5. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.12.005.
17. Zuber M., Meder J.F., Mas J.L. Carotid artery dissection due to elongated styloid process. *Neurology*. 1999; 53: 1886-1887. DOI: 10.1212/wnl.53.8.1886
18. Cano L.M., Cardona P., Rubio F. Eagle syndrome and carotid dissection. *Neurologia*. 2010; 25 (4): 266-267. DOI: 10.1016/s2173-5808(10)70050-x.
19. Faivre A., Abdelfettah Z., Rodriguez S., Nicoli F. Bilateral internal carotid artery dissection due to elongated styloid processes and shaking dancing. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2009; 80: 1154-1155. DOI: 10.1136/jnnp.2008.159954.
20. Dao A., Karnezis S., Lane J., Fujitani, R. M., Saremi, F. Eagle syndrome presenting with external carotid artery pseudoaneurysm. *Emerg. Radiol.* 2011; 18(3): 263-265. DOI: 10.1007/s10140-010-0930-7.
21. Chuang W.C., Short J.H., McKinney A.M., Anker L., Knoll B., McKinney Z.J. Reversible left hemispheric ischemia secondary to carotid compression in Eagle syndrome: surgical and CT angiographic correlation. *Am. J. Neuroradiol.* 2007; 28: 143-145.
22. Tubbs R.S., Loukas M., Dixon J., Cohen-Gadol A.A. Compression of the cervical internal carotid artery by the stylopharyngeus muscle: an anatomical study with potential clinical significance. *Laboratory investigation. J. Neurosurg.* 2010; 113 (4): 881-884. DOI: 10.3171/2010.1.jns.091407.
23. Raser J.M., Mullen M.T., Kasner S.E., Cucchiara B.L., Messe S. R. Cervical carotid artery dissection is associated with styloid process length. *Neurology*. 2011; 77: 2061-2066. DOI: 10.1212/wnl.0b013e31823b4729.
24. Kalashnikova LA. Dissection of internal carotid and vertebral arteries: clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Nevrologiya, nejropsihiatriya, psihosomatika (Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics)*. 2013;(S2):40-45. DOI: 10.14412/2074-2711-2013-2357. (In Russian)
25. Rao A.S., Makaroun M.S., Marone L.K., Cho J.S., Rhee R., Chaer R.A. Long-term outcomes of internal carotid artery dissection. *J. Vasc Surg.* 2011; 54:370-5. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.02.059.
26. Bendov D. V., Gordeev M. L. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary bypass surgery. *Bulletin of the A. N. Bakulev national research center of the Russian Academy of medical Sciences "Cardiovascular diseases"*. 2009;10 (6):188. (In Russian)
27. Bendov D.V., Gordeev M.L. Simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass Grafting. Abstracts 60th ESCVS (European Society for Cardiovascular and Endovascular Surgery) Meeting. 2011;12(1) :77. 28.
28. Bendov D., Gordeev M. Risk factors for simultaneous carotid endarterectomy and coronary artery bypass grafting. *Heart Apr* 2013, 99 (Suppl 1) A36; DOI: 10.1136/heartjnl-2013-303992.110
29. Korchemsky I. S., Margulis E. A. Chiropody syndrome (diagnostics, clinic, treatment). *Dentistry*. 1987;2: 68. (In Russian)
30. Kalashnikova LA, Dobrynina LA. Dissektsiya arteriy golovnogo mozga: ishemicheskiy insul't i drugie klinicheskie proyavleniya. Moscow: VAKO; 2013: 208. (In Russian)
31. Sigaev I. Yu., Shumilina M. V., Darvish N. A., Kazarian A. V. a Clinical case of successful emergency combined reconstructive surgery on the internal carotid artery with its acute dissection and coronary bypass surgery. *Bulletin of the A. N. Bakulev national research center of the Russian Academy of medical Sciences "Cardiovascular diseases"*. 2018; 19 (6): 856-862. DOI: 10.24022/1810-0694-2018-19-6-856-862. (In Russian)
32. Aydin E., Quliyev H., Cinar C., Bozkaya H., Oran I. Eagle syndrome presenting with neurological symptoms. *Turk Neurosurg.* 2018;28(2):219-25. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.17905-16.6
33. Gupta P., Pandya D., Lazzaro M., Fitzsimmons B.-F. Styloidogenic Jugular Venous Compression Syndrome:

Diagnosis and Treatment. Neurology. 2012;78 (S1): P05.261. DOI: 10.1212/WNL.78.1.

34. Gustavo M., Andrade S. Three-Dimensional Identification of Vascular Compression in Eagle's Syndrome Using Computed Tomography: Case Report. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66(1):169–76. DOI: 10.1016/j.joms.2006.10.046.

35. Dashti S.R., Hu Y.C., Abila A.A., Fiorella D., Nakaji P., Frei D. Styloidogenic jugular venous compression syndrome: diagnosis and treatment: case report. Neurosurgery. 2012; 70 (3): E795-9. DOI:10.1227/NEU.0b013e3182333859.

36. Zhao X., Hlubek R. J., Mooney M.A., Belykh E., Gandhi S., Moreira L.B., Lei T., Albuquerque F., Preul M.C., Peter Nakaji. Styloidogenic Jugular Venous Compression Syndrome: Clinical Features and Case Series. Oper. Neurosurg. (Hagerstown, Md.). 2019. 12;17(6):554-561. DOI:10.1093/ONS/OPZ012.

37. Li Z., Hua Y., Yang J., Li J. Ultrasound evaluation of transient ischemic attack caused by styloid process elongation: A case report. Front Neurol. 2019; 10:26. DOI: 10.3389/fneur.2019.00026.

38. Semenov S. E. Noninvasive radiation diagnostics of obstructive disorders of cerebral venous circulation. [dissertation] Tomsk; 2003. (In Russ)

39. Ding J.-Y., Zhou D., Pan L.-G., Ya J.-Y., Liu Ch, Yan F., Fan Ch.-Q., Ding Y.-Ch, Ji X.-M., Ran Meng R. Cervical spondylotic internal jugular venous compression syndrome. CNS Neurosci Ther. 2020 Jan;26(1):47-54. DOI: 10.1111/cns.13148.

40. Renard D., Azakri S., Arquizan C., Swinnen B., Labauge P., Thijs V. Styloid and hyoid bone proximity is a risk factor for

cervical carotid artery dissection. Stroke. 2013;44(9):2475–9. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001444.

41. Kawahara I., Ozono K., Fujimoto T., Hirose M. [Internal Carotid Artery Stenosis Associated with Hyoid Bone: Can Hyoid Bone be a Risk Factor for Acute Cerebrovascular Syndrome?]. No Shinkei Geka. 2016;44(10):835–41. DOI: 10.11477/mf.1436203387.

42. Shumilina, M. V. Complex ultrasound diagnostics of peripheral vascular pathology. Moscow: publishing house of the A. N. Bakulev ncsh RAMS; 2007. (In Russian)

43. Radunovic M., Vukcevic B., Radojevic N. Asymmetry of the greater cornua of the hyoid bone and the superior thyroid cornua : a case report. Surg Radiol Anat. 2018;40(8):959-961. DOI: 10.1007/s00276-018-2041-1.

44. Arakelyan V. S., Gidasov N. A., Shumilina M. V., Kulichkov P. P. Compression of the extracranial part of the internal carotid artery by elements of the hyoid bone and thyroid cartilage in combination with stenosis of atherosclerotic Genesis. Clinical case. Annals Of Surgery. 2019;24(3):202–7. DOI: 10.24022/1560-9502-2019-24-3-201-207. (In Russian)

45. Crilly S.M., McElroy E., Ryan J., O'donohue M., Lawler L.P. «Mixed» trauma to the carotid artery in a mixed martial arts injury - A case report and review of the literature. J Radiol Case Rep. 2018;12(5):1–11. DOI: 10.3941/jrcr.v12i5.3234

46. Kumagai N., Enomoto Y., Miyai M., Egashira Y., Nakayama N., Iwama T. A Rare Case of Symptomatic Carotid Stenosis Caused by Mechanical Stimulation by Thyroid Cartilage and Frequent Swimming. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2019;28(3):699–701. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.11.006

Для цитирования: М.В. Шумилина, И.Н. Щаницын, Д.И. Колесник. Новые формы сосудистой патологии: шилокаротидный, подъязычно-каротидный, щитокаротидный и шилояремный синдромы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 96-107. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-96-107

To cite: M.V. Shumilina, I.N. Shchanitsyn, D.I. Kolesnik. New forms of vascular pathology: stylocarotid, hyoid-carotid, thyroid-carotid and stylo-jugular syndromes. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (3): 96-107. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-96-107



УДК 616.831-005.4-073.756.8

DOI 10.17802/2306-1278-2020-9-3-108-117

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГИПЕРПЕРФУЗИИ. ЛЕКЦИЯ

С.Е. Семенов, А.А. Короткевич, А.Н. Коков

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Основные положения

- Рассмотрены аспекты лучевой диагностики гиперперфузии головного мозга после реваскуляризирующих операций на каротидных и коронарных артериях, а также при инсульте.

Резюме

Наиболее часто в клинической практике неврологов и нейрорадиологов предметом беспокойства является гипоперфузия, но и гиперперфузия имеет немаловажное клиническое и прогностическое значение. Острая патологическая гиперперфузия, встречающаяся после каротидной эндартерэктомии, а также при венозном инсульте вследствие церебрального венозного синустромбоза с двух- и трехкратным увеличением регионарного мозгового кровотока характеризуется высоким риском кровоизлияния. Более благоприятным состоянием является доброкачественная гиперперфузия с умеренным (до 30%) полнокровием, развивающаяся при венозном инсульте и являющаяся элементом патогенеза застойного повреждения ткани мозга с вторичной ишемией. У больных, перенесших коронарные шунтирования или симультанные операции на сонных и венечных артериях, в раннем послеоперационном периоде нередко отмечается негативная динамика неврологического статуса как проявление реперфузионного синдрома в виде умеренной постишемической гиперперфузии. Своевременная диагностика этих состояний может предотвратить тяжелые осложнения церебрального синустромбоза, а также неблагоприятные события послеоперационного периода у пациентов с поражением коронарных и каротидных артерий. Перфузионная компьютерная томография является наиболее быстрым, адаптированным к неотложной диагностике методом исследования. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография обеспечивает неинвазивную оценку перфузии и метаболического статуса ткани головного мозга при меньших лучевой нагрузке и риске побочных действий, включая аллергические реакции.

Ключевые слова

Компьютерная томография • Однофотонная эмиссионная компьютерная томография • Гиперперфузия

Поступила в редакцию: 13.05.2020; поступила после доработки: 15.06.2020; принята к печати: 03.07.2020

RADIOLOGICAL ASPECTS OF CEREBRAL HYPERPERFUSION SYNDROME DIAGNOSIS. LECTURE

S.E. Semenov, A.A. Korotkevich, A.N. Kokov

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Highlights

- Several aspects of diagnostic radiology are considered, particularly concerning the occurrence of stroke and cerebral hyperperfusion after carotid and coronary artery revascularization.

Abstract

Hypoperfusion is the main subject of concern for neurologists and neuroradiologists in the clinical practice, even though hyperperfusion also has an important clinical

Для корреспонденции: Станислав Евгеньевич Семенов, dr_semenov_s@mail.ru; адрес: Сосновский бульвар, 6, Кемерово, Россия, 650002

Corresponding author: Stanislav E. Semenov, e-mail: dr_semenov_s@mail.ru; address: 6, Sosonoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

and prognostic value. Acute pathological hyperperfusion after carotid endarterectomy and venous stroke following cerebral venous sinus thrombosis with a two- or three-fold increase in regional cerebral blood flow have a high risk of hemorrhage. A more favorable condition is benign hyperperfusion with moderate (up to 30%) plethora. It develops during venous stroke as element of the pathogenesis of brain tissue injury after secondary ischemia. Often patients who have undergone the simultaneous carotid and coronary surgery or CABG in the early postoperative period showed signs of neurological deterioration in the form of moderate postischemic hyperperfusion. Timely diagnosis can prevent severe cerebral complications during cerebral venous sinus thrombosis or postoperative adverse events in patients with coronary and carotid artery injuries. CT perfusion is the fastest and most adapted tool for emergency diagnostics, whereas SPECT provides a non-invasive assessment of perfusion and brain tissue metabolism with less radiation and fewer negative effects, such as allergic reactions.

Keywords CT • SPECT • CBF • CBV • MTT • TTP • Hyperperfusion

Received: 13.05.2020; received in revised form: 15.06.2020; accepted: 03.07.2020

Список сокращений

ГПС	– гиперперфузионный синдром	ПКТ	– перфузионная компьютерная томография
КТ	– компьютерная томография	CBF	– скорость церебрального кровотока
КШ	– коронарное шунтирование	CBV	– объем кровотока
МРТ	– магнитно-резонансная томография	MTT	– среднее время транзита контраста
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография	TTP	– пик контрастирования

Введение

Одним из важнейших свойств головного мозга является ауторегуляция, отвечающая за поддержание церебрального кровотока на достаточном уровне. При длительно существующих стенозах сонных артерий могут возникать нарушения ауторегуляции, которые на фоне продолжительного интраоперационного пережатия сонных артерий создают предпосылки для развития осложнений. К неврологическим осложнениям в послеоперационном периоде относятся не только ишемические изменения вследствие тромбоза, эмболии и гипоперфузии, но и гиперперфузия головного мозга [1].

Встречающиеся в литературе термины «острая патологическая гиперперфузия», «гиперперфузионный синдром (ГПС)» и «синдром церебральной гиперперфузии» описывают одно из наиболее известных осложнений реваскуляризирующих вмешательств на каротидных артериях [1–5]. Заболевание характеризуется головной болью, эпилептическими и преходящим неврологическим дефицитом на фоне повышения артериального давления при отсутствии мозговой ишемии. Осложнение чревато высоким риском субарахноидального и внутримозгового кровоизлияний, ухудшающих состояние и прогноз послеоперационного течения. Критериями развития ГПС являются увеличение регионарного мозгового кровотока в два и более раз в сравнении с дооперационными показателями [4], нарушение ауторегуляции церебральной

сосудистой системы и признаки повреждения головного мозга [5]. Снижение цереброваскулярного резерва вследствие продолжительной гипоперфузии перед операцией считается важным патофизиологическим фактором ГПС [6]. Наступающее после реваскуляризации выраженное увеличение артериального притока при исходно нарушенной ауторегуляции в отсутствие или при снижении адекватного спазма артериол ведет к формированию зоны гиперемии [7]. Острая патологическая гиперперфузия нередко приводит к геморрагии в зоне ишемического инсульта. Наиболее эффективным способом прогнозирования и профилактики тяжелых форм ГПС является своевременная диагностика заболевания [8].

Наряду с ГПС реваскуляризирующие операции сопровождаются доброкачественной гиперемией (избыточной, «роскошной» перфузией). Как правило, избыточная перфузия описывается как элемент реперфузионного синдрома после тромболитической терапии инфаркта мозга и называется постишемической (реактивной) гиперемией [9]. При венозном инсульте, когда ишемия носит вторичный, исходно не артериальный, а застойный венозный характер вследствие нарушения артериального притока при механической констрикции артериол из-за вазогенного отека, отмечается увеличение региональных перфузионных показателей от 27 до 48% (в среднем 30%) [10].

Кроме того, такой реваскуляризационный эффект описан у больных в раннем периоде после коронарного шунтирования (КШ), когда увеличение перфузии мозга сопровождается временным ухудшением состояния в виде очагового неврологического дефицита и снижением когнитивных способностей [11]. Транзиторные ишемические атаки (острое нарушение мозгового кровообращения) после КШ встречаются у 3–5% больных, когнитивная дисфункция – у 48–79% [12]. Нарушения церебральной перфузии у пациентов играют ведущую роль в патогенезе когнитивной дисфункции после оперативного вмешательства [13].

Методы выявления эффектов церебральной гиперперфузии

К методам диагностики ГПС относятся перфузионная компьютерная томография (ПКТ) [14], магнитно-резонансная томография (МРТ) и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) [5]. Наиболее адаптированной к рутинной клинической практике и доступной в большинстве крупных медицинских учреждений методикой оценки мозговой перфузии при острых церебральных сосудистых проявлениях является ПКТ [15, 16].

Мы выполняли ПКТ на томографах LightSpeedTM VCT 64 (GE Healthcare, США) и Somatom Sensation 64 (Siemens, Германия) с внутривенным болюсным введением 40 мл йодистого контрастного средства (350–370 мг/мл) со скоростью 4,5 мл/с для GE и 8 мл/с для Siemens. Оценивали полученные в полуавтоматическом режиме карты перфузии: достижения пика контраста (time to peak, TTP), среднего времени транзита контраста (mean time transit, MTT), скорости (cerebral blood flow, CBF) и объема (cerebral blood volume, CBV) кровотока.

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию используют для оценки концентрации радионуклидов в тканях организма и неинвазивной функциональной нейровизуализации, позволяющей определить патофизиологические процессы в головном мозге посредством изучения распределения радиофармпрепарата, отражающего региональную гемодинамику [17]. ОФЭКТ дополняет наиболее распространенные методы нейровизуализации, в частности КТ и МРТ [18]. По мнению ряда авторов, данная методика доказала эффективность в ведении пациентов кардио- и ангиохирургического профиля при корректном проведении исследования и адекватной интерпретации полученной информации [19]. ОФЭКТ не обладает высоким пространственным разрешением для оценки морфологической структуры, однако позволяет получить данные о функциональном состоянии головного мозга одновременно на всех уровнях. Анализ литературы показывает, что ОФЭКТ успешно применяют у пациентов с атеросклеротическими изменениями

сонных и коронарных артерий для оценки состояния головного мозга на дооперационном этапе. В большинстве исследований авторы представляют ОФЭКТ как метод оценки функционального резерва церебрального кровотока, а полученные данные используют как один из критериев выбора оптимальной хирургической тактики [20].

Данные литературы, посвященные использованию радионуклидной диагностики при инсульте, немногочисленны. В единичных исследованиях регионального мозгового кровотока в первые часы развития инсульта указывается, что в 90% случаев выявить острое нарушение мозгового кровообращения с помощью ОФЭКТ можно уже через 8 ч после начала клинических проявлений инсульта [21], в 92,2% – через 48 ч [22].

Мы выполняли ОФЭКТ/КТ на аппарате Discovery NM/CT 670 (GE Healthcare, США) с использованием радиофармацевтического препарата «Церетек» (GE Healthcare, США), меченого изотопом ^{99m}Tc . Использовали коллиматор высокого разрешения (LEHR) и матрицу 128 * 128. Регионарный мозговой кровоток (мл/мин/100 г) оценивали по перфузионным картам, полученным полуколичественным способом, основанным на сравнении показателей зон интереса с референсными значениями радиоактивности на уровне мозжечка. Региональный мозговой кровоток высчитывали как в абсолютных единицах, так и процентах по формуле Lassen [23].

Гиперперфузионный синдром (острая патологическая гиперперфузия)

Синдром острой патологической гиперперфузии верифицирован нами с помощью ПКТ у двух пациентов с прогрессирующим течением венозного инсульта при церебральном венозном синустромбозе из 33 случаев выполнения ПКТ [10]. В обоих случаях клиническое прогрессирование заболевания сопровождалось паренхиматозно-субарахноидальным кровоизлиянием на обширном участке мозга, в котором исходно наблюдалась лишь умеренная гиперемия. В зоне поражения выявлена выраженная гиперперфузия с более чем двух- и трехкратным увеличением MTT и CBV при незначительном повышении CBF (рис. 1).

Несмотря на то что по данным повторных контрольных нативных КТ известно, что геморрагическая трансформация при венозном инсульте в сравнении с артериальным развивается чаще и раньше, патофизиология этого явления не отражена в литературе в должной степени. Так, по нашим данным, геморрагическая трансформация, развившаяся при венозном инсульте в 27% из 33 случаев, была связана с гиперемией, тогда как при артериальном инсульте осложнение выявлено в зоне некроза и зарегистрировано только в 9% из 33 случаев.

Доброкачественная гиперемия

В зоне, перифокальной некрозу, как при венозном, так и артериальном инсульте (четыре случая кардиоэмболии) регистрировались параметры перфузии, которые соответствовали умеренной гиперемии (в пределах 30%-го повышения объема). Так как почти в половине случаев венозного инсульта некроз не развивается, то повреждение мозгового вещества обратимо, а показатели перфузии в пораженных зонах по отношению к условно здоровым зонам противоположной стороны увеличились на 27–48% (в среднем 30%). Значительно возросло МТТ, в меньшей степени увеличились показатели CBF и CBV.

Если при сравнительном анализе показателей перфузии больных с инсультом и участников контрольной группы (n = 33) статистически значимых различий относительных значений (коэффициентов) МТТ (rMTT) в очаге венозного и артериального инсультов не обнаружено (рис. 2, а), то показатель rMTT в перифокальной зоне при венозном инсульте составил $1,27\pm0,2$, тогда как при артериальном – $1,68\pm0,6$, что имело значимое различие (рис. 2, б).

И в очаге поражения и перифокально параметр rCBF достоверно различался во всех исследованных группах. В центральной зоне очага венозного инсульта rCBF составил $0,76\pm0,5$, при артериальном инсульте – $0,36\pm0,2$, тогда как в контрольной группе был близок к единице (рис. 3, а). В перифокальной зоне разница rCBF у пациентов с венозным ($1,28\pm0,25$) и артериальным ($0,69\pm0,26$) инсультами была почти двукратной, в контрольной группе показатель rCBF также стремился к единице (рис. 3, б).

Схожие различия изменений rCBV обнаружены в центральной зоне инсульта при формировании некроза или в центре очага без некроза у пациентов с венозным ($0,89\pm0,4$) и артериальным ($0,55\pm0,25$) инсультами. В ядре артериального инсульта rCBV в

среднем был в два раз ниже (гипоперфузия) в сравнении с показателем контрольной группы (рис. 4, а). Перифокально в группе венозного инсульта rCBV составил $1,28\pm0,25$ в сравнении с артериальным инсультом ($1,07\pm0,42$) (рис. 4, б).

Мы провели ОФЭКТ в острый период инсульта (в первые 3–4 сут. с момента появления симптомов)

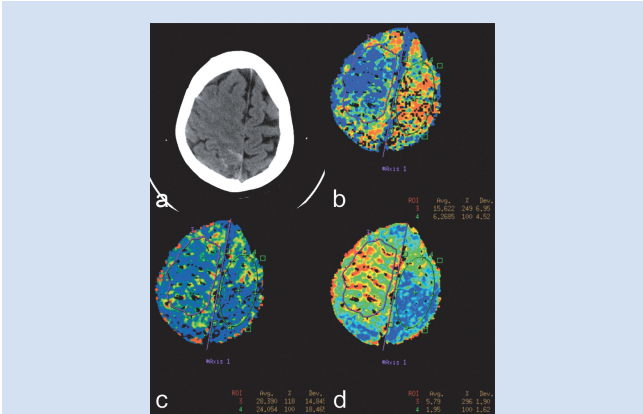


Рисунок 1. Верификация осложненного течения венозного инсульта в виде parenchymal-subarachnoid hemorrhage during the development of acute pathological hyperperfusion according to PCT data (a): a more than double increase in mean transit time of contrast (b), a slight increase in CBF (c) and a triple increase in CBV (d) in ROI 3 (circled by the purple line) [10]. [Изображение доступно по лицензии Creative Commons Attribution 3.0. Semenov S, Portnov Yu, Semenov A, Korotkevich A and Kokov A Neuroimaging patterns of cerebral hyperperfusion. IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 886 (2017) 012014 doi:10.1088/1742-6596/886/1/012014]

Figure 1. Verification of the complicated course of venous stroke in the form of parenchymal-subarachnoid hemorrhage during the development of acute pathological hyperperfusion according to PCT data (a): a more than double increase in mean transit time of contrast (b), a slight increase in CBF (c) and a triple increase in CBV (d) in ROI 3 (circled by the purple line) [10]. [The figure is available via Creative Commons Attribution 3.0. license Semenov S, Portnov Yu, Semenov A, Korotkevich A and Kokov A Neuroimaging patterns of cerebral hyperperfusion. IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 886 (2017) 012014 doi:10.1088/1742-6596/886/1/012014]

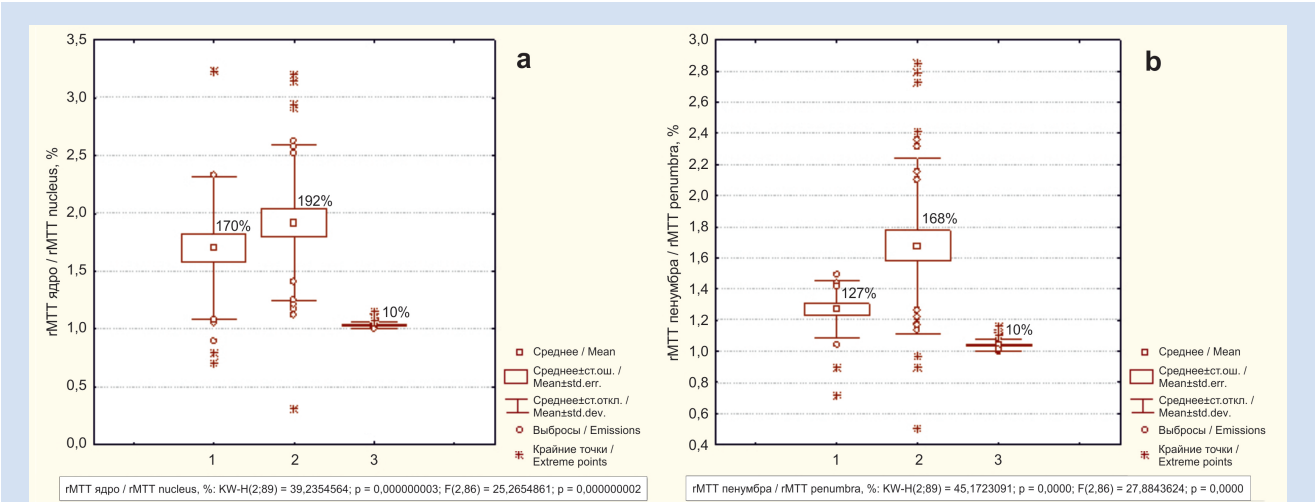


Рисунок 2. Дисперсия коэффициента времени транзита контраста (rMTT) в центральной зоне поражения (а) и перифокально (б) по данным перфузионной компьютерной томографии в группах венозного (1), артериального (2) инсультов и контрольной группе (3)

Figure 2. Dispersion of the relative mean transit time of contrast coefficient (rMTT) in the central lesion (a) region and perifocal (b) region according to PCT in the venous, arterial stroke and the control groups (groups along the x axis: 1-VI, 2-AI, 3-CG).

трех пациентам с артериальным ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии и трем – с венозным инсультом (двум пациентам при тромбозе верхнего сагиттального синуса и очаговом поражении мозга в лобных долях, а также одному с тромбозом нижнего сагиттального синуса, очаговым поражением хвостатого ядра и зрительного бугра с одной стороны).

В норме асимметрия показателей перфузии между большими полушариями мозга человека может достигать 12%. Уменьшение локального поглощения индикатора до 15% и ниже при остром нарушении мозгового кровообращения может считаться критерием гипоперфузии [24]. В нашем исследовании rCBF в очаге пораженного полушария в сравнении со здоровыми зонами мозга в противоположном полушарии у пациентов с артериальным инсультом, а также у одного пациента с венозным был умень-

шен на 10–17% (30–34 мл/мин на 100 г), регистрировалась гипоперфузия. Но у двух пациентов с венозным инсультом и у четырех с артериальным при кардиоэмболии выявлены признаки «роскошной» перфузии, которая, по данным литературы, редко встречается в относительно аваскулярной зоне ишемического инсульта через 24–48 ч [25] (рис. 5).

На основании сравнения данных ОФЭКТ и выполненных ПКТ и МРТ у этих же пациентов зарегистрировано топическое совпадение очагов «роскошной» (избыточной) перфузии (с увеличением показателей TTP и CBV при близких к нормальным значениях CBF), обнаруженных по данным ПКТ [26], а также участков вазогенного отека (с относительно невысоким или пониженным сигналом при диффузионно-взвешенных изображениях и относительно повышенным коэффициентом истинной диффузии) при МР-исследованиях [27].

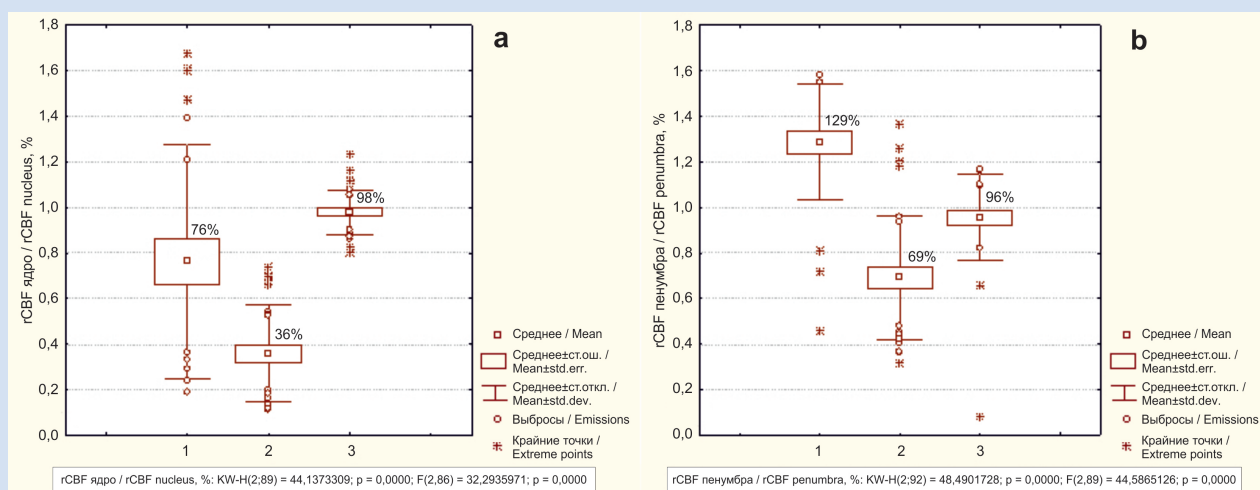


Рисунок 3. Дисперсия коэффициента скорости кровотока (rCBF) в центральных зонах очага инсульта (а) и перифокально (б) по данным перфузионной компьютерной томографии в группах венозного (1), артериального (2) инсультов и контрольной группе (3)

Figure 3. Dispersion of the relative cerebral blood flow coefficient (rCBF) according to PCT in the central zones of the stroke (a) and perifocal (b) region in the venous, arterial stroke and control groups (groups along the x axis: 1-VI, 2-AI, 3-CG)

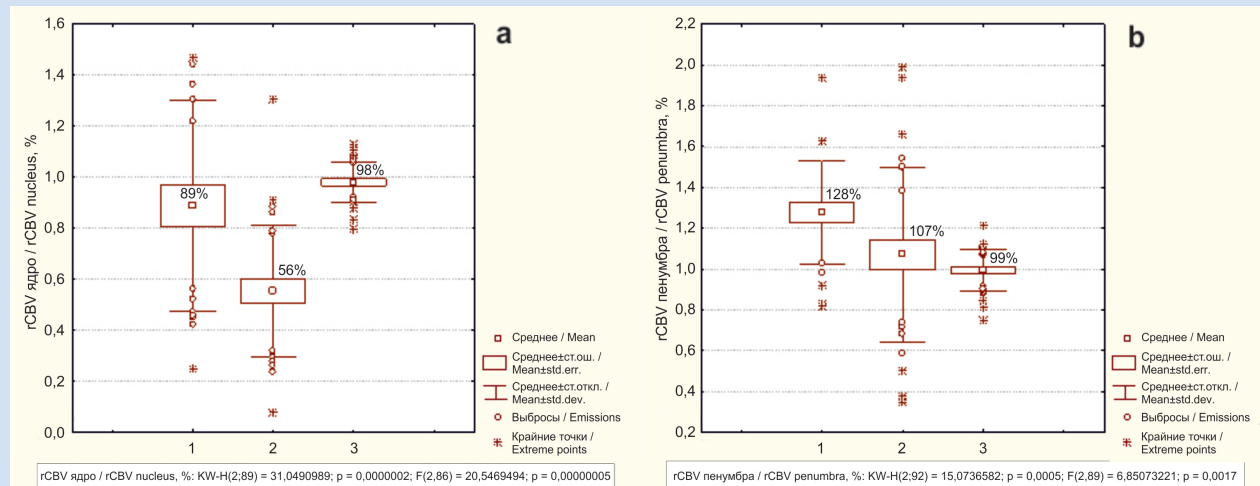


Рисунок 4. Дисперсия коэффициента объема кровотока (rCBV) в центральной части поражения (а) и перифокально (б) по данным перфузионной компьютерной томографии в группах венозного (1), артериального (2) инсультов и контрольной группе (3)

Figure 4. Dispersion of the relative cerebral blood volume coefficient (rCBV) in the central part of the lesion (a) and perifocal (b) region according to PCT in the venous, arterial stroke and control groups (groups along the x axis: 1-VI, 2-AI, 3-CG)

Синдром реактивной постишемической гиперперфузии

При изучении перфузионных событий у 23 пациентов с выполнением ОФЭКТ до и после симулированного оперативного вмешательства (каротидной эндартерэктомии, аорто- и маммарокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения) с исходно гемодинамически значимыми стенозами внутренних сонных и коронарных артерий рентгенологические признаки синдрома постишемической гиперперфузии обнаружены у 15 пациентов. Каждому пациенту ОФЭКТ выполнена дважды: до хирургической коррекции и на 5-7-е сут. после операции. По данным анализа перфузии головного мозга выявлены статистически значимые изменения показателей регионарного мозгового кровотока после операции в сравнении с дооперационными: увеличение в левой височной доле с $44,86 \pm 3,23$ до $46,82 \pm 3,53$ ($p = 0,014$). Наиболее отчетливо реактивная гиперперфузия отмечалась в области лентикулярных ядер с послеоперационным приростом CBF максимально на 34 мл/100 г/мин и составляла прирост в среднем на $10,44 \pm 8,58$ мл/100 г/мин (на 18%), что не только отражалось в абсолютных и относительных значениях, но и визуализировалось невооруженным глазом (рис. 6).

Кроме того, корреляционный анализ данных после оперативного вмешательства показал статистически значимую умеренную прямую связь между временем пережатия сонных артерий и показателями CBF в области базальных ядер справа ($R = 0,593972$, $p = 0,004$) и слева ($R = 0,468619$, $p = 0,032$); в нижних отделах обеих лобных долей справа ($R = 0,509026$, $p = 0,018$) и слева ($R = 0,435088$, $p = 0,048$); в верхних отделах обеих затылочных долей справа ($R = 0,447511$, $p = 0,041$) и слева ($R = 0,539678$, $p = 0,011$); в верхних отделах обеих теменных долей справа ($R = 0,573593$, $p = 0,006$) и слева ($R = 0,591677$, $p = 0,004$). Выявленная связь подтверждает проявления реперфузионного синдрома, описываемого как временное повышение кровотока в бассейне стенозированной до операции артерии [28, 29].

Реактивная постишемическая гиперперфузия как элемент реперфузионного синдрома по данным ПКТ выявлена нами у 17 из 30 пациентов с ишемической болезнью сердца в раннем периоде после коронарного шунтирования, выполненного в условиях искусственного кровообращения. У всех участников исследования при первичном клинико-анамнестическом обследовании не обнаружено церебрального органического поражения. Большей части пациентов (20 человек) ПКТ-исследование проводили на 2–3-е сут. после КШ, остальным (10 человек) – на 7–8-е сут. после вмешательства. Выявлены достоверное увеличение CBF и CBV в височных долях и области заднего стыка с двух сторон (зоны M2, M3), укорочение TTP в височной

доле справа (зона M2) и в области лентикулярного ядра (L) слева (таблица).

При корреляционном анализе показателей перфузии и когнитивной способности по Краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) отмечены сильные обратные связи показателя TTP в симметричных зонах височных долей ($r = -0,8$) и подкорковых структур (островки и лентикулярные ядра, $r = -0,9$) с обеих сторон.

У пациентов на фоне увеличения показателей церебрального кровотока в зонах кровоснабжения средних мозговых артерий с обеих сторон в ранний послеоперационный период (2–3-е сут. после КШ) определялись неврологические нарушения

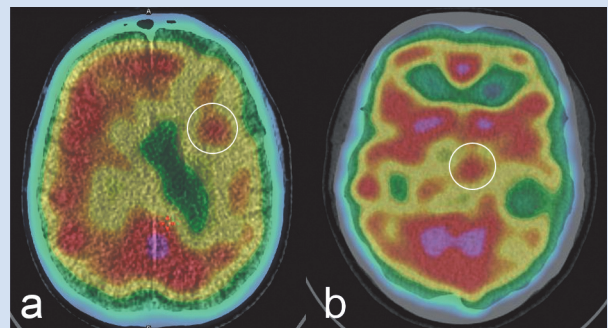


Рисунок 5. Визуализация участков «роскошной» перфузии (выделены белым кругом) в острый период ишемического инсульта на совмещенных ОФЭКТ/КТ-изображениях карт перфузии, представленных в цветовой гамме FRENCH: а – при артериальной ишемии в бассейне левой средней мозговой артерии на фоне обширной гиповаскулярной зоны; б – при венозном таламическом инсульте в результате тромбоза нижнего сагиттального синуса

Figure 5. Visualization of “luxury” perfusion areas (highlighted with a white circle) during the period of acute ischemic stroke on SPECT / CT images of perfusion maps presented in the FRENCH color: a) with arterial ischemia in the left middle cerebral artery against the background of an extensive hypovascular zone; b) with thalamic venous infarct as a result of inferior sagittal sinus thrombosis

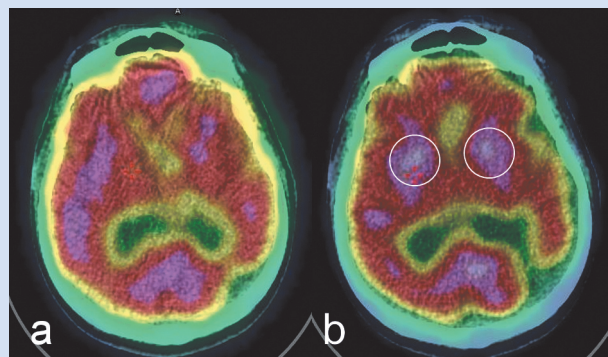


Рисунок 6. Участки «роскошной» перфузии (белые круги в областях лентикулярных ядер с обеих сторон) на совмещенных ОФЭКТ/КТ-изображениях, представленных в цветовой гамме FRENCH, при сравнении карт перфузии: а – до оперативного симулированного вмешательства на сонных и коронарных артериях; б – после операции

Figure 6. Areas of “luxury” perfusion (white circles in the areas of the lenticular nuclei on both sides) on SPECT / CT images presented in the FRENCH color for comparison of the perfusion maps: a) before simultaneous carotid and coronary surgery; b) after the surgery

в виде вестибулопатического и вестибулоатакического синдромов в 58% случаев, а также синдрома вегетативной дисфункции и астенического синдрома в 100% случаев. Клинически это проявлялось упадком сил настроения, ухудшением памяти, нарушением сна, а также легким головокружением, неустойчивостью при ходьбе, незначительными нарушениями координации движения. У пациентов, обследованных на 8-е сут., представленных клинических проявлений не выявлено.

Заключение

Реваскуляризирующие операции на коронарных и сонных артериях при длительно существующих стенозах могут вызывать не только ишемические нарушения в головном мозге вследствие тромбоза, эмболии и гипоперфузии, наиболее вероятных после кардио- и нейрохирургических вмешательств, но и гиперперфузию.

Острая патологическая гиперперфузия, встречающаяся после каротидной эндартерэктомии, а также при венозном инсульте вследствие церебрального венозного синустромбоза, наиболее грозное проявление гиперперфузионного синдрома с двух-, трехкратным увеличением регионарного мозгового кровотока. Осложнение можно обнаружить с помощью перфузионной КТ и характеризуется высоким риском развития субарахноидального и внутримозгового кровоизлияний. Своевременная диагностика этого состояния может предотвратить его тяжелые последствия. Перфузионная КТ является наиболее быстрым, адаптированным к неотложной диагностике методом исследования.

Более благоприятным состоянием является доброкачественная гиперперфузия с умеренным (до 30%) полнокровием, развивающаяся при венозном инсульте. Являясь элементом патогенеза застойного повреждения ткани мозга с вторичной ишемией при венозном инсульте и при артериальном инфаркте в перифокальной зоне, доброкачественная гиперперфузия тем не менее сопряжена с вероятностью вторичной геморрагической трансформации. Обнаружение зон доброкачественной гиперперфузии при венозном инсульте является верифицирующим аспектом, а при артериальном инсульте имеет

Показатели перфузии полушарий головного мозга по данным ПКТ у пациентов с ишемической болезнью сердца до вмешательства и в раннем послеоперационном периоде
Parameters of cerebral perfusion according to PCT data in patients with coronary artery disease before the intervention and in the early postoperative period

Зона измерения / Measuring area	До операции / Before surgery		После операции / After surgery		p
	Слева / Left	Справа / Right	Слева / Left	Справа / Right	
	1	2	4	5	
Мозговой кровоток, мл/100 г/мин / Cerebral blood flow, ml/100 g/min					
M2	62,3±10,3	61,9±9,4	76,6±7,6	73±6,9	p ₁₋₃ = 0,04
M3	46,9±5,9	48,8±6,5	65,6±13	63,8±14,6	p ₁₋₃ = 0,04 p ₂₋₄ = 0,03
Церебральный объем крови, мл/100 г / Cerebral blood volume, ml/100 g					
M2	3,59±0,44	3,65±0,46	4,5±0,7	4,28±0,48	p ₁₋₃ = 0,02
M3	2,84±0,22	3±0,3	3,49±0,35	3,73±0,77	p ₁₋₃ = 0,03 p ₂₋₄ = 0,02
Максимальное время достижения, с / Time to peak, s					
M2	8,63±1,06	8,76±1,1	6,7±1	6,57±0,7	p ₂₋₄ = 0,013
L	8,54±1	8,68±1,26	6,8±0,97	6,8±0,91	p ₁₋₃ = 0,013

прогностическое значение в отношении вторичной геморрагической трансформации.

У больных, перенесших КИШ в условиях искусственного кровообращения, сочетание достоверного увеличения скоростных и объемных перфузионных характеристик мозгового кровотока в виде умеренной реактивной постишемической гиперперфузии в участках мозга, кровоснабжаемых средней мозговой артерией, и временного (до одной недели) ухудшения неврологического статуса в раннем послеоперационном периоде может быть расценено как проявление реперфузионного синдрома.

Конфликт интересов

С.Е. Семенов заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.А. Короткевич заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.Н. Коков заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Благодарность

Авторы выражают признательность Ю.М. Портнову за данные исследования, выполненного в НИИ КПССЗ, частично использованные в подготовке лекции.

Информация об авторах

Семенов Станислав Евгеньевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; ORCID 0000-0002-1827-606X

Author Information Form

Semenov Stanislav E., PhD, leading researcher at the Laboratory for Radiology and Tomography Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; ORCID 0000-0002-1827-606X

Короткевич Алексей Алексеевич, врач-радиолог федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2835-7779

Коков Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией лучевых методов диагностики отдела клинической кардиологии федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Korotkevich Aleksey A., radiologist at the Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2835-7779

Kokov Aleksandr N., PhD, Head of the Laboratory for Radiology and Tomography Diagnosis, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-7573-0636

Вклад авторов в статью

CCE – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KAA – получение и интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

KAN – получение и интерпретация данных, внесение корректив в статью, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SSE – significant contribution to the concept and design of the study, data analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAA – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KAN – data collection and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецов М.Р., Федин А.И., Каралкин А.В., Фролов К.Б., Куницын Н.В., Юмин С.М., Холопова Е.А., Князев А.В. Эффективность фармакологического preconditionирования при каротидной эндактерэктомии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016; 116 (2): 34-41. DOI: 10.17116/jnevro20161162134-41
2. Farooq M.U., Goshgarian Ch., Min J., Gorelick Ph.B. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. Exp Transl Stroke Med. 2016; 8 (1): 7. DOI: 10.1186/s13231-016-0021-2
3. Вишнякова М.В. Диагностика гиперперфузионного синдрома после реконструктивных операций на сонных артериях по данным компьютерной томографии. Медицинская визуализация. 2017; 21 (3): 20-31. DOI: 10.24835/1607-0763-2017-3-20-31
4. Wu T.Y., Anderson N.E., Barber P.A. Neurological complication of carotid vascularization. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83 (5): 543-50. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301162
5. Fukuda T., Ogasawara K., Kobayashi M., Komoribayashi N., Endo H., Inoue T., Kuzu Y., Nishimoto H., Terasaki K., Ogawa A. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. AJNR Am J Neuroradiol. 2007; 28 (4): 737-42.
6. Hines G.L., Oleske A., Feuerman M. Post-carotid endarterectomy hyperperfusion syndrome – is it predictable by lack of cerebral reserve? Ann Vasc Surg. 2011; 25 (4): 502-7. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.02.010
7. Стрелкова Т.В., Айроян А.Г. Церебральный гиперперфузионный синдром. Клиническая физиология кровообращения. 2015; 3: 5-16.
8. Pieniążek P., Tekieli L., Musiałek P., Ziembicka A.K., Przewłocki T., Motyl R., Dzierwa K., Paluszek P., Hlawaty M., Żmudka K., Podolec P. Carotid artery stenting according to the tailored – CAS algorithm is associated with low complication rate at 30 days: data from TARGET-CAS study. Kardiol Pol. 2012; 70 (4): 378-86.
9. Фокин В.А. Комплексное магнитно-резонансное исследование

в диагностике, мониторинге и прогнозе ишемического инсульта. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. СПб; 2008.

- 10. Semenov S., Portnov Yu., Semenov A., Korotkevich A., Kokov A. Neuroimaging patterns of cerebral hyperperfusion. IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series 886 (2017) 012014 doi:10.1088/1742-6596/886/1/012014
- 11. Портнов Ю.М., Трубникова О.А., Семенов С.Е., Коков А.Н., Хромова А.Н., Жучкова Е.А., Хромов А.А., Сырова И.Д. Проявления реперфузионного синдрома после коронарного шунтирования по данным КТ-перфузии головного мозга. Клиническая физиология кровообращения. 2012; 4: 39-42.
- 12. Shaw P.J., Bates D., Cartledge N.E., French J.M., Heaviside D., Julian D.G., Shaw D.A. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. Stroke. 1987; 18 (4): 700-7. DOI: 10.1161/01.str.18.4.700
- 13. Ефимова Н.Ю. Сосудистое звено патогенеза когнитивной дисфункции и скintiграфическое исследование цереброваскулярной патологии у больных кардиологического профиля. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Томск; 2010.
- 14. Chang C.H., Chang T.Y., Chang Y.J., Huang K.L., Chin S.C., Ryu S.J., Yang T.C., Lee T.H. The Role of Perfusion Computed Tomography in the Prediction of Cerebral Hyperperfusion Syndrome. PLoS One. 2011; 6 (5): e19886. doi:10.1371/journal.pone.0019886
- 15. Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusion Imaging. Miles K.A., Eastwood J.D., König M., editors. UK: Informa, 2007.
- 16. Wintermark M., Albers G.W., Alexandrov A.V., Alger J.R., Bammer R., Baron J.-C., Davis S., Demaerschak B.M., Derdeyn C.P., Donnan G.A., Eastwood J.D., Fiebach J.B., Fisher M., Furie K.L., Goldmakher G.V., Hacke W., Kidwell C.S., Kloska S.P., Köhrmann M., Koroshetz W., Lee T.-Y., Lees K.R., Lev M.H., Liebeskind D.S., Ostergaard L., Powers W.J., Provenzale J., Schellinger P., Silbergleit R., Sorensen A.G., Wardlaw J., Wu O., Warach S. Acute stroke imaging research roadmap. Stroke. 2008; 39 (5): 1621-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.512319

17. Семенов С.Е., Хромов А.А., Портнов Ю.М., Нестеровский А.В. Исследование перфузии при нарушениях церебрального кровообращения. Часть I. Обзор. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; 5 (1): 95-102. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-95-102
18. Catafau A.M. Brain SPECT in clinical practice. Part I: Perfusion. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2001; 42 (2): 259-271.
19. Асланиди И.П., Пышкина Л.И., Сергуладзе Т.Н. Современные возможности исследования мозгового кровообращения и уровня церебральной перфузии у больных с окклюзирующими поражениями брахиоцефальных артерий. *Вестник российского государственного медицинского университета*. 2012; 4: 32-37.
20. Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Насрашвили Г.Г., Панфилов Д.С., Плотников М.П., Андриянова А.В., Шипулин В.М. Анализ результатов хирургического лечения сочетанного атеросклеротического поражения сонных и коронарных артерий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016; 5 (3): 35-42. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-35-42
21. De Brune J.F., Limburg M., Van Royen E.A., Hijdra A., Hill T.C., Van der Schoot J.B. SPECT brain imaging with 201-Tl diethylditiocarbamate in acute ischemic stroke. *Eur J Nucl Med*. 1990; 17 (5): 248-51. DOI: 10.1007/BF00812365

22. Kurokawa, H., Iino K., Kojima H., Saito H., Suzuki M., Watanabe K., Kato T. Regional cerebral blood flow in the acute stage with ischemic cerebrovascular disease studied by xenon-133 inhalation and single photon emission computer tomography. *No To Shinkei*. 1987; 39 (5): 437-46.
23. Sperling B., Lassen N.A. Cerebral blood flow by SPECT in ischemic stroke. In: *SPECT in neurology and psychiatry*. De Deyn P.P., Dierckx R.A., Alavi A., Pickut B.A., editors. London: John Libbey, 1997. p. 299-305.
24. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: в 2 т. под ред. Ю. Б. Лишманова, В. И. Чернова. Томск: STT, 2010. 290 с.
25. *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B., editors. New York: Springer, 2011. P.2813.
26. Adamczyk P., Liebeskind D.S. Topic Review. MRI Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke. University of California, Los Angeles: IndaBook.org, 2016. <http://www.indabook.org>.
27. *Acute Ischemic Stroke Imaging and Intervention*. Gonzalez R.G., Hirsch J.A., Koroshetz W.J., Lev M.H., Schaefer P., editors. Berlin, Heidelberg: Springer, 2006. DOI: 10.1007/3-540-30810-5

REFERENCES

1. Kuznetsov M.P., Fedin A.I., Karalkin A.V., Frolov K.B., Kunitsin N.V., Yumin S.M., Kholopova E.A., Knyazev A.V. The efficacy of pharmacological preconditioning in carotid endarterectomy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016; 116 (2): 34-41. (In Russian). DOI: 10.17116/jnevro20161162134-41
2. Farooq M.U., Goshgarian Ch., Min J., Gorelick Ph.B. Pathophysiology and management of reperfusion injury and hyperperfusion syndrome after carotid endarterectomy and carotid artery stenting. *Exp Transl Stroke Med*. 2016; 8 (1): 7. DOI: 10.1186/s13231-016-0021-2
3. Vishnyakova M.V. MDCT in Imaging of Hyperperfusion Syndrome after Carotid Surgery. *Medical Visualization*. 2017; 21 (3): 20-31. (In Russian). DOI: 10.24835/1607-0763-2017-3-20-31
4. Wu T.Y., Anderson N.E., Barber P.A. Neurological complication of carotid vascularization. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83 (5): 543-50. DOI: 10.1136/jnnp-2011-301162
5. Fukuda T., Ogasawara K., Kobayashi M., Komoribayashi N., Endo H., Inoue T., Kuzu Y., Nishimoto H., Terasaki K., Ogawa A. Prediction of cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy using cerebral blood volume measured by perfusion-weighted MR imaging compared with single-photon emission CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007; 28 (4): 737-42.
6. Hines G.L., Oleske A., Feuerman M. Post-carotid endarterectomy hyperperfusion syndrome – is it predictable by lack of cerebral reserve? *Ann Vasc Surg*. 2011; 25 (4): 502-7. DOI: 10.1016/j.avsg.2011.02.010
7. Strelkova T.V., Ayroyan A.G. Cerebral hyperperfusion syndrome. *Clinical physiology of circulation*. 2015; 3: 5-16.
8. Pieniążek P., Tekieli L., Musiałek P., Ziembicka A.K., Przewłocki T., Motyl R., Dzierwa K., Paluszek P., Hlawaty M., Żmudka K., Podolec P. Carotid artery stenting according to the tailored – CAS algorithm is associated with low complication rate at 30 days: data from TARGET-CAS study. *Kardiologia Pol.* 2012; 70 (4): 378-86.
9. Fokin V.A. Комплексное магнитно-резонансное исследование в диагностике, мониторинге и прогнозе ишемического инсульта. [dissertation] St. Petersburg; 2008. (In Russian).
10. Semenov S., Portnov Yu., Semenov A., Korotkevich A., Kokov A. Neuroimaging patterns of cerebral hyperperfusion. *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series* 886 (2017)

012014 doi :10.1088/1742-6596/886/1/012014

11. Portnov Yu.M., Trubnikova O.A., Semenov S.E., Kokov A.N., Khromova A.N., Zhuchkova E.A., Khromov A.A., Syrova I.D. Проявления реперфузионного синдрома после коронарного шунтирования по данным КТ-перфузии головного мозга. *Clinical physiology of circulation*. 2012; 4: 39-42. (In Russian).
12. Shaw P.J., Bates D., Cartledge N.E., French J.M., Heavyside D., Julian D.G., Shaw D.A. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke*. 1987; 18 (4): 700-7. DOI: 10.1161/01.str.18.4.700
13. Efimova N.Yu. Sosudistoe zveno patogeneza kognitivnoy disfunktsii i stsintigraficheskoe issledovanie tserebrovaskulyarnoy patologii u bol'nykh kardiologicheskogo profilya. [dissertation] Tomsk; 2010. (In Russian).
14. Chang C.H., Chang T.Y., Chang Y.J., Huang K.L., Chin S.C., Ryu S.J., Yang T.C., Lee T.H. The Role of Perfusion Computed Tomography in the Prediction of Cerebral Hyperperfusion Syndrome. *PLoS One*. 2011; 6 (5): e19886. doi:10.1371/journal.pone.0019886
15. Multidetector Computed Tomography in Cerebrovascular Disease. CT Perfusion Imaging. Miles K.A., Eastwood J.D., König M., editors. UK: Informa, 2007.
16. Wintermark M., Albers G.W., Alexandrov A.V., Alger J.R., Bammer R., Baron J.-C., Davis S., Demaerschalk B.M., Derdeyn C.P., Donnan G.A., Eastwood J.D., Fiebach J.B., Fisher M., Furie K.L., Goldmakher G.V., Hacke W., Kidwell C.S., Kloska S.P., Köhrmann M., Koroshetz W., Lee T.-Y., Lees K.R., Lev M.H., Liebeskind D.S., Ostergaard L., Powers W.J., Provenzale J., Schellinger P., Silbergleit R., Sorensen A.G., Wardlaw J., Wu O., Warach S. Acute stroke imaging research roadmap. *Stroke*. 2008; 39 (5): 1621-8. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.512319
17. Semenov S.E., Khromov A.A., Portnov Yu.M., Nesterovskiy A.V. The cerebral perfusion of circulation disturbances. Part I (history, the basic postulates and methods of research). Review. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016; 5 (1): 95-102. (In Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2016-1-95-102
18. Catafau A.M. Brain SPECT in clinical practice. Part I: Perfusion. *The Journal of Nuclear Medicine*. 2001; 42 (2): 259-271
19. Aslanidi I.P., Pyshkina L.I., Serguladze T.N. Present

capabilities of brain circulation evaluation and level of cerebral perfusion in patients with brachiocephalic arteries occlusive disease. Bulletin of Russian State Medical University. 2012; 4: 32-37. (In Russian).

20. Kuznetsov M.S., Kozlov B.N., Nasrashvili G.G., Panfilov D.S., Plotnikov M.P., Andiyanova A.V., Shipulin V.M. Analysis of the surgical outcomes of combined atherosclerotic lesions of carotid and coronary arteries. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016; 5 (3): 35-42. (In Russian). DOI: 10.17802/2306-1278-2016-3-35-42

21. De Brune, J.F., Limburg M., Van Royen E.A., Hijdra A., Hill T.C., Van der Schoot J.B. SPECT brain imaging with 201-Tl diethylditiocarbamate in acute ischemic stroke. Eur J Nucl Med. 1990; 17 (5): 248-51. DOI: 10.1007/BF00812365

22. Kurokawa, H., Iino K., Kojima H., Saito H., Suzuki M., Watanabe K., Kato T. Regional cerebral blood flow in the acute stage with ischemic cerebrovascular disease studied by xenon-133 inhalation and single photon emission computer tomography. No To Shinkei. 1987; 39 (5): 437-46.

23. Sperling B., Lassen N.A. Cerebral blood flow by SPECT in ischemic stroke. In: SPECT in neurology and psychiatry. De Deyn P.P., Dierckx R.A., Alavi A., Pickut B.A., editors. London: John Libbey, 1997. p. 299-305.

24. Natsional'noe rukovodstvo po radionuklidnoy diagnostike: v 2 t. red. Yu. B. Lishmanova, V. I. Chernova. Tomsk: STT, 2010. 290 p. (In Russian).

25. Encyclopedia of Clinical Neuropsychology. Kreutzer J.S., DeLuca J., Caplan B., editors. New York: Springer, 2011. P.2813.

26. Adamczyk P., Liebeskind D.S. Topic Review. MRI Perfusion Imaging in Acute Ischemic Stroke. University of California, Los Angeles: IndaBook.org, 2016. <http://www.indabook.org>.

27. Acute Ischemic Stroke Imaging and Intervention. Gonzalez R.G., Hirsch J.A., Koroshetz W.J., Lev M.H., Schaefer P., editors. Berlin, Heidelberg: Springer, 2006. DOI: 10.1007/3-540-30810-5

Для цитирования: С.Е. Семенов, А.А. Короткевич, А.Н. Коков. Рентгенологические аспекты диагностики церебральной гиперперфузии. Лекция. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020; 9 (3): 108-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-108-117

To cite: S.E. Semenov, A.A. Korotkevich, A.N. Kokov. Radiological aspects of cerebral hyperperfusion syndrome diagnostics. Lecture. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020; 9 (3): 108-117. DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-3-108-117



НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И РОЛЬ КАРДИОЛОГОВ В БОРЬБЕ С НЕЙ (ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ, КАСАЮЩЕЕСЯ СТАТЬИ «НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ БОЛЕЗНЬ (COVID-19) И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ»)

И.А. Урванцева^{1,2}, А.С. Воробьев^{1,2}, Р.Р. Сулейманов¹, Л.В. Коваленко¹

¹Бюджетное учреждение высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет», пр. Ленина, 1, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, Российская Федерация, 628412; ²Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Окружной кардиологический диспансер «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», пр. Ленина, 69/1, Ханты-Мансийский автономный округ – Югра, Сургут, Российская Федерация, 628416

A NEW CORONAVIRUS INFECTION AND THE ROLE OF CARDIOLOGISTS (THE LETTER TO THE EDITOR-IN-CHIEF ON THE RECENTLY PUBLISHED ARTICLE “NEW CORONAVIRUS DISEASE (COVID-19) AND CARDIOVASCULAR DISEASE”)

I.A. Urvantseva^{1,2}, A.S. Vorobiev^{1,2}, R.R. Suleymanov¹, L.V. Kovalenko¹

¹Surgut State University, 1, Lenin Ave., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation, 628412; ²Budgetary Institution of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra “District Cardiology Dispensary” of the Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery”, 69/1, Lenina Ave., Surgut, Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug – Ugra, Russian Federation, 628400

Кардиологи Югры с большим вниманием ознакомились со статьей «Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания» в журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» [1]. Следует отметить, что для Югры проблема COVID-19 крайне актуальна, поскольку на 15 сентября 2020 г. в Югре зарегистрировано 83 новых случая COVID-19, а общее число зараженных коронавирусной инфекцией в регионе составляет уже 20 748 человек. По данным Департамента здравоохранения Югры, 22 человека находятся на искусственной вентиляции легких, 72 – в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии. За весь период пандемии в Югре от COVID-19 скончались 178 человек, выздоровели – 19 931. Такие показатели объясняются особенностями социально-экономического развития Ханты-Мансийского автономного округа – Югры. Речь идет о достаточно молодом населении, занятом добычей основных для Российской Федерации видов полезных ископаемых – нефти и газа. Замкнутый цикл производства на предприятиях по добыче ископаемых не предусматривает простоя. Работающее население при этом собрано в крупных населенных пунктах – городах и агломерациях. Все это усложняет эпидемиологические условия в период новой коронавирусной инфекции. Общее число больных и тяжелых пациентов могло бы быть и выше. Более того, несмотря на молодой средний возраст трудоспособного насе-

ления Югры, в силу тяжелых климатических условий, а также высокой частоты конвенционных факторов риска в структуре заболеваний региона лидируют артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром и дислипидемия. Ранее кардиологическая служба Югры под руководством главного кардиолога ХМАО-Югры канд. мед. наук Ирины Александровны Урванцевой неоднократно публиковала тревожные результаты собственных научных исследований, посвященных состоянию сердечно-сосудистого здоровья югорчан [2].

Все вышесказанное обусловило повышенный интерес практических кардиологов Югры к представленным в обзоре кемеровских коллег данным, посвященным особенностям взаимодействия SARS-CoV-2 и сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Безусловно, COVID-19 протекает более тяжело у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, в частности при остром повреждении миокарда, требующем дифференциальной диагностики инфаркта миокарда на фоне атеротромбоза. Необоснованное направление инфицированного пациента на коронарографию может привести к ухудшению его состояния и риску инфицирования медицинского персонала в рентгеноперационном блоке. В этой связи крайне высока роль врача-кардиолога в оценке риска пациента с COVID-19 и исключения у него атеротромботического инфаркта миокарда.

Кардиологи первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров рутинно

используют эхокардиографию, электрокардиографическое мониторирование, в том числе дистанционное, динамическую оценку высокочувствительных тропонинов, натрийуретических пептидов и С-реактивного протеина; а также неинвазивно оценивают анатомию коронарных артерий с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, если есть противопоказания к коронарографии [3].

На кафедре кардиологии медицинского института Сургутского государственного университета (СурГУ) в учебные программы студентов и ординаторов по разным специальностям включено изучение международных рекомендаций «Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018)» [4], знание и использование которых является обязательным условием корректных дифференциальной диагностики вирусного повреждения миокарда и стратификации риска пациентов.

Инвазивные кардиологи и сосудистые хирурги, работающие в Сургутском окружном кардиологическом диспансере «Центре диагностики сердечно-сосудистой хирургии», при возникновении первых случаев вирусной инфекции прошли

обязательное обучение в системе Непрерывного медицинского образования (НМО) Минздрава России. Коллективом кафедры кардиологии и кардицентра разработаны и внедрены алгоритмы оказания кардиологической помощи и методические рекомендации для лечения больных ССЗ в Югре в период пандемии COVID-19. Опубликованная статья кемеровских коллег также стала методическим материалом для разработки на кафедре кардиологии СурГУ программы, аккредитованной в системе НМО, по лечению пациентов с ССЗ и коронавирусной инфекцией.

Вместе с этим хотелось отметить в целом высокую вовлеченность отечественных кардиологов в борьбу с COVID-19. Так, Российское кардиологическое общество первым опубликовало руководство по диагностике и лечению ССЗ в период пандемии новой коронавирусной инфекции [5]. Кемеровские коллеги выпустили свою статью, а весь штатный состав ординаторов и аспирантов кафедры кардиологии СурГУ с первых дней пандемии оказывал медицинскую помощь пациентам с ССЗ в условиях амбулаторного звена югорского здравоохранения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барбараш О.Л., Каретникова В.Н., Кашталап В.В., Зверева Т.Н., Кочергина А.М. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и сердечно-сосудистые заболевания. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2020;9(2):17-28 <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
2. Кожокар К.Г., Урванцева И.А., Николаев К.Ю. Влияние психосоциальных факторов на развитие ишемической болезни сердца и острого коронарного синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(3):58-62.
3. Урванцева И.А., Воробьев А.С., Сулейманов Р.Р., Коваленко Л.В. «Нужно ли знать об инфаркте миокарда 2 типа практикующему кардиологу?» (Мнение кардиологов Югры). Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(4):13-15. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-13-15>
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D. A, White H.D., ESC Scientific Document

GroupFourth universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal. 2018; 40 (3): 237–269, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>

5. Шляхто Е. В., Конради А. О., Арутюнов Г. П., Арутюнов А. Г., Баутин А. Е., Бойцов С. А., Виллевалде С. В., Григорьева Н. Ю., Дупляков Д. В., Звартау Н. Э., Козиолова Н. А., Лебедев Д. С., Мальчикова С. В., Медведева Е. А., Михайлов Е. Н., Моисеева О. М., Орлова Я. А., Павлова Т. В., Певзнер Д. В., Петрова М. М., Ребров А. П., Ситникова М. Ю., Соловьева А. Е., Тарловская Е. И., Трукшина М. А., Федотов П. А., Фомин И. В., Хрипун А. В., Чесникова А. И., Шапошник И. И., Явелов И. С., Яковлев А. Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3801. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801.

REFERENCES

1. Barbarash O.L., Karetnikova V.N., Kashtalap V.V., Zvereva T.N., Kochergina A.M. New coronavirus disease (COVID-19) and cardiovascular disease. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2020;9(2):17-28. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2020-9-2-17-28>
2. Kozhokar K.G., Urvantseva I.A., Nikolaev K.Yu. The impact of psychosocial factors on the development of coronary heart disease and acute coronary syndrome. Cardiovascular therapy and prevention. 2016;15(3):58-62 (in Russian)
3. Urvantseva I.A., Vorobiev A.S., Suleymanov R.R., Kovalenko L.V. "Should practicing cardiologists know about type 2 myocardial infarction?" (Opinion statement of the Ugra cardiologists). Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(4):13-15. (In Russian) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-4-13-15>
4. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D. A, White H.D., ESC Scientific Document

GroupFourth universal definition of myocardial infarction. European Heart Journal. 2018; 40 (3): 237–269, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>

5. Shlyakhto E. V., Konradi A. O., Arutyunov G. P., Arutyunov A. G., Bautin A. E., Boytsov S. A., Villevalde S. V., Grigoryeva N. Yu., Duplyakov D. V., Zvartau N. E., Kozioleva N. A., Lebedev D. S., Malchikova S. V., Medvedeva E. A., Mikhailov E. N., Moiseeva O. M., Orlova Ya. A., Pavlova T. V., Pevsner D. V., Petrova M. M., Rebrov A. P., Sitnikova M. Yu., Solovyova A. E., Tarlovskaya E. I., Trukshina M. A., Fedotov P. A., Fomin I. V., Khripun A. V., Chesnikova A. I., Shaposhnik I. I., Yavelov I. S., Yakovlev A. N. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russian) doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3801



ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит авторов внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Правила по подготовке рукописей в журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» составлены с учетом рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, подготовленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE), методических рекомендаций по подготовке и оформлению научных статей в журналах, индексируемых в международных наукометрических базах данных, разработанных Ассоциацией научных редакторов и издателей и Министерством образования и науки Российской Федерации. Обращаем внимание авторов, что проведение и описание всех клинических исследований должно соответствовать стандартам CONSORT – (<http://www.consort-statement.org>).

Все рукописи, поступающие в редакцию журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», проходят обязательную проверку в системах антиплагиат (рукописи, представленные на русском языке, проходят проверку в системе Антиплагиат; рукописи, представленные на английском языке, проходят проверку в системе iThenticate).

Журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» принимает к печати следующие рукописи:

1. Оригинальные исследования – рукописи, которые содержат описания оригинальных данных, вносящих приоритетный вклад в накопление научных знаний. Объем статьи – до 20 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 25 источников литературы. Резюме должно быть структурировано, и содержать 5 параграфов (Цель, Материал и методы, Результаты, Заключение, Ключевые слова), и не превышать 300 слов.

2. Клинические случаи – краткое, информационное сообщение, представляющее сложную диагностическую проблему и объяснение как ее решить или описание редкого клинического случая. Объем текста до 5 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 10 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 200 слов.

3. Аналитический обзор – критическое обобщение исследовательской темы. Объем – до 25 страниц машинописного текста (включая источники литературы, подписи к рисункам и таблицы), до 50 источников литературы, с неструктурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов. Рекомендуем использовать иллюстративный материал – таблицы, рисунки, графики, если они помогают раскрыть содержание документа и сокращают объем текста.

4. Передовая статья – объем текста до 1500 слов (включая источники литературы, подписи к рисункам

и таблицы), до 20 источников литературы, с неструктурированным или структурируемым резюме, которое не должно превышать 250 слов.

5. Письма в редакцию – обсуждение определенной статьи, опубликованной в журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний». Объем не более 500 слов, без резюме.

6. Анонс – информационное сообщение о научно-практических конференциях, конгрессах, научно-исследовательских грантах. Объем до 600 слов, без резюме.

РАЗДЕЛ 1. Сопроводительные документы

1. Сопроводительное письмо должно содержать общую информацию и включать (1) указание, что данная рукопись ранее не была опубликована, (2) рукопись не представлена для рассмотрения и публикации в другом журнале (в случае если рукопись подана параллельно в другой журнал, редакция имеет полное право отказать в публикации рукописи авторам), (3) раскрытие конфликта интересов всех авторов, (4) информацию о том, что все авторы прочитали и одобрили рукопись, (5) указание об авторе, ответственном за переписку. Письмо должно быть выполнено на официальном бланке учреждения, подписано руководителем учреждения и заверено печатью.

2. Информация о конфликте интересов/финансировании. Документ содержит раскрытие авторами возможных отношений с промышленными и финансовыми организациями, способных привести к конфликту интересов в связи с представленным в рукописи материалом. Желательно перечислить источники финансирования работы. Конфликт интересов должен быть заполнен на каждого автора.

3. Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования. Скан справки / выписки из Локального этического комитета учреждения (учреждений), где выполнялось исследование. Скан информированного согласия пациента при подаче случая из клинической практики.

4. Информация о перекрывающихся публикациях (если таковая имеется). При наличии перекрывающихся публикациях, следует указать их количество и названия (желательно приложить сканы ранее опубликованных статей). Также в сопроводительном письме на имя главного редактора журнала, следует кратко указать по какой причине имеются перекрывающиеся публикации (например, крупное многофазовое исследование и т.д.).

РАЗДЕЛ 2. Электронная подача рукописи

1. Подать статью в журнал может любой из авторов, как правило, это автор, ответственный за переписку. Автору необходимо регистрироваться на сайте, указать полностью свое ФИО. В форме для заполнения при подаче статьи указываются все авторы и вся дополнительная информация (места работы, должности, научные звания, учреждения – для всех авторов).

2. Отдельно готовится файл в Word, который потом отправляется как дополнительный файл. Файл должен содержать: титульный лист рукописи. На титульном листе рукописи в левом верхнем углу указывается индекс универсальной десятичной классификации (УДК).

Далее указывается заглавие публикуемого материала (полное и краткое наименование статьи). В названии не рекомендуется использовать аббревиатуры. Со следующей строки указываются инициалы и фамилии авторов. Инициалы указывают до фамилий и отделяются пробелом. После фамилий и инициалов необходимо указать полное наименование (наименования) учреждения (уч-

реждений), в котором (которых) выполнена работа с указанием ведомства и полного юридического адреса: страны, индекса, города, улицы, номера дома. Если авторы относятся к разным учреждениям, отметьте это цифровыми индексами в верхнем регистре перед учреждением и после фамилии авторов.

Пример для оформления:

УДК 616.1

КЛИНИЧЕСКАЯ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ОСТЕОПОРОЗА

А.Т. Тепляков¹, С.Н. Шилов², И.В. Яковлева², А.А. Попова², Е.Н. Березикова²,
Е.В. Гракова¹, А.В. Молоков², М.Н. Неупокоева², В.В. Кобец³,
К.В. Копьева¹, О.В. Гармаева¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» «Научно-исследовательский институт кардиологии», пер. Кооперативный 5, Томск, Российская Федерация, 634009; ²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Красный пр., 52, Новосибирск, Российская Федерация, 630091; ³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница No 1», ул. Залесского, 6, Новосибирск, Российская Федерация, 630047

3. Ниже предоставляется информация об авторах, где указываются: полные ФИО, место работы всех авторов, их должности; полная контактная информация обязательно указывается для одного (или более) автора и включает электронную почту, доступный телефон.

4. Если рукопись написана в соавторстве, то всем членам авторской группы необходимо указать вклад каждого автора в написание рукописи. Авторы должны отвечать всем критериям, рекомендованным Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE), а именно: (1) вносить существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, или получение и анализ данных, или их интерпретацию; (2) принимать активное участие в написании первого варианта статьи или участвовать в переработке ее важного интеллектуального содержания; (3) утвердить окончательную версию для публикации; (4) нести ответственность за все аспекты работы и гарантировать соответствующее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью всех частей работы.

Более подробная информация об авторстве (истинные авторы, гостевые авторы, подарочные авторы, безымянные авторы) и критериях авторства представлены в разделе Авторство и долевое участие (<https://www.niikpssz.com/jour/about/editorialPolicies#custom-8>).

РАЗДЕЛ 3. Оформление аннотации.

Аннотация на русском языке

Аннотация должна быть информативной (не содержать общих слов), оригинальной, содержательной (т.е. отражать основное содержание статьи и результаты исследований) и компактной (т.е. укладываться в установленные объемы в зависимости от типа рукописи). При написании аннотации необходимо следовать логике описания результатов в статье. В ней необходимо указать, что нового несет в себе научная статья в сравне-

нии с другими, родственными по тематике и целевому назначению. В резюме не следует включать ссылки на литературу и использовать аббревиатуры, кроме общепотребительных сокращений и условных обозначений. При первом упоминании сокращения необходимо расшифровать.

Структурированная аннотация должна включать 5 параграфов: цель (не дублирующая заглавие статьи), материалы и методы, результаты, заключение, ключевые слова). Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, аннотация должна следовать логике статьи и не противоречить представленной информации.

Авторы, направляющие в редакцию журнала передовую статью, могут использовать как структурированную, так и неструктурированную аннотацию, содержащую не более 250 слов.

Ключевые слова (не более 7) составляют семантическое ядро статьи и представляют собой перечень основных понятий и категорий, служащих для описания исследуемой проблемы. Они должны отражать дисциплину (область науки, в рамках которой написана статья), тему, цель и объект исследования.

Перевод аннотации на английский язык (для рукописей, поданных на русском языке).

При переводе на английский язык аннотация должна сохранить свою информативность, оригинальность, быть содержательной и компактной, отражать логику описания результатов в статье. При переводе не рекомендуется пропускать словосочетания и предложения. Перевод аннотации должен дублировать текст аннотации на английском языке.

Структурированная аннотация на английском языке также включает 5 параграфов: **Aim** (Aims – в случае, если в Вашей рукописи заявлено более одной цели), **Methods**, **Results**, **Conclusion**, **Keywords**. Является обязательной для оригинальных исследований (не более 300 слов).

Неструктурированная аннотация является обязательной для клинических случаев (не более 200 слов) и аналитических обзоров (не более 250 слов). Несмотря на отсутствие обязательных структурных элементов, перевод аннотация на английский язык должен отражать логику статьи и не противоречить представленной информации.

РАЗДЕЛ 4. Оформление основного файла рукописи.

Поскольку основной файл рукописи автоматически отправляется рецензенту для проведения «слепого рецензирования», то он не должен содержать имен авторов и названия учреждений. Файл содержит только следующие разделы:

1. Название статьи.

Название статьи пишется прописными буквами (РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ФАКТОРОВ РИСКА...), в конце точка не ставится.

2. Краткий заголовок статьи.

Краткий заголовок статьи должен состоять из 3-5 слов и отражать основную идею рукописи.

3. Вклад в предметную область.

Вклад в предметную область должен подчеркивать вклад исследования в предметную область, его новизну и уникальность. Состоит из 2-3 предложений.

4. Резюме с ключевыми словами.

Резюме с ключевыми словами должно содержать только те разделы, которые описаны в Правилах для авторов.

5. Список сокращений.

При составлении списка сокращений к статье, включая текст, таблицы и рисунки, вносятся только те, которые используются автором 3 и более раза. Если сокращения используются только в таблицах и рисунках, а в тексте не используются, их не следует включать в список сокращений, но необходимо дать расшифровку в примечании к таблице или рисунку. К резюме статьи, как к отдельному документу, применимы те же правила, что и к статье (сокращения вносятся при их использовании 3 и более раза). Сокращения в списке сокращений пишутся в алфавитном порядке через запятую, сплошным текстом, с использованием «тире».

6. Текст статьи.

Текст статьи должен быть представлен в формате MS (*.doc, *.docx), размер кегля 12, шрифт Times New Roman, межстрочный интервал 1,5, поля обычные, выравнивание по ширине. Страницы нумеруют. Перед подачей рукописи удалите из текста статьи двойные пробелы.

Таблицы размещают в месте упоминания в тексте. В тексте обязательно присутствуют ссылки на все таблицы, обозначаемые как «табл.» с указанием порядкового номера таблицы, например «табл. 1». Каждая таблица имеет заголовок: слово «Таблица», порядковый номер, название (без точек). Если таблица единственная в статье, ее не нумеруют, в тексте слово «таблица» выделяют курсивом. Название таблицы и номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. Для всех сокращений,

используемых в таблице, дается расшифровка в примечании. Название таблицы и примечание к ней переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Содержание таблицы также переводится на английский и дается через / (например, Показатели / Parameters и т.д.).

Иллюстративный материал (черно-белые и цветные фотографии, рисунки, диаграммы, схемы, графики) размещают в тексте статьи в месте упоминания (.jpg, разрешение не менее 300 dpi). Проверьте наличие ссылок в тексте на все иллюстрации, обозначаемые как «рис.» с указанием порядкового номера, например, «рис. 1». Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Название и примечание к рисунку переводятся на английский язык и размещаются под русскоязычной версией. Единственную в статье иллюстрацию не нумеруют, при ссылке на нее в тексте используют слово «рисунок» (полностью, курсивом). Если иллюстрация состоит из нескольких рисунков, представленных под а, б, в, г, помимо подписи каждого рисунка под буквенным обозначением необходимо привести общий заголовок иллюстрации.

Обращаем внимание авторов на то, что использование таблиц и рисунков из других статей с оформленным цитированием допустимо только при наличии разрешения на репринт. Разрешение на репринт таблиц и рисунков запрашивается не у автора, а у издателя журнала. Просим Вас своевременно позаботиться о разрешении на репринт. В случае отсутствия такого разрешения, рисунки и таблицы будут рассматриваться как плагиат, и редакция журнала будет вынуждена исключить их из рукописи.

При обработке материала используется система единиц СИ. Без точек пишут: ч, мин, мл, см, мм (но мм рт. ст.), с, мг, кг, мкг. С точками: мес., сут., г. (год), рис., табл. Для индексов используют верхние (кг/м²) или нижние (CHN₂DS₂-VAsc) регистры. Знак мат. действий и соотношений (+, –, ×, /, =, ~) отделяют от символов и чисел: $p = 0,05$. Знак ± пишут слитно с цифровыми обозначениями: 27,0±17,18. Знаки >, <, ≤ и ≥ пишут слитно: $p > 0,05$. В тексте рекомендуем заменять символы словами: более (>), менее (<), не более (≤), не менее (≥). Знак % пишут слитно с цифровым показателем: 50%; при двух и более цифрах знак % указывают один раз после чисел: от 50 до 70%; на 50 и 70%. Знак № отделяют от числа: № 3. Знак °C отделяют от числа: 13 °C. Обозначения единиц физических величин отделяют от цифр: 13 мм. Названия и символы генов выделяют курсивом: *ген PON1*.

7. Благодарности (если таковые имеются).

Участники, не соответствующие критериям, предъявляемым к авторам, должны быть указаны в разделе «Благодарности».

8. Конфликт интересов.

Авторы раскрывают конфликт интересов, связанный с представленным материалом. Конфликт интересов должен быть раскрыт для каждого конкретного автора. Информация о конфликте интересов публикуется в составе полного текста статьи.

9. Финансирование.

Указывают источник финансирования. Если исследо-

вание выполнено при поддержке гранта (например, РФФИ, РНФ), приводят номер.

10. Список литературы

Список литературы должен быть представлен на русском и английском языках (обратите внимания, что списки должны быть раздельными). За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор(ы).

Библиографическое описание на русском языке рекомендуется выполнять на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Англоязычная часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Библиографические ссылки в тексте указывают номерами в квадратных скобках. Источники располагают

в порядке первого упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы. Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом. При наличии у цитируемой статьи цифрового идентификатора (Digital Object Identifier, DOI) указывают в конце ссылки.

Пристатейный список должен соответствовать Российскому индексу цитирования и требованиям международных баз данных. Англоязычный вариант библиографического описания ссылки на русскоязычный источник помещают после русскоязычной ссылки в квадратных скобках. Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается (in Russian). Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте www.translit.ru (формат BSI).

Примеры оформления:

1. Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название:

Кухарчук А.Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76-90 [Kuharchuk A.L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76-90. (In Russ)]

2. Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия:

Трапезникова М.Ф., Филиппцев П.Я., Перлин Д.В., Кулачков С.М. Лечение структур мочеоточника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42-45 [Trapeznikova M.F., Filiptsev P.Ya., Perlin D.V., Kulachkov S.M. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. Urologia I nefrologia. 1994; 3:42-45. (In Russ)]

3. Статья из англоязычного журнала:

Goldstein D.J., Oz M.C., Rose E.A. Implantable left ventricular assist devices. N Engl J Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. Статья из журнала, имеющего DOI:

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970-974. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x

5. Англоязычная монография:

Murray P.R., Rosenthal K.S., Kobayashi G.S., Pfaller M.A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. Русскоязычная монография:

Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М; 2008 [Ivashkin V.T., Sheptulin A.A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008. (In Russ)].

7. Диссертация (автореферат диссертации):

Максимова Н.В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М; 2011. [Maksimova N.V. Kliniko-ekonomicheskii analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011. (In Russ)].

8. Электронный источник.

Кондратьев В.Б. Глобальная фармацевтическая промышленность. Режим доступа: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (дата обращения 23.06.2013) [Kondrat'ev V.B. Global'naya farmatsevticheskaya promyshlennost' [The global pharmaceutical industry]. Available at: http://perspektivy.info/rus/ekob/globalnaya_farmaceuticheskaya_promyshlennost_2011-07-18.html. (accessed 23.06.2013) (In Russ.)]



МЕЖРЕГИОНАЛЬНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

КОМПЛЕКСНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

21–22 ИЮНЯ 2021 ГОДА | КЕМЕРОВО

КАРДИОЛОГИЯ | ПАТОФИЗИОЛОГИЯ |
РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ |
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ |
ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ |
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ | ФИЗИЧЕСКАЯ И РЕАБИЛИТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА |
СЕСТРИНСКОЕ ДЕЛО

ЛЕКЦИИ | ПЛЕНАРНЫЕ ЗАСЕДАНИЯ | НАУЧНЫЕ СИМПОЗИУМЫ
| СЕКЦИОННЫЕ ЗАСЕДАНИЯ |
МОДЕРИРУЕМЫЕ ЭЛЕКТРОННЫЕ ПОСТЕРНЫЕ СЕССИИ |
КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ | **ПУБЛИКАЦИЯ ТЕЗИСОВ**

**Документация по данному учебному мероприятию будет представлена
в Комиссию по оценке учебных мероприятий и материалов для НМО**



**СОСНОВЫЙ БУЛЬВАР, 6 | КУЗБАССКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ 18 КОРПУСА**

РЕГИСТРАЦИЯ И БОЛЕЕ ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ events.kemcardio.ru/event/55