

XX юбилейный национальный конгресс «ТРОМБОЗЫ, КРОВОТОЧИВОСТЬ, ПАТОЛОГИЯ СОСУДОВ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ» (материалы)



29–30 сентября 2016 г. в Нижнем Новгороде состоялся XX юбилейный национальный конгресс «Тромбозы, кровоточивость, патология сосудов: современные проблемы диагностики и лечения». Организаторами конгресса выступили Всероссийская ассоциация по изучению тромбозов, геморрагий и патологии сосудистой стенки имени А.А. Шмидта и Б.А. Кудряшова, Нижегородская государственная медицинская академия, а также Нижегородское отделение Российского кардиологического общества. Информационную поддержку мероприятию оказало Министерство здравоохранения Нижегородской области.

В конгрессе приняли участие более 250 специалистов из Нижнего Новгорода, Сарова, Москвы, Ярославля, Казани, Чебоксар, Йошкар-Олы, Набережных Челнов, а также Стокгольма.

Были представлены доклады по следующим темам:

Биохимия и патофизиология гемокоагуляции:

- ♦ факторы риска тромбозов, генетические маркеры тромбофилий;
- ♦ геморрагии (гемофилии, тромбоцитопатии, васкулопатии);
- ♦ постоянное внутрисосудистое свертывание крови, ДВС-синдром;
- ♦ атеротромбоз коронарных и брахиоцефальных артерий: прогноз, ранняя диагностика, современные возможности лечения;
- ♦ тромбозы аорты и артерий конечностей: комплексная терапия, эндоваскулярные и открытые методы хирургического лечения;
- ♦ венозные тромбозы и эмболия легочных артерий, послеоперационная реабилитация;
- ♦ хроническая постэмболическая легочная гипертензия;
- ♦ тромбофилии и другие факторы риска тромбозов артерий и вен.

Терапия и неотложная помощь при сердечно-сосудистых заболеваниях:

- ♦ противотромботическая и гемостатическая терапия;
- ♦ тромболитическая терапия как компонент неотложной помощи при жизнеугрожающих состояниях;
- ♦ интенсивная терапия и анестезиолого-реанимационное обеспечение при коагулопатиях и их осложнениях;
- ♦ послеоперационная реабилитация пациентов в сердечно-сосудистой хирургии и кардиологии.

Влияние цитопротектора Мексикора на патоморфологические изменения в миокарде при экспериментальной черепно-мозговой травме

Р.Р. Зайцев, Л.В. Бояринова, А.В. Дерюгина, Е.И. Яковлева, В.О. Никольский, М.В. Галкина, А.В. Шумилова, Е.С. Филиппенко, Г.А. Бояринов

Тактика лечения тромбозмболии легочных артерий

А.П. Медведев, С.В. Немирова, Г.Г. Хубулава, О.И. Демарин, Р.А. Дерябин, С.А. Журко, В.В. Пичугин

Оценка сочетанного влияния врожденных тромбофилий и повышенного индекса массы тела на риск развития венозных тромбозмобических осложнений

А.В. Голубь, Л.В. Попова, Е.А. Шелест, Л.И. Патрушев, Т.Ф. Коваленко, Ю.Н. Беленков

Оценка безопасности и эффективности пликаци и лигирования бедренной вены в хирургическом лечении пациентов с тромбозами глубоких вен

Р.А. Бредихин, Д.В. Малясев, Р.К. Джорджикия, Р.Н. Хайруллин

Клинические и гемодинамические результаты использования различных моделей биологических протезов для коррекции сенильных пороков аортального клапана

С.А. Федоров, В.А. Чигинев, С.А. Журко, А.Б. Гамзаев, А.П. Медведев

Антитромботические эффекты гепариновых комплексов у больных ишемической болезнью сердца

С.М. Сороколетов, Л.А. Ляпина

Антитромботическое действие глипролина Arg-Pro-Gly-Pro в условиях иммобилизационного стресса на фоне экспериментального метаболического синдрома

М.Е. Григорьева, Т.Ю. Оберган

Исследование параметров гемостаза, липидного и углеводного обмена у крыс с модифицированной моделью экспериментального метаболического синдрома

Т.Ю. Оберган, М.Е. Григорьева

Влияние коллоидных инфузионных растворов на жировые глобулы *in vitro*

А.А. Певнев, М.С. Белоус, С.И. Чистяков, А.Ю. Яковлев

Изучение взаимодействия тромболитического препарата Лонголитина с некоторыми ионами и лекарственными средствами *in vitro*

Т.С. Шаркова, И.Б. Павлова, Л.В. Подорольская

Связь содержания фибриногена у крыс линии Wistar с выявленным в популяции фактором предпочтения алкоголя при свободном выборе «этанол–вода»

Л.В. Подорольская, К.А. Никольская

Эффективность применения нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов при врожденной тромбофилии у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом

А.П. Мельников, В.А. Петрухин, А.В. Голубь, Л.В. Попова, А.В. Ильич, М.А. Калинина, К.Э. Бахтадзе, И.Н. Бокарев

Роль коротких пролинсодержащих пептидов в процессах полимеризации фибрина

Е.С. Майстренко, Л.А. Ляпина

Тактика хирургического лечения пациентов с контралатеральной окклюзией внутренней сонной артерии

М.Л. Телепнева, О.Е. Логинов, Е.В. Чеботарь, В.В. Катынов, Л.Н. Иванов

Непосредственные и отдаленные результаты аорторафии у пациентов с пороками аортального клапана

Е.А. Миронов, А.Б. Гамзаев, А.П. Медведев, В.В. Пичугин, М.Л. Калинина, В.А. Чигинев

Ранняя диагностика тромбозмболии легочной артерии (обзор)

А.Б. Кузнецов, Г.А. Бояринов

271 The Influence of Cytoprotector Mexicor on Pathomorphological Changes in the Myocardium in Experimental Traumatic Brain Injury

R.R. Zaytsev, L.V. Boyarinova, A.V. Deryugina, E.I. Yakovleva, V.O. Nikolsky, M.V. Galkina, A.V. Shumilova, E.S. Filippenko, G.A. Boyarinov

280 A Therapeutic Approach to Treatment of Pulmonary Thromboembolism

A.P. Medvedev, S.V. Nemirova, G.G. Khubulava, O.I. Demarin, R.A. Deryabin, S.A. Zhurko, V.V. Pichugin

285 Assessment of the Influence of Inherited Thrombophilia Combined with Elevated Body Mass Index on the Risk of Developing Venous Thromboembolism

A.V. Golub, L.V. Popova, E.A. Shelest, L.I. Patrushev, T.F. Kovalenko, Y.N. Belenkov

288 Evaluation of Safety and Efficacy of Femoral Vein Plication and Ligation in Surgical Treatment of Patients with Deep Vein Thrombosis

R.A. Bredikhin, D.V. Malyasev, R.K. Dzhordzhikiya, R.N. Khairullin

292 Clinical and Hemodynamic Results of Applying Different Biological Prosthesis Models for Correction of Calcific Aortic Valve Disease

S.A. Fedorov, V.A. Chiginev, S.A. Zhurko, A.B. Gamzaev, A.P. Medvedev

297 Antithrombotic Effects of Heparin Complexes in Patients with Coronary Heart Disease

S.M. Sorokoletov, L.A. Lyapina

300 Antithrombotic Effect of Glyproline Arg-Pro-Gly-Pro in Conditions of Immobilization Stress Against the Background of Experimental Metabolic Syndrome

M.E. Grigorjeva, T.Y. Obergan

303 Evaluation of Hemostasis, Lipid and Carbohydrate Metabolism Parameters in Rats with Modified Model of Experimental Metabolic Syndrome

T.Y. Obergan, M.E. Grigorjeva

306 *In vitro* Effect of Colloid Infusion Solutions on Fat Globules

A.A. Pevnev, M.S. Belous, S.I. Chistyakov, A.Yu. Yakovlev

309 *In vitro* Study of Interaction of Thrombolytic Drug Longolytin with Some Ions and Medicines

T.S. Sharkova, I.B. Pavlova, L.V. Podorolskaya

313 Correlation Between Fibrinogen Content and Alcohol Preference Factor Revealed in the Population of Wistar Rats with Free “Ethanol–Water” Choice

L.V. Podorolskaya, K.A. Nikolskaya

316 Efficacy of Using Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparins in Congenital Thrombophilia in Patients with Aggravated Obstetric History

A.P. Melnikov, V.A. Petrukhin, A.V. Golub, L.V. Popova, A.V. Ilyich, M.A. Kalinina, K.E. Bakhtadze, I.N. Bokarev

319 The Role of Short Proline-Containing Peptides in Fibrin Polymerization Processes

E.S. Maystrenko, L.A. Lyapina

322 A Therapeutic Approach to Surgical Treatment of Patients with Contralateral Occlusion of the Internal Carotid Artery

M.L. Telepneva, O.E. Loginov, E.V. Chebotar, V.V. Katynov, L.N. Ivanov

326 Immediate and Long-Term Results of Aortoplasty in Patients with Aortic Valve Failure

E.A. Mironov, A.B. Gamzaev, A.P. Medvedev, V.V. Pichugin, M.L. Kalinina, V.A. Chiginev

330 Early Diagnosis of Pulmonary Artery Thromboembolism (Review)

A.B. Kuznetsov, G.A. Boyarinov

ВЛИЯНИЕ ЦИТОПРОТЕКТОРА МЕКСИКОРА НА ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

УДК 616.127.001.6–001:615.275.03

Поступила 30.06.2016 г.



Р.Р. Зайцев, врач хирург-эндоскопист¹;

Л.В. Бояринова, д.б.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики²;

А.В. Дерюгина, д.б.н., доцент кафедры биохимии и физиологии Института биологии и биомедицины³;

Е.И. Яковлева, к.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии ЦНИЛ²;

В.О. Никольский, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПКВ²;

М.В. Галкина, к.б.н., старший научный сотрудник отдела электронной микроскопии ЦНИЛ²;

А.В. Шумилова, магистр Института биологии и биомедицины³;

Е.С. Филиппенко, магистр Института биологии и биомедицины³;

Г.А. Бояринов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПКВ²

¹Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Н. Новгород, 603126, Родионова, 190;

²Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

³Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Н. Новгород, 603950, пр. Гагарина, 23

Цель исследования — изучить влияние цитопротектора Мексикора на структурные изменения кардиомиоцитов при экспериментальной черепно-мозговой травме.

Материалы и методы. В экспериментах на 50 белых нелинейных крысах-самках, перенесших смоделированную черепно-мозговую травму, методом световой и электронной микроскопии в посттравматическом периоде исследована динамика структурных изменений кардиомиоцитов миокарда левого желудочка в опытной (n=25) (внутрибрюшинное введение Мексикора в дозе 8,0 мг/кг массы тела в сутки в течение 12 сут) и контрольной (n=25) (физиологический раствор в том же объеме) сериях.

Результаты. Установлено, что при локальной травме мозга в сердце крыс начиная с первых суток и в течение последующих 7 дней определяются выраженные структурные повреждения кардиомиоцитов, а раннее и длительное применение Мексикора после черепно-мозговой травмы предупреждает и/или уменьшает нарушения целостности биомембран митохондрий, миофибрилл, ядер и саркоплазматического ретикулаума.

Заключение. Полученные данные обосновывают патогенетическое применение Мексикора для предупреждения и коррекции формирующихся структурных изменений кардиомиоцитов в посттравматическом периоде, а также указывают на целесообразность включения в стандарты лечения травматической болезни фармакологических средств, обладающих противогипоксическим и антиоксидантным действием.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма; повреждения кардиомиоцитов; цитопротектор Мексикор.

Как цитировать: Zaytsev R.R., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Yakovleva E.I., Nikolsky V.O., Galkina M.V., Shumilova A.V., Filippenko E.S., Boyarinov G.A. The influence of cytoprotector Mexicor on pathomorphological changes in the myocardium in experimental traumatic brain injury. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 271–279.

Для контактов: Бояринов Геннадий Андреевич, e-mail: boyarin46@mail.ru

The Influence of Cytoprotector Mexicor on Pathomorphological Changes in the Myocardium in Experimental Traumatic Brain Injury

R.R. Zaytsev, endoscopist surgeon¹;

L.V. Boyarinova, DSc, Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics²;

A.V. Deryugina, DSc, Associate Professor, Department of Biochemistry and Physiology, Institute of Biology and Biomedicine³;

E.I. Yakovleva, PhD, Senior Researcher, Electron Microscopy Unit, Central Scientific Research Laboratory²;

V.O. Nikolsky, MD, DSc, Professor, Department of Anesthesiology and Reanimatology, Faculty of Doctors' Advanced Training²;

M.V. Galkina, PhD, Senior Researcher, Electron Microscopy Unit, Central Scientific Research Laboratory²;

A.V. Shumilova, Master's Degree Student, Institute of Biology and Biomedicine³;

E.S. Filippenko, Master's Degree Student, Institute of Biology and Biomedicine³;

G.A. Boyarinov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology, Faculty of Doctors' Advanced Training²

¹Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation;

²Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

³Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, 23 Prospekt Gagarina, Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

The aim of the investigation was to study the influence of cytoprotector Mexicor on structural cardiomyocyte changes in experimental traumatic brain injury.

Materials and Methods. The experiments were carried out on 50 white non-pedigree female rats who underwent simulated traumatic brain injury. During the post-injury period the dynamics of structural cardiomyocyte changes in left ventricular myocardium in the test (n=25) (intraperitoneal introduction of Mexicor in the dose of 8.0 mg/kg body weight/day for 12 days) and control (n=25) (physiological salt solution in the same volum) series was studied using light and electron microscopy.

Results. It has been established that in local traumatic brain injury marked structural cardiomyocyte damages are detected in the rat heart on day 1 and during the subsequent 7 days and long-term Mexicor administration after traumatic brain injury prevents and/or reduces integrity damage to mitochondrial biomembranes, myofibrils, nuclei and sarcoplasmic reticulum.

Conclusion. The obtained data provide the foundation for pathogenetic application of Mexicor for prevention and correction of structural damage to cardiomyocytes in the post-injury period and suggest the wisdom of including pharmaceuticals with anti-hypoxic and anti-oxidant effects in standard treatment of traumatic disease.

Key words: traumatic brain injury; cardiomyocyte damages; cytoprotector Mexicor.

Черепно-мозговая травма (ЧМТ) относится к наиболее распространенным причинам инвалидности и является экономически обременительной для общества. Патологические механизмы повреждения мозга при ЧМТ основаны на действии первичных и вторичных повреждающих факторов [1]. Вторичные повреждения представляют собой каскадные биохимические, воспалительные, стрессовые реакции, одной из которых является неспецифическая системная активация гемостаза, обусловленная гипоксией, увеличением свободных активных форм кислорода, замедлением кровотока, увеличением вязкости крови и др. [2–4]. В связи с этим важное значение приобретают препараты, блокирующие реакции вторичного биохимического каскада, в частности Мексикор (2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат) — цитопротектор, в котором сукцинат связан с антиок-

сидантом (эмоксипином) ковалентной связью [5, 6]. В работах, посвященных применению этого препарата в неврологии и кардиологии [7–10], показано, что по сравнению с другими сукцинатсодержащими антигипоксантами Мексикор за счет высоких пентрационных свойств эмоксипина значительно быстрее проникает в клетку, а затем в цитозоле диссоциирует на две составляющие, каждая из которых оказывает самостоятельное позитивное действие на головной мозг и миокард в условиях ишемии–реперфузии. Проведенное нами ранее исследование действия Мексикора при ЧМТ [11–13] выявило снижение активности процессов свободно-радикального окисления, восстановление сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, агрегационных свойств эритроцитов, их кислородтранспортных свойств, что в свою очередь определило улучшение макро- и микрогемодинамики в

посттравматический период. Необходимо учитывать, что расстройства системной гемодинамики при ЧМТ, имеющие особое значение среди всех экстракраниальных нарушений, могут быть обусловлены повреждениями, развивающимися в самом сердце [14, 15]. Однако вопрос об изменении структуры кардиомиоцитов (КМЦ) при локальной травме мозга остается открытым, не исследована эффективность применения Мексикора для коррекции патоморфологических проявлений в сердце при ЧМТ.

Цель исследования — изучить влияние цитопротектора Мексикора на структурные изменения кардиомиоцитов при черепно-мозговой травме в эксперименте.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование выполнено на 50 белых нелинейных крысах-самках массой 180–200 г. Животных разделили на 2 серии (опытная и контрольная) по 25 крыс в каждой. Содержание животных и проводимые с ними манипуляции осуществляли в соответствии с нормативными документами, представленными в руководстве «Guide for care and use of laboratory animals. ILAR publication, 1996, National Academy Press», и требованиями приказа Минздрава России №267 от 19.06.2003 г. «Об утверждении правил лабораторной практики в Российской Федерации».

Животных фиксировали на планшете. ЧМТ моделировали путем свободного падения груза массой 100 г с высоты 80 см на теменно-затылочную область головы [16]. Крысам опытной серии после ЧМТ в течение 12 сут ежедневно два раза в день внутрибрюшинно вводили Мексикор (этилметилгидроксипиридина сукцинат, раствор для внутривенного и внутримышечного введения; «ЭкоФармИнвест», Россия) в дозе 8,0 мг/кг в сутки, контрольной — физиологический раствор в том же объеме. Введение препаратов осуществляли через 1 ч после нанесения животным ЧМТ. Через 1, 3, 5, 7 и 12 сут с момента нанесения ЧМТ на фоне внутрибрюшинного введения тиопентала натрия (100 мг/кг) производили срединную торакотомию и извлекали сердце (у пяти животных из каждой группы в отмеченные временные интервалы). Для проведения исследований на светооптическом уровне материал сразу же помещали в 10% водный раствор нейтрального формалина на 72–96 ч, затем после обезвоживания кусочки ткани миокарда левого желудочка заключали в парафин.

Для обзорного просмотра окрашивали срезы, приготовленные на санном микротоме МС-2 («Точмедприбор», Украина), гематоксилином и эозином. Толщина срезов составляла 7 мкм. Просмотр и фотографирование готовых препаратов проводили с помощью микровизора Vizo 101 («Ломо», Россия).

Для исследований на электронном микроскопе ткань миокарда левого желудочка помещали в 2,5% раствор глутарового альдегида с последующей дофиксацией 1% раствором осмиевой кислоты, дегидратацией в спиртах возрастающей крепости и заклю-

чали в смесь эпоксидных смол (аралдит и эпон 812). Ультратонкие срезы готовили на ультрамикротоме ф. Leica Microsystems (Австрия), просматривали на электронном микроскопе Morgagni 268D (FEI, США), фотографировали с помощью видеокамеры Mega View III и изучали структурные изменения КМЦ.

Результаты и обсуждение. Через сутки после ЧМТ у животных контрольной серии в миокарде определялись небольшие очаги кровоизлияний (рис. 1, а), зоны пересокращений мышечных волокон (рис. 1, б), сильно выраженный перичеллюлярный и перинуклеарный отек, вакуолизация саркоплазмы КМЦ (рис. 1, в).

В опытной серии у животных через сутки после травмы в миокарде встречались единичные небольшие очаги кровоизлияний (рис. 1, г), зоны пересокращения мышечных волокон (рис. 1, д), определялись вакуолизация саркоплазмы и сильно выраженный перинуклеарный отек (рис. 1, е).

Через 3 сут после ЧМТ в контрольной серии в большинстве КМЦ отмечалось сокращение (рис. 2, а), в отдельных — и пересокращение миофибрилл (рис. 2, б), просветление саркоплазмы, вакуоли, очаговый внутриклеточный отек (рис. 2, в), очаговый лизис сарколеммы и выход митохондрий в межклеточное пространство. Ядра миоцитов имели инвагинации, в большей мере за счет сокращения миофибрилл; отмечалась и фрагментация отдельных ядер, транслокация их в субсарколеммальную зону. Ядра содержали глыбки гетерохроматина, в части из них наблюдалось уменьшение хроматина и просветление кариоплазмы. Большинство ядер были без ядрышек. Определялись гетерогенность митохондрий, их набухание, незначительная гиперплазия в отдельных клетках. В саркоплазме выявлялись выраженное расширение саркоплазматического ретикулума (СПР), отдельные липидные гранулы, вторичные лизосомы, лизис миофибрилл в зоне отека. Содержание цитогранул было снижено. Обнаружены участки расхождения вставочных дисков (см. рис. 2, а, в).

У крыс, которым вводили Мексикор, миофибриллы находились преимущественно в состоянии умеренного сокращения (рис. 2, г), в единичном случае выявлен участок пересокращения. В некоторых КМЦ наблюдались очаги субсарколеммального отека, просветление саркоплазмы. Большинство ядер содержали эухроматин, в части из них имелось ядрышко (рис. 2, д). Отмечена гиперплазия митохондрий (рис. 2, е), более выраженная по сравнению с контрольной серией. В единичных случаях выявлены гипертрофированные формы митохондрий. Цистерны СПР умеренно расширены. В саркоплазме обнаружено небольшое содержание липидных капель и многочисленные цитогранулы (рис. 2, в).

Через 5 сут после ЧМТ в контрольной серии в миокарде определялись зоны пересокращений мышечных волокон, очаги кровоизлияний. Везде наблюдался сильно выраженный перичеллюлярный отек

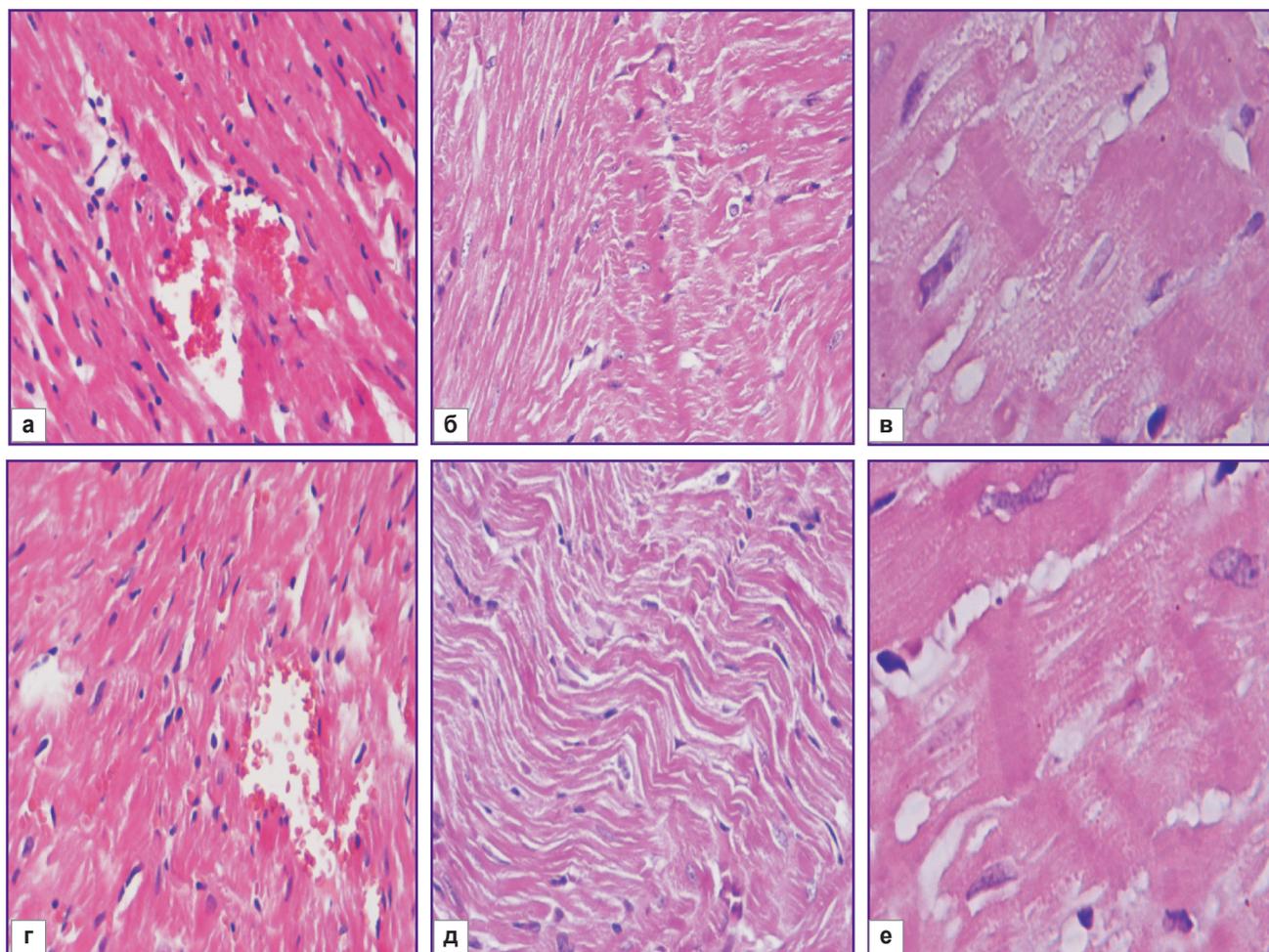


Рис. 1. Структура миокарда через сутки после черепно-мозговой травмы: контроль — а, б (ок. $\times 7$; об. $\times 20$), в (ок. $\times 7$; об. $\times 40$); Мексикор — д, е (ок. $\times 7$; об. $\times 20$), е (ок. $\times 7$; об. $\times 40$)

(рис. 3, а). В саркоплазме КМЦ встречались вакуоли, сохранялся сильно выраженный перинуклеарный отек (рис. 3, б).

В опытной серии через 5 сут после травмы в миокарде не выявлялось кровоизлияний, местами встречались зоны пересокращения миофибрилл, отмечался сильно выраженный перичеселлюлярный отек (рис. 3, в). В саркоплазме КМЦ встречались единичные вакуоли и умеренный перинуклеарный отек (рис. 3, г).

Через 7 сут после ЧМТ у контрольных животных в КМЦ миофибриллы находились в состоянии умеренного сокращения, в некоторых из них наблюдались вакуолизация саркоплазмы (рис. 4, а, б, в), микроочаги субсарколеммального отека (см. рис. 4, а). Ядра содержали глыбки гетерохроматина, в отдельных случаях наблюдалось просветление кардиоцитоплазмы. Отмечались небольшая гиперплазия митохондрий, расширение СПР (см. рис. 4, б), липидные включения, вторичные лизосомы (см. рис. 4, в). Содержание цитогранул было снижено.

В опытной серии преобладали КМЦ без признаков сокращения миофибрилл. В отдельных КМЦ выявля-

лись зоны просветления саркоплазмы. Наблюдалась гиперплазия митохондрий, они имели плотный матрикс и сохраненные кристы (рис. 4, г). Ядра большинства КМЦ содержали эухроматин, имели хорошо выраженное ядрышко (рис. 4, д). В некоторых клетках обнаружены расширение СПР, единичные липидные включения и вторичные лизосомы, многочисленные цитогранулы (рис. 4, е).

Через 12 сут после ЧМТ у крыс контрольной серии миофибриллы в большей части КМЦ были без признаков сокращения. В отдельных клетках оставались очаги просветления саркоплазмы, отмечалось расширение цистерн СПР. Ядра содержали глыбки гетерохроматина, в некоторых из них имелось просветление кардиоцитоплазмы. Большая часть ядер была без ядрышек. Отмечалась умеренная гиперплазия и выраженный полиморфизм митохондрий (рис. 5, а). Выявлялись отдельные липидные гранулы (рис. 5, б), первичные и вторичные лизосомы.

Через 12 сут после травмы у животных опытной серии миофибриллы выявлялись без признаков сокращения; ядра содержали эухроматин, в некоторых

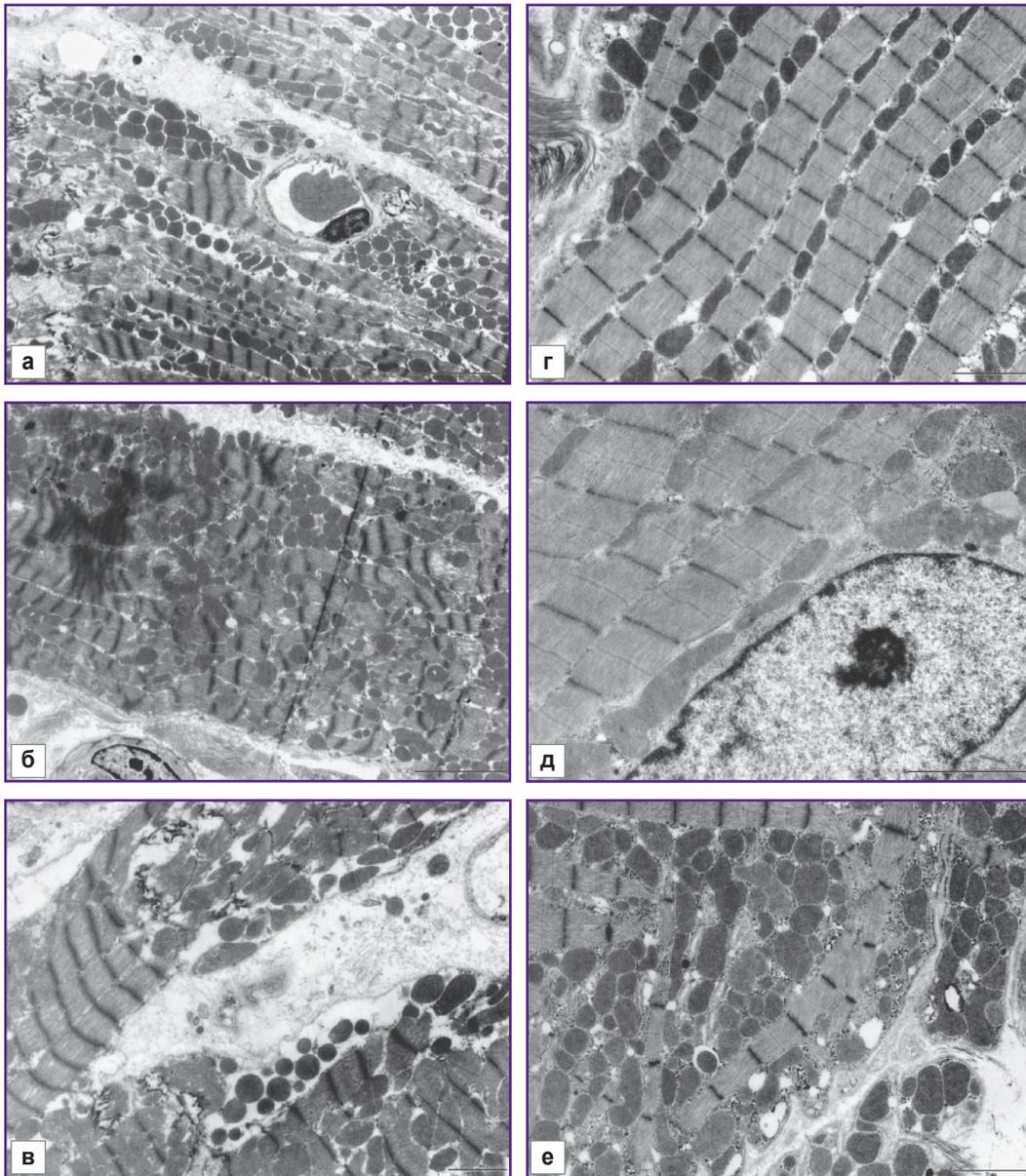


Рис. 2. Ультраструктура кардиомиоцитов через 3 сут после черепно-мозговой травмы: контроль — а, б, в ($\times 5600$); Мексикор — г, е ($\times 7100$), д ($\times 11\ 000$)

определялись хорошо выраженные ядрышки (рис. 5, в). Обращала на себя внимание выраженная гиперплазия митохондрий (рис. 5, г) по сравнению со значениями в контрольной группе. Митохондрии имели плотный матрикс и сохраненные кристы. В КМЦ нарастало содержание первичных и вторичных лизосом по сравнению с предыдущими периодами наблюдения. В единичных КМЦ выявлены небольшие липидные капли.

Оценивая результаты гистологического исследования миокарда у крыс контрольной серии, можно заключить, что при локальной травме мозга начиная уже с первых суток и в течение последующих 7 дней определяются структурные повреждения КМЦ

и их органелл. В сердечной мышце выявляются очаги кровоизлияний, выраженные перичеллюлярный и перинуклеарный отеки, просветление и вакуолизация саркоплазмы, отдельные липидные гранулы, вторичные лизосомы, снижение содержания цитогранул, очаговый внутриклеточный отек, лизис сарколеммы и выход митохондрий в межклеточное пространство. Наблюдаются расширение СПР, пересокращение миофибрилл и их лизис в зоне отека, участки расхождения вставочных дисков, инвагинация и фрагментация отдельных ядер, транслокация их в субсарколеммальную зону. В ядрах отмечаются уменьшение хроматина и просветление кариоплазмы. Большинство ядер выявляются без ядрышек. Определяются гетерогенность

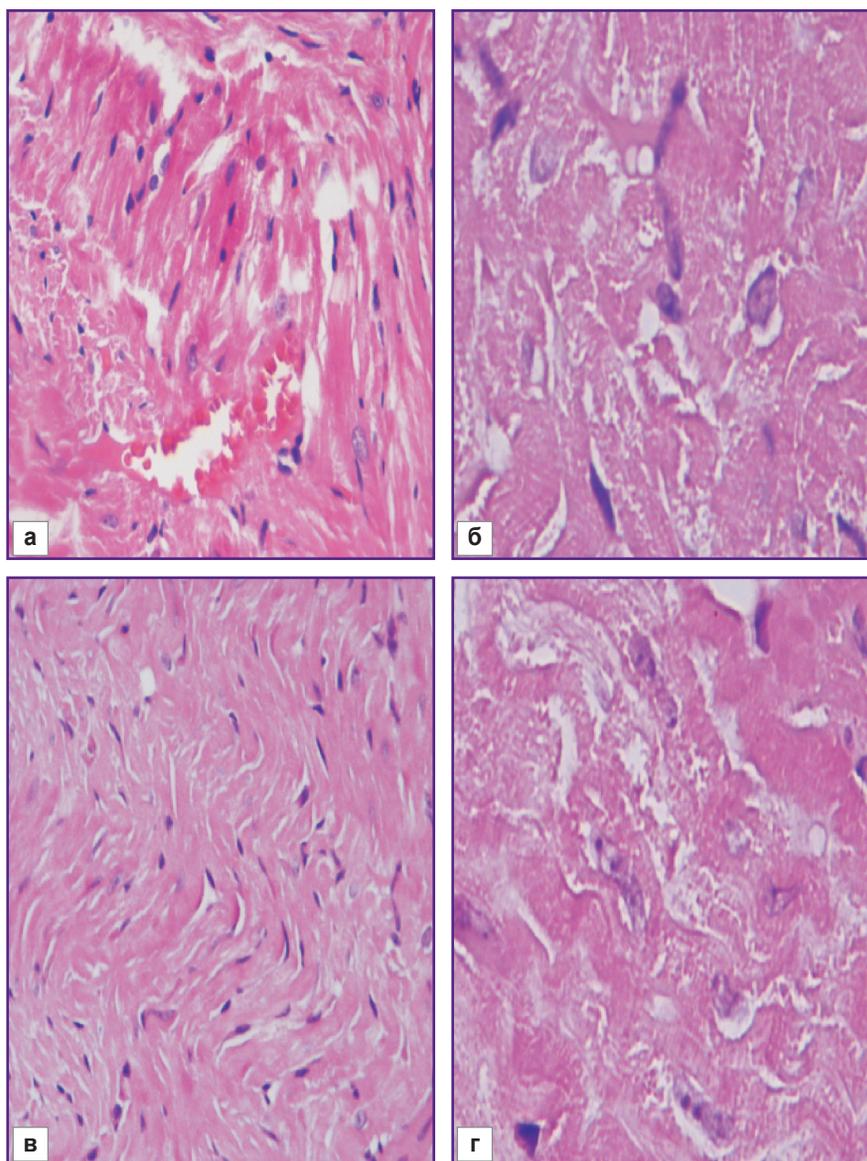


Рис. 3. Структура миокарда через 5 сут после черепно-мозговой травмы: контроль — а (ок. $\times 7$; об. $\times 20$), б (ок. $\times 7$; об. $\times 40$); Мексикор — в (ок. $\times 7$; об. $\times 20$), г (ок. $\times 7$; об. $\times 40$)

митохондрий, их набухание и незначительная гиперплазия в отдельных клетках.

Обнаруженные патоморфологические нарушения в миокарде крыс, перенесших ЧМТ, могут явиться важной причиной развития сердечной недостаточности в раннем посттравматическом периоде. Следует заметить, что патоморфологические проявления в миокарде на 7-е сутки, по сравнению с 3-ми сутками после ЧМТ, являются менее выраженными и характеризуются усилением компенсаторно-восстановительных и репаративных внутриклеточных процессов параллельно с купированием деструктивных изменений. В результате происходит постепенное восстановление поврежденных КМЦ.

В результате сравнительного анализа результатов гистологического исследования миокарда крыс, перенесших ЧМТ, в контрольной и опытной сериях установлено, что раннее и продолжительное внутрибрюшинное введение Мексикора предупреждает и/или уменьшает структурные нарушения КМЦ в посттравматическом периоде. Это проявляется в более раннем исчезновении кровоизлияний, сохраненной ультраструктуре митохондрий, в меньшей степени выраженности гипоксического генеза пересокращений миофибрилл, расширения канальцев СПР, повреждений ядра, перичеселлюлярного, внутриклеточного и перинуклеарного отеков, в большем содержании цитогранул, чем у контрольных животных.

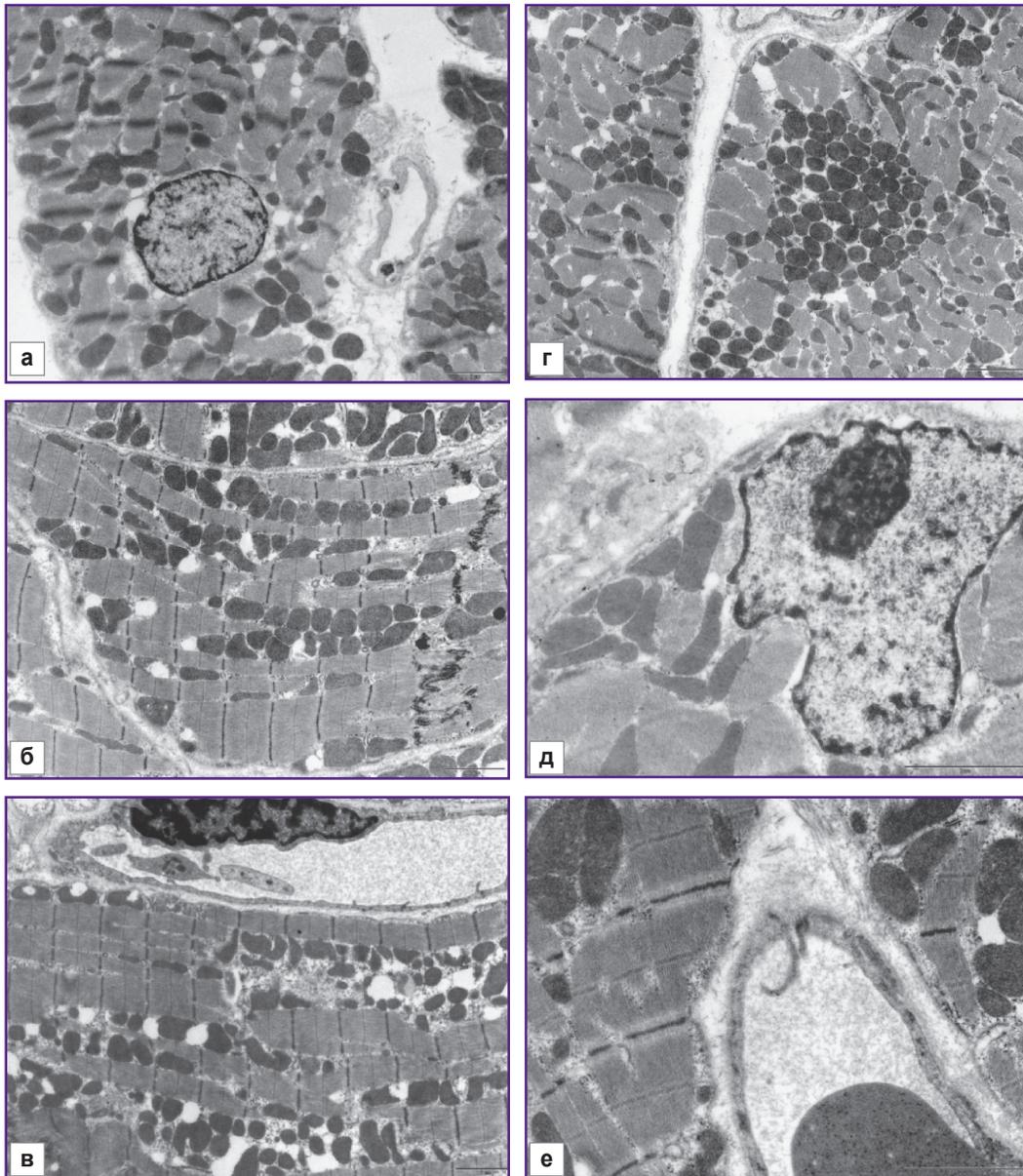


Рис. 4. Ультраструктура кардиомиоцитов через 7 сут после черепно-мозговой травмы: контроль — а, б, в ($\times 5600$); Мексикор — г ($\times 5600$); д ($\times 11\,000$), е ($\times 7100$)

Формирующиеся менее выраженные повреждения митохондрий и их гиперплазия на фоне введения Мексикора свидетельствуют о более высоком энергетическом потенциале миокарда по сравнению с таковым у животных контрольной группы. Мексикор, поставляя в цикл Кребса сукцинат, также улучшает энергообмен в КМЦ за счет активации энергосинтезирующей функции митохондрий, переключая его на менее кислородозатратный путь синтеза молекул АТФ [8, 17, 18]. В процессе диссоциации Мексикора в кардиомиоцитах образуется производное 3-окси-пиридина — эмоксипин, который благодаря своим антиоксидантным свойствам оказывает стабилизирующее воздействие на мембраны органелл клеток

[19–20]. В ходе анализа данных литературы и полученных результатов выявлено, что компенсаторно-восстановительные и репаративные процессы в КМЦ в контрольной серии определяются лишь на 7-е сутки, а у крыс на фоне внутрибрюшинного введения Мексикора — уже на 3-и сутки после травмы и степень их выраженности больше. В сравниваемые сроки обнаруживаются и менее выраженные патоморфологические изменения в миокарде животных, защищенных Мексикором, по сравнению с контрольными.

Таким образом, Мексикор, обладая энергосинтезирующим и антирадикальным эффектами, не только предупреждает и уменьшает повреждение КМЦ

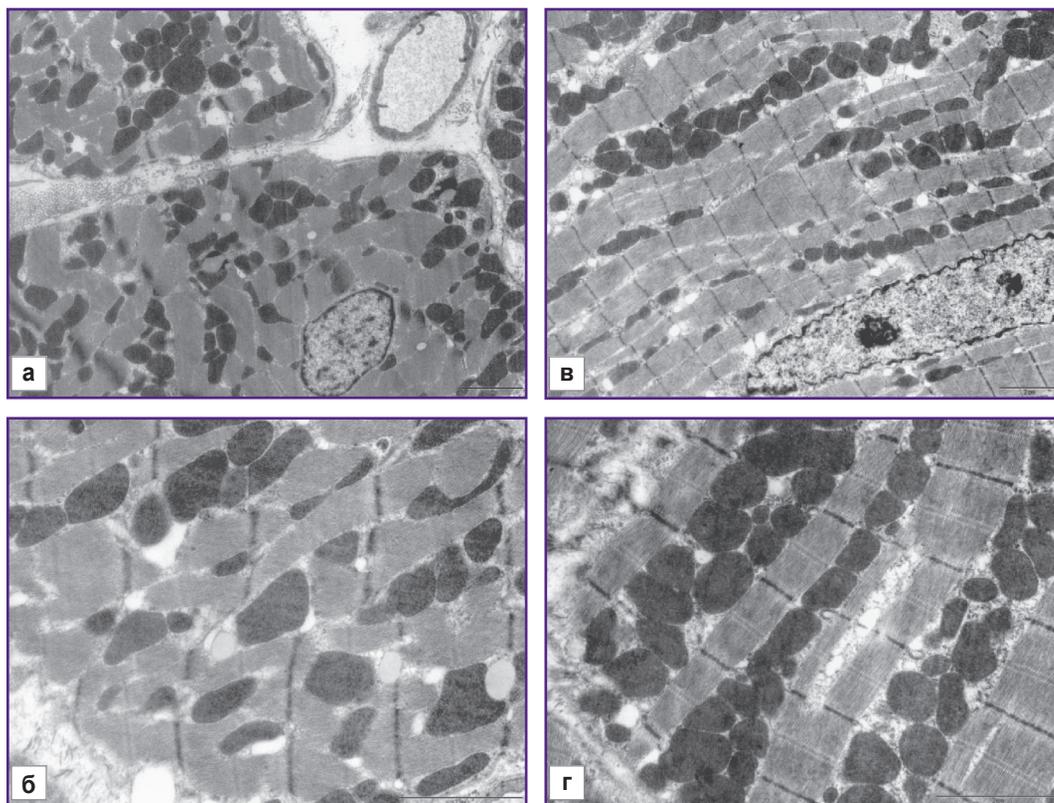


Рис. 5. Ультраструктура кардиомиоцитов через 12 сут после черепно-мозговой травмы: а, б — контроль ($\times 5600$); в, г — Мексикор ($\times 7100$)

при ЧМТ, но и способствует более раннему восстановлению биомембран митохондрий, миофибрилл, ядра и СПР.

Заключение. Полученные данные о формировании патоморфологических проявлений в миокарде при локальной травме мозга расширяют представления о патогенезе сердечной недостаточности и развитии артериальной гипотензии при ЧМТ, обосновывают патогенетическое применение Мексикора для предупреждения и коррекции структурных изменений кардиомиоцитов в посттравматическом периоде, а также указывают на целесообразность включения в стандарты лечения травматической болезни фармакологических средств, обладающих противогипоксическим и антиоксидантным действием.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Крылов В.В., Пурас Ю.В. Патфизиологические механизмы вторичного повреждения мозга при черепно-мозговой травме. Неврологический журнал 2013; 4: 4–7.
2. Семченко В.В., Войнов А.Ю., Голевцова З.Ш., Говорова Н.В., Щербаков П.Н. Гемостаз и сосудистый эндо-

тели при черепно-мозговой травме. Омск-Надым: Омская областная типография; 2003; 168 с.

3. Долгов В.В., Свиринов П.В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. М.–Тверь: ООО «Изд-во Триада»; 2005; 227 с.

4. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М: Изд-во Ньюдиамед; 2008; 292 с.

5. Бояринов Г.А., Котлов И.С., Бричкин Ю.Д. Эффективность цитопротекторов в профилактике реперфузионного синдрома у больных с инфарктом миокарда при тромболитической ишемии. Поликлиника 2010; 6: 110–116.

6. Дамулин И.В., Антоненко Л.М., Ласков В.Б., Шутеева Т.В., Сидорова С.А. Использование Мексикора для коррекции двигательных и когнитивных нарушений при дисциркуляторной энцефалопатии. Неврологический журнал 2009; 14(1): 38–42.

7. Golikov A.P., Davydov B.V., Rudnev D.V., Klychnikova E.V., Bykova N.S., Ryabinin V.A., Poimiskov V.Yu., Nikolaeva N.Yu., Golikov P.P. Effect of Mexicor on oxidative stress in acute myocardial infarction. Кардиология 2005; (45)7: 21–26.

8. Михин В.П., Покровский М.В., Гуреев В.В., Чернова О.А., Алименко Ю.В., Богословская Е.Н. Эффективность отечественного миокардиального цитопротектора и его фармакодинамика при острой ишемии миокарда: клинические результаты и экспериментальные модели. Российский кардиологический журнал 2011; 2(88): 37–42.

9. Бояринов Г.А., Усанова А.А., Котлов И.С., Сау-

шев А.С., Комков А.П. Медикаментозная профилактика реперфузионных повреждений при тромболитической терапии инфаркта миокарда. *Общая реаниматология* 2010; 1: 64–68.

10. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А. Возможности Мексикора при его использовании в составе комбинированной терапии у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина* 2013; (91)5: 59–64.

11. Бояринов Г.А., Дерюгина А.В., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Мошнина Е.В., Военнов О.В., Шумилова А.В. Экспериментальное обоснование и результаты применения Мексикора для коррекции нарушений про- и антиоксидантной систем у больных с сочетанной торакоабдоминальной травмой. *Журнал МедиАль* 2015; 16(2): 31–35.

12. Дерюгина А.В., Крылов В.Н., Шумилова А.В., Филиппенко Е.С., Бояринова Л.В., Соловьева О.Д. Использование Мексикора для коррекции функциональных показателей эритроцитов крови крыс при моделировании черепно-мозговой травмы. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2015; 78(8): 14–17.

13. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Зайцев Р.Р., Соловьева О.Д., Яковлева Е.И. Фармакологическая коррекция изменения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. *Медицинский альманах* 2016; 1(41): 139–144.

14. Бубнова И.Д. Характер изменений центральной регуляции кровообращения при тяжелой черепно-мозговой травме на фоне антиоксидантной защиты. *Новости науки и техники. Серия: Медицина. Новости анестезиологии и реаниматологии* 2005; 3: 40–43.

15. Капелько В.И. Эволюция концепций и метаболическая основа ишемической дисфункции миокарда. *Кардиология* 2005; (45)9: 55–61.

16. Цымбалюк В.И., Кочин О.В. Экспериментальное моделирование черепно-мозговой травмы. *Український нейрохірургічний журнал* 2008; 2: 10–12.

17. Голиков А.П., Белоусов Ю.Б., Бойцов С.А. и др. Современный подход к цитопротекторной терапии. М; 2010.

18. Болдина Н.В., Михин В.П., Чернятина М.А. Эффективность некоторых кардиопротекторов у больных артериальной гипертензией, осложненной острым ишемическим инсультом. Эффективная фармакотерапия. *Кардиология и ангиология* 2008; 2: 10–15.

19. Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами. *Лечащий врач* 2003; 4: 70–74.

20. Серов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гиполипидемической активности Мексикора. *Клинические исследования лекарственных средств в России* 2004; 1: 24–28.

ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНЫХ АРТЕРИЙ

УДК 616.131–005.755–08

Поступила 14.07.2016 г.



А.П. Медведев, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева¹;
С.В. Немирова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева¹;
Г.Г. Хубулава, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии²;
О.И. Демарин, сердечно-сосудистый хирург³;
Р.А. Дерябин, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург⁴;
С.А. Журко, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург³;
В.В. Пичугин, д.м.н., профессор кафедры хирургии ФОИС; зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005,

пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 194044, ул. Академика Лебедева, 6, лит. Ж;³Специализированная кардиохирургическая клиническая больница, Н. Новгород, 603950, Ванеева, 209;⁴Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, Н. Новгород, 603126, ул. Деловая, 11а

Цель исследования — оценить госпитальные результаты различных методов лечения тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА).

Материалы и методы. В исследование включено 398 пациентов в возрасте 17–87 лет (181 мужчина, 217 женщин, средний возраст — 45,21 года) с подтвержденным диагнозом «тромбоэмболия легочных артерий» вне зависимости от количества и локализации эмболов в легочных артериях.

В зависимости от проводимого лечения были выделены три группы пациентов. В 1-й группе (n=132, из них 64 — с немассивной ТЭЛА низкого риска ранней смерти) больные получали антикоагулянтную терапию. Во 2-ю группу (n=151) вошли больные массивной и субмассивной ТЭЛА, имевшие высокий и умеренный риск ранней смерти, которым назначали тромболитическую терапию. Всем пациентам 3-й группы (n=115) проведено оперативное лечение, в том числе 57 — после предшествующей тромболитической терапии.

Результаты. На фоне комплексной симптоматической терапии и лечения манифестирующей патологии состояние большинства больных 1-й группы улучшилось (давление в легочной артерии снизилось в среднем с $33,74 \pm 3,12$ до $22,09 \pm 3,14$ мм рт. ст.) и они были выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии. У больных 2-й группы в 62 случаях, несмотря на проведенную тромболитическую терапию и снижение давления в легочной артерии, сохранялась легочная гипертензия свыше 50 мм рт. ст., прогрессировала сердечная недостаточность. В связи с этим тромболитическую терапию оценили как недостаточно эффективную, что было ассоциировано с наличием длительно существующей облитерации легочных артерий. У больных 3-й группы расчетное давление в легочной артерии снизилось в среднем до $23,79 \pm 9,03$ мм рт. ст., причем наибольшее улучшение отмечено у пациентов с центральной легочной или внутрисердечной локализацией эмболов.

Заключение. Морфологическая, топографическая и временная неоднородность ТЭЛА требует выраженной индивидуализации подхода к восстановлению легочной гемодинамики с возможностью двухэтапного лечения. Выбор метода открытой эмболэктомии зависит от сроков заболевания, локализации тромбоэмболов и легочно-плевральных осложнений ТЭЛА.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочных артерий; лечение ТЭЛА; исходы ТЭЛА.

Как цитировать: Medvedev A.P., Nemirova S.V., Khubulava G.G., Demarin O.I., Deryabin R.A., Zhurko S.A., Pichugin V.V. A therapeutic approach to treatment of pulmonary thromboembolism. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 280–284.

English

A Therapeutic Approach to Treatment of Pulmonary Thromboembolism

A.P. Medvedev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev¹;
S.V. Nemirova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev¹;
G.G. Khubulava, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Cardiovascular Surgery²;
O.I. Demarin, Cardiovascular Surgeon³;

Для контактов: Демарин Олег Игоревич, e-mail: Oleg2044@yandex.ru

R.A. Deryabin, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon⁴;

S.A. Zhurko, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon³;

V.V. Pichugin, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology, Reanimatology and Emergency Medicine¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 6, lit. G Academician Lebedev St., Saint Petersburg, 194044, Russian Federation;

³Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital, 209 Vaneyeva St., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation;

⁴Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncologic Dispensary, 11a Delovaya St., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation

The aim of the investigation was to evaluate hospital results of different treatments for pulmonary thromboembolism (PTE).

Materials and Methods. The study involved 398 patients aged 17 to 87 years (181 males, 217 females, whose mean age was 45.21 years) with confirmed diagnosis of pulmonary thromboembolism, regardless of the level of number and localization of emboli in the pulmonary arteries.

Depending on the administered treatment, the patients were divided into 3 groups. Group 1 (n=132, from them 64 people had non-massive PTE with low risk of early death) included patients receiving anticoagulant therapy. Group 2 (n=151) comprised those with massive and submassive PTE and high or moderate risk of early death, who underwent thrombolytic therapy. All patients in group 3 (n=115), including 57 persons after previous thrombolytic therapy, underwent surgical treatment.

Results. The state of most patients in group 1 improved (pulmonary artery pressure decreased from the average of 33.74 ± 3.12 to 22.09 ± 3.14) due to complex symptomatic therapy and treatment of manifesting pathology and they were discharged from hospital in a satisfactory condition. In 62 patients from group 2 pulmonary hypertension above 50 mm Hg persisted and heart failure progressed, despite receiving thrombolytic therapy and reducing pulmonary artery pressure. Therefore, thrombolytic therapy was estimated as inefficient, which was associated with long-term obliteration of the pulmonary arteries. Estimated pulmonary artery pressure proved to reduce in patients from group 3 to the average of 23.79 ± 9.03 mm Hg, maximum improvement being noticed in the subgroup with central pulmonary and intracardiac localization of emboli.

Conclusion. Morphologic, topographic and temporal PTE discontinuity requires substantial individualization of approach to reconstruction of pulmonary hemodynamics with a possibility of two-stage treatment. Choosing the method of open embolectomy depends on the disease duration, emboli localization and pleuropulmonary complications of PTE.

Key words: pulmonary embolism; treatment of PTE; outcomes of PTE.

Проблема диагностики, лечения и профилактики тромбоэмболии легочных артерий (ТЭЛА) сохраняет свою актуальность в связи с множественностью факторов риска и широкой распространенностью венозного тромбоза, который, по данным T.W. Wakefield, только в США ежегодно регистрируется в 250 000 случаев [1].

Для этой патологии характерен клинический полиморфизм и сложность диагностики, а также высокая летальность — от 1% (у лиц молодого возраста) до 10% (у пожилых пациентов), причем при гемодинамической нестабильности пациента она достигает 30% и выше [2]. Около трети пациентов, перенесших ТЭЛА, страдают от рецидивов данного заболевания, причем уже в первые 3 мес от повторных эпизодов тромбоэмболии погибает до 15% больных. Известно, что при нелеченой ТЭЛА летальность составляет порядка 40%, при тромбоэмболии высокого риска ранней смерти достигает 70%, в то время как при проведении адекватной терапии не превышает 10% [3, 4].

Существуют стандартизированные схемы ведения больных ТЭЛА [5, 6], включающие симптоматическую, антикоагулянтную и тромболитическую терапию, а также эмболэктомию из легочных артерий (ЛА).

Наиболее сложные проблемы возникают при немассивной и субмассивной тромбоэмболии умеренно-

го риска ранней смерти, поражении периферических ветвей ЛА, рецидивирующем процессе, ТЭЛА с мобильным тромбом в правых отделах сердца с кардиогенным шоком и реанимацией, при беременности и тяжелой сопутствующей патологии, в том числе требующей хирургического лечения [7]. Наличие множества подходов к лечению этих пациентов свидетельствует о том, что проблема еще далека от окончательного решения.

Цель исследования — оценить госпитальные результаты различных методов лечения тромбоэмболии легочных артерий.

Материалы и методы. В исследование включено 398 пациентов 17–87 лет (181 мужчина, 217 женщин, средний возраст — 45,21 года) с подтвержденным диагнозом «тромбоэмболия легочных артерий» вне зависимости от количества и локализации эмболов в ЛА. Критериями исключения служили сопутствующие онкологические заболевания легких, пневмоэктомия в анамнезе, ранее верифицированная хроническая легочная гипертензия без острого эпизода ТЭЛА. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим

комитетом Специализированной кардиохирургической клинической больницы. От каждого пациента получено информированное согласие.

При поступлении всем больным проводили обследование, включавшее электрокардиографию, эхокардиографию, цветное дуплексное картирование вен нижних конечностей и малого таза, рентген-контрастное исследование ЛА и при наличии показаний — коронарных артерий (ангиографию или КТ-ангиографию).

Тактика ведения пациентов определялась в соответствии с российскими и региональными стандартами оказания стационарной помощи пациентам с ТЭЛА [8].

Всем больным назначали антикоагулянты (нефракционированный гепарин, Клексан, Фраксипарин, Варфарин, Прадакса), в ряде случаев применяли тромболитические средства (стрептокиназа, урокиназа и Актилизе). Дополнительно по показаниям назначали нитраты, антиагреганты, ангиопротекторы, антагонисты кальция, антибиотики, сердечные гликозиды, антиаритмические препараты. Дозировки и способы введения назначаемых препаратов подбирались индивидуально и корректировались соответственно динамике состояния больного. Значения активированного частичного тромбопластинового времени при терапии гепарином поддерживали на уровне в 1,5–2,5 раза выше контрольных значений, а международного нормализованного отношения при приеме Варфарина — в интервале 2,0–3,0 вне зависимости от длительности антикоагулянтной терапии.

При выборе методики операции ориентировались на срок, объем и локализацию поражения, степень повреждения легочной паренхимы, тяжесть состояния пациента и сопутствующие заболевания. Пациентов с двусторонним поражением ЛА, при локализации эмбола в стволе ЛА или внутрисердечной локализации, а также при смешанных вариантах ТЭЛА оперировали в условиях искусственного кровообращения (ИК), а при преимущественно одностороннем поражении и наличии обширных инфарктов легкого — без ИК. Тромболитическая терапия, проводимая перед операцией, не являлась противопоказанием к выполнению открытой эмболектомии. В послеоперационном периоде продолжали интенсивную терапию, введение низкомолекулярных гепаринов с последующим переходом на пероральные антикоагулянты.

При наличии флотирующих тромбов в венах нижних конечностей выполняли тромбэктомию из пораженной вены, ее пликацию или лигирование, а также имплантацию съёмных или перманентных моделей кава-фильтров.

В зависимости от проводимого лечения были выделены три группы пациентов. В **1-ю группу** (n=132) вошли больные, получавшие в числе прочих препаратов антикоагулянтную терапию. Из них у 64 развилась немассивная ТЭЛА низкого риска ранней смерти как состояние, сопутствующее основному, более тяжело-му заболеванию.

Во **2-ю группу** (n=151) включили пациентов с массивной и субмассивной ТЭЛА, имевших высокий и умеренный риск ранней смерти, которым в комплексе консервативных мероприятий назначали тромболитические препараты. Из них при центральной локализации эмболов в ЛА 57 больным в дальнейшем выполнена тромбоземболектомия.

3-ю группу (n=115) составили пациенты, которым вне зависимости от предшествующего лечения для восстановления легочной гемодинамики выполняли тромбоземболектомию, в том числе 57 больным — после предшествующей тромболитической терапии.

Динамическое наблюдение включало ультразвуковое исследование сердца, которое выполняли согласно общепринятым протоколам [5], трансторакальную эхокардиографию в М-, В- и С-режимах. Также измеряли полости сердца и стенки желудочков, диаметр ствола ЛА, оценивали степень трикуспидальной регургитации и рассчитывали давление в ЛА. У пациентов без регургитации на трехстворчатом клапане уровень давления в ЛА определяли по скорости потока крови через клапан ЛА. Легочную гипертензию констатировали у пациентов с систолическим давлением в легочной артерии ≥ 30 мм рт. ст.

Результаты. На фоне комплексной симптоматической терапии и лечения манифестирующей патологии состояние большинства больных **1-й группы** улучшилось (давление в ЛА снизилось в среднем с $33,74 \pm 3,12$ до $22,09 \pm 3,14$ мм рт. ст.) и они были выписаны из клиники в удовлетворительном состоянии. В 12 случаях имело место прогрессирование основного заболевания, приведшее к кратковременному ухудшению состояния и увеличению сроков стационарного лечения, однако общий результат терапии также был удовлетворительным. В 5 случаях из 132 развитие жизнеугрожающей симптоматики первичной патологии (острый инфаркт миокарда, двусторонняя пневмония, ишемический инсульт), усугубленное ТЭЛА, привело к летальному исходу.

В особую подгруппу (n=42) следует выделить пациентов, которым была показана фармакологическая или оперативная дезоблитерация легочных артерий, но она не была выполнена, поскольку либо произошла недооценка тяжести состояния госпитализированного (в соответствии с региональными рекомендациями введение тромболитиков сочли неоправданным); либо больные отказались от проведения тромболитической терапии при периферической ТЭЛА, когда возможна эмболектомия; либо было противопоказано проведение тромболитической терапии, а пациенты категорически отказались от оперативного лечения. На фоне лечения давление в ЛА у большинства пациентов этой группы оставалось практически на прежнем высоком уровне, динамика его снижения составила в среднем 6 мм рт. ст. (с $55,13 \pm 3,91$ до $49,80 \pm 4,65$). Летальность среди этих больных была наибольшей: из 42 погибли 15.

В 9 случаях при многократно и длительно рециди-

вирующей тромбоэмболии дистальных ЛА и формировании невыявленной ранее хронической легочной гипертензии самостоятельная антикоагулянтная терапия не дала выраженного снижения давления в ЛА, 3 из 9 пациентов погибли.

Общая летальность в 1-й группе составила 17,42%.

Исходно состояние большинства больных **2-й группы** было более тяжелым, чем в 1-й группе, однако общая летальность составила 1,32%. У 89 пациентов этой группы выявлена отчетливая быстро прогрессирующая достоверная положительная динамика снижения давления в ЛА, составившая в среднем 16 мм рт. ст. (с $50,86 \pm 4,17$ до $34,82 \pm 4,97$; $p < 0,01$). У 4 пациентов, которым проводили системный тромболизис, легочная гипертензия была купирована. В данной группе погибли 2 больных от геморрагического инсульта и острого инфаркта миокарда, развившегося через 6 сут после поступления. В 62 случаях, несмотря на проведенную тромболитическую терапию и снижение давления в ЛА, сохранялась легочная гипертензия свыше 50 мм рт. ст., прогрессировала сердечная недостаточность. В итоге тромболитическая терапия была расценена как недостаточно эффективная, что ассоциировано с наличием длительно существующей облитерации ЛА.

Тромбоэмболэктомия из срединного стернотомного доступа в условиях ИК выполнена 115 больным **3-й группы** с двусторонним поражением легочного артериального русла; длительность ИК составила в среднем $55,9 \pm 5,1$ мин. У 67 больных операция выполнялась на работающем сердце, у 53 — с кардиopleгией (время пережатия аорты — $33,36 \pm 7,54$ мин). У 11 больных при наличии признаков дистальной локализации эмболов в легочной артерии и давностью эпизода не более 3 сут традиционную тромбоэмболэктомию из ЛА дополняли ретроградной перфузией судистого русла легких.

У 8 пациентов проводили реваскуляризацию миокарда в связи с ишемической болезнью сердца: в 4 случаях выполнено стентирование компрометированных коронарных артерий, еще в 4 — аортокоронарное шунтирование. В одном случае ТЭЛА развилась на фоне декомпенсированного митрального порока, и пациенту одновременно выполнили протезирование митрального клапана. У 4 больных проведена пластическая операция на трехстворчатом клапане и у 1 — закрытие дефекта межпредсердной перегородки. Без ИК из одностороннего торакотомного доступа оперированы 15 пациентов с преимущественно односторонней локализацией тромбоэмболов в правой или левой ЛА. У двух пациенток тромбоэмболэктомия выполнена на фоне беременности сроком 22 и 24 нед с благоприятным исходом и успешным родоразрешением жизнеспособным плодом в срок.

В результате хирургического лечения у пациентов 3-й группы расчетное давление в ЛА снизилось в среднем до $23,79 \pm 9,03$ мм рт. ст., причем наибольшее

улучшение отмечено у больных с центральной легочной или внутрисердечной локализацией эмболов.

В ближайшем послеоперационном периоде 4 больных погибли, летальность составила 3,48%. Все погибшие пациенты были старческого возраста с выраженной дисфункцией правого желудочка и полиорганной недостаточностью на фоне тяжелой сопутствующей патологии. Во всех четырех случаях операцию выполняли в срок более 14 сут после эпизода массивной ТЭЛА.

Обсуждение. Частоту заболеваемости ТЭЛА эксперты оценивают примерно в 60–70 случаев на 100 тыс. населения в год, причем за последние годы число эмболий ЛА возросло и, несмотря на множественные способы лечения данного заболевания, летальность при ТЭЛА не уменьшается.

В случае субмассивной и немассивной острой ТЭЛА без резких гемодинамических нарушений терапия может проводиться антикоагулянтными препаратами. Несмотря на то, что введение гепаринов эффективно только в присутствии достаточной концентрации антитромбина III и не позволяет непосредственно лизировать имеющийся тромбоэмбол, применение этих препаратов предотвращает прогрессирование первичного тромбоза и формирование продолженных тромбов *in situ* в ветвях ЛА, а также прогрессирование тромбоза в зоне формирования эмболии. Вместе с тем гепарин уменьшает спазм легочных артериол и бронхиол, ослабляя сосудосуживающее и бронхоспастическое действие тромбоцитарного серотонина и гистамина и снижая летальность при ТЭЛА [9].

При нестабильной гемодинамике или высоком риске ранней смерти аргументированно доказана большая эффективность применения тромболитиков [10]. Однако до сих пор существуют затруднения в диагностике ТЭЛА, обуславливающие позднее обращение за специализированной медицинской помощью. При этом ограничиваются возможности применения тромболитической терапии, что обусловлено сокращением рекомендуемых сроков ее проведения, когда клиницисты вынуждены ограничиться использованием антикоагулянтных препаратов. Это приводит к сохранению легочной гипертензии и даже к летальным исходам при массивной ТЭЛА [11], однако не является их основной причиной. Так, обращает на себя внимание высокий процент низкой эффективности тромболитической терапии у ряда пациентов с, казалось бы, ранним ее проведением после гемодинамически значимого эпизода эмболии и адекватным соблюдением всех рекомендованных стандартов введения препарата.

Такая ситуация заставила нас разработать более детальную классификацию ТЭЛА с учетом определения показаний к оперативной дезоблитерации ЛА:

в случае локализации эмбола в легочном стволе тип эмболического поражения считали магистральным — тип А;

при выявлении ТЭЛА правой и/или левой ЛА и их

долевых ветвей диагностировали центральный тип эмболического поражения — тип В;

при изолированном поражении долевых и сегментарных ЛА говорили о промежуточном типе — тип С;

если в процесс вовлекались только сосуды, расположенные дистальнее сегментарных ветвей ЛА, тип тромбоэмболии считали периферическим — тип D;

любое сочетание типов А, В, С с типом D расценивали как смешанный тип — тип Е;

при присоединении к любому из перечисленных вариантов ТЭЛА тромбоэмболии правых отделов сердца — «тромбоэмболии в ходу» — верифицировали комбинированный тип — тип F;

тромбоэмболию по большому кругу кровообращения, чаще — в случае наличия внутрисердечного право-левого сброса, при любой локализации эмболов в сосудах легких относили к парадоксальному типу — тип G.

Также неоднородной является группа больных с рецидивирующими тромбоэмболиями ЛА. В связи с этим для адекватной оценки длительности эмболического поражения ЛА предложена классификация «острой» рецидивирующей ТЭЛА по временному соотношению ее эпизодов и наличию хронической легочной гипертензии:

острейшая рецидивирующая легочная эмболия диагностируется, когда все эпизоды произошли в течение 1 сут;

острая рецидивирующая — если все случаи эмболии имели место в сроки, не превышающие 7 сут;

длительно рецидивирующая — если последний рецидив ТЭЛА произошел не более чем через 1 мес от момента обследования, но на фоне уже сформировавшейся посттромбоэмболической легочной гипертензии.

Таким образом, считаем, что оперативное лечение абсолютно показано пациентам с эмболией типов Е и F. При центральной локализации эмболов (типы А, В, С) и длительно рецидивирующей ТЭЛА эффективной считаем двухэтапную тактику с первично проводимым тромболитическим, позволяющим стабилизировать состояние пациента, и последующей тромбоэмболэктомией и эндартерэктомией. Также при острейшем эмболическом состоянии и окклюзии более 70% магистральных артерий возможно первичное проведение хирургического вмешательства как компонента реанимационной помощи.

При типе D и наличии значимого легочного кровотока на фоне инфаркта легкого с деструкцией легочной ткани хирургическую дезоблитерацию ЛА выполнять не следует.

При наличии длительно рецидивирующей ТЭЛА периферического типа считаем необходимым наряду с экстренной помощью назначение пролонгированного и/или пожизненного курса препаратов, снижающих уровень легочной гипертензии.

Заключение. Результаты лечения тромбоэмболии легочных артерий значимо зависят от своевремен-

ности диагностики данного заболевания и наличия сопутствующей патологии, а также от интерпретации существующих рекомендаций по ведению пациентов с данной патологией. Морфологическая, топографическая и временная неоднородность ТЭЛА требует выраженной индивидуализации подхода к восстановлению легочной гемодинамики с возможностью двухэтапного лечения, включающего тромболитическую терапию и последующее оперативное вмешательство в случае рецидивирующей эмболии с последним острым эпизодом, приведшим к срыву компенсаторных механизмов. Выбор метода открытой эмболэктомии зависит от сроков заболевания, локализации тромбоэмболов и легочно-плевральных осложнений ТЭЛА.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось никакими источниками.

Конфликта интересов у авторов нет.

Литература

1. Wakefield T.W. Treatment options for venous thrombosis. *J Vascular Surg* 2000; 31(3): 613–620.
2. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В., Леонтьев С.Г., Миронов А.В. Тромбоэмболия легочной артерии. В кн.: Кардиология. М: 2015, с. 712–722.
3. Horlander K.T., Mannino D.M., Leeper K.V. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979–1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003; 163(14): 1711–1717.
4. Goldhaber S.Z., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353(9162): 1386–1389.
5. Протокол ведения больных «Профилактика тромбоэмболии легочной артерии». ГОСТ Р 52600.6-2008 (с изм. от 31.12.2008).
6. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S., Agnelli G., Galiè N., Pruszczyk P., Bengel F., Brady A.J., Ferreira D., Janssens U., Klepetko W., Mayer E., Remy-Jardin M., Bassand J.P. 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(18): 2276–2315.
7. Meneveau N., Séronde M.F., Blonde M.C., Legalery P., Didier-Petit K., Briand F., Caulfield F., Schiele F., Bernard Y., Bassand J.P. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129(4): 1043–1050.
8. Сосудистая хирургия: национальное руководство. Под ред. Савельева В.С., Кириенко А.И. М; 2014; 464 с.
9. Smith S.B., Geske J.B., Maguire J.M., Zane N.A., Carter R.E., Morgenthaler T.I. Early anticoagulation is associated with reduced mortality for acute pulmonary embolism text. *Chest* 2010; 137(6): 1382–1390.
10. Goldhaber S.Z., Haire W.D., Feldstein M.L., Miller M., Toltzis R., Smith J.L., Taveira da Silva A.M., Come P.C., Lee R.T., Parker J.A., et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341(8844): 507–511.
11. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. A collaborative study by the PIOPED Investigators. *Chest* 1990; 97(3): 528–533.

ОЦЕНКА СОЧЕТАННОГО ВЛИЯНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ И ПОВЫШЕННОГО ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА НА РИСК РАЗВИТИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ

УДК (616.13–005.7–056.7+616–056.52)–06

Поступила 13.07.2016 г.

© **А.В. Голубь**, аспирант, старший лаборант кафедры госпитальной терапии №1¹;
Л.В. Попова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1¹;
Е.А. Шелест, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии №1¹;
Л.И. Патрушев, д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии²;
Т.Ф. Коваленко, младший научный сотрудник лаборатории биотехнологии²;
Ю.Н. Беленков, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии №1¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8/2;

²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, 117997, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Существует множество факторов риска развития венозных тромбозов (ВТЭО). К ним относятся ожирение, прием оральных гормональных контрацептивов, длительная иммобилизация, недавнее хирургическое вмешательство, тромбофилии. Сочетание нескольких факторов риска увеличивает вероятность развития венозных тромбозов.

Цель исследования — изучение влияния повышенного индекса массы тела (ИМТ) на образование венозного тромбоза у пациентов с врожденной тромбофилией.

Материалы и методы. Обследованы 96 пациентов с врожденными тромбофилиями (основная группа, 42 женщины и 54 мужчины, средний возраст — 51,61 года) и 73 пациента без мутаций (контрольная группа, 17 мужчин и 56 женщин, средний возраст — 41,12 года) с различным ИМТ. Каждая группа была разделена на две подгруппы: 1-я основная — 43 пациента с нормальным ИМТ (10 пациентов перенесли ВТЭО), 2-я основная — 53 пациента с повышенным ИМТ (31 пациента с ВТЭО); 1-я контрольная — 40 пациентов с нормальным ИМТ (9 пациентов с ВТЭО), 2-я контрольная — 33 пациента с повышенным ИМТ (15 пациентов с ВТЭО). Всем пациентам было проведено генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции на наличие врожденных тромбофилий. Для выявления тромбозов использовали определение уровня Д-димера и различные методы функциональной диагностики.

Результаты. В основной группе относительный риск (ОР — 2,51) и отношение шансов (ОШ — 4,65) были выше, чем в контрольной (ОР — 2,02, ОШ — 2,87). Это позволяет предположить, что у лиц с сочетанием врожденной тромбофилии и ожирения риск развития ВТЭО увеличивается в большей степени по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела ($p < 0,05$).

Заключение. Повышенный ИМТ в большей степени влияет на риск развития венозных тромбозов у пациентов с врожденными тромбофилиями.

Ключевые слова: врожденная тромбофилия; тромбоз вен нижних конечностей; тромбоз легочной артерии; избыточная масса тела.

Как цитировать: Golub A.V., Popova L.V., Shelest E.A., Patrushev L.I., Kovalenko T.F., Belenkov Y.N. Assessment of the influence of inherited thrombophilia combined with elevated body mass index on the risk of developing venous thromboembolism. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 285–287.

English

Assessment of the Influence of Inherited Thrombophilia Combined with Elevated Body Mass Index on the Risk of Developing Venous Thromboembolism

A.V. Golub, PhD Student, Senior Laboratory Technician, Department of Hospital Therapy №1¹;

L.V. Popova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy №1¹;

Для контактов: Голубь Анна Витальевна, e-mail: lafleur-7777@yandex.ru

E.A. Shelest, MD, PhD, Tutor, Department of Hospital Therapy №1;
L.I. Patrushev, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Biotechnology²;
T.F. Kovalenko, Junior Researcher, Laboratory of Biotechnology²;
Y.N. Belenkov, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences,
 Head of the Department of Hospital Therapy №1

¹Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation;

²Shemyakin and Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry Russian Academy of Sciences,
 16/10 Miklukho-Maklay St., Moscow, 117997, Russian Federation

There are many risk factors for the development of venous thromboembolism (VTE). They include obesity, intake of oral hormonal contraceptives, long-term immobilization, recent surgical intervention, thrombophilia. A combination of several risk factors increases the possibility of developing venous thrombosis.

The aim of the investigation was to study the effect of elevated body mass index (BMI) on the development of venous thrombosis in patients with inherited thrombophilia.

Materials and Methods. The study involved 96 patients with inherited thrombophilia (the main group, 42 females and 54 males, mean age 51.61 years) and 73 patients without mutations (the control group, 17 males and 56 females, mean age 41.12 years) with different BMI. Each group was divided into two subgroups: main subgroup 1 included 43 patients with normal BMI (10 patients had suffered VTE), main subgroup 2 included 53 patients with elevated BMI (31 VTE patients); control subgroup 1 comprised 40 patients with normal BMI (9 VTE patients), in control subgroup 2 there were 33 patients with elevated BMI (15 VTE patients). All patients underwent genetic examination using the method of polymerase chain reaction to identify the presence of inherited thrombophilia. To detect thrombosis there were used different methods of functional diagnostics and D-dimer level assessment.

Results. In the main group the relative risk (RR — 2.51) and odds ratio (OR — 4.65) were higher than in the control (RR — 2.02, OR — 2.87). These findings make it possible to assume that in persons with a combination of inherited thrombophilia and obesity the risk of VTE development increases as compared to those with normal weight ($p < 0.05$).

Conclusion. Elevated BMI influences the development of venous thrombosis to a greater extent in patients with inherited thrombophilia as compared to those with normal weight.

Key words: inherited thrombophilia; thrombosis of lower limb veins; pulmonary artery thromboembolism; overweight.

Значительное место среди причин заболеваемости, инвалидизации и смертности (около 7 млн. человек в год) [1] занимают венозные тромбозмболические осложнения (ВТЭО). Ежегодный прирост «венозных» пациентов в нашей стране составляет 90–100 тыс. [2]. Несмотря на совершенствование медицинской помощи, частота ВТЭО у мужчин осталась прежней, а у женщин увеличилась [3].

Триада Вирхова включает в себя замедление кровотока, повреждение сосудистой стенки и повышенную склонность крови к свертыванию (тромбофилию). К настоящему времени выявлено около 20 различных врожденных форм тромбофилий, которые могут вносить определенный вклад в развитие тромбозов [1]. Существует также большое количество дополнительных факторов, способных привести к повышению интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови. Имеются разные мнения и противоречивые данные о значимости ожирения как фактора риска ВТЭО. В исследовании F.R. Rosendaal с соавт. [4, 5] показано, что у людей с индексом массы тела (ИМТ) больше 25 риск тромбоза вен возрастает в 2 раза, при ИМТ >30 — в 3 раза, а при ИМТ >40 — более чем в 3 раза. В то же время F.A. Anderson и соавт. [6] утверждают, что лица с избыточной массой тела могут находиться в группе высокого риска, но связь избыточной массы с ВТЭО является слабой.

У пациентов с повышенным ИМТ обнаружено уве-

личение уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) и снижение фибринолитической активности, особенно при абдоминальной форме ожирения. Уменьшение массы тела у пациентов с ожирением приводит к нормализации показателей фибринолитической системы [7]. Другим механизмом активации микросвертывания крови при ожирении является повышение уровня ингибитора фибринолиза, активируемого тромбином (ТАФИ) [8].

Цель исследования — изучение влияния повышенного индекса массы тела на образование венозного тромбоза у пациентов с врожденной тромбофилией.

Материалы и методы. В исследование случай-контроль были включены 96 пациентов с врожденной тромбофилией (основная группа, 42 женщины и 54 мужчины). Средний возраст больных этой группы — $51,61 \pm 18,19$ года (мужчин — $52,72 \pm 17,10$ года, женщин — $50,19 \pm 19,72$ года). Группу контроля составили 73 пациента без мутаций (17 мужчин и 56 женщин). Средний возраст лиц в данной группе — $41,12 \pm 16,34$ года (мужчин — $53,76 \pm 19,53$ года, женщин — $37,29 \pm 13,19$ года). Каждая группа была разделена на две подгруппы. 1-я основная состояла из 43 пациентов с нормальной массой тела (ИМТ <25), 2-я основная — из 53 пациентов с повышенным ИМТ (избыточная масса тела при ИМТ 25–30, ожирение при ИМТ >30). Среди пациентов с нормальной массой тела было 10

пациентов, перенесших венозный тромбоз, а в подгруппе с повышенной массой тела и ожирением — 31. 1-я контрольная подгруппа состояла из 40 пациентов с нормальным ИМТ, 9 из них перенесли тромбоз; 2-я контрольная подгруппа — из 33 пациентов с повышенным ИМТ, из них 15 — с ВТЭО.

Критериями включения больных в исследование были наличие врожденной мутации, возраст старше 18 лет. Критерии исключения в обеих группах: наличие у пациентов других значимых факторов риска, таких как сочетанная травма, длительная иммобилизация, обострение хронических заболеваний легких, хронические болезни кишечника и суставов, онкологические заболевания, прием гормональных контрацептивов, химиотерапия, оперативные вмешательства, беременность и роды.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. От каждого пациента получено информированное согласие.

В обеих группах было осуществлено генетическое исследование методом полимеразной цепной реакции (Real-Time PCR) на наличие мутации гена фактора *V G1691A* (мутации Лейдена), мутации гена протромбина *G20210A*, полиморфизма в генах метилентетрагидрофолатредуктазы *C677T* и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) *SERPINE 1*. Диагноз врожденной тромбофилии устанавливали при наличии одной или нескольких мутаций.

Все эпизоды тромбозов документально верифицировали при помощи дуплексного сканирования в В-режиме, наличие тромбоза легочной артерии устанавливали методом эхокардиографии, спиральной компьютерной томографии, исследования уровня Д-димера.

Результаты. В основной группе относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) составил 2,51; отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ — 4,65 (нижняя граница 95% ДИ — 1,4, верхняя граница 95% ДИ — 4,53). В контрольной группе ОР с 95% ДИ — 2,02; ОШ с 95% ДИ — 2,87 (нижняя граница 95% ДИ — 1,01, верхняя граница 95% ДИ — 4,01). Значения ОР в обеих группах позволяют предположить, что повышенный ИМТ влияет на риск развития

ВТЭО. Рассчитанный ДИ говорит о статистической значимости выявленной связи ($p < 0,05$). Оценка ОШ показывает, что вероятность обнаружить повышенный ИМТ в группе с тромбозом больше. Тот факт, что в основной группе и ОР и ОШ выше, чем в контрольной, позволяет предположить, что у лиц с сочетанием врожденной тромбофилии и ожирения в большей степени увеличивается риск развития ВТЭО в сравнении с лицами с нормальной массой тела ($p < 0,05$).

Заключение. Индекс массы тела более 25 в большей степени влияет на риск развития венозных тромбозов у пациентов с врожденными тромбофилиями по сравнению с лицами, имеющими индекс массы тела менее 25.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Что такое тромбофилии сегодня? Клиническая медицина 2013; 91(12): 4–8.
2. Савельев В.С., Чазов Е.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. Флебология 2010; 4(2): 3–37.
3. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Современные проблемы тромбозов артерий и вен. Практическая Медицина 2014; 6(82): 13–17.
4. Rosendaal F.R. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2005: 1–12.
5. Pomp E.R., le Cessie S., Rosendaal F.R., Doggen C.J. Risk of venous thrombosis: obesity and its joint effect with oral contraceptive use and prothrombotic mutations. Br J Haematol 2007; 139(2): 289–296.
6. Anderson F.A. Jr., Spencer F.A. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(23 Suppl 1): I6–19.
7. Rega G., Kaun C., Weiss T.W., Demyanets S., Zorn G., Kastl S.P., Steiner S., Kopp C.W., Frey M., Roehle R., Maurer G., Huber K., Wojta J. Inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m induce plasminogen activator inhibitor-1 in human adipose tissue. Circulation 2005; 111(15): 1938–1945.
8. Aubert H., Frere C., Aillaud M.F., Morange P.E., Juhan-Vague I., Alessi M.C. Weak and non-independent association between plasma TAFI antigen levels and the insulin resistance syndrome. J Thromb Haemost 2003; 1(4): 791–797.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ПЛИКАЦИИ И ЛИГИРОВАНИЯ БЕДРЕННОЙ ВЕНЫ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЗАМИ ГЛУБОКИХ ВЕН

УДК 616.137.83–005.6–089

Поступила 11.09.2016 г.



Р.А. Бредихин, д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней №2¹; зав. отделением сосудистой хирургии²;

Д.В. Малясев, аспирант кафедры хирургических болезней №2¹; врач отделения сосудистой хирургии²;

Р.К. Джорджикия, д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургических болезней №2¹;

Р.Н. Хайруллин, д.м.н., генеральный директор²

¹Казанский государственный медицинский университет, Казань, Республика Татарстан, 420012,

ул. Бутлерова, 49;

²Межрегиональный клинико-диагностический центр, Казань, Республика Татарстан, 420087, ул. Карбышева, 12а

Хирургическое лечение тромбоза глубоких вен наиболее часто выполняют путем тромбэктомии из глубоких вен в сочетании с перевязкой бедренной вены (БВ). Альтернативой перевязке является пликация БВ.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности операции пликации БВ в сравнении с ее лигированием при хирургическом лечении флотирующих венозных тромбозов бедренно-подколенного сегмента.

Материалы и методы. По поводу тромбоза глубоких вен нижних конечностей прооперирован 71 пациент (52 мужчины, 19 женщин, 26–83 года, средний возраст — 54,8±13,1 года), 51 больному выполнена пликация БВ (основная группа) и 20 — перевязка БВ (группа контроля). Тромбозомболия легочной артерии (ТЭЛА) выявлена в 79% (31 из 39) случаев в основной группе и в 73% (11 из 15) в группе контроля.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде летальных исходов не было ни в одной группе, также не зарегистрировано случаев повторной ТЭЛА, эпизодов повторного тромбоза глубоких вен.

Отдаленные результаты оценивали у 63 пациентов (у 45 из основной группы и у 17 — из контрольной) через 6 и 12 мес после операции на основании данных ультразвукового дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей; динамику отека определяли путем измерения маллеолярного объема в трех стандартных точках; выраженность симптомов хронической венозной недостаточности оценивали с использованием шкалы VCSS.

Статистически значимой разницы в проходимости области вмешательства (область пликации или лигирования БВ) не выявлено, однако степень реканализации самой БВ в основной группе (80%) значительно выше, чем в контрольной (46%).

Выраженность симптомов хронической венозной недостаточности статистически значимо ниже в основной группе, что подтверждает показатель шкалы VCSS, причем разница между группами возрастает от 6-го к 12-му месяцу. Также статистически значимо меньше степень отека на всех уровнях конечностей через 6 и 12 мес наблюдений.

Заключение. Операции лигирования и пликации БВ в равной степени являются эффективной и безопасной мерой профилактики развития ТЭЛА. Пликация БВ в сравнении с лигированием более эффективна для профилактики развития грубых форм хронических заболеваний вен.

Ключевые слова: тромбозомболия легочной артерии; ТЭЛА; венозные тромбозомболические осложнения; тромбоз глубоких вен; тромбэктомия; пликация бедренной вены; лигирование бедренной вены.

Как цитировать: Bredikhin R.A., Malyasev D.V., Dzhordzhikiya R.K., Khairullin R.N. Evaluation of safety and efficacy of femoral vein plication and ligation in surgical treatment of patients with deep vein thrombosis. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 288–291.

English

Evaluation of Safety and Efficacy of Femoral Vein Plication and Ligation in Surgical Treatment of Patients with Deep Vein Thrombosis

R.A. Bredikhin, MD, DSc, Associate Professor, Department of Surgical Diseases №2¹;
Head of the Department of Vascular Surgery²;

Для контактов: Малясев Дмитрий Владимирович, e-mail: Viridos@mail.ru

D.V. Malyasev, PhD Student, Department of Surgical Diseases №2¹; Physician, Department of Vascular Surgery²;

R.K. Dzhordzhikiya, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Diseases №2¹;

R.N. Khairullin, MD, DSc, General Director²

¹Kazan State Medical University, 49 Butlerov St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420012, Russian Federation;

²Interregional Clinical and Diagnostic Centre, 12a Karbyshev St., Kazan, Republic of Tatarstan, 420087, Russian Federation

Surgical treatment of deep vein thrombosis is most often performed by means of deep vein thrombectomy combined with femoral vein (FV) ligation. An alternative to ligation is FV plication.

The aim of the investigation was to evaluate safety and efficacy of FV plication surgery as compared to FV ligation in surgical treatment of floating femoropopliteal venous thrombosis.

Materials and Methods. Seventy-one patients were operated on for deep vein thrombosis (52 males, 19 females aged 26–83 years, mean age 54.8±13.1 years), 51 patients underwent FV plication (the main group) and 20 underwent FV ligation (the control group). Pulmonary artery thromboembolism (PATE) was revealed in 79% (31 from 39) cases in the main group and in 73% (11 from 15) cases in the control group.

Results. In the early post-operative period there were no lethal outcomes in any group, also no cases of repeated PATE or deep vein thrombosis events were reported.

Long-term results were estimated in 63 patients (45 patients of the main group and 17 patients of the control group) 6 and 12 months after the operation based on the findings of duplex angiosonography of lower limb veins; edema syndrome dynamics was assessed measuring malleolar circumference in three standard points; intensity of chronic venous insufficiency symptoms was evaluated using VCSS scale.

No statistically significant difference in the patency of intervention area (FV plication and ligation area) was revealed, however, FV recanalization extent in the main group (80%) was significantly higher than in the control (46%).

The intensity of chronic venous insufficiency symptoms was statistically significantly lower in the main group, which was proved by VCSS scale indicators, with the difference between the groups increasing from month 6 to 12. Besides, edema severity at all limb levels was statistically significantly lower after 6 and 12 months of observation period.

Conclusion. FV ligation and plication surgery are equally safe and effective measures to prevent PATE development. FV plication as compared to ligation is more effective for preventing the development of severe chronic venous diseases.

Key words: pulmonary artery thromboembolism; PATE; venous thromboembolic complications; deep vein thrombosis; thrombectomy; femoral vein plication; femoral vein ligation.

Важность проблемы лечения тромбоза глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей и ассоциированной с ним тромбозомболии легочной артерии (ТЭЛА) обусловлена чрезвычайно высоким потенциальным риском для здоровья и жизни пациентов [1]. Ежегодно в России регистрируется около 80 000 случаев ТГВ, а частота массивной ТЭЛА достигает 45% [2]. В течение 1 мес после выявления ТГВ вследствие ТЭЛА умирают 6% пациентов.

Основой лечения ТГВ служит антикоагулянтная терапия без использования кава-фильтра или хирургической профилактики ТЭЛА [3]. Однако в ряде случаев операция является единственным способом лечения, когда флотирующий ТГВ возникает на фоне состояния, несовместимого с антикоагулянтной терапией (например, парез на фоне геморрагического инсульта). Дополнительный стимул к выполнению хирургической тромбэктомии из глубоких вен — возможность профилактики грубых форм посттромбофлебитической болезни, которая развивается в большинстве случаев после перенесенного ТГВ.

Согласно национальным рекомендациям [1], показанием к паллиативной тромбэктомии из глубоких вен служит эмболоопасный флотирующий тромбоз бедренных или подвздошных вен при нецелесообразно-

сти либо невозможности установки кава-фильтра. Как правило, операция дополняется перевязкой бедренной вены (БВ). В РФ накоплен определенный опыт таких операций [3], однако, несмотря на возможность профилактики венозных тромбозомблических осложнений, очевидным недостатком данных оперативных вмешательств является их нефизиологический характер, что чревато развитием грубых форм хронической венозной недостаточности в послеоперационном периоде.

Возможная альтернатива лигирующим операциям — пликация магистральных вен.

Цель исследования — оценка безопасности и эффективности операции пликации бедренной вены по сравнению с ее перевязкой при хирургическом лечении флотирующих венозных тромбозов бедренно-подколенного сегмента.

Материалы и методы. Проспективное нерандомизированное исследование проводилось на базе отделения сосудистой хирургии Межрегионального клинико-диагностического центра (Казань, Республика Татарстан) с 2012 по 2016 гг. За этот период в отделении было обследовано и пролечено 513 пациентов с ТГВ нижних конечностей. Во всех случаях диагноз был верифицирован методом ультразвукового дуплексного

сканирования на аппарате Logiq 700 Expert (General Electric, США).

71 пациенту (из них 52 мужчины, 19 женщин, возраст — 26–83 года, средний возраст — 54,8±13,1 года) было выполнено хирургическое лечение ТГВ, сочетающееся с пликацией или перевязкой БВ.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Межрегионального клинично-диагностического центра Республики Татарстан. От каждого пациента получено информированное согласие.

Была выполнена 51 операция пликации БВ (основная группа) и 20 операций перевязки БВ (контрольная группа), группы были соотносимы по основным показателям. Показания к операциям на глубоких венах устанавливали согласно национальным рекомендациям [1, 4]. Флотирующим считали тромб с длиной подвижной части более 7 см.

54 пациентам из 71 выполняли компьютерную томографию органов грудной клетки. ТЭЛА выявлена в 79% (31 из 39) случаев в основной группе и в 73% (11 из 15) в группе контроля (см. таблицу). При наличии флотирующей головки тромба менее 7 см и признаков ТЭЛА тромб также считали эмболоопасным.

Операции сочетались с тромбэктомией из общей бедренной вены (ОБВ) с обязательным освобождением устья глубокой бедренной вены в случае ее тромбоза (19 случаев в основной и 9 — в контрольной группах). В трех случаях сразу после операции тромбэктомии и пликации БВ выполнили операцию тромбэктомии из легочной артерии.

Пликацию БВ проводили во всех случаях ниже устья отхождения глубокой бедренной вены независимо от уровня выполнения тромбэктомии путем наложения 2 или 3 продольных П-образных швов с захватом передней и задней стенки нитью Пролен 6/0. В группе контроля перевязку БВ выполняли путем наложения рассасывающей лигатуры (Викрил 4/0) тотчас ниже устья глубокой бедренной вены.

Тромбэктомию из ОБВ осуществляли из продольной веномнии по ее передней поверхности, при этом никогда не захватывали уровень пликации.

Консервативное лечение в обеих группах включало назначение низкомолекулярных гепаринов в лечебных дозах в раннем послеоперационном пе-

риоде с последующим переводом пациентов на непрямые антикоагулянты сроком на 6 мес. Всем пациентам назначали ношение компрессионного трикотажа 2-го класса компрессии и прием микронизированной очищенной флавоноидной фракции в течение 3 мес.

В послеоперационном периоде рутинно использовали ультразвуковое дуплексное сканирование. Исследование выполняли на 10-е сутки и через 6 мес после оперативного лечения с целью оценки проходимости общей бедренной и подвздошных вен, а также степени реканализации бедренной и подколенной вен. Выраженность симптомов хронической венозной недостаточности оценивали с помощью шкалы Venous Clinical Severity Score (VCSS) в сроки 6 и 12 мес, динамику отека — путем измерения маллеолярного объема в трех стандартных точках: в средней трети бедра, верхней трети голени и в области лодыжки, через 6 и 12 мес после операции.

Результаты и обсуждение. До операции тромбоз подколенной вены выявлен у 11 из 71 (15%) пациента, БВ — у 44 (62%), ОБВ — у 15 (21%), наружной подвздошной вены — у 1 больного. ТГВ левой нижней конечности выявлен в 40 из 71 (57%) случаях, правой — в 31 (43%).

В раннем послеоперационном периоде летальных исходов и случаев повторной ТЭЛА не было, также не зарегистрирован тромбоз ОБВ или подвздошных вен.

Отдаленные результаты лечения в сроки до 6 и 12 мес были доступны у 63 пациентов (45 — основная группа, 17 — группа контроля) (см. таблицу).

Результаты диагностики и лечения пациентов с тромбозом глубоких вен после пликации и перевязки бедренной вены

Показатели	Группы		t-критерий Стьюдента	p
	пликация бедренной вены (основная)	лигирование бедренной вены (контрольная)		
Тромбоз легочной артерии до операции			—	
Ультразвуковое дуплексное сканирование через 6 мес: проходимость БВ в устье адекватная реканализация БВ на всем протяжении	80% (36/45)		—	
VCSS, среднее значение: через 6 мес	5,42±1,20	7,21±1,31	4,2	<0,01
через 12 мес	4,88±1,40	7,58±1,50	6,7	<0,01
Легометрия, см: 6 мес:				
бедро	0,85±0,51	2,08±0,51	4,8	<0,01
голень	1,65±0,52	2,67±0,80	4,5	<0,01
лодыжка	1,26±0,48	1,92±0,47	2,9	<0,01
12 мес:				
бедро	0,73±0,51	2,15±0,55	6,1	<0,01
голень	1,17±0,52	2,14±0,81	4,3	<0,01
лодыжка	1,22±0,48	1,89±0,47	2,8	<0,01

Зафиксирован один летальный исход у пациентки контрольной группы вследствие периферического рака легкого.

По данным ультразвукового дуплексного сканирования, тромбозов ОБВ в обеих группах не было. Статистически значимой разницы в проходимости области вмешательства (область пликация или перевязки БВ) не выявлено, однако степень реканализации самой БВ в группе с пликацией значительно выше.

Выраженность симптомов хронической венозной недостаточности статистически значимо ниже в основной группе, что подтверждает показатель шкалы VCSS, причем разница возрастает от 6-го к 12-му месяцу. Также достоверно меньше степень отека на всех уровнях конечностей через 6 и 12 мес наблюдений.

Заключение. Операции лигирования и пликации бедренной вены в равной степени являются эффективной и безопасной мерой профилактики развития тромбоэмболии легочной артерии.

Пликация бедренной вены в сравнении с ее лиги-

рованием более эффективна в плане профилактики развития грубых форм хронических заболеваний вен.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2015; 9(2): 4–52.
2. Кириенко А.И., Андрияшкин В.В. Стратегия профилактики острых венозных тромбозов у хирургических больных. *Трудный пациент* 2004; 2(5): 3–7.
3. Кириенко А.И., Матюшенко А.А., Андрияшкин В.В., Чуриков Д.А. Тромбоэмболия легочных артерий: диагностика, лечение и профилактика. *Consilium Medicum* 2005; 3(6): 224–228.
4. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений. *Флебология* 2010; 4(2): 4–37.

КЛИНИЧЕСКИЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРОТЕЗОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СЕНИЛЬНЫХ ПОРОКОВ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

УДК 616.132.12–007.271–77–07

Поступила 23.08.2016 г.



С.А. Федоров, аспирант кафедры госпитальной хирургии имени Б.А. Королева¹; сердечно-сосудистый хирург²;

В.А. Чигинев, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии имени Б.А. Королева¹;

зав. отделением хирургии приобретенных пороков сердца²;

С.А. Журко, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург²;

А.Б. Гамзаев, д.м.н., сердечно-сосудистый хирург²;

А.П. Медведев, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии имени Б.А. Королева¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005,

пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Специализированная кардиохирургическая клиническая больница, Н. Новгород, 603950, ул. Ванеева, 209

Цель исследования — оценка клинических и гемодинамических результатов использования различных моделей биологических протезов (БП) при коррекции пороков аортального клапана у пациентов с высоким риском развития тромбогеморрагических осложнений, возникающих на фоне длительного приема оральных антикоагулянтов.

Материалы и методы. Замещение нативного аортального клапана различными моделями БП было выполнено 103 пациентам. В зависимости от типа БП все пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 65 человек (65% мужчин, 35% женщин, средний возраст — 66,4±5,5 года), которым был имплантирован ксеноаортальный БП ASPIRE (Vascutek, Великобритания). У 85% пациентов этой группы отмечалась IIA степень недостаточности кровообращения по Стражеско–Василенко, 94% больных относились к III функциональному классу по NYHA. 2-ю группу составили 38 человек (53% мужчин и 47% женщин, средний возраст — 66,0±3,0 года), которым для коррекции порока был использован каркасный ксеноперикардиальный БП «Юнилайн» (NeoCor, Россия). Все пациенты данной группы имели IIA степень недостаточности кровообращения по Стражеско–Василенко и относились к III функциональному классу по NYHA.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде умерло только двое пациентов из 1-й группы. Общая летальность составила 2%. К моменту выписки из стационара пациенты обеих групп относились к I–II функциональному классу по NYHA. За время нахождения в условиях стационара не было зафиксировано ни одного эпизода тромбоза, структурной дисфункции БП, тромбэмболических осложнений, раннего протезного эндокардита.

Заключение. Имплантация и ксеноперикардиальных, и ксеноаортальных моделей БП при пороках аортального клапана различного генеза позволяет адекватно корригировать нарушения внутрисердечной гемодинамики и достигать хороших клинических и гемодинамических результатов. Выбор БП в качестве способа лечения обусловлен низким риском тромбогеморрагических осложнений, а также возможностью отказа от постоянного приема оральных антикоагулянтов.

Ключевые слова: биопротезы; ксеноперикардиальные биологические протезы; ксеноаортальные биологические протезы; пороки аортального клапана.

Как цитировать: Fedorov S.A., Chiginev V.A., Zhurko S.A., Gamzaev A.B., Medvedev A.P. Clinical and hemodynamic results of applying different biological prosthesis models for correction of calcific aortic valve disease. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 292–296.

English

Clinical and Hemodynamic Results of Applying Different Biological Prosthesis Models for Correction of Calcific Aortic Valve Disease

S.A. Fedorov, PhD Student, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev¹;
Cardiovascular Surgeon²;

Для контактов: Федоров Сергей Андреевич, e-mail: SergFedorov1991@yandex.ru

V.A. Chiginev, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev¹;
Head of the Department of Surgery of Acquired Heart Valvular Diseases²;

S.A. Zhurko, MD, PhD, Cardiovascular Surgeon²;

A.B. Gamzaev, MD, DSc, Cardiovascular Surgeon²;

A.P. Medvedev, MD, DSc, Professor, Head of Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital, 209 Vaneyeva St., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation;

The aim of the investigation was to assess clinical and hemodynamic results of applying different biological prosthesis (BP) models for correction of calcific aortic valve disease in patients with high risk of developing thrombo-hemorrhagic complications resulting from long-term use of oral anticoagulants.

Materials and Methods. Native aortic valve was replaced with different models of BP in 103 patients. Depending on BP type, all patients were divided into two groups. Group 1 included 65 persons (65% males, 35% females, mean age 66.4±5.5 years), who were implanted xenoaortic BP ASPIRE (Vascutek, Great Britain). In this group 85% of patients had heart failure Strazhenko–Vasilenko grade IIA, 94% of patients suffered from heart failure of functional class III according to NYHA. Group 2 comprised 38 persons (53% males and 47% females, mean age 66.0±3.0 years), who underwent failure correction by implanting frame-mounted xenopericardial BP “UniLine” (NeoCor, Russia). All patients in this group had heart failure Strazhenko–Vasilenko grade IIA and fell within functional class III according to NYHA.

Results. In the early post-operative period two patients in group 1 died (total mortality amounted to 2%). At the time of discharge all patients fell within functional class I–II according to NYHA. There were no episodes of thrombosis, structural BP dysfunction, thromboembolic complications, early prosthetic endocarditis during the time of inpatient stay.

Conclusion. Implantation of xenopericardial and xenoaortic BP models in aortic valve diseases of various genesis provides the possibility to correct impairment of intracardiac hemodynamics adequately and achieve good clinical and hemodynamic results. Choosing BP as a way of treatment is determined by low risk of thrombo-hemorrhagic complications and the opportunity to refuse from permanent intake of oral anticoagulants.

Key words: bioprostheses; xenopericardial biological prostheses; xenoaortic biological prostheses; aortic valve diseases.

Рост распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, включая приобретенные клапанные пороки сердца у пациентов старшей возрастной группы [1–3], позволяет определить дегенеративные клапанные пороки как новую «кардиальную» эпидемию. Атеросклеротические процессы, прогрессирующие по мере старения организма, приводят к структурной дисфункции коллагеновых структур эндотелия в составе нативного клапана сердца, что вызывает отложение солей кальция и впоследствии ведет к морфологической и функциональной дисфункции клапана [2, 4, 5]. Возникающие при этом изменения внутрисердечной гемодинамики переносятся пациентами данной возрастной группы наиболее тяжело, поскольку истощаются компенсаторные механизмы, развивается тяжелая сопутствующая коморбидная патология, что находит отражение в более высоких показателях летальности [1, 2, 6].

Для коррекции сенильных пороков используются различные модели биологических протезов (БП) [1, 2, 6, 7], которые изготавливают из биологической материи (мягкая мозговая оболочка, широкая фасция бедра, ксеноаортальный комплекс, ксеноперикард) [1, 8, 9]. Основные преимущества БП: более низкие остаточные трансклапанные градиенты давления, низкий риск развития тромбогеморрагических осложнений, устойчивость к инфекции, отсутствие необходимости длительного приема оральных антикоагулянтов (антагонистов витамина К (Варфарин)), что из-за наличия

сопутствующих заболеваний в ряде случаев противопоказано [2, 5, 7, 10, 11]. Главный недостаток БП — ограниченный срок службы, обусловленный процессами биодегенерации [1–3, 7–9].

Цель исследования — оценка клинических и гемодинамических результатов использования различных моделей биологических протезов при коррекции пороков аортального клапана у пациентов с высоким риском развития тромбогеморрагических осложнений, возникающих на фоне длительного приема оральных антикоагулянтов.

Материалы и методы. С октября 2010 г. по март 2016 г. на базе Специализированной кардиохирургической клинической больницы (Н. Новгород) замещение нативного аортального клапана различными моделями БП было выполнено 103 пациентам.

В зависимости от типа применяемого БП всех пациентов разделили на две группы (табл. 1). В 1-ю группу вошли 65 человек, которым был имплантирован ксеноаортальный БП ASPIRE (Vascutek, Великобритания) (65% мужчин, 35% женщин, средний возраст — 66,4±5,5 года). 85% пациентов этой группы имели IIA степень недостаточности кровообращения (НК) по Стражеско–Василенко, 94% больных относились к III функциональному классу (ФК) по NYHA. 2-ю группу составили 38 человек (53% мужчин и 47% женщин, средний возраст — 66,0±3,0 года), которым для коррекции порока был использован каркасный ксеноперикардальный БП «ЮниЛайн» (NeoCor, Россия).

Все пациенты данной группы имели IIA степень НК по Стражеско–Василенко и III ФК по NYHA.

Для имплантации использовали БП нескольких типоразмеров: в 1-й группе №21 — у 13 пациентов, №23 — у 34, №25 — у 18; во 2-й группе №21 — у 8 больных, №23 — у 17, №25 — у 13.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия), пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Специализированной кардиохирургической клинической больницы. От каждого пациента получено информированное согласие.

Диагноз аортального порока устанавливали посредством тщательного клинического обследования и инструментальных исследований (ЭКГ, эхоКГ, рентгенография органов грудной клетки). Важнейшая роль отводилась следующим гемодинамическим параметрам, полученным с помощью трансторакальной эхоКГ: эффективной площади аортального отверстия (Sa.o), конечно-диастолическому и конечно-систолическому объему левого желудочка (ЛЖ), пиковому и среднему градиентам давления на клапане, фракции выброса ЛЖ, толщине задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) в систолу и диастолу, толщине межжелудочковой перегородки (МЖП) в систолу и диастолу (см. табл. 1). С целью уточнения состояния коронарного кровотока и оценки параметров восходящего отдела аорты всем пациентам в предоперационном периоде выполняли селективную коронарографию, по результатам которой решали вопрос об объеме оперативного вмешательства. У 86% пациентов было диагностировано стенотическое поражение аортального клапана (АК), эффективная площадь аортального отверстия колебалась от 0,4 до 2,0 см². Также у всех больных в предоперационном периоде посредством данных трансторакальной эхоКГ диагностировали кальциноз АК II и III степени, который в последующем был подтвержден интраоперационно, что потребовало тщательной и бережной декальцинации полостных структур сердца. Недостаточность АК была диагностирована у 13,5% больных.

По структуре пороков АК в 76% случаев был обусловлен возрастной или сенильной кальциевой дегенерацией, в 13% случаев имел ревматический генез, в 5% — являлся следствием инфекционного эндокардита с поражением клапанных структур, и в 6% наблюдений отмечалась недостаточность АК на фоне аневризматического расширения восходящего отдела аорты. При анализе коморбидной патологии (артериальная гипертензия — 73%; хроническая ишемическая болезнь сердца — 24%; постинфарктный кардиосклероз — 10%; сахарный диабет 2-го типа — 9%; мочека-

Т а б л и ц а 1

Характеристика групп пациентов, которым проводилось замещение нативного аортального клапана (M±m)

Показатели	Модель биологического протеза	
	1-я группа (n=65), ASPIRE	2-я группа (n=38), «ЮниЛайн»
Мужчины, %	63	53
Женщины, %	37	47
Недостаточность кровообращения (по Стражеско–Василенко), %:		
IIA	85	100
IIБ	15	0
Функциональный класс (по NYHA), %:		
II	0	0
III	94	100
IV	6	0
Возраст, лет	66,4±5,5	66,0±3,06
Площадь эффективного аортального отверстия, мм ²	10,0±4,0	11,0±0,7
Градиент давления на клапане, мм рт. ст.:		
пиковый	84±28	77±28
средний	49±17	47±16
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	123,0±51,0	124,7±30,0
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	54,0±32,0	54,4±30,0
Толщина МЖП в систолу/диастолу, мм	20,0±5,3/17,5±3,6	19,3±3,0/16,7±3,2
Толщина ЗСЛЖ в систолу/диастолу, мм	19,5±3,0/15,0±3,0	19,6±3,3/14,0±2,5
Фракция выброса ЛЖ, %	57,0±9,4	57,6±8,0

менная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, дисциркуляторная энцефалопатия и фибрилляция предсердий — по 3,5%) было отмечено, что во 2-й группе преобладали пациенты с сочетанным вмешательством на коронарных артериях, которым одномоментно выполнялось протезирование АК и аортокоронарное шунтирование (1-я группа — 12%, 2-я группа — 37%), что нашло отражение в увеличении времени пережатия аорты (Ao) и длительности искусственного кровообращения (ИК) у пациентов 2-й группы: ИК — 125,8±41,2 мин; Ao — 101,1±36,2 мин против ИК — 88±33 мин; Ao — 66,0±21,6 мин в 1-й группе. Двоим пациентам 1-й группы выполнена гибридная методика, когда протезирование АК осуществлялось после предшествующего стентирования коронарных артерий. Троем пациентам 1-й группы протезирование АК было дополнено различными реконструктивными вмешательствами на митральном и трикуспидальном клапанах. Кроме того, в обеих наблюдаемых группах выполняли однократно аорторафию по Робичеку. Для фиксации БП применяли 8-образный шов.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью метода Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Время пребывания в

клинике составило 10–38 дней для пациентов обеих групп, что определялось развитием ряда жизнеугрожающих состояний.

Выживаемость на госпитальном этапе составила 98%. У всех выживших пациентов на госпитальном этапе отмечалось улучшение общего состояния в виде повышения толерантности к физическим нагрузкам, объективно уменьшились признаки недостаточности кровообращения по большому и малому кругу. К моменту выписки из стационара у всех пациентов отмечался I–II ФК по NYHA.

В раннем послеоперационном периоде умерло двое пациентов 1-й группы (общая летальность — 2%). В одном случае причиной интраоперационного летального исхода явилась острая сердечная недостаточность, резистентная к нарастающим дозировкам симпатомиметических лекарственных препаратов, а также к другим медикаментозным и немедикаментозным методам поддержки кровообращения. В другом случае летальный исход наступил на третьи послеоперационные сутки от массивного внутригрудного кровотечения, повлекшего развитие геморрагического шока. Во время рестернотомии источник кровотечения не был найден.

Все наблюдаемые нами нелетальные осложнения раннего послеоперационного периода были характерными для пациентов, перенесших операцию на сердце, и не зависели от типа конструкции БП и техники его имплантации. Среди них преобладали нарушение ритма по типу фибрилляции предсердий — у 17 человек (16,5%); синдром полиорганной недостаточности — у 11 пациентов (10,7%); послеоперационные кровотечения, включая два случая желудочно-кишечных кровотечений — у 10 больных (9,7%); острая сердечная недостаточность — у 9 человек (8,7%); постгипоксическая энцефалопатия — у 5 (4,85%). Развитие вышеуказанных осложнений было определено, с одной стороны, исходной тяжестью состояния больных (наличие тяжелой сопутствующей патологии, низкие функциональные показатели миокарда ЛЖ (низкая фракция выброса ЛЖ), длительное течение порока, его декомпенсация); с другой стороны — увеличени-

ем времени пережатия аорты и длительностью ИК, что определялось объемом оперативного вмешательства (сочетанные операции на коронарных артериях, длительная декальцинация, коррекция митральной и трикуспидальной недостаточности). За время нахождения в условиях стационара не было зафиксировано ни одного эпизода тромбоза, структурной дисфункции БП, тромбоэмболических осложнений, раннего протезного эндокардита. У одного пациента 2-й группы на вторые сутки после операции на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности была диагностирована парапротезная фистула с регургитацией II степени, по поводу чего было выполнено ее ушивание с последующей нормализацией общего состояния больного.

После операции все пациенты подвергались тщательному клиническому наблюдению с подбором медикаментозной терапии; инструментальному обследованию (ЭКГ, эхоКГ в динамике); контролю лабораторных показателей, в первую очередь параметров системы коагуляции (международное нормализованное отношение, протромбиновый индекс). Данные, полученные с помощью стационарного цветного УЗ-сканера Vivid 7 Dimension Pro №10673V7L (General Electric, США), позволяют оценить гемодинамическую эффективность используемых БП (табл. 2). На госпитальном этапе отмечалось достоверное снижение трансклапанных пиковых градиентов давления, наиболее выраженное у пациентов 2-й группы: с 77 ± 28 до 19 ± 8 мм рт. ст. При этом, хотя подобная динамика наблюдается при имплантации всего размерного ряда ксеноперикардальных БП, наиболее выражена она при имплантации протезов №21 и 23 (табл. 3). Более высокие значения длительности ИК и времени пережатия аорты определены, с одной стороны, более высоким процентом сочетанных вмешательств у пациентов 2-й группы, с другой стороны — техническими особенностями ксеноперикардальных БП, которые требуют четкой ориентации интраанулярного компонента протеза по фиброзному кольцу АК. Уже в раннем послеоперационном периоде было отмечено снижение объемов ЛЖ в обеих наблюдаемых группах. Однако окончательно оценить влияние типа имплан-

Т а б л и ц а 2

ЭхоКГ-данные пациентов до и после биопротезирования аортального клапана в обеих группах (M±m)

Показатели	1-я группа, ASPIRE		2-я группа, «ЮниЛайн»	
	до операции	после операции	до операции	после операции
Градиент давления на клапане, мм рт. ст.:				
пиковый	84±28	28±5	77±28	19±8
средний	49±17	15,0±3,7	47±16	9,5±3,3
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	123,0±51,0	105,2±34,0	124,7±30,0	109±42
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	54,0±32,0	46,4±19,5	54,4±30,0	51±22
Фракция выброса ЛЖ, %	57,0±9,4	55,15±7,50	57,6±8,0	56±6

Таблица 3

Сравнительные данные послеоперационной эхоКГ в зависимости от типоразмера имплантируемого биопротеза (M±m)

Показатели	Типоразмер биологического протеза					
	№21		№23		№25	
	ASPIRE (n=13)	«ЮниЛайн» (n=8)	ASPIRE (n=34)	«ЮниЛайн» (n=17)	ASPIRE (n=18)	«ЮниЛайн» (n=13)
Градиент давления на клапане, мм рт. ст.:						
пиковый	29±5	18,6±8,8	29±6	23,6±11,6	26±5	17,4±5,0
средний	18±10	10±5	16±4	12,0±6,5	14±4	8,6±4,0
Конечно-систолический объем ЛЖ, мл	38±14	41,3±10,0	47±20	48±25	56±18	55,6±22,5
Конечно-диастолический объем ЛЖ, мл	89±21	84,3±20,4	103±34	105,0±38,7	123±30	124,7±53,0
Фракция выброса ЛЖ, %	56±6	58,8±10,5	55±7	54,8±4,7	55±6	56,0±5,5
Время пережатия аорты, мин	61±11	73,4±37,2	66±21	73,1±34,2	62±18	70,1±33,0
Длительность искусственного кровообращения, мин	78±13	89,6±44,0	83±26	91,2±44,0	84±22	88,4±20,2
Пластика атриовентрикулярных клапанов, %	0	0	3	0	6,25	0
Коронарное шунтирование, %	27	14,3	10	26,7	0	27,3

тируемого БП на процесс ремоделирования ЛЖ можно будет только в отдаленные сроки после операции.

Заключение. Имплантация ксеноперикардальных и ксеноаортальных моделей биологических протезов при пороках аортального клапана различного генеза позволяет адекватно корригировать нарушения внутрисердечной гемодинамики и достигать хороших клинических и гемодинамических результатов. Полученные нами данные говорят об эффективном снижении трансклапанных градиентов давления, начальных процессах ремоделирования миокарда левого желудочка, более выраженных у пациентов, которым для коррекции порока использовали протез «ЮниЛайн», уже на госпитальном этапе. Выбор биологических протезов в качестве способа лечения обусловлен низким риском тромбогеморрагических осложнений, а также возможностью отказа от постоянного приема оральных антикоагулянтов.

Финансирование исследования. Исследование не финансировалось какими-либо источниками.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. Bevilacqua S.L., Gianetti J., Ripoli A., Paradossi U., Cerillo A.G., Glauber M., Matteucci M.L., Senni M., Gamba A., Quaini E., Ferrazzi P. Aortic valve disease with severe ventricular dysfunction: stentless valve for better recovery. *Ann Thorac Surg* 2002; 74(6): 2016–2021.
2. Барбараш Л.С., Журавлева И.Ю. Биопротезы для сердечно-сосудистой хирургии. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2000; 96(2): 113–118.
3. Лищук А.Н., Корниенко А.Н., Колтунов А.Н., Есион Г.А., Саломов А.А., Бровко Л.Е., Иванов Д.В. Среднеот-

даленные результаты имплантации трехстворчатых механических протезов клапанов «Трикардис» в аортальную позицию. *Вестник новых медицинских технологий* 2012; 19(2): 311–312.

4. Борисов И.А., Блеткин А.Н., Савичев Д.Д. Биологические протезы клапанов сердца в современной кардиохирургии. *Клиническая медицина* 2012; 2: 4–8.

5. Шабалин А.В., Чибисова Е.А., Верещагина Г.Н. Сочетание кальцинированного стеноза аортального клапана дегенеративного генеза и артериальной гипертензии: современные представления о прогностической значимости. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук* 2008; 3(131): 5–8.

6. Hadjnikolaou L.L., Boehm M.C., Ganner C., Kendall S.W., Rosin M.D., Goldsmith I.R., Spyt T.J. Aspire porcine bioprosthesis: ten years' experience. *J Heart Valve Dis* 2005; 14(1): 47–53.

7. Барбараш Л.С., Барбараш Н.А., Журавлева И.Ю. Биопротезы клапанов сердца: проблемы и перспективы. Кемерово, 1995.

8. Есин С.Г., Чигинев В.А., Журко С.А. Клинико-функциональная оценка биологического протеза Aspire фирмы Vascultek при хирургической коррекции аортальных клапанных пороков. *Медицинский альманах* 2015; 3(38): 44–48.

9. Железнев С.И., Исаян М.В., Астапов Д.А., Тулеутаев Р.М., Семенова Е.И. Протезирование аортального клапана биологическим протезом «Биолаб КА/ПТ» у больных пожилого и старческого возраста. *Сибирский медицинский журнал (Томск)* 2012; 27(3): 72–76.

10. Караськов А.М., Журавлева И.Ю., Астапов Д.А., Стасев А.Н., Демидов Д.П., Одаренко Ю.Н., Барбараш Л.С. Клинико-гемодинамические результаты применения биопротеза «ЮниЛайн» в аортальной позиции. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2014; 7(4): 87–91.

11. Миролюбов Л.М., Хавандеев М.Л., Миролюбов Б.М. Развитие технологий биопротезирования в кардиохирургии. *Практическая медицина* 2012; 5: 36–39.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ГЕПАРИНОВЫХ КОМПЛЕКСОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

УДК 616.12–005.4:615.225

Поступила 29.08.2016 г.



С.М. Сороколетов, д.м.н., профессор IAME, зам. главного врача по медицинской части¹;
Л.А. Ляпина, д.б.н., главный научный сотрудник, профессор кафедры физиологии человека и животных;
зав. лабораторией защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова²

¹Городская клиническая больница имени С.П. Боткина, Москва, 125284, 2-й Боткинский проезд, 5;

²Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, 1/12

Цель исследования — оценить корригирующую роль комплексного препарата гепарина с ацетилсалициловой кислотой при пероральном курсовом приеме у больных ишемической болезнью сердца с нарушениями системы гемостаза.

Материалы и методы. Изучали нетоксичный комплексный препарат, включающий разрешенные к применению высокомолекулярный гепарин и ацетилсалициловую кислоту в молярном соотношении, равном 3,3:1. Под наблюдением находились 18 больных (10 мужчин и 8 женщин) с ишемической болезнью сердца. Схема лечения предусматривала прием комплексного препарата в разовой дозе 110 мг/кг массы тела 2 раза в сутки до еды в течение 10 сут. Анализ венозной крови осуществляли до лечения и спустя 10 сут после лечения. В качестве контроля использовали донорскую венозную кровь здоровых людей. В бедной тромбоцитами плазме крови определяли антикоагулянтную, фибриндеполимеризационную активность и активность тканевого активатора плазминогена на фибриновых пленках.

Результаты. Установлено, что комплексный препарат гепарин–ацетилсалициловая кислота обладает фибриндеполимеризационным и антикоагулянтным действием *in vivo* при пероральном курсовом приеме у больных ишемической болезнью сердца. Дополнительно он вызывает повышение уровня тканевого активатора плазминогена в сосудистом русле.

Заключение. Пероральное применение комплексного препарата гепарин–ацетилсалициловая кислота у больных ишемической болезнью сердца восстанавливает функцию системы гемостаза и защищает организм от тромботических осложнений.

Ключевые слова: гепариновый комплекс; ишемическая болезнь сердца; антитромботический препарат; антикоагулянт; фибриндеполимеризация.

Как цитировать: Sorokoletov S.M., Lyapina L.A. Antithrombotic effects of heparin complexes in patients with coronary heart disease. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 297–299.

English

Antithrombotic Effects of Heparin Complexes in Patients with Coronary Heart Disease

S.M. Sorokoletov, MD, DSc, Professor IAME, Deputy Chief Doctor on Medical Unit¹;

L.A. Lyapina, DSc, Chief Researcher, Professor, Department of Human and Animal Physiology, Head of the Laboratory of Protective Blood Systems named after Professor B.A. Kudryashov²

¹S.P. Botkin Moscow City Clinical Hospital, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation;

²Lomonosov Moscow State University, 1/12 Leniskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

The aim of the investigation was to assess a corrective role of heparin complex with acetylsalicylic acid in oral course administration in patients with coronary heart disease and impaired hemostasis system.

Materials and Methods. We studied a nontoxic complex agent including approved high molecular weight heparin and acetylsalicylic acid in the molar ratio 3.3:1. We examined 18 patients (10 males and 8 females) with coronary heart disease. The treatment regimen consisted in a complex medication intake as a single dose of 110 mg/kg of body mass twice a day before eating for 10 days. Venous blood was tested before and 10 days after treatment. Donated venous blood of healthy people was used as control. In platelet-deficient blood plasma we determined anticoagulant, fibrin depolymerization activity and the activity of tissue-type plasminogen activator on fibrin films.

Для контактов: Ляпина Людмила Анисимовна, e-mail: lyapinal@mail.ru

Results. The heparin–acetylsalicylic acid complex was found to have fibrin depolymerization and anticoagulant effect *in vivo* in oral course administration in coronary heart disease patients. In addition, it causes the increase of tissue-type plasminogen activator in bloodstream.

Conclusion. Oral administration of heparin–acetylsalicylic acid complex in coronary heart disease patients restores hemostasis system functioning and protects the body against thrombotic complications.

Key words: heparin complex; coronary heart disease; antithrombotic; anticoagulant; fibrin depolymerization.

Применение отдельных лекарственных веществ разнонаправленного действия — антикоагулянтного, антиагрегантного, фибринолитического [1] — при ишемии миокарда способствует активации функции противосвертывающей системы крови в организме. Однако введение всех трех групп препаратов внутривенно или внутримышечно не всегда позволяет избежать нежелательных последствий.

Комплексные соединения гепарина с аминокислотами, пептидами, белками в той или иной степени проявляют антикоагулянтно-фибринолитические свойства в организме [2–4]. В то же время известно, что сердечно-сосудистые заболевания зачастую сопровождаются предтромбозами, приводящими в последующем к тромбозам [5, 6].

Цель исследования — оценить корректирующую роль комплексного препарата гепарина с ацетилсалициловой кислотой при пероральном курсовом приеме у больных ишемической болезнью сердца с нарушениями системы гемостаза.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 18 больных (10 мужчин и 8 женщин) ишемической болезнью сердца. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено локальным этическим комитетом. От каждого больного получено письменное информированное согласие.

Диагноз был подтвержден на основании оценки анамнестических данных, клинической картины, данных ЭКГ, эхоКГ, сцинтиграфии миокарда, нагрузочных проб, ферментативной диагностики.

Для лечения готовили комплексный препарат из гепарина (учитывая, что одно его моновено имеет молекулярную массу 600 Да) и ацетилсалициловой кислоты (молекулярная масса — 180 Да) в моляр-

ном соотношении, равном 3,3:1,0. Разовая лечебная доза комплексного препарата составляла 110 мг/кг массы тела. Схема лечения предусматривала прием комплексного препарата 2 раза в сутки до еды в течение 10 сут. Кровь на анализы брали из локтевой вены до лечения и спустя 10 сут после приема препарата. В качестве контроля использовали донорскую венозную кровь здоровых людей. Всю кровь подвергали центрифугированию в течение 12 мин при 3000 г для получения бедной тромбоцитами плазмы, после чего в плазме крови определяли антикоагулянтную активность по тестам активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и тромбинового времени (ТВ) на анализаторе АСКА 2-01-Астра (Научно-производственный центр «Астра», Россия); суммарную (СФА) и фибриндеполимеризационную активность (ФДПА), активность тканевого активатора плазминогена (ТАП) [7].

Статистическая обработка данных проведена по методу Стьюдента. Вычисляли средние значения (M) и стандартные ошибки среднего (m).

Результаты и обсуждение. В условиях *in vitro* нами ранее было показано [2], что гепариновые комплексные препараты ингибируют активность тромбина на 18% и блокируют процессы полимеризации фибрина на 20%. На фоне приема комплексов в крови повышались СФА на 67%, ФДПА — на 200% и активность ТАП — на 170%.

В настоящем исследовании в крови больных ишемической болезнью сердца установлено угнетение функции противосвертывающей системы крови, на что указывало повышение свертываемости крови по тестам АЧТВ и ТВ, снижение фибринолиза по тестам СФА, ТАП и низкий уровень ФДПА по сравнению с теми же показателями в крови здоровых людей (см. таблицу).

Изменение параметров гемостаза у больных ИБС на фоне перорального приема комплексного гепаринового препарата с ацетилсалициловой кислотой ($M \pm m$)

Группы	АЧТВ, с	ТВ, с	СФА, мм ²	ФДПА, мм ²	ТАП, мм ²
Доноры (здоровые)	36,0±2,0	21,4±0,9	50,0±3,0	15,5±2,6	9,5±0,9
Больные ИБС:					
до лечения	28,1±1,7	15,4±0,9	35,0±2,4	12,5±0,5	9,8±2,8
после лечения	37,0±0,9 (131%)*	19,5±0,1 (127%)*	58,7±5,8 (167%)*	38,3±2,4 (300%)*	26,5±0,6 (170%)*

* — статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих проб «до лечения», принятых за 100%, $p < 0,01$.

После 10-суточного приема комплексного гепаринового препарата у больных отмечалось не только восстановление до нормального уровня, но даже превышение антикоагулянтной активности на 27–31%. Достоверное увеличение при этом показателей ТВ свидетельствовало о способности гепаринового комплекса ингибировать активность тромбина.

Заключение. Комплексный препарат гепарина с ацетилсалициловой кислотой обладает фибриндеполимеризационным и антикоагулянтно-фибринолитическим действием *in vivo*, способен оказать защитное противотромботическое влияние при ишемической болезни сердца.

Финансирование исследования. Работа проведена на личные средства авторов.

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Napoli C., Stanley W.C., Ignarro L.J. Nutrition and cardiovascular disease: putting a pathogenetic framework into focus. *Cardiovasc Res* 2007; 73(2): 253–256.
2. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А. Способ получения фибринолитического комплекса. Авторское свидетельство СССР №596240. 1978.
3. Кудряшов Б.А., Ляпина Л.А., Пасторова В.Е., Кондашевская М.В. Комплексообразование низкомолекулярного гепарина со свертывающими белками крови — тромбином и фибриногеном. *Известия РАН СССР. Серия биологическая* 1992; 5: 802–806.
4. Lyapina L.A., Obergan T.Y., Pastorova V.E. Regulatory role of heparin compounds with low molecular ligands of blood in plasma and thrombocyte hemostasis. *Biology Bulletin* 2011; 38(2): 165–175.
5. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Атеротромбоз. Современное состояние проблемы и пути ее разрешения. *Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов* 2008; 7: 5–30.
6. Кухарчук В.В., Семенова А.Е. Коррекция гиперлипидемии: особенности терапии статинами на примере пострегистрационного исследования «КОМПЛАЕНС». *Атеросклероз и дислипидемии* 2015; 1(18): 5–11.
7. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. М: Адвансед Солюшнз; 2012; 160 с.

АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛИПРОЛИНА ARG-PRO-GLY-PRO В УСЛОВИЯХ ИММОБИЛИЗАЦИОННОГО СТРЕССА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

УДК 616.001.6–056.52+616.45–001.1/3:615.225

Поступила 12.08.2016 г.



М.Е. Григорьева, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова;

Т.Ю. Оберган, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, 1/12

Цель исследования — изучение действия аргининсодержащего глипролина Arg-Pro-Gly-Pro на состояние системы гемостаза в условиях иммобилизационного стресса на фоне метаболического синдрома у крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на 40 белых беспородных крысах массой 300–350 г, которые были разделены на четыре группы: две опытные, контрольная и интактная. Метаболический синдром вызывали, применяя высококалорийную диету. Через 6 нед диеты животным опытных групп вводили пятикратно интраназально пептид Arg-Pro-Gly-Pro в дозах 200 или 1000 мкг/кг, а крысам контрольной группы — 0,85% NaCl. Через 1 ч после последнего введения препаратов животных подвергали иммобилизации в течение 60 мин, затем забирали кровь на анализы. Крыс интактной группы содержали на стандартном рационе и не подвергали никаким манипуляциям. В плазме крови определяли суммарную, неферментативную и ферментативную фибринолитическую активность, антикоагулянтную активность по тесту активированного частичного тромбoplastинового времени (АЧТВ), АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, параметры липидного профиля.

Результаты. В плазме крови особей контрольной группы, находившихся на высококалорийной диете и подвергнутых иммобилизации, наблюдалось повышение концентрации общего холестерина и триглицеридов на 46%, липопротеинов низкой плотности на 72% и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности на 63% по сравнению с показателями у интактных крыс. При этом у животных увеличивалась агрегация тромбоцитов в 1,5 раза и уменьшалась неферментативная и ферментативная фибринолитическая активность крови на 25 и 58% соответственно по сравнению с показателями у интактных крыс. Предварительное (до иммобилизации) пятикратное введение пептида Arg-Pro-Gly-Pro в обеих дозах крысам опытных групп предотвращало развитие гиперкоагуляции и способствовало усилению фибринолиза крови. АЧТВ увеличивалось по сравнению с контролем на 71–74%, неферментативный фибринолиз — на 46–124%, ферментативный фибринолиз — на 173–187%, агрегация тромбоцитов снижалась на 43–60%. Доза пептида 1000 мкг/кг оказывала более значительные фибринолитический и антитромбоцитарный эффекты.

Заключение. Пептид Arg-Pro-Gly-Pro при многократном интраназальном введении восстанавливает нарушенную функцию противосвертывающей системы крови, что защищает организм животных от гиперкоагуляции, которая возникает при иммобилизации на фоне метаболических нарушений.

Ключевые слова: глипролины; иммобилизация; метаболический синдром; антикоагулянтная активность; фибринолиз; агрегация тромбоцитов.

Как цитировать: Grigorjeva M.E., Obergan T.Y. Antithrombotic effect of glyproline arg-pro-gly-pro in conditions of immobilization stress against the background of experimental metabolic syndrome. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 300–302.

English

Antithrombotic Effect of Glyproline Arg-Pro-Gly-Pro in Conditions of Immobilization Stress Against the Background of Experimental Metabolic Syndrome

M.E. Grigorjeva, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Protective Blood Systems named after Professor B.A. Kudriashov;

Для контактов: Григорьева Марина Евгеньевна, e-mail: mgrigorjeva@mail.ru

T.Y. Obergan, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Protective Blood Systems
named after Professor B.A. Kudriashov

Lomonosov Moscow State University, 1/12 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

The aim of the investigation was to study the effect of arginine-containing glyproline Arg-Pro-Gly-Pro on the state of hemostasis system in conditions of immobilization stress against the background of experimental metabolic syndrome in rats.

Materials and Methods. The study was carried out on 40 outbred white rats with body weight of 300–350 g, which were divided into four groups: two test groups, the control group and the intact group. Metabolic syndrome was induced using high-calorie diet. After 6 weeks of diet the animals from test groups underwent fivefold intranasal administration of peptide Arg-Pro-Gly-Pro in the dose of 200 or 1000 µg/kg, and the control group rats were introduced 0,85% NaCl. One hour after the last introduction of drugs the animals underwent immobilization during 60 min, after which their blood samples were taken for analyses. Additionally, intact rats kept on standard diet and undergoing no manipulations were studied. Total nonenzymatic and enzymatic fibrinolytic activity, anticoagulant activity were determined in blood plasma using activated partial thromboplastin time test, ADP-induced aggregation of platelets, lipid profile parameters.

Results. The level of total cholesterol and triglycerids in the blood plasma of animals from control group kept on high-calorie diet and subjected to immobilization was found to increase by 46%, the level of low density lipoproteins increased by 72% and the concentration of high density lipoproteins decreased by 63% as compared to the indices of intact rats. At the same time, aggregation of platelets of animals increased 1.5 times while nonenzymatic and enzymatic fibrinolytic blood activity decreased by 25 and 58% respectively as compared to the indices of intact rats. Preliminary fivefold intranasal administration of Arg-Pro-Gly-Pro in both doses to rats from test groups prevented hypercoagulation development and enhanced blood fibrinolysis. Activated partial thromboplastin time increased by 71–74% as compared to the control group, nonenzymatic fibrinolysis by 46–124%, and enzymatic fibrinolysis by 173–187%, aggregation of platelets decreased by 43–60%. The peptide dose of 1000 µg/kg produced more significant fibrinolytic and anti-platelet effects.

Conclusion. Repeated intranasal introduction of peptide Arg-Pro-Gly-Pro restores the impaired function of blood anticoagulation system, which protects the organism of animals from hypercoagulation caused by immobilization against the background of metabolic disorders.

Key words: glyprolines; immobilization; metabolic syndrome; anticoagulant activity; fibrinolysis; aggregation of platelets.

Нарушения жирового и углеводного обмена являются одним из признаков развития метаболического синдрома (МС) — комплекса гормональных, метаболических и клинических нарушений. МС и повышение свертываемости крови относятся к основным причинам возникновения атеросклеротических изменений в сосудах [1]. В последние годы активно изучается вопрос о возможном вкладе в патогенез МС стрессогенных воздействий.

Многие регуляторные пептиды, к которым относятся и короткие пролин- и глицинсодержащие пептиды (глипролины), участвуют в сохранении нормальной функциональной активности свертывающей, противосвертывающей, инсулярной систем организма, жирового обмена, а также в поддержании нормального гомеостаза при стрессе [2–4]. В ответные реакции на любой стресс вовлекаются все системы организма, в том числе и система гемостаза. При этом в зависимости от продолжительности и силы стресса наблюдаются или активация, или угнетение отдельных ее звеньев. В условиях продолжительной иммобилизации в течение 60–90 мин угнетается фибринолитическая и антикоагулянтная активность крови и активируется тромбоцитарное звено гемостаза. Основываясь на том, что пептиды глипролинового ряда оказывают антикоагулянтно-фибринолитическое и антитромбоцитарное действие в организме, можно предположить, что в условиях гиперкоагуляции при иммобилизации крыс с МС глипролины будут проявлять защитное антитромботическое действие.

Цель исследования — изучение антитромботиче-

ского действия аргининсодержащего глипролина Arg-Pro-Gly-Pro (RPGP) на состояние системы гемостаза в условиях иммобилизационного стресса на фоне метаболического синдрома у крыс.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 40 белых беспородных крысах массой 300–350 г. Животных разделили на 4 группы по 10 крыс в каждой: две опытных, контрольная и интактная. При проведении исследования неукоснительно соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.). Работа была одобрена Этическим комитетом Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Развитие экспериментального МС вызвали кормлением крыс в течение 6 нед высококалорийной диетой с избыточным содержанием углеводов, холестерина и насыщенных жирных кислот. Через 6 нед на фоне продолжающейся высококалорийной диеты животным вводили интраназально пептид RPGP, синтезированный в Институте молекулярной генетики РАН, в дозах 200 или 1000 мкг/кг массы тела (опытные группы) через каждые 24 ч в течение 5 сут и в те же сроки и подобным образом — 0,85% раствор NaCl (контрольная группа). Через 1 ч после последнего введения препаратов крыс подвергали иммобилизационному стрессу путем фиксации на спине в течение 60 мин. По истечении указанного срока из яремной вены забирали кровь на анализы. Интактную группу составили крысы,

Влияние глипролина Arg-Pro-Gly-Pro (RPGP) на параметры гемостаза в условиях иммобилизации крыс с метаболическим синдромом (M±m)

Условия опыта	СФА, мм ²	НФА, мм ²	ФФА, мм ²	АЧТВ, с	АТ, %
Интактная группа	37,2±1,3	24,0±0,6	13,2±0,7	30,3±1,4	3,2±0,3
0,85% NaCl + иммобилизация (контрольная группа)	23,5±1,2	18,0±0,9	5,5±0,4	27,3±2,4	4,8±0,4
RPGP 200 мкг/кг + иммобилизация (опытная группа)	41,3±2,5**	26,3±0,7**	15,0±0,6**	46,8±3,8**	2,7±0,2*
RPGP 1000 мкг/кг + иммобилизация (опытная группа)	56,2±2,8**	40,4±1,1**	15,8±1,5**	47,5±4,0**	1,9±0,1*

* p<0,05; ** p<0,01 — различия статистически значимы по отношению к контролю.

которые содержались на стандартном лабораторном рационе, не подвергались никаким манипуляциям и не получали никаких препаратов.

Для оценки состояния системы гемостаза использовали стандартные коагулологические методы: определение суммарной (СФА), неферментативной (НФА) и ферментативной (ФФА) фибринолитической активности на нестабилизированных фибриновых пластинах, антикоагулянтной активности по тесту активированного частичного тромбопластинового времени, АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов; для определения параметров липидного профиля — стандартные наборы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических критериев достоверности и критерия Стьюдента.

Результаты. Содержание крыс на высококалорийной диете в течение 6 нед приводит к развитию МС, сопровождающегося нарушениями липидного обмена и депрессией противосвертывающей системы крови. В плазме крови животных контрольной группы, находящихся на высококалорийной диете и дополнительно подвергнутых иммобилизации в течение 60 мин, наблюдалось статистически значимое повышение концентрации общего холестерина и триглицеридов на 46%, липопротеинов низкой плотности на 72% и снижение концентрации липопротеинов высокой плотности на 63% по сравнению с показателями у интактных крыс. В это же время у животных возникало состояние гиперкоагуляции и гипофибринолиза за счет усиления агрегации тромбоцитов под действием АДФ в 1,5 раза и уменьшения фибринолитической активности крови как неферментативной, так и ферментативной природы на 25 и 58% соответственно по сравнению с нормой.

Предварительное (до иммобилизации) ежедневное пятикратное интраназальное введение RPGP в обеих дозах животным опытных групп предотвращало развитие гиперкоагуляции и способствовало усилению фибринолиза крови. Антикоагулянтная активность

плазмы увеличивалась по сравнению с показателями в контрольной группе на 71–74%, НФА-активность — на 46–124%, ФФА-активность — на 173–187%, агрегация тромбоцитов снижалась на 43–60%. Доза пептида 1000 мкг/кг оказывала более значительные фибринолитический и антитромбоцитарный эффекты (см. таблицу).

Заключение. Аргининсодержащий глипролин Arg-Pro-Gly-Pro восстанавливает нарушенную функцию противосвертывающей системы крови. Это защищает организм от гиперкоагуляции, которая возникает при иммобилизации, вызываемой на фоне метаболических нарушений. Обнаруженные свойства пептида вносят значительный вклад в сохранение нормального гомеостаза организма при сочетанных патологических состояниях (стресс + метаболический синдром), сопровождающихся тромботическими осложнениями.

Финансирование исследования и конфликты интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Современные представления о тромбофилиях. Тромбы, кровоточивость и болезни сосудов 2014; 13: 5–12.
2. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Карабасова М.А., Самонина, Г.Е., Кошелев В.Б., Копылова Г.Н. Патологическая физиология и биохимия. М: Изд-во «Экзамен», 2005; 479 с.
3. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Андреева Л.А., Мясоедов Н.Ф. Защитные противотромботические эффекты пролинсодержащих пептидов при стрессогенных воздействиях на организм животных. Известия РАН. Серия биологическая 2010; 4: 462–467.
4. Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А., Ляпина Л.А. Влияние Селанка на параметры гемостаза, липидный профиль и уровень сахара крови при развитии экспериментального метаболического синдрома. Доклады Академии наук 2014; 458(1): 112–115.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА, ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У КРЫС С МОДИФИЦИРОВАННОЙ МОДЕЛЬЮ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

УДК 577.124/.125+616–092.9

Поступила 14.08.2016 г.



Т.Ю. Оберган, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова;

М.Е. Григорьева, к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, 1/12

Цель исследования — оценить взаимосвязь между изменениями параметров системы гемостаза и метаболическими нарушениями у крыс с экспериментальным метаболическим синдромом, индуцированным высококалорийной диетой.

Материалы и методы. Предложена модифицированная модель экспериментального метаболического синдрома у животных, индуцированная высококалорийной диетой. Изучение модели проведено на 40 белых беспородных крысах-самцах, которых разделили на две группы. Крысы опытной группы (n=25) в течение 6 нед содержались на высококалорийной диете. Контрольную группу составили особи (n=15), находившиеся на стандартной диете из комбикорма. После 6 нед содержания животных на высококалорийной диете определяли показатели углеводного (концентрация глюкозы) и липидного профиля (общий холестерин, холестерин липопротеинов низкой плотности, холестерин липопротеинов высокой плотности, триглицериды), изменение массы тела. Для оценки состояния сосудисто-тромбоцитарного и плазменного гемостаза применялись стандартные коагулологические методы: определение агрегации тромбоцитов, индуцированной аденозиндифосфатом; антикоагулянтной активности по тесту активированного частичного тромбопластинового времени; уровня эндогенного гепарина по Шестакову; суммарной, неферментативной и ферментативной фибринолитической активности плазмы крови на пластинах нестабилизированного фибрина.

Результаты. Установлено, что применение высококалорийной диеты в течение 6 нед вызывает у опытных животных развитие метаболического синдрома: возрастание уровня глюкозы в плазме крови, увеличение содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, развитие ожирения. Это сопровождается дисфункцией системы гемостаза: угнетением фибринолитической активности плазмы крови как за счет уменьшения неферментативного фибринолиза, так и за счет снижения ферментативной фибринолитической активности; повышением агрегации тромбоцитов; усилением прокоагулянтной активности и уменьшением уровня эндогенного гепарина в плазме крови животных.

Заключение. Модифицированная экспериментальная модель метаболических нарушений у животных отражает основные признаки развития метаболического синдрома у человека и может быть использована для изучения патологических процессов, возникающих при данной патологии, а также для разработки методов профилактики и лечения.

Ключевые слова: метаболический синдром; гемостаз; гепарин; фибринолиз; агрегация тромбоцитов; гиперхолестеринемия; гипергликемия.

Как цитировать: Obergan T.Y., Grigorjeva M.E. Evaluation of hemostasis, lipid and carbohydrate metabolism parameters in rats with modified model of experimental metabolic syndrome. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 303–305.

English

Evaluation of Hemostasis, Lipid and Carbohydrate Metabolism Parameters in Rats with Modified Model of Experimental Metabolic Syndrome

T.Y. Obergan, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Protective Blood Systems named after Professor B.A. Kudriashov;

M.E. Grigorjeva, PhD, Leading Researcher, Laboratory of Protective Blood Systems named after Professor B.A. Kudriashov

Lomonosov Moscow State University, 1/12 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

Для контактов: Оберган Тамара Юрьевна, e-mail: obergan@mail.ru

The aim of the investigation was to assess the correlation between changes in hemostatic system parameters and metabolic disorders in rats with experimental metabolic syndrome induced by high-calorie diet.

Materials and Methods. There was proposed a modified model of experimental metabolic syndrome induced in animals by high-calorie diet. The study was carried out on 40 outbred white male rats divided into 2 groups. The rats from the test group (n=25) were kept on high-calorie diet for 6 weeks. The control group comprised species (n=15) on standard compound diet. After 6 weeks of feeding the animals on high-calorie diet there were determined the parameters of carbohydrate (glucose concentration) and lipid profile (total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, triglycerides), body weight changes. To assess the state of vascular-platelet and plasmatic hemostasis standard coagulologic methods were applied: evaluation of adenosinediphosphate-induced aggregation of platelets; anticoagulant activity using activated partial thromboplastin time test; endogenous heparin level using Shestakov's method; estimating total non-enzymatic and enzymatic fibrinolytic activity of blood plasma on nonstabilized fibrin plates.

Results. The use of high-calorie diet for 6 weeks was found to induce metabolic syndrome development in experimental animals: rise in plasma glucose concentration, increase in the level of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, development of obesity. This was accompanied by hemostasis system dysfunction: inhibition of plasma fibrinolytic activity due to both decrease in non-enzymatic fibrinolysis and reduction of enzymatic fibrinolytic activity; increased platelet aggregation, enhanced anticoagulant activity and elevated endogenous heparin level in the animals' blood plasma.

Conclusion. The experimental animal model of metabolic disorders modified by the authors reflects the main signs of metabolic syndrome development in humans and can be employed to study pathological processes occurring in this pathology as well as for elaboration of prevention and treatment methods.

Key words: metabolic syndrome; hemostasis; heparin; fibrinolysis; platelet aggregation; hypercholesterinemia; hyperglycemia.

В последнее время резко увеличилось употребление в пищу высококалорийных продуктов, содержащих избыточное количество жиров и углеводов, что приводит к росту ожирения, заболеваемости сахарным диабетом, гиперхолестеринемией, метаболическим синдромом (МС). МС — комплексное нарушение метаболизма, которое затрагивает углеводный и жировой обмен с развитием инсулинорезистентности, дислипидемии, артериальной гипертензии, являясь патогенетической основой типичных сердечно-сосудистых заболеваний. Развитие МС сопровождается и дисфункцией системы гемостаза. Это проявляется в повышении адгезии и агрегации тромбоцитов, наличии гиперфибриногенемии, увеличении активности плазменных факторов свертывания крови (FVIII, FIX, фактора Виллебранда), а также в снижении активности фибринолитической системы за счет повышения уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена PAI-1 [1, 2].

Поскольку четкое понимание патогенеза МС при потреблении в пищу избыточных калорий до сих пор отсутствует, необходимость разработки модифицированной модели этого патологического состояния в условиях, максимально приближенных к современному рациону питания, не вызывает сомнений.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между изменениями параметров системы гемостаза и метаболическими нарушениями у крыс с экспериментальным метаболическим синдромом, индуцированным высококалорийной диетой.

Материалы и методы. На основании собственных исследований и ранее опубликованных моделей МС [3, 4] нами предложена модифицированная модель экспериментального МС у животных. Работа проведена на 40 белых беспородных кры-

сах-самцах с массой тела 300–330 г. Авторами неукоснительно соблюдались этические принципы, установленные Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.). Исследование одобрено Этическим комитетом Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Животных разделили на две группы. Крысы опытной группы (n=25) в течение 6 нед содержались на высококалорийной диете (ВКД), которая включала стандартный лабораторный комбикорм (30%), манную кашу (35%) — на 100 мл молока 32 г манной крупы, 27 г спреда с гидрогенизированными жирами, 15 г сахара, 0,5 г поваренной соли, свиной жир (10%), субпродукты (куриную кожу, говяжьи почки (10%)), майонез (5%), плавленый сыр (5%), белый хлеб и сухари (5%) — 379 ккал на 100 г корма. В качестве питья животные получали 10% раствор глюкозы *ad libitum*. Контрольную группу составили крысы (n=15), находившиеся на стандартной диете из комбикорма — 295 ккал на 100 г корма.

На 43-й день эксперимента осуществляли взятие крови из *v. jugularis* и смешивание ее с 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1. В цельной крови измеряли концентрацию глюкозы; в богатой тромбоцитами плазме — агрегацию тромбоцитов, индуцированную аденозиндифосфатом; в бедной тромбоцитами плазме — активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), уровень эндогенного гепарина методом Шестакова, суммарную (СФА), неферментативную (НФА) и ферментативную (ФФА) фибринолитическую активность на пластинах нестабилизированного фибрина. Концентрацию

общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеинов высокой плотности (Хс-ЛПВП) и триглицеридов в плазме крови измеряли энзиматическим колориметрическим методом на фотоэлектроколориметре AP-101 (APEL, Япония) с использованием наборов реагентов («Ольвекс-Диагностикум», Россия). Концентрацию холестерина липопротеинов низкой плотности (Хс-ЛПНП) вычисляли по формуле: $\text{Хс-ЛПНП} = \text{ОХ} - \text{Хс-ЛПВП}$. Массу тела животных измеряли в 1-й день перед началом ВКД и через 6 нед эксперимента. Статистическую обработку данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Содержание крыс на ВКД в течение 6 нед приводило к повышению концентрации глюкозы в крови животных на 70%, увеличению содержания ОХ, Хс-ЛПНП и триглицеридов на 28, 160 и 144% соответственно по сравнению с контрольной группой. Также у крыс опытной группы развивалось ожирение, поскольку привес массы тела был в 3 раза больше, чем у контрольных животных (см. таблицу).

При этом у особой опытной группы развивалась гиперкоагуляция: агрегация тромбоцитов была повы-

Параметры гемостаза, биохимические показатели, изменение массы тела животных в контрольной и опытной группах

Показатели	Группы	
	контрольная	опытная
АЧТВ, с	30,9±0,9	23,4±0,8*
Уровень гепарина, %	100,0±3,9	71,0±3,5*
СФА, мм ²	37,40±0,52	25,90±0,86*
НФА, мм ²	25,80±0,56	18,10±0,52*
ФФА, мм ²	11,60±0,67	7,80±0,32*
Агрегация тромбоцитов, %	100,0±2,1	143,0±3,4*
Уровень глюкозы, ммоль/л	4,0±0,21	6,80±0,15*
ОХ, ммоль/л	1,341±0,025	1,715±0,033*
Хс-ЛВПН, ммоль/л	0,989±0,056	0,921±0,043
Хс-ЛПНП, ммоль/л	0,302±0,021	0,785±0,048*
Триглицериды, ммоль/л	0,575±0,021	1,401±0,032*
Привес массы тела за 6 нед, г	32,5±5,2	98,3±5,6*

* $p < 0,01$ — статистическая значимость различий значений.

шена на 43%, свертываемость крови по тесту АЧТВ усиливалась на 27%, а уровень эндогенного гепарина снижался на 29% по сравнению с контролем. Одновременно наблюдалось угнетение фибринолиза: СФА, НФА и ФФА уменьшались на 30–33% по сравнению с контролем (см. таблицу).

Полученные данные свидетельствуют о развитии характерных для МС метаболических нарушений и дисфункции системы гемостаза: гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, гипергликемии, увеличении избыточной массы тела, гиперкоагуляции и гипофибринолиза. Впервые установлено, что при МС уменьшается уровень эндогенного гепарина в плазме, что снижает противосвертывающий потенциал крови и способствует развитию тромботических состояний.

Заключение. Разработанная нами экспериментальная модель метаболических нарушений у животных отражает основные признаки развития метаболического синдрома у человека и может быть использована для изучения патологических процессов, в том числе нарушений в системе гемостаза, возникающих при данной патологии, а также для разработки методов профилактики и лечения.

Финансирование исследования. Работа проведена на личные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

- Идрисова Е.М., Бушкова Э.А., Краснова Н.М., Мананко Е.И., Калашникова Т.П., Воробьева Е.В., Сулова Т.Е., Кулагина И.В. Показатели системы гемостаза и их взаимосвязи с основными компонентами метаболического синдрома. Сибирский медицинский журнал (Томск) 2007; 4: 106–112.
- Панченко В.М., Ершов А.А., Зимовченко Г.С., Исаев В.А., Лютова Л.В. Метаболический синдром и вторичная профилактика его осложнений. Тромбоз, гемостаз и реология 2008; 3: 62–67.
- Мясоедов Н.Ф., Андреева Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А., Ляпина Л.А. Влияние Селанка на параметры гемостаза, липидный профиль и уровень сахара крови при развитии экспериментального метаболического синдрома. Доклады Академии наук 2014; 458(1): 112–115.
- Angelova P., Boyadjie N. A review on the models of obesity and metabolic syndrome in rat. Trakia Journal of Sciences 2013; 11(1): 5–12.

ВЛИЯНИЕ КОЛЛОИДНЫХ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ НА ЖИРОВЫЕ ГЛОБУЛЫ *in vitro*

УДК 57.085.2:616.001.6-089.5-032:615.384

Поступила 4.08.2016 г.



А.А. Певнев, аспирант кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПКВ¹;

М.С. Белоус, врач-реаниматолог²;

С.И. Чистяков, врач-реаниматолог²;

А.Ю. Яковлев, д.м.н., доцент, куратор отделения реанимации и интенсивной терапии²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород, 603005,

пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, Нижний Новгород, 603126,

ул. Родионова, 190

Цель исследования — изучение воздействия коллоидных инфузионных растворов на размер и количество жировых глобул в сыворотке крови пациентов с жировой глобулемией *in vitro*.

Материалы и методы. Для исследования *in vitro* использовали сыворотку крови 20 пациентов с тяжелой сочетанной травмой и подтвержденной глобулемией. Забор крови производили из артерии в вакуумные пробирки BD Vacutainer под номерами 1–5 с 3,2% цитратом натрия следующим образом: в пробирку №1 — 1 мл крови + 0,5 мл 0,9% раствора NaCl; в пробирку №2 — 1 мл крови + 0,5 мл модифицированного желатина; в пробирку №3 — 1 мл крови + 0,5 мл 6% гидроксиэтилкрахмала 130/0.42, в пробирку №4 — 1 мл крови + 0,5 мл декстрана 40, в пробирку №5 — 1 мл крови + 0,5 мл декстрана 60. Вакутейнеры центрифугировали при 2 тыс. оборотов в течение 10–15 мин. Затем из самого поверхностного слоя микропипеткой забирали 5 мкл смеси и помещали ее на предметное стекло, после чего смесь окрашивали 5 мкл красителя судан IV. Сразу после окрашивания данный микропрепарат исследовали под микроскопом в луче дневного света при увеличении в 100 раз и фотографировали. Подсчитывали общее количество глобул в препарате, размер каждой глобулы, а также общую площадь глобул.

Результаты. В образцах №2 (модифицированный желатин) и №4 (декстран 40) выявлено статистически значимое снижение количества глобул (на 72 и 69% соответственно), а также общей площади глобул (на 72 и 79% соответственно) по сравнению с образцом №1. Образцы №3 (6% гидроксиэтилкрахмал 130/0.42) и №5 (декстран 60) статистически значимо не отличались от контрольного образца №1. При этом в двух случаях из 20 в образцах №5 зафиксировано увеличение количества и общей площади жировых глобул.

Ключевые слова: синдром жировой эмболии; жировая глобулемия; инфузионная терапия.

Как цитировать: Pevnev A.A., Belous M.S., Chistyakov S.I., Yakovlev A.Yu. *In vitro* effect of colloid infusion solutions on fat globules. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 306–308.

English

In vitro Effect of Colloid Infusion Solutions on Fat Globules

A.A. Pevnev, Postgraduate, Department of Anesthesiology and Resuscitation, the Faculty of Doctors' Advanced Training¹;

M.S. Belous, Emergency Physician²;

S.I. Chistyakov, Emergency Physician²;

A.Yu. Yakovlev, MD, DSc, Associate Professor, Advisor, Intensive Care Unit²

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N.A. Semashko, 190 Rodionova St., Nizhny Novgorod, 603126, Russian Federation

The aim of the investigation was to study the effects of colloid infusion solutions on the size and quantity of fat globules in the serum of patients with fat globulemia *in vitro*.

Materials and Methods. The blood serum of 20 patients with severe combined injury and confirmed globulemia was used for *in*

Для контактов: Певнев Алексей Александрович, e-mail: alpevnev@gmail.com

in vitro study. Blood samples were collected from the artery into vacuum tubes BD Vacutainer with 3.2% sodium citrate, marked as 1–5. The procedure was as follows: tube No.1 contained 1 ml of blood + 0.5 ml of 0.9% NaCl solution; tube No.2 contained 1 ml of blood + 0.5 ml of modified gelatin; in tube No.3 there was 1 ml of blood + 0.5 ml of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42; tube No.4 contained 1 ml of blood + 0.5 ml of dextran 40; tube No.5 contained 1 ml of blood + 0.5 ml of dextran 60. The vacutainers were centrifuged at 2000 rpm for 10–15 min, which was followed by taking 5 µl of the mixture from the uppermost layer using a micropipette, and placing it on a slide plate with subsequent staining by sudan IV, 5 µl. Immediately after staining the microslide was examined with a microscope at hundredfold magnification in the daylight and photographed. The total number of globules, the size of each globule as well as the total area of globules were assessed in the microslide.

Results. Samples No.2 (modified gelatin) and No.4 (dextran 40) were found to have significant decrease in globule count (by 72 and 69%, respectively), and total globule area (by 72% and 79%, respectively) compared to sample No.1. Samples No.3 (6% hydroxyethyl starch 130/0.42) and No.5 (dextran 60) were not significantly different from the control sample No.1. Moreover, in 2 cases out of 20 samples No.5 showed the increase in globule quantity and total area of fat globules.

Key words: fat embolism syndrome; fat globulemia; infusion therapy.

Синдром жировой эмболии является одним из серьезных осложнений тяжелой травмы [1, 2]. Несмотря на более чем вековую историю изучения данного заболевания, в настоящее время нет единой рациональной схемы его профилактики и лечения [3].

Цель исследования — оценить воздействие коллоидных инфузионных растворов на размер и количество жировых глобул в сыворотке крови пациентов с жировой глобулемией *in vitro*.

Материалы и методы. Проводили исследование сыворотки крови по модифицированной методике [4, 5]. Использовали сыворотку крови 20 пациентов от 17 до 78 лет (средний возраст — 54 года) с тяжелой сочетанной травмой (ISS>17) с подтвержденной глобулемией. Производили забор крови из артерии в вакуумные пробирки BD Vacutainer (Becton Dickinson and Company, США) под номерами 1–5 с 3,2% цитратом натрия. Взятую кровь распределяли следующим образом. Контролем служила пробирка №1 (1 мл крови + 0,5 мл 0,9% раствора NaCl), пробирка №2 содержала 1 мл крови + 0,5 мл модифицированного желатина (Гелофузин; В.Вауп, Германия), пробирка №3 — 1 мл крови + 0,5 мл 6% гидроксиптилкрахмала 130/0.42 (Венофундин; В.Вауп, Германия), пробирка №4 — 1 мл крови + 0,5 мл декстрана 40 (Декстран 40; «Истфарм», Россия), пробирка №5 — 1 мл крови + 0,5 мл декстрана 60 (Полиглюкин; «Биохимик», Россия). Вакутейнеры центрифугировали при 2 тыс. оборотов в течение 10–15 мин. Затем из самого поверхностного слоя микропипеткой забирали 5 мкл смеси и помещали ее на предметное стекло, после чего смесь

окрашивали 5 мкл красителя судан IV. Сразу после окрашивания данный микропрепарат исследовали под микроскопом в луче дневного света при увеличении в 100 раз. Для микроскопического исследования препаратов использовали микровизор медицинский проходящего света mVizo-101 («ЛОМО», Россия). Полученные цифровые микрофотографии обрабатывали с помощью компьютерной программы JMicroVision 1.2.7 (open source and free software) [6], подсчитывали общее количество глобул в препарате, размер каждой глобулы, а также общую площадь глобул.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Данные о влиянии исследуемых препаратов на количество и общую площадь глобул в крови *in vitro* представлены в таблице.

В образцах №2 (Гелофузин) и №4 (Декстран 40) выявлено статистически значимое снижение количества глобул (на 72 и 69% соответственно), а также общей площади глобул (на 72 и 79% соответственно) по сравнению с контрольным образцом №1 (NaCl 0,9%). Образцы №3 (Венофундин) и №5 (Полиглюкин) статистически значимо не отличались от контрольного образца. При этом в двух случаях из 20 в образцах №5 зафиксировано увеличение количества и общей площади жировых глобул.

Полученные данные могут быть объяснены эмульгирующим и дезэмульгирующим действием различных коллоидных инфузионных растворов на жировые глобулы. При этом вещества с молекулярной массой

Влияние коллоидных растворов на жировые глобулы *in vitro* (Me [0,25; 0,75])

Параметры	0,9% NaCl	Гелофузин	Венофундин	Декстран 40	Декстран 60
Количество глобул, шт.	18,0 [13,50; 29,25]	5,0 [2,5; 13,5]*	13,50 [10,75; 22,75]	5,50 [3,25; 6,75]*	19,0 [14,25; 23,75]
Общая площадь глобул, мкм ²	7644,7 [4555,9; 13 360,3]	2106,9 [651,8; 4801,0]*	5340,8 [2694,0; 11 187,1]	1533,8 [965,9; 2902,8]*	5946,9 [3854,5; 12 765,3]

* — статистически значимые различия значений с контролем по критерию Вилкоксона ($p \leq 0,05$).

≤40 000 Да (Гелофузин, Декстран 40), по всей видимости, способствуют эмульгации жировых глобул, тем самым снижая количество видимых в микроскоп жировых глобул и соответственно уменьшая их общую площадь. Препараты с молекулярной массой >40 000 Да (Венофундин, Полиглюкин), по-видимому, способствуют дезэмульгации жировых глобул, увеличивая их визуализацию, площадь отдельных глобул и общую площадь.

Заключение. Наиболее выраженное дезэмульгирующее действие *in vitro* обнаружено у коллоидных инфузионных растворов Венофундин и Полиглюкин. Наиболее благоприятное влияние на эмульсию жира в сыворотке *in vitro* оказывали Гелофузин и Декстран 40.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Jain S., Mittal M., Kansal A., Singh Y., Kolar P.R., Saigal R. Fat embolism syndrome. *J Assoc Physicians India* 2008; 56: 245–249.
2. Яковлев В.Н., Марченков Ю.В., Панова Н.С., Алексеев В.Г., Мороз В.В. Жировая эмболия. *Общая реаниматология* 2013; 4(9): 55–58.
3. Борисов М.Б., Гаврилин С.В. Синдром жировой эмболии при тяжелых сочетанных травмах. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2006; 5: 68–71.
4. Литвиненко С.Г., Ладейщиков В.М., Попов А.В. Лабораторная диагностика жировой эмболии. *Клиническая лабораторная диагностика* 2012; 2: 22–24.
5. Черкасов В.А., Литвиненко С.Г., Рудаков А.Г. Способ диагностики травматической жировой эмболии. Патент №2195659 РФ.
6. Roduit N. JMicroVision: image analysis toolbox for measuring and quantifying components of high-definition images. Version 1.2.7. URL: <https://www.jmicrovision.com>.

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА ЛОНГОЛИТИНА С НЕКОТОРЫМИ ИОНАМИ И ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ *in vitro*

УДК 615.225:615.015:616.001.6

Поступила 17.08.2016 г.



Т.С. Шаркова, к.б.н., старший научный сотрудник кафедры микробиологии;
И.Б. Павлова, младший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова;
Л.В. Подорольская, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, 1/12

Агрессивная природа протеаз-тромболитиков требует особо строгого подбора препаратов, применяемых одновременно с ними и способных повлиять на тромболитический процесс.

Цель исследования — изучение взаимодействия фибринолитического и тромболитического препарата Лонголитина с некоторыми ионами (Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++}) и лекарственными средствами — ацетилсалициловой кислотой, Гепарином и Пиявитом — антикоагулянтным препаратом из медицинской пиявки.

Материалы и методы. Использовали функциональный метод определения фибринолитической активности (ФА) по зонам лизиса на стандартных и прогретых при $86^{\circ}C$ фибриновых пластинах для изучения ФА Лонголитина. 0,2% раствор препарата в 0,9% растворе NaCl смешивали с равным объемом исследуемого вещества: а) Mg^{++} в концентрациях от 0,0125 до 1,25%, Ca^{++} — от 0,024 до 2,4%, Zn^{++} — от 0,0001 до 0,01%; б) ацетилсалициловая кислота в концентрациях 0,01; 0,1; 1%; в) Гепарин в дозах 10, 50, 100 ед./мл; г) Пиявит в дозах 1,56, 7,8 и 15,6 мг/мл — и определяли зоны лизиса через 5 ч инкубации пластинок при $37^{\circ}C$. Для выявления антикоагулянтного действия Пиявита записывали тромбозастрограмму на тромбозастрографе Hellige (Hellige, Германия) при добавлении к нормальной плазме либо Пиявита, либо физиологического раствора.

Результаты. Изучаемые ионы не влияли на ФА Лонголитина во всех используемых концентрациях. Ацетилсалициловая кислота увеличивала ФА, особенно в малых (0,006 мг/мл) дозах, однако статистически не значимо. Гепарин статистически значимо стимулировал ФА Лонголитина, в 2 раза увеличивая его активность в дозе 10 мг/мл. Возможный механизм этого — комплексообразование Гепарина и Лонголитина с более мощным фибринолизом в результате. Пиявит дозозависимо тормозил ФА Лонголитина: от 50% при минимальной дозе до 100% — при максимальной, подавляя в равной степени как активность активатора, так и плазминоподобную активность. При этом Пиявит полностью и дозозависимо проявлял антикоагулянтное действие, что демонстрировалось на тромбозастрограмме.

Заключение. ФА Лонголитина не изменяется под влиянием ионов Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} , умеренно увеличивается под действием некоторых доз ацетилсалициловой кислоты и Гепарина и сильно снижается при взаимодействии с Пиявитом — препаратом из медицинской пиявки. Тромболизис, осуществляемый Лонголитином, нужно с большой осторожностью сочетать с антикоагулянтным действием Пиявита, а лучше применять другой антикоагулянт.

Ключевые слова: Лонголитин; Пиявит; тромболитические препараты; Гепарин; ацетилсалициловая кислота; тромбозастрограмма.

Как цитировать: Sharkova T.S., Pavlova I.B., Podorolskaya L.V. *In vitro* study of interaction of thrombolytic drug longolytin with some ions and medicines. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 309–312.

English

In vitro Study of Interaction of Thrombolytic Drug Longolytin with Some Ions and Medicines

T.S. Sharkova, PhD, Senior Researcher, Department of Microbiology;
I.B. Pavlova, Junior Researcher, Laboratory of Protective Blood Systems named after Professor B.A. Kudriashov;
L.V. Podorolskaya, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Protective Blood Systems named after Professor B.A. Kudriashov

Lomonosov Moscow State University, 1/12 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

Для контактов: Шаркова Тамара Сергеевна, e-mail: sharkova06@mail.ru

Aggressive nature of thrombolytic proteinases requires particularly accurate selection of medicines used simultaneously and able to affect the thrombolytic process.

The aim of the investigation was to study the interaction of thrombolytic drug Longolytin with some ions (Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++}) and medicines (acetylsalicylic acid, Heparin and Piyavit, an anticoagulant drug from the medicinal leech).

Materials and Methods. There was used the functional method of evaluating fibrinolytic activity (FA) according to lysed zones on standard fibrin plates and those heated at $86^{\circ}C$ for evaluation of Longolytin FA. 0.2% solution of Longolytin in 0.9% NaCl solution was mixed with an equal volume of substance under study: a) Mg^{++} in concentrations from 0.0125 to 1.25%, Ca^{++} in concentrations from 0.024 to 2.4%, Zn^{++} — from 0.0001 to 0.01%; b) acetylsalicylic acid in concentrations 0.01, 0.1, 1%; c) Heparin in doses of 10, 50, 100 units/ml; d) Piyavit — 1.56, 7.8 and 15.6 mg/ml). Lysed zones were detected after incubation of plates for 5 hours at $37^{\circ}C$. To test anticoagulant activity of Piyavit thromboelastography was performed with the use of Hellige thromboelastograph (Hellige, Germany) while adding Piyavit or saline solution to normal plasma.

Results. The studied ions did not affect Longolytin FA in any concentration used. Acetylsalicylic acid increased FA, particularly in low (0.006 mg/ml) doses, though statistically insignificantly. Heparin statistically significantly promoted Longolytin FA increasing the activator activity 2 times in the dose of 10 mg/ml. The likely mechanism of this was complex-formation of Heparin and Longolytin resulting in more powerful fibrinolysis. Piyavit inhibited Longolytin FA dose-dependently, from 50% at the minimum dose to 100% inhibition at maximum, equally depressing both the activator action and plasmin-like activity. At the same time, Piyavit manifested its anticoagulant activity fully and dose-dependently, which was demonstrated on the thromboelastogram.

Conclusion. Longolytin FA does not change under the influence of ions Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} , moderately increases when affected by certain doses of acetylsalicylic acid and Heparin and strongly decreases while interacting with Piyavit, a drug from the medicinal leech. Thrombolysis carried out by Longolytin is to be very cautiously combined with anticoagulant action of Piyavit, moreover, another anticoagulant should better be used.

Key words: Longolytin; Piyavit; thrombolytic drugs; Heparin; acetylsalicylic acid; thromboelastogram.

Востребованность тромболитических препаратов в медицине обуславливает их интенсивное изучение. Совершенствуются уже проверенные тромболитические средства, идет поиск новых. Однако многие аспекты применения тромболитических препаратов требуют дальнейших исследований.

Тромболитические препараты часто используются в комплексе с другими лекарственными средствами, биологически активными веществами, пищевыми добавками, микроэлементами и т.д., взаимодействие с которыми не всегда очевидно, хотя, несомненно, важно и может существенно повлиять на конечный тромболитический эффект.

Комплекс грибных протеаз Лонголитин хорошо проявляет себя в качестве тромболитика и при внутривенном, и при наружном применении, а также при пероральном введении, надолго и без ретромбозов вызывая умеренный подъем фоновой фибринолитической активности (ФА).

Цель исследования — изучение взаимодействия Лонголитина с наиболее часто употребляющимися ионами (Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++}) и лекарственными средствами — ацетилсалициловой кислотой, Гепарином, а также относительно недавно появившимся антикоагулянтным препаратом из медицинской пиявки — Пиявитом.

Материалы и методы. ФА Лонголитина (0,2% раствор в 0,9% растворе NaCl, полученный в лаборатории биологически активных веществ биологического факультета МГУ, Россия) изучали функциональным методом на стандартной фибриновой пленке при добавлении к нему в равных объемах

ионов Mg^{++} в концентрациях 0,0125 (физиологическая концентрация в крови) и 0,125; 1,25%; Ca^{++} в концентрациях 0,024% (физиологическая) и 0,24; 2,4%; Zn^{++} в концентрациях 0,0001% (физиологическая) и 0,001; 0,01%. Также в равных объемах к Лонголитину добавляли ацетилсалициловую кислоту (стандартный аптечный препарат) в концентрациях 0,1% (из расчета стандартной дозы приема), 0,01; 1%; Гепарин (Gedeon Richter, Венгрия) — 10, 50, 100 ед./мл; Пиявит — препарат из медицинской пиявки *Hirudo medicinalis* (НВФ «Гируд И.Н.», Россия) в дозах 1,56; 7,8 и 15,6 мг/мл. Смеси инкубировали 10 мин и наносили на фибриновую пластинку. Через 5 ч инкубации при $37^{\circ}C$ определяли зоны лизиса как произведение двух взаимно перпендикулярных диаметров. Часть фибриновых пластинок прогревали при $86^{\circ}C$, чтобы инактивировать сопутствующий фибриногену плазминоген, на них определяли плазминоподобную активность. Активность активатора плазминогена измеряли как разность зон на стандартной и прогретой фибриновой пленке. Кроме того, для выявления антикоагулянтного действия Пиявита записывали тромбоэластограмму на тромбоэластографе Hellige (Hellige, Германия) при добавлении к нормальной плазме Пиявита либо физиологического раствора по схеме: 0,24 мл плазмы крови + 0,06 мл Пиявита (либо физиологического раствора) + 0,06 мл Ca^{++} .

Результаты и обсуждение. Изучаемые ионы Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} не влияли на ФА Лонголитина ни в какой из используемых концентраций.

В отличие от них все применяемые препараты изменяли ее (табл. 1). Ацетилсалициловая кисло-

Таблица 1

Зоны лизиса фибрина при нанесении Лонголитина вместе с ионами либо лекарственными препаратами

Условия эксперимента	Дозы	Зоны лизиса, мм ²		
		Суммарная фибринолитическая активность	Плазминоподобная фибринолитическая активность	Активность активатора плазминогена
Физиологический раствор — норма (n=3)	—	352±53	210±43	142±39
Mg ⁺⁺ , % (n=3)	0,0125	325±48	225±31	100±35
	0,1250	382±61	216±45	162±38
	1,25	314±24	224±41	90±29
Ca ⁺⁺ , % (n=3)	0,0240	318±34	220±41	98±21
	0,24	401±52	282±42	113±32
	2,40	383±56	226±42	157±38
Zn ⁺⁺ , % (n=3)	0,0001	322±51	216±42	106±30
	0,0010	321±49	220±38	101±25
	0,01	295±44	201±44	94±31
Ацетилсалициловая кислота, % (n=6)	0,10	454±42; p=0,15	201±38	254±39; p=0,1
	0,01	428±54; p=0,15	198±34	230±37; p=0,107
	1,00	384±51	225±34	159±32
Гепарин, ед./мл (n=6)	10	532±54; p=0,045	245±38	287±34; p=0,044
	50	498±49; p=0,05	214±38	207±34; p=0,35
	100	408±41; p=0,15	201±38	207±34; p=0,35
Пиявит, мг/мл (n=6)	15,6	0	0	0
	7,8	28±6; p<0,001	10±4; p<0,001	18±5; p<0,001
	1,56	128±22; p=0,075	61±14; p=0,032	67±15; p=0,15

Примечание: p — статистическая значимость различий значений между опытом и нормой.

Таблица 2

Параметры тромбозастрограммы при добавлении к плазме крови Пиявита и физиологического раствора

Показатель	Параметры тромбозастрограммы		
	R, мм	K, мм	MA, мм
Дозы Пиявита, мг/мл:			
15,6	2,8	5,9	1,2
7,8	2,1	4,9	1,8
1,56	1,2	2,6	2,8
Физиологический раствор	0,8	1,9	3,2

Примечание. MA — максимальная амплитуда (0,024 мл плазмы крови + 0,06 мл Пиявита либо физиологического раствора + 0,06 Ca⁺⁺).

та и Гепарин увеличивали ФА почти во всех изучаемых дозах, при этом в основном за счет стимуляции активации плазминогена. Если в отношении ацетилсалициловой кислоты данные статистически недостоверны, то Гепарин в дозах 10 и 50 ед./мл статистически значимо увеличивал на 55% как сум-

марную ФА Лонголитина, так и активность активатора плазминогена, в том числе, вероятно, благодаря ранее обнаруженному процессу комплексобразования Гепарина и Лонголитина [1].

Влияние Пиявита было прямо противоположным. ФА Лонголитина ингибировалась дозозависимо от частичного (50%) торможения при минимальной дозе (1,56 мг/мл) до 100% — при максимальной (15,6 мг/мл). В основе ингибирования фибринолиза Пиявитом лежит взаимодействие Лонголитина (комплекса сериновых протеиназ) с огромным количеством серинов, содержащихся в слюне медицинской пиявки, а значит, и в Пиявите [2]. При этом в равной мере подавлялась как плазминоподобная активность, так и активность активатора плазминогена. Однако во всех концентрациях Пиявит сохранял свои антикоагулянтные свойства, что было установлено при тромбозастрографической регистрации свертывания крови с добавлением его различных концентраций (табл. 2). Все параметры тромбозастрограммы дозозависимо сдвигались в направлении гипокоагуляции при всех дозах Пиявита.

Таким образом, перорально применяемый Пиявит обладает хорошим антикоагулянтным действием и

препятствует образованию новых тромбов, но одновременно он тормозит тромболитическое действие Лонголитина.

Заключение. Ионы Mg^{++} , Ca^{++} , Zn^{++} не влияют на фибринолитическую активность Лонголитина. Препараты ацетилсалициловой кислоты, Гепарина умеренно активируют ее, поэтому их использование вместе с Лонголитином вполне допустимо. Препарат Пиявит, дозозависимо снижающий фибринолитическую, а значит, и тромболитическую активность Лонголитина, следует использовать с осторожностью как фактор, препятствующий тромболитическому процессу.

Финансирование исследования и конфликт ин-

тересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Шаркова Т.С., Серебрякова Т.Н., Ляпина Л.А., Оберган Т.Ю., Подорольская Л.В. Влияние комплекса грибных протеиназ — лонголитина — на тромбоцитарный и плазменный гемостаз в опытах *in vivo* и *in vitro*. Успехи медицинской микологии 2013; 10: 371–373.
2. Baskova I.P., Zavalova L.L. Proteinase inhibitors from the medicinal leech *hirudo medicinalis*. Биохимия 2001, 66(7): 869–883.

СВЯЗЬ СОДЕРЖАНИЯ ФИБРИНОГЕНА У КРЫС ЛИНИИ WISTAR С ВЫЯВЛЕННЫМ В ПОПУЛЯЦИИ ФАКТОРОМ ПРЕДПОЧТЕНИЯ АЛКОГОЛЯ ПРИ СВОБОДНОМ ВЫБОРЕ «ЭТАНОЛ-ВОДА»

УДК 577.151.121:616.092.9

Поступила 2.09.2016 г.



Л.В. Подорольская, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови
им. проф. Б.А. Кудряшова;

К.А. Никольская, д.б.н., ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские Горы, 1/12

Цель исследования — изучение уровня фибриногена в популяции крыс линии Wistar в зависимости от выявленного у части животных аномального признака — предпочтения этанола (алкоголя) при свободном выборе «вода–этанол».

Материалы и методы. Работа выполнена на 240 крысах-самцах линии Wistar с массой тела 250–350 г. Тестирование проводили в течение 7 дней по методике свободного выбора между 10% этанолом и водой. Были сформированы 3 группы животных: крысы, полностью отвергающие этанол (Вотв) — 50%; особи, предпочитающие этанол (Впр) — 24%; животные, потребляющие, но не предпочитающие этанол (Внпр) — 26%. В крови крыс всех групп определяли уровень фибриногена тромбиновым методом и активность процесса фибринолиза методом определения времени лизиса эуглобулиновой фракции плазмы крови (ВЛЭФ).

Результаты. Активность фибринолиза по методу ВЛЭФ значительно варьировала и была самой низкой в группе Впр (210 ± 22 мин) и самой высокой в группе Вотв (142 ± 14 мин). Распределение фибриногена по уровням показало, что у 52–67% крыс отмечались средние значения (3,3–5,6 г/л), подтверждая стабильность этого параметра у всех животных. Различия в сформированных группах отмечались в зонах малых и высоких концентраций фибриногена. Наибольшая разница наблюдалась между группами Вотв ($4,1 \pm 0,4$ г/л) и Впр ($6,8 \pm 0,6$ г/л).

Заключение. Несмотря на большой разброс уровней фибриногена в популяции крыс линии Wistar, ядро значений во всех экспериментальных группах располагается в области средних величин (3,3–5,6 г/л). Различия касаются малых и высоких значений. У животных группы Впр установлен самый высокий уровень фибриногена. Сочетание высокого уровня фибриногена и низкого фибринолиза — признак скрытой патологии (предпочтение алкоголя) или ее начальной стадии.

Ключевые слова: фибриноген; фибринолиз; предпочтение этанола.

Как цитировать: Podorolskaya L.V., Nikolskaya K.A. Correlation between fibrinogen content and alcohol preference factor revealed in the population of wistar rats with free “ethanol–water” choice. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 313–315.

English

Correlation Between Fibrinogen Content and Alcohol Preference Factor Revealed in the Population of Wistar Rats with Free “Ethanol–Water” Choice

L.V. Podorolskaya, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Protective Blood Systems
named after Professor B.A. Kudriashov;

K.A. Nikolskaya, DSc, Leading Researcher, Department of Higher Nervous Activity

Lomonosov Moscow State University, 1/12 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

The aim of the investigation was to study fibrinogen level in the population of Wistar rats depending on the revealed in some animals abnormal sign of ethanol (alcohol) preference in conditions of free “water–ethanol” choice.

Materials and Methods. The study was carried out on 240 male Wistar rats with body weight of 250–350 g. Testing was performed during 7 days using the method of free choice between 10% ethanol and water. The animals were divided into three groups: the rats completely rejecting ethanol (Vrej) — 50%; species preferring ethanol (Vpr) — 24%; animals consuming but not preferring ethanol (Vnpr) — 26%. Fibrinogen level was measured in the blood of rats from all groups using thrombin method and fibrinolytic activity was assessed by plasma euglobulin lysis time test (PELT).

Для контактов: Подорольская Лидия Васильевна, e-mail: tnserb@mail.ru

Results. Fibrinolytic activity, according to PELT method, varied significantly and was the lowest in group Vpr (210 ± 22 min) and the highest in group Vrej (142 ± 14 min). Fibrinogen distribution among the levels showed that in 52–67% of rats mean values (3.3–5.6 g/l) were noted proving the parameter stability in all the animals. The differences in the formed groups were in the zones of low and high fibrinogen concentration. The most essential difference was between groups Vrej (4.1 ± 0.4 g/l) and Vpr (6.8 ± 0.6 g/l).

Conclusion. In spite of the big range of fibrinogen values in the population of Wistar rats, the core of values in all test groups was formed in the area of mean values (3.3–5.6 g/l). The differences concerned low and high values. The animals from group Vpr were found to have the highest fibrinogen level. A combination of high fibrinogen level and low fibrinolysis is a sign of underlying pathology (alcohol preference) or its initial stage.

Key words: fibrinogen; fibrinolysis; ethanol preference.

Фибриноген — белок системы гемостаза, обладающий большой способностью к молекулярным модификациям, генетическим полиморфизмом, что является материальной основой вовлекаемости данного белка в различные физиологические и патологические процессы [1] и значительного колебания его уровня в крови в норме и при патологии. Общеизвестно участие фибриногена в процессах воспаления [2], канцерогенеза [3], развития сердечно-сосудистых [4] и почечных заболеваний [5] и др. Однако мало изучена взаимосвязь свойств фибриногена и склонности к алкоголизму [6], практически отсутствуют популяционные исследования с анализом данного фактора.

Цель исследования — изучение уровня фибриногена в популяции крыс линии Wistar в зависимости от выявленного у части животных аномального признака — предпочтения этанола при свободном выборе «вода–этанол».

Материалы и методы. Работа выполнена на крысах-самцах линии Wistar ($n=240$) массой тела 250–350 г. Исследование полностью соответствует этическим принципам, установленным Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (принятой в Страсбурге 18.03.1986 г. и подтвержденной в Страсбурге 15.06.2006 г.) и одобрено Этическим комитетом Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова.

Тестирование на исходное отношение к этанолу проводилось в течение 7 дней по методике свободного выбора между 10% раствором этанола и водой. По показателю средней доли раствора этанола в общем объеме потребляемой за сутки жидкости (Ралк) крыс разделили на 3 группы: исходно отвергающих этанол (Вотв, Ралк $< 0,1$); потребляющих, но не предпочитающих этанол (Внпр, $0,1 < \text{Ралк} < 0,5$); предпочитающих этанол (Впр, Ралк $> 0,5$). Кровь брали из яремной вены и определяли в ней биохимические показатели: содержание фибриногена тромбиновым методом Лазара в модификации Г.В. Андреевко и время лизиса эуглобулиновой фракции плазмы крови (ВЛЭФ) по Ниверовскому. Оба метода очень чувствительны к патологическим изменениям и широко употребляемы как в клинических исследованиях, так и в эксперименте.

Результаты и обсуждение. По результатам определения предпочтения или неpreferенции алкоголя

животные разделились следующим образом: отвергающих (Вотв) оказалось 50%, предпочитающих (Впр) — 24%, неpreferирующих (Внпр) — 26%.

Определение фибринолитического параметра ВЛЭФ показало, что он также неоднороден: 40% крыс имели средние значения ВЛЭФ (60–100 мин), 37% — низкие (4–55 мин) и 23% — высокие (120–300 мин). Наличие фактора предпочтения алкоголя сопровождалось более высокими значениями ВЛЭФ (см. таблицу), т.е. появление аномального признака у части крыс в популяции нормальных животных произошло одновременно с увеличением значения показателя ВЛЭФ у таких животных, что означало торможение фибринолиза. Это является неблагоприятным для особой популяции фактором, ослабляющим противотромботическую, фибринолитическую защиту.

Фибриногену был присущ еще больший размах концентраций в популяции — 0,6–8,1 г/л и более высокий уровень в плазме в норме ($5,2 \pm 0,6$ г/л). Распределение фибриногена по уровням (низкий, средний, высокий) у животных 3 экспериментальных групп и общей популяции показывает (см. таблицу), что большинство крыс (52,5–67,1%) имели средние значения фибриногена (3,3–5,6 г/л), и это демонстрирует стабильность биомолекулярных превращений данного белка в популяции крыс Wistar. Однако в общей популяции довольно много животных (28,1%) имели высокий уровень фибриногена (5,7–8,1 г/л), отчасти объясняющий повышенные средние значения этого белка в популяции. Как видно, группы существенно различались в области малых и высоких значений фибриногена. Применяемый в работе функциональный метод определения фибриногена указывает на структурно-функциональные особенности его молекул как одну из возможных причин этих различий. Наибольшая разница наблюдалась между группами Вотв и Впр. У крыс, отвергающих этанол, высокий уровень фибриногена был всего у 10,2% особей, в то время как в группе предпочитающих — у 41,8%; наоборот, низкие значения фибриногена у крыс Вотв были в 22,3% случаев, а у Впр — в 5,7%.

Таким образом, присутствие фактора предпочтения алкоголя сопровождалось одновременным увеличением уровня фибриногена и, как указывалось ранее, подавлением фибринолиза (повышением значений ВЛЭФ), что является негативным сдвигом в функцио-

Распределение крыс линии Wistar с выявленным отношением к алкоголю в зависимости от уровня фибриногена, %

Группы	Уровень фибриногена			Средняя абсолютная величина, г/л (M±m)	ВЛЭФ, мин (M±m)
	низкий (0,6–3,2 г/л)	средний (3,3–5,6 г/л)	высокий (5,7–8,1 г/л)		
Общая популяция	15,5	56,4	28,1	5,2±0,7	181±19
Внпр	12,2	61,5	26,3	4,9±0,5	172±17
Вотв	22,3	67,1	10,2	4,1±0,4	142±14
Впр	5,7; p=0,015	52,5; p=0,065	41,8; p=0,009	6,8±0,6; p=0,04	210±22; p=0,006

Примечание: p — статистическая значимость различий значений между группами Вотв и Впр.

нировании противосвертывающих механизмов и способствует предтромбозу. Предпочтение этанола — это ненужный, бесполезный для популяции феномен, он свидетельствует скорее всего о неблагополучии некоторой части животных, наличии скрытых аномальных процессов, приводящих к выбору этанола. С позиций медицины наиболее опасен рост значений фибриногена, особенно в группе животных Впр. Однако патологический сдвиг формирует, как правило, не одно, а кластер изменений. В таблице показан уровень фибриногена в связи, во-первых, с уровнем фибринолиза, во-вторых, в связи с отношением к алкоголю. Видно, что наиболее патогенной зоной является сочетание низкого фибринолиза (высокие значения ВЛЭФ) и высокого уровня фибриногена. Именно у таких животных и проявился аномальный признак — предпочтение этанола.

Заключение. Крысы линии Wistar характеризуются большим разбросом уровня фибриногена (0,6–8,1 г/л), однако в большинстве (57%) имеют усредненный уровень данного белка (3,3–5,6 г/л). Присутствие факта предпочтения этанола сопровождается наиболее высокими значениями фибриногена. Сочетание признаков предпочтения этанола и низкого фибринолиза — признак скрытой патологии (предпочтение алкоголя) или ее начальной стадии.

Финансирование исследования и конфликт ин-

тересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. Казань, 2000.
2. Szaba F.M., Smiley S.T. Roles for thrombin and fibrinogen in cytokine/chemokine production and macrophage adhesion in vivo. *Blood* 2002, 99(3): 1053–1059.
3. Wong Y., Lin H., Shoo N., Tan B., Song Q., Jio K., Cheng Y. The clinical significance of preoperative plasma fibrinogen level and platelet count in resectable scophageal cell carcinoma. *World journal of surgical oncology* 2015, 22(13): 157–159.
4. Mahmud E., Behnamfar O., Lin F., Reeves R., Patel M., Ang L. Elevated serum fibrinogen is associated with 12-month major adverse cardiovascular events following percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(21): 2556–2557.
5. Подорольская Л.В., Андреев Г.В., Полянцева Л.Р., Бумблите И.Д. Фибринолитическая активность мочи при хроническом гломерулонефрите и амилоидозе. *Вопросы медицинской химии* 1999; 2: 158–165.
6. Arranz S., Cliva-Blanch G., Valderas-Martinez P., Medina-Remón A., Lamuela-Raventós K.M., Estruch R. Wine, beer, alcohol and polyphenols on cardiovascular disease and cancer. *Nutrients* 2012, 4(7): 759–781.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕФРАКЦИОНИРОВАННЫХ И НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ГЕПАРИНОВ ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ТРОМБОФИЛИИ У ПАЦИЕНТОК С ОТЯГОЩЕННЫМ АКУШЕРСКИМ АНАМНЕЗОМ

УДК 615.273.5:618.3–056.7–005.7–06

Поступила 19.07.2016 г.



А.П. Мельников, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник¹;
В.А. Петрухин, д.м.н., профессор, руководитель акушерского физиологического отделения¹;
А.В. Голубь, аспирант кафедры госпитальной терапии №1²;
Л.В. Попова, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №1²;
А.В. Ильич, аспирант кафедры госпитальной терапии №1²;
М.А. Калинина, интерн кафедры госпитальной терапии №1²;
К.Э. Бахтадзе, интерн кафедры госпитальной терапии №1²;
И.Н. Бокарев, д.м.н., профессор кафедры профилактической и неотложной кардиологии²

¹Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии, Москва, 101000, ул. Покровка, 22а;

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, 119991, ул. Трубецкая, 8/2

Цель исследования — изучение эффективности применения нефракционированных (НФГ) и низкомолекулярных (НМГ) гепаринов у пациенток с тромбофилией и отягощенным акушерским анамнезом.

Материалы и методы. В исследование включены 175 пациенток в возрасте 21–41 год (средний возраст — 30,97±4,64 года) с выявленными генетическими мутациями и отягощенным акушерским анамнезом. Сформировано две группы: 1-я группа (n=138) получала НФГ (Гепарин) в дозе 5000 МЕ/мл 2 раза в день до 34-й недели беременности; 2-я группа (n=37) — НМГ (надропарин, энксапарин, фондапаринукс, далтепарин) также до 34-й недели беременности.

Результаты. Полученные показатели относительного риска (ОР) — 0,95, отношения шансов (ОШ) — 0,93 и доверительного интервала (ДИ) — 0,5–1,68 не выявили статистически значимого повышения риска отрицательного исхода беременности у пациенток с сочетанными мутациями по сравнению с единичными мутациями. Также не найдено достоверных различий в эффективности влияния НФГ и НМГ (ОР — 0,89; ОШ — 0,78; ДИ — 0,42–1,6) на развитие сосудистых осложнений во время беременности.

Заключение. Сочетание нескольких мутаций и одиночная тромбофилия одинаково влияют на исходы беременности, что может быть связано с нивелирующим эффектом гепаринотерапии. По предварительным данным, эффективность применения НФГ и НМГ сопоставима.

Ключевые слова: врожденная тромбофилия; отягощенный акушерский анамнез; нефракционированный гепарин; низкомолекулярный гепарин.

Как цитировать: Melnikov A.P., Petrukhin V.A., Golub A.V., Popova L.V., Ilyich A.V., Kalinina M.A., Bakhtadze K.E., Bokarev I.N. Efficacy of using unfractionated and low- molecular-weight heparins in congenital thrombophilia in patients with aggravated obstetric history. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 316–318.

English

Efficacy of Using Unfractionated and Low-Molecular-Weight Heparins in Congenital Thrombophilia in Patients with Aggravated Obstetric History

A.P. Melnikov, MD, PhD, Associate Professor, Senior Researcher¹;
V.A. Petrukhin, MD, DSc, Professor, Head of the Physiological Obstetric Department¹;
A.V. Golub, PhD Student, Department of Hospital Therapy №1²;
L.V. Popova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Hospital Therapy №1²;
A.V. Ilyich, PhD Student, Department of Hospital Therapy №1²;

Для контактов: Голубь Анна Витальевна, e-mail: lafleur-7777@yandex.ru

M.A. Kalinina, Intern, Department of Hospital Therapy №1²;
K.E. Bakhtadze, Intern, Department of Hospital Therapy №1²;
I.N. Bokarev, MD, DSc, Professor, Department of Preventive and Emergency Cardiology²

¹Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, 22a Pokrovka St., Moscow, 101000, Russian Federation;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation

The aim of the investigation was to study the efficacy of using unfractionated (UFH) and low-molecular-weight (LMWH) heparins in patients with thrombophilia and aggravated obstetric history.

Materials and Methods. The study included 175 patients aged 21–41 years (mean age 30.97±4.64 years) with detected genetic mutations and aggravated obstetric history. Two groups were formed: group 1 (n=138) received UFH (Heparin) in the dose of 5000 mU/ml twice a day till the 34th week of pregnancy; group 2 (n=37) was administered LMWH (nadroparin, enoxaparin, fondaparinux, dalteparin) till the 34th week as well.

Results. The obtained indices of relative risk (RR=0.95), odds ratio (OR=0.93), and 95% confidence interval (CI 0.5–1.68) did not reveal any statistically significant increase of risk of the negative pregnancy outcome in patients with combined mutations compared to solitary mutations. No significant differences were also found in the efficacy of UFH and LMWH influence (RR=0.89, OR=0.78, CI 0.42–1.6) on the development of vascular complications in pregnancy.

Conclusion. Combination of several mutations and solitary thrombophilia equally influence pregnancy outcome, which is likely to be associated with the leveling effect of heparinotherapy. According to the preliminary data, the efficacy of using UFH and LMWH is comparable.

Key words: congenital thrombophilia; aggravated obstetric history; unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin.

Тромбофилия представляет собой повышенную склонность к формированию внутрисосудистых тромбов в обычных ситуациях, при отсутствии иных заболеваний [1]. По данным некоторых авторов, она вызывает около 75% осложнений беременности [2–4]. Среди них: прерывание процесса имплантации эмбриона и развития плаценты; формирование хронической плацентарной недостаточности (подтверждается морфологическими изменениями плаценты, которые включают в себя незрелость плаценты, тромбоз сосудов плаценты) [5]; ранняя (менее 24 нед) гибель плода [6]; невынашивание беременности [7]; преждевременные роды (до полных 37 нед) [8]; синдром задержки развития плода, сопровождаемый выраженной интранатальной гипоксией [9].

Тромбофилия оказывает влияние не только на развитие осложнений во время беременности, но и на риск венозного тромбоза (ВТЭО). В 50% случаев ВТЭО возникает у женщин до 40 лет и, как правило, связан с беременностью [10, 11]. Вероятность развития ВТЭО у беременных в 4–10 раз выше, чем у небеременных женщин той же возрастной группы [12–14]. В России смертность от ВТЭО колеблется от 1,5 до 2,7 на 10 000 родов и в структуре материнской смертности составляет 2,8–18,3% [15].

Цель исследования — изучение эффективности применения нефракционированных (НФГ) и низкомолекулярных (НМГ) гепаринов у пациенток с тромбофилией и отягощенным акушерским анамнезом (ОАА).

Материалы и методы. В Московском областном научно-исследовательском институте акушерства и гинекологии проведено генетическое обследование

пациенток с ОАА, который включал в себя замершую беременность, привычное невынашивание, преждевременные роды в сроки 22–36 нед беременности, преждевременную отслойку плаценты, антенатальную гибель плода, внезапную смерть плода в ранний неонатальный период, угрозу прерывания беременности, фетоплацентарную недостаточность, синдром задержки развития плода. Наличие мутации фактора V гена *G1691A* (Лейденовская мутация), гена протромбина *G20210A*, полиморфизма в генах метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) *C677T* и ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1) *SERPINE 1*, ангиотензинпревращающего фермента (ACE), метионинсинтазы-редуктазы (MTRR) определяли методом полимеразной цепной реакции (Real-Time PCR). Выполняли количественное определение уровня гомоцистеина, протеина С и S, антитромбина III. Женщинам с ОАА, тромбозами во время беременности или до нее, тяжелой сочетанной патологией назначали гепаринотерапию от момента визуализации эмбриона до 34-й недели беременности, либо на 42-й день послеродового периода для профилактики сосудистых осложнений.

В исследование случай–контроль были отобраны 175 пациенток с тромбофилией и ОАА в возрасте 21–41 года (средний возраст — 30,97±4,64 года). Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие тромбофилии и ОАА.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим коми-

тетом Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии. От каждой пациентки получено информированное согласие.

Было сформировано две группы. Пациентки 1-й группы ($n=138$, средний возраст — $30,96 \pm 4,72$ года) получали НФГ (Гепарин, «Бинергия», Россия) в дозе 5000 МЕ/мл 2 раза в день до 34-й недели беременности под контролем количества тромбоцитов. Пациентки 2-й группы ($n=37$, средний возраст — $31,1 \pm 4,37$ года) получали НМГ (надропарин, эноксапарин, фондапаринукс, далтепарин) также до 34-й недели беременности.

Эффективность терапии оценивали по следующим параметрам: срок родоразрешения (до 37-й недели и после 37-й недели); вид родоразрешения (срочные самостоятельные роды, экстренное и плановое кесарево сечение); наличие выкидышей на фоне терапии; состояние новорожденного (без гипоксии, с гипоксией; без гипотрофии, с гипотрофией).

Результаты. Установлено, что чаще всего встречались полиморфизмы в генах МТГФР C677T (33%) и PAI-1 SERPINE 1 (43%). При этом в 74% случаев наблюдалось сочетание нескольких видов тромбофилий, а в 26% — единичные мутации. При сравнении влияния сочетанной и единичной тромбофилии на риск развития осложнений беременности относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ) составил 0,95; отношение шансов (ОШ) с 95% ДИ составило 0,93 (нижняя граница 95% ДИ — 0,5, верхняя граница — 1,68). При оценке влияния НФГ и НМГ на течение беременности ОР с 95% ДИ составил 0,89; ОШ с 95% ДИ — 0,78 (нижняя граница 95% ДИ — 0,42, верхняя граница 95% ДИ — 1,6). Полученные показатели ОР и ОШ (менее 1) и ДИ не выявили статистически значимого повышения риска отрицательного исхода беременности у пациенток с сочетанными мутациями по сравнению с единичными мутациями. Также не найдено достоверных различий в эффективности влияния НФГ и НМГ на развитие сосудистых осложнений во время беременности.

Заключение. Отсутствие различий влияния сочетания нескольких мутаций и одиночной тромбофилии на исходы беременности может быть связано с нивелирующим эффектом гепаринотерапии. По предварительным данным, эффективность применения нефракционированных и низкомолекулярных гепаринов сопоставима.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Что такое тромбофилии сегодня? Клиническая медицина 2013; 91(12): 4–8.
2. Мурашко А.В. Антикоагулянтная терапия при беременности. Трудный пациент 2009; 7(1–2): 5–10.
3. Путилова Н.В. Тромбофилии и беременность. Прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения. Акушерство и гинекология 2011; 4: 31–35.
4. Сидельникова В.М., Милованов А.П., Кирющенков П.А., Ходжаева З.С., Слукина Т.В. Состояние фетоплацентарной системы при использовании курантила в комплексном лечении беременных. Акушерство и гинекология 2000; 6: 10–13.
5. Дробинская А.Н., Надеев А.П., Жукова В.А., Пасман Н.М., Карпов М.А., Телятников Н.В. Морфология плаценты при наследственной тромбофилии. Архив патологии 2014; (76)3: 33–36.
6. Weeks A. Медикаментозное лечение по поводу ранней гибели плода (ранее 24 недель). Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения.
7. Weeks A. Сравнение выжидательной тактики и хирургического лечения при невынашивании беременности. Библиотека репродуктивного здоровья ВОЗ; Женева: Всемирная организация здравоохранения.
8. ВОЗ. Преждевременные роды. Информационный бюллетень №363. Ноябрь 2015 г.
9. Савельева Г.М., Курцер М.А., Шалина Р.И. Материнская смертность и пути ее снижения. Акушерство и гинекология 2009; 3: 11–14.
10. Eldor A. Thrombophilia, thrombosis and pregnancy. Thromb Haemost 2001; 86(1): 1045–1111.
11. Kujovich J.L. Thrombophilia and pregnancy complications. Am J Obstet Gynecol 2004; 191(2): 412–424.
12. Simioni P. Thrombophilia and gestational VTE. Thromb Res 2009; 123(Suppl 2): 41–44.
13. James A.H., Tapson V.F., Coldhaber S.Z. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. Am J Obstet Gynecol 2005; 193(1): 216–219.
14. Блинецкая С.Л. Основные наследственные тромбофилии и их роль при привычном невынашивании беременности. АГ-инфо 2013; 1: 16–21.
15. Баркаган З.С., Сердюк Г.В. Невынашиваемость беременности и мертворождаемость при нарушениях в системе гемостаза. Гематология и трансфузиология 1991; 36(4): 3–5.

РОЛЬ КОРОТКИХ ПРОЛИНСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ В ПРОЦЕССАХ ПОЛИМЕРИЗАЦИИ ФИБРИНА

УДК 577.112:612.115.1
Поступила 22.08.2016 г.



Е.С. Майстренко, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова;

Л.А. Ляпина, д.б.н., профессор кафедры физиологии человека и животных, зав. лабораторией защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, 119991, Ленинские горы, 1/12

Цель исследования — изучить механизм фибриндеполимеризационного действия регуляторных пептидов пролинового ряда (Тафцин, Селанк) в процессах полимеризации фибрина.

Материалы и методы. В работе использованы коммерческие препараты пептидов Тафцин и Селанк. На пленках нестабилизированного фибрина выявляли фибриндеполимеризационную активность исследуемых препаратов. Исследовали продукты лизиса нестабилизированного фибрина при воздействии пептидов спектральным методом в ультрафиолетовой области спектра на спектрофотометре Unicam SP-800 (Pye Unicam, Великобритания) в области длин волн 250–300 нм. Дополнительно исследовали спектры поглощения фибрин-мономера как отдельно, так и в соединении с Тафцином.

Результаты. Установлено, что пептиды ингибируют полимеризацию фибрина, взаимодействуя с фибрин-мономерами с образованием компонентов, препятствующих переходу мономерного фибрина в полимерный. Регуляторные пептиды блокируют активность факторов свертывания — тромбина и фибринстабилизирующего фактора, что в конечном итоге приводит к предотвращению процесса перехода нестабилизированного (или растворимого) фибрин-полимера в стабилизированный (или нерастворимый) фибрин-полимер.

Заключение. Природный пептид Тафцин и его синтетический аналог Селанк участвуют в процессах полимеризации фибрина, проявляя фибриндеполимеризационный эффект.

Ключевые слова: регуляторные пептиды; полимеризация фибрина; Тафцин; Селанк; фактор XIIIa; фибринолиз.

Как цитировать: Maystrenko E.S., Lyapina L.A. The role of short proline-containing peptides in fibrin polymerization processes. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 319–321.

English

The Role of Short Proline-Containing Peptides in Fibrin Polymerization Processes

E.S. Maystrenko, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Protective Blood Systems named after Professor B.A. Kudriashov;

L.A. Lyapina, DSc, Professor, Department of Human and Animal Physiology; Head of the Laboratory of Protective Blood Systems named after Professor B.A. Kudriashov

Lomonosov Moscow State University, 1/12 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation

The aim of the investigation was to study the mechanism of fibrin-depolymerization action of regulatory proline-type peptides (Taftsин, Selank) on fibrin polymerization.

Materials and Methods. The work was carried out using commercial medicines based on Taftsин and Selank peptides. Fibrin-depolymerization activity of medicines under study was assessed on nonstabilized fibrin plates. The products of peptide-induced nonstabilized-fibrin lysis were analyzed by spectral method in ultraviolet spectral range using Unicam SP-800 spectrophotometer (Pye Unicam, Great Britain) within the wave length range of 250–300 nm. Additionally, fibrin monomer absorption spectra were studied both separately and in a Taftsин compound.

Results. Peptides were found to inhibit fibrin polymerization interacting with fibrin monomers to form components impeding the converting of fibrin monomer to fibrin polymer. Regulatory peptides block the activity of clotting factors, thrombin and fibrin-stabilizing factor, which eventually leads to prevention of nonstabilized (or soluble) fibrin polymer transition to stabilized (or non-soluble) fibrin polymer.

Для контактов: Ляпина Людмила Анисимовна, e-mail: lyapinal@mail.ru

Conclusion. Natural peptide Taftsin and its synthetic analog Selank participate in fibrin polymerization processes exerting fibrin-depolymerizing effect.

Key words: regulatory peptides; polymerization of fibrin; Taftsin; Selank; factor XIIIa; fibrinolysis.

Пептиды со структурой, включающей аминокислотные группировки Gly-Pro-Arg [1], Gly-Pro-Arg-Pro [2], Gly-His-Arg-Pro [3], существенно влияют на процессы полимеризации фибрина, снижая характеристическую вязкость фибрин-мономера. Выявлено фибриндеполимеризационное действие с одновременным антитромбоцитарным эффектом линейных пептидов Pro-Gly, Pro-Gly-Pro и циклического cPro-Gly [4]. Подобным же действием обладают хорошо известные комплексные соединения гепарина с белками крови, аминокислотами, аминами в условиях *in vitro* и *in vivo* [5]. Изучены молекулярные формы продуктов растворения нестабилизированного фибрина комплексами гепарина с адреналином и мочевиной [5]. Однако до сих пор не известен механизм фибриндеполимеризационного действия, возникающего под влиянием регуляторных пептидов пролинового ряда.

Цель исследования — изучение механизма фибриндеполимеризационного действия регуляторных пептидов пролинового ряда (Тафцина и Селанка) в процессах полимеризации фибрина.

Материалы и методы. В работе использовали коммерческие препараты пептидов Тафцин (MERCK, Германия) и Селанк (Инновационный научно-производственный центр «Пептоген», Россия). Получение нестабилизированного фибрина и определение литической активности пептидных препаратов осуществляли по методу В.А. Кудряшова [5]. Исследовали спектры поглощения фибрин-мономера (ФМ), ФМ в соединении с Тафцином, а также продуктов растворения нестабилизированного фибрина под влиянием Тафцина на спектрофотометре Unicam SP-800 (Pye Unicam, Великобритания) в области длин волн 250–300 нм. Кроме того, получали дифференциальный спектр поглощения ФМ с Тафцином относительно ФМ. Коагулометрическим методом проводили определение суммарного и неферментативного фибринолиза после действия Тафцина и Селанка на нестабилизированный фибрин.

Статистическую обработку результатов осуществляли с помощью метода Стьюдента.

Результаты и обсуждение. Ранее в эксперименте *in vitro* при добавлении 0,05 мл Тафцина в концентрации 10^{-3} М к 0,2 мл плазмы крови здоровых крыс обнаружен антифибринстабилизирующий эффект, так как пептид снижает уровень фактора XIIIa в крови на 20–30% [6]. В настоящем исследовании установлено, что Тафцин способен взаимодействовать с ФМ и образовывать комплекс, о чем свидетельствует наличие в ультрафиолетовой области отличного от нуля дифференциального спектра поглощения соединения ФМ +

Тафцин. При действии пептидов на нестабилизированную фактором XIIIa фибриновую пленку выявлена фибриндеполимеризационная активность Тафцина, равная $49,0 \pm 2,1$ мм², Селанка — $56,0 \pm 3,7$ мм². При изучении спектров поглощения продуктов растворения нестабилизированного фибрина, полученных после действия Тафцина на фибрин, установлен максимум поглощения при 279–280 нм, что соответствовало спектральной характеристике ФМ. Кроме того, установлено антитромбиновое действие Тафцина и Селанка, в присутствии которых тромбин не проявлял свертывающей активности.

Растворение сгустка нестабилизированного фибрина при воздействии на него пептида Тафцина обусловлено превращением фибрина из полимерной формы в мономерную и не связано с его ферментативным гидролизом. В процессе превращения фибриногена в фибрин Тафцин, взаимодействуя с молекулами ФМ, ингибирует первичную полимеризацию фибрина, а благодаря своему антифибринстабилизирующему действию блокирует и образование вторичного полимерного или стабилизированного фибрина с прочными ковалентными связями. Подобный эффект может быть обусловлен структурными особенностями пептида Тафцина.

Синтетический пептид Селанк, отличающийся от Тафцина добавлением трипептида Pro-Gly-Pro, обладает более высокой фибриндеполимеризационной активностью, чем Тафцин, но подобно последнему способен ингибировать процесс перехода фибриногена в фибрин, и, возможно, более эффективно.

Таким образом, ингибирование процессов полимеризации фибрина под действием регуляторных пептидов пролинового ряда включает несколько этапов: 1) взаимодействие пептидов с ФМ и предотвращение образования первичного полимера фибрина с непрочными водородными связями; 2) участие пептидов в ингибировании тромбина и предотвращении процессов превращения неактивного фактора XIII в активный (XIIIa); 3) вследствие антитромбиновой и антифибринстабилизирующей активности пептиды препятствуют процессу образования фибрин-полимера с прочными ковалентными связями.

Заключение. Природный пептид Тафцин и его синтетический аналог Селанк участвуют в процессах полимеризации фибрин-мономера, проявляя фибриндеполимеризационный эффект в отношении данного белка. Биохимическими и коагулологическими методами расшифрован возможный механизм ингибирования полимеризации фибрина короткими пептидными препаратами. Этот механизм заключается во

взаимодействии регуляторных пептидов с фибрин-номерами и в последующем препятствии образования первичного полимера фибрина с прочными водородными связями. В дальнейшем пептиды ингибируют и фибринстабилизирующий фактор (или фактор XIIIa), который необходим для конечного этапа образования фибрин-полимера с прочными ковалентными связями.

Финансирование исследования. Исследование проведено на личные средства авторов.

Конфликт интересов. У авторов нет конфликта интересов.

Литература

1. Laudano A.P., Cottrel B.A., Doolittle R.F. Synthetic peptides modeled on fibrin polymerization sites. *Ann N Y Acad Sci* 1983; 408: 315–329.
2. Kaczmarek E., Lee M.H., McDonagh J. Initial interaction

between fibrin and tissue plasminogen activator (t-PA). The Gly-Pro-Arg binding site on fibrin(ogen) is important for t-PA activity. *J Biol Chem* 1993; 268(4): 2474–2479.

3. Doolittle R.F., Kollman J.M. Natively unfolded regions of the vertebrate fibrinogen molecule. *Proteins* 2006; 63(2): 391–397.

4. Andreeva L.A., Myasoedov N.F., Lyapina L.A., Grigor'eva M.E., Obergan T.Y., Shubina T.A. Effect of the Pro-Gly-Pro peptide on hemostasis and lipid metabolism in rats with hypercholesterolemia. *Dokl Biol Sci* 2013; 453: 333–335.

5. Kudrjashov B.A., Lyapina L.A. Non-enzymatic fibrinolysis and its role in the organism. In: *Thrombosis and thrombolysis*. Chasov E.I., Smirnov V.N. (editors). NY: Consultants Burea, 1986.

6. Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю., Шубина Т.А. Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. М: Адвансед солюзнз, 2012; 160 с.

ТАКТИКА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ОККЛЮЗИЕЙ ВНУТРЕННЕЙ СОННОЙ АРТЕРИИ

УДК 616.133–007.272–089.27

Поступила 3.08.2016 г.



М.Л. Телепнева, аспирант кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева¹; сердечно-сосудистый хирург²;

О.Е. Логинов, к.м.н., зав. отделением сосудистой хирургии³;

Е.В. Чеботарь, д.м.н., зав. рентгенохирургическим отделением³;

В.В. Катывнов, сердечно-сосудистый хирург³;

Л.Н. Иванов, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева¹

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Дорожная клиническая больница на станции Нижний Новгород ОАО «РЖД», Н. Новгород, 603144, пр. Ленина, 18;

³Специализированная кардиохирургическая клиническая больница, Н. Новгород, 603950, ул. Ванеева, 209

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с хирургическими стенозами и контралатеральной окклюзией внутренней сонной артерии.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 25 пациентов с хирургическими стенозами внутренней сонной артерии и контралатеральной окклюзией, которым выполнено 13 открытых операций на экстракраниальном отделе сонных артерий и 12 каротидных стентирований. Оценены ранние результаты лечения в обеих исследуемых группах.

Результаты. Предложена тактика коррекции хирургических стенозов у пациентов с билатеральным поражением внутренней сонной артерии и контралатеральной окклюзией. Установлено, что при реконструкции каротидной зоны у пациентов с контралатеральной окклюзией одинаково эффективны методы эндартерэктомии и каротидного стентирования. При отсутствии сочетания каротидного стеноза со значимой патологической извитостью внутренней сонной артерии целесообразно отдавать предпочтение каротидному стентированию по сравнению с каротидной эндартерэктомией у пациентов высокого хирургического риска.

Ключевые слова: атеросклероз сонных артерий; каротидная эндартерэктомия; каротидное стентирование; атеротромбоз.

Как цитировать: Telepneva M.L., Loginov O.E., Chebotar E.V., Katynov V.V., Ivanov L.N. A therapeutic approach to surgical treatment of patients with contralateral occlusion of the internal carotid artery. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 322–325.

English

A Therapeutic Approach to Surgical Treatment of Patients with Contralateral Occlusion of the Internal Carotid Artery

M.L. Telepneva, PhD Student, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev¹; Cardiovascular Surgeon²;

O.E. Loginov, MD, , Head of Vascular Surgery Department³;

E.V. Chebotar, MD, DSc, Head of the Department of Interventional Radiology³;

V.V. Katynov, Cardiovascular Surgeon³;

L.N. Ivanov, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolev¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Railway Clinical Hospital on Nizhny Novgorod Station, Joint Stock Company "Russian Railway", 18 Lenin Avenue, Nizhny Novgorod, 603144, Russian Federation;

³Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital, 209 Vaneyeva St., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

The aim of the investigation is to improve treatment results in patients with surgical stenosis and contralateral occlusion of the internal carotid artery.

Для контактов: Телепнева Млада Леонидовна, e-mail: hudir@rambler.ru

Materials and Methods. Treatment results were analyzed in 25 patients with surgical stenosis and contralateral occlusion of the internal carotid artery. The patients underwent 13 open operations on the extracranial branches of the carotids and 12 carotid stentings. Early treatment results were estimated in both studied groups.

Results. There has been proposed a therapeutic approach to surgical stenosis correction in patients with bilateral lesion of the internal carotid artery and contralateral occlusion. Both endarterectomy and carotid stenting are similarly effective for reconstruction of the carotid area in patients with contralateral occlusion. When carotid stenosis is not combined with significant pathological tortuosity of the internal carotid artery it is appropriate to give preference to carotid stenting as compared to carotid endarterectomy in patients with high surgical risk.

Key words: atherosclerosis of the carotids; carotid endarterectomy; carotid stenting; atherothrombosis.

Ишемический инсульт продолжает оставаться серьезной медицинской, социальной и экономической проблемой. При ишемическом инсульте летальность в течение 28 дней достигает 20%, около 40% всех смертей происходит в первые двое суток. К концу первого года выживаемость составляет 65%, к концу пятого года — 30%, к концу 10-го года — 25% пациентов. Повторный инсульт развивается в 2% случаев к концу первого года, в 30% случаев — к концу пятого года. Первичная инвалидизация составляет 70%, максимальное восстановление происходит в течение 6 мес, окончательное восстановление — в течение 2 лет [1]. Главной причиной ишемических инсультов является атеросклеротическое поражение магистральных артерий головного мозга. В этом случае развитие острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) может происходить двумя путями: атероземболическим и гемодинамическим [2]. Причиной последнего служит наличие гемодинамически значимого стеноза или его трансформация в окклюзию как следствие атеротромбоза. Риск развития ОНМК у пациентов с окклюзированной внутренней сонной артерией (ВСА) составляет 5–7% в год [3]. При сниженном цереброваскулярном резерве риск инсульта достигает 30%, несмотря на медикаментозную терапию. Вследствие этого своевременное адекватное лечение атеросклеротических поражений брахиоцефальных артерий приобретает решающее значение для профилактики необратимых нарушений мозгового кровообращения.

Некоторые авторы [4, 5] при наличии окклюзии ВСА на одной стороне и стенозе (60–99%) на другой стороне, ожидаемой продолжительности жизни более пяти лет и адекватном коллатеральном кровообращении рекомендуют проведение реваскуляризации на стороне стеноза и оптимальной медикаментозной терапии. Тактика хирургического лечения у пациентов с гемодинамически значимыми стенозами ВСА при контралатеральной окклюзии ВСА остается актуальной проблемой. Многие международные исследования относят таких пациентов в группу высокого хирургического риска [6, 7].

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с хирургическими стенозами и контралатеральной окклюзией внутренней сонной артерии.

Материалы и методы. С 2014 по 2015 г. в отделении сосудистой и эндоваскулярной хирургии Специализированной кардиохирургической клинической больницы Н. Новгорода и Дорожной клинической больницы на станции Нижний Новгород ОАО «РЖД» реваскуляризация артерий головного мозга выполнена 309 больным с атеросклеротическим поражением сонных артерий. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом НижГМА. От каждого пациента получено информированное согласие.

Стентирование сонных артерий проведено 92 пациентам, из них 25 пациентов имели билатеральные поражения с окклюзией контралатеральной ВСА. Отбор пациентов в эту группу происходил по следующим критериям: а) стеноз ВСА для симптомных пациентов — более 60% в сочетании с контралатеральной окклюзией; б) стеноз ВСА для асимптомных пациентов — более 70% в сочетании с контралатеральной окклюзией.

Диагностика стенозирующего атеросклероза базировалась на данных комплексного клинико-инструментального обследования, учитывающего результаты инвазивных и неинвазивных методов исследования, а также нагрузочных проб для выявления цереброваскулярного резерва у больных с ишемической болезнью сердца. Нагрузочные пробы выполняли синхронно с проведением стресс-эхоКГ и доплерографии церебральных артерий. В обязательном порядке оценивали замкнутость виллизиева круга по данным селективной церебральной ангиографии или МРТ. При выполнении каротидной эндартерэктомии (КЭАЭ) проводили транскраниальную доплерографию средней мозговой артерии на стороне операции или, при отсутствии ультразвукового окна, — мониторинг ретроградного давления в ВСА. Внутрипросветный шунт использовали у двух пациентов. Показаниями к его установке считали незамкнутый виллизиев круг, снижение скорости кровотока по средней мозговой артерии более чем на 50% при пережатии ВСА.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю (n=13) вошли больные, которым выполняли открытые операции на экстракраниальном отделе ВСА — КЭАЭ. Пациентам 2-й группы (n=12) выполняли каротидное

Характеристика пациентов в группах по наличию соматических факторов высокого риска хирургического вмешательства

Сопутствующие заболевания	1-я группа (n=13)	2-я группа (n=12)
Стенокардия III–IV функционального класса	4	5
Нестабильная стенокардия	2	1
Тяжелая артериальная гипертензия	4	3
Сахарный диабет 2-го типа	1	2
ХОБЛ	—	1
Более одного фактора риска	5	4

стенотирование (КАС). Группы были сопоставимы по возрастным показателям. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил 67,3±7,5 года (48–76 лет), во 2-й группе — 68,3±7,2 года (47–82 года). В обеих группах представлены пациенты только мужского пола. Для распределения больных по стадии сосудисто-мозговой недостаточности использовали классификацию А.В. Покровского (1978). Среди больных у 2 человек была диагностирована асимптомная стадия, у 9 — транзиторно-ишемические атаки, у 6 — дисциркуляторная энцефалопатия, у 8 больных — завершённый ишемический инсульт. Достоверных различий в распределении больных по стадиям сосудисто-мозговой недостаточности между группами не обнаружено. По соматическим заболеваниям группы разделились следующим образом (см. таблицу).

Результаты и обсуждение. Выбор того или иного метода лечения основывался на трех основных критериях: неврологический статус пациента, наличие тяжелой сопутствующей патологии, характер строения виллизиева круга. При выявлении разомкнутого виллизиева круга пациентам выполняли открытые оперативные вмешательства с использованием вну-

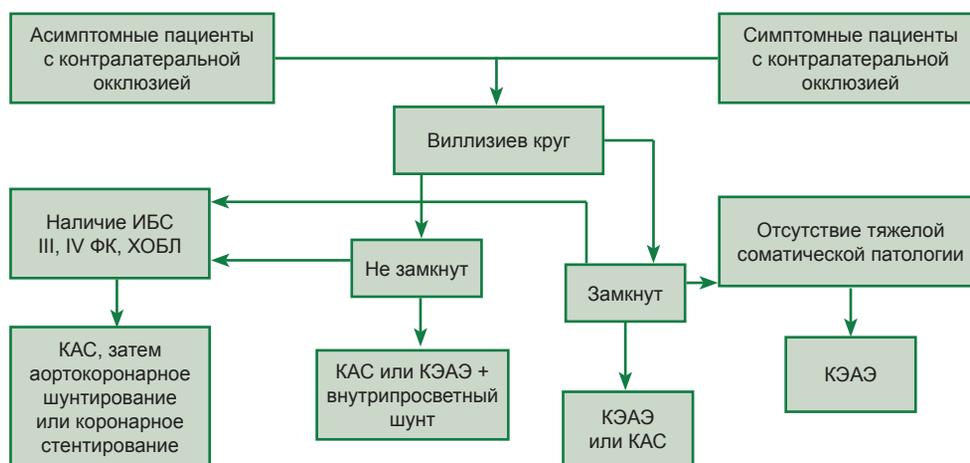
трипросветного шунта или КАС: КЭАЭ с пластикой заплатой — 2 случая, эверсионная КЭАЭ — 11, каротидное стентирование с дистальной защитой — 10, каротидное стентирование с проксимальной защитой — двум пациентам.

Анализ результатов оперативного лечения помог обнаружить следующие нежелательные события, которые для нас явились первичными конечными точками анализа.

1. В первые часы после эверсионной КЭАЭ развился тромбоз ВСА и вследствие этого — ОНМК на стороне операции у одного симптомного пациента. Это потребовало выполнения у него тромбэктомии и пластики ВСА. Полный регресс неврологической симптоматики отмечен через две недели.

2. Интраоперационная транзиторная ишемическая атака отмечена у одного пациента 2-й группы с регрессом неврологической симптоматики до завершения оперативного вмешательства. Кровотечения из послеоперационной раны и пареза черепных нервов при открытых оперативных вмешательствах не отмечено. В результате использования обоих методов не получено ни одного летального исхода в группах пациентов.

Пациенты с билатеральным поражением сонных артерий и окклюзией одной из ВСА, несомненно, относятся к группе пациентов высокого хирургического риска [7, 8]. При выборе вида реваскуляризации артерий головного мозга необходимо точно понимать: будет ли толерантен пациент к пережатию единственной ВСА. Поэтому ключевыми моментами дооперационной диагностики являются оценка замкнутости виллизиева круга и наличие интраоперационного нейромониторинга, позволяющего определять необходимость использования внутрисосудистого шунта [9, 10]. Последний нами использовался редко, так как существует достаточно высокий риск возможного расслоения дистального участка ВСА и возникновения материальной эмболизации при постановке шунта с развитием неврологического дефицита [11, 12]. Альтернативой этому может



Алгоритм лечения пациентов с контралатеральной окклюзией

служить проведение оперативного вмешательства под регионарной анестезией или выбор КАС.

При выборе открытого метода лечения и толерантности пациента к пережатию ВСА предпочтительным методом считаем выполнение эверсионной КЭАЭ, которая позволяет сократить срок пережатия ВСА. Выбор КАС также обусловлен значительно более коротким циркуляторным «арестом» мозгового кровообращения, следовательно, более низкой вероятностью возникновения неврологического дефицита. При наличии тяжелой сопутствующей патологии, к которой прежде всего мы относили ишемическую болезнь сердца и заболевания легких, также предпочтение отдавалось КАС. Альтернативой этому являлись симультанные операции, которые проводились в случае критического поражения двух сосудистых бассейнов. После выполнения селективной церебральной ангиографии мы придерживались следующей тактической схемы (см. рисунок).

Таким образом, во всех случаях, когда технически это было возможно, предпочтительно выполнялось КАС. Открытые оперативные вмешательства (при доступном КАС) считаем возможным проводить только в случае сочетания извитости ВСА с гемодинамическим стенозом или сильным кальцинозом атеросклеротической бляшки. Внедрение эндоваскулярных методов лечения каротидных стенозов дает возможность оперировать больных с критическими поражениями нескольких артериальных бассейнов и сниженными резервами кровообращения. Это позволяет улучшить результаты лечения.

Заключение. При реконструкции каротидной зоны у пациентов с контралатеральной окклюзией одинаково эффективны методы эндартерэктомии и каротидного стентирования. При отсутствии сочетания каротидного стеноза со значимой патологической извитостью внутренней сонной артерии целесообразно отдавать предпочтение каротидному стентированию по сравнению с каротидной эндартерэктомией у пациентов высокого хирургического риска.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. М.; 2013. URL:

https://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_brachiocephalic.pdf.

2. Абу Азаб Б.С., Гавриленко А.В., Дуданов И.П. Сравнительная характеристика методов эндартерэктомии при атеросклеротическом поражении сонных артерий. Медицинский академический журнал 2005; 5(2): 247–249.

3. SPACE Collaborative Group, Ringleb P.A., Allenberg J., Brückmann H., Eckstein H.H., Fraedrich G., Hartmann M., Hennerici M., Jansen O., Klein G., Kunze A., Marx P., Niederkorn K., Schmiedt W., Solymosi L., Stingele R., Zeumer H., Hacke W. 30 day results from the SPACE trial of stent-protected angioplasty versus carotid endarterectomy in symptomatic patients: a randomised non-inferiority trial. Lancet 2006; 368(9543): 1239–1247.

4. Grubb R.L. Jr., Powers W.J., Clarke W.R., Videen T.O., Adams H.P. Jr., Derdeyn C.P.; Carotid Occlusion Surgery Study Investigators. Surgical results of the carotid occlusion surgery study. J Neurosurg 2013; 118(1): 25–33.

5. Naylor A.R., Bolia A., Abbott R.J., Pye I.F., Smith J., Lennard N., Lloyd A.J., London N.J., Bell P.R. Randomized study of carotid angioplasty and stenting versus carotid endarterectomy: a stopped trial. J Vasc Surg 1998; 28(2): 326–334.

6. Ouriel K., Hertzler N.R., Beven E.G., O'hara P.J., Krajewski L.P., Clair D.G., Greenberg R.K., Sarac T.P., Olin J.W., Yadav J.S. Preprocedural risk stratification: identifying an appropriate population for carotid stenting. J Vasc Surg 2001; 33(4): 728–732.

7. Wennberg D.E., Lucas F.L., Birkmeyer J.D., Bredenberg C.E., Fisher E.S. Variation in carotid endarterectomy mortality in the Medicare population: trial hospitals, volume, and patient characteristics. JAMA 1998; 279(16): 1278–1281.

8. Grube E., Gerckens U., Yeung A.C., Rowold S., Kirchhof N., Sedgewick J., Yadav J.S., Stertzer S. Prevention of distal embolization during coronary angioplasty in saphenous vein grafts and native vessels using porous filter protection. Circulation 2001; 104(20): 2436–2441.

9. Hopkins L.N. for the BEACH Investigators: Universal Cerebral Protection: BEACH trial results with the carotid wallstent for carotid artery stenting in high surgical risk patients. Vascular 2004; 12(2): 181–182.

10. Hopkins L.N. for the CABERNET investigators. Results of carotid artery revascularization using the Boston Scientific FilterWire EX/EX and the EndoTex NexStent. Results from the CABERNET clinical trial. May 26, 2005. EuroPCR Conference (Paris, France) 2005.

11. Bellosta R., Luzzani L., Carugati C., Talarico M., Sarcina A. Routine shunting is a safe and reliable method of cerebral protection during carotid endarterectomy. Ann Vasc Surg 2006; 20(4): 482–487.

12. Halsey J.H. Jr. Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. The international transcranial doppler collaborators. Stroke 1992; 23(11): 1583–1587.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АОРТОРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОРОКАМИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА

УДК 616.132.3–073.97–036.8

Поступила 6.07.2016 г.



Е.А. Миронов, аспирант кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева¹;
А.Б. Гамзаев, д.м.н., врач-кардиохирург отделения хирургии приобретенных пороков сердца²;
А.П. Медведев, д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии им. Б.А. Королева¹;
В.В. Пичугин, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней; зав. кафедрой анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи¹;
М.Л. Калинина, к.м.н., врач ультразвуковой диагностики²;
В.А. Чигинев, д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева¹;
 зав. отделением хирургии приобретенных пороков сердца²

¹Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1;

²Специализированная кардиохирургическая клиническая больница, Н. Новгород, 603950, ул. Ванеева, 209

Цель исследования — оценить эффективность аорторафии в коррекции аневризматического поражения восходящей аорты у пациентов с пороками аортального клапана в ближайшем и отдаленном периодах.

Материалы и методы. На базе Специализированной кардиохирургической клинической больницы Н. Новгорода 41 пациенту с органическим поражением аортального клапана (преимущественно аортальный стеноз) выполнена аорторафия. Максимальный диаметр восходящей аорты по данным эхоКГ до операции составил 41–64 мм (50,6±6,0 мм). Аневризму восходящей аорты устранили с помощью аорторафии после протезирования аортального клапана (в 11 случаях аорторафию осуществляли методом экзопротезирования по Робичеку).

Результаты. Непосредственно после операции выживаемость составила 100%. Отдаленные результаты изучены у всех пациентов в сроки 6–48 мес, общая выживаемость также составила 100%, не отмечено случаев редилатации и реоперации. Средний диаметр восходящей аорты по данным эхоКГ через 12 мес после операции составил 33 мм, через 48 мес — 34 мм.

Заключение. Аорторафия — надежный метод коррекции аневризм восходящей аорты пограничных размеров у пациентов с пороками аортального клапана, отличается минимальным риском осложнений и наименьшей летальностью как в ближайшем, так и в отдаленном периодах.

Ключевые слова: аневризма восходящей аорты; аорторафия; экзопротезирование; порок аортального клапана.

Как цитировать: Mironov E.A., Gamzaev A.B., Medvedev A.P., Pichugin V.V., Kalinina M.L., Chiginev V.A. Immediate and long-term results of aortoplasty in patients with aortic valve failure. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 326–329.

English

Immediate and Long-Term Results of Aortoplasty in Patients with Aortic Valve Failure

E.A. Mironov, PhD Student, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov¹;
A.B. Gamzaev, MD, DSc, Cardiac Surgeon, Department of Surgery of Acquired Heart Valvular Diseases²;
A.P. Medvedev, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov¹;
V.V. Pichugin, MD, DSc, Professor, Department of Surgical Diseases; Head of the Department of Anesthesiology Resuscitation and Emergency Care¹;
M.L. Kalinina, MD, PhD, Ultrasonographer²;
V.A. Chiginev, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery named after B.A. Korolyov¹;
 Head of the Department of Surgery of Acquired Heart Valvular Diseases²

Для контактов: Миронов Евгений Александрович, e-mail: b.spinoza@mail.ru

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation;

²Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital, 209 Vaneeva St., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation

The aim of the investigation was to estimate the immediate and long-term results of aortoplasty in ascending aorta aneurysm correction in patients with aortic valve failure.

Materials and Methods. In Specialized Cardiosurgical Clinical Hospital, Nizhny Novgorod, 41 patients with organic lesions of the aortic valve (mainly, aortic stenosis) underwent aortoplasty. According to echocardiography, the maximum diameter of the ascending aorta before the operation was 41 to 64 mm (mean 50.6 ± 6.0 mm). Ascending aorta aneurysm was corrected by aortoplasty after aortic valve replacement (in 11 cases aortoplasty was performed by Robicsek external reinforcement).

Results. The survival rate immediately after operation was 100%. Long-term results were studied in all patients within the period of 6–48 months, total survival in both periods was 100%, neither redilatation nor reoperation being revealed. The mean diameter of ascending aorta in accordance with echocardiography 12 months after surgery was 33 mm, 48 months after operation it being 34 mm.

Conclusion. Aortoplasty is a reliable correction technique of ascending aorta aneurysms of boundary size in patients with aortic valve failure with minimal risk of complications and lower mortality both in the immediate and long-term periods.

Key words: ascending aorta aneurysm; aortoplasty; external reinforcement; aortic valve failure.

Существует множество методов, применяемых при коррекции аневризмы восходящей аорты (АВА) в зависимости от вида аневризмы, личных предпочтений и собственного опыта хирурга. Одним из них является аорторафия. Преимущества данного метода заключаются в технической простоте, меньшей операционной травме и, как следствие, меньшем числе осложнений. Однако место аорторафии в хирургии АВА до сих пор не определено [1–4].

По данным авторов [1], аорторафию имеет смысл применять в любом случае подходящей анатомии аневризмы вне зависимости от состояния клапанного аппарата или наличия сопутствующей коронарной патологии. В работах [5, 6] утверждается, что подобную операцию необходимо выполнять только пациентам с высоким риском протезирования восходящей аорты (ВА). Также существует мнение [5], что аорторафия может служить своеобразной альтернативой для некоторых пациентов, причем она не является полноценной заменой более радикальной коррекции АВА. Есть специалисты, которые считают, что этот метод коррекции АВА применять вообще не следует [5].

На сегодняшний момент до конца не выработаны показания к применению аорторафии, нет достоверной информации о частоте редилатации и расслоения аорты в отдаленном периоде [1, 2, 5, 7], об эффективности аорторафии как самостоятельного метода коррекции АВА, а также в качестве дополнительного пособия к операциям на сердце.

Цель исследования — оценить эффективность аорторафии в коррекции аневризматического поражения восходящей аорты у пациентов с пороками аортального клапана в ближайшем и отдаленном периодах.

Материалы и методы. В период 1997–2015 гг. в Специализированной кардиохирургической клинической больнице Н. Новгорода выполнено 133 операции на восходящем отделе аорты.

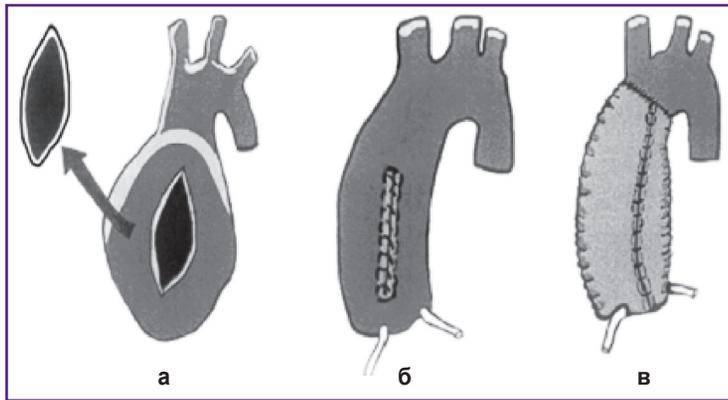
Для исследования был отобран 41 пациент в воз-

расте 30–72 лет (средний возраст — 53 ± 7 лет) (см. таблицу), у которых наряду с аневризматическим расширением восходящего отдела аорты имелся порок аортального клапана (в большинстве случаев — аортальный стеноз). У данной группы больных коррекцию аортального порока сочетали с аорторафией, которая в 11 случаях выполнялась по методике Робичека.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией, принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия), и одобрено Этическим комитетом Специализированной кардиохирургической клинической больницы. От каждого пациента получено информированное согласие.

Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Абс. число	%
Возраст, лет	30–72	—
Пол:		
мужской	28	67
женский	13	33
Патология аортального клапана:		
аортальный стеноз	20	49
недостаточность аортального клапана	15	36
комбинированный аортальный порок	6	15
двустворчатый аортальный клапан	30	73
Факторы риска:		
гипертензия	30	73
сахарный диабет	4	10
курение	31	76
ожирение	3	7
Сопутствующая патология:		
ИБС	8	20
ХОБЛ	3	7
Функциональный класс по NYHA:		
III	31	76
IV	10	24



Этапы операции: а — резекция, б — аорторафия, в — экзопротезирование (вариант по Робичеку)

Показанием для выполнения аорторафии считали расширение восходящей аорты до 50–55 мм в сочетании с пороками аортального клапана.

По данным эхоКГ максимальный диаметр восходящей аорты до операции составил 41–64 мм ($50,6 \pm 6,0$ мм).

Доступ к сердцу выполняли через срединную стернотомию. Все операции проводили в условиях нормотермической перфузии с использованием фармако-холодовой кардиopleгии растворами Консол («Самсон-Мед», Россия) или Кустодиол («Др. Франц Кёлер Хеми ГмБХ», Германия).

Коррекцию клапанного порока осуществляли по стандартной методике. Всем пациентам было выполнено протезирование аортального клапана: в 39 случаях имплантировали механический протез, в 2 — биологический. В 3 случаях понадобились дополнительные вмешательства: протезирование митрального клапана, пластика митрального клапана, маммарокоронарное шунтирование — по 1 случаю.

После протезирования аортального клапана осуществляли коррекцию АВА, суть которой заключалась в «веретенообразной» резекции передненаружной стенки аорты 20–25 мм в ширину от корня с таким расчетом, чтобы диаметр аорты после резекции не превышал 30 мм. Далее выполняли аорторафию двухрядным обвивным швом. В случаях истончения стенки аорты с целью профилактики редилатации дополнительно проводили окутывание восходящей аорты («экзопротезирование») по всей длине сосудистым протезом Gelweave диаметром 30 мм (Vascutek Ltd., Великобритания) (по Робичеку). Протез фиксировали проксимально к корню аорты, дистально — на уровне отхождения брахиоцефального ствола узловыми швами (см. рисунок). Среднее время искусственного кровообращения составило 76 ± 17 мин, время пережатия аорты — 36–127 мин (в среднем 52 ± 9 мин).

Осуществляли динамическое наблюдение пациентов с периодичностью в 6 мес. При этом оценивали

клинический статус, функционирование протеза и контролировали диаметр восходящей аорты с помощью эхоКГ.

Результаты и обсуждение. Выживаемость сразу после операции составила 100%. У 15 (37%) пациентов наблюдали развитие осложнений, что обусловило проведение дополнительных лечебных мероприятий.

В 6 случаях развивались нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий, потребовавшие медикаментозной коррекции. У 3 пациентов осуществили пункцию плевральной полости по поводу плеврита. Двум больным с дыхательной недостаточностью выполнили продленную искусственную вентиляцию легких. У одного пациента в течение первых суток после операции развилось кровотечение из аортотомического разреза, которое было ликвидировано наложением дополнительных швов.

Отдаленные результаты изучены в сроки 6–48 мес. Выживаемость в отдаленном периоде составила 100%. Не отмечено случаев редилатации и реоперации. Средний диаметр ВА по данным эхоКГ через 12 мес после операции составил 33 мм, через 48 мес — 34 мм.

В настоящее время общепринято при определении показаний к хирургической коррекции АВА основываться преимущественно на значениях диаметра ВА, который в физиологических условиях зависит от площади поверхности тела и возраста пациента. Существует мнение, что хирургическое вмешательство показано взрослым пациентам при диаметре ВА от 50 мм при дегенеративных аневризмах и от 45 мм — при синдроме соединительнотканной дисплазии [8–10]. При таком подходе для больных не существует альтернативы, кроме раздельного или совместного с аортальным клапаном протезирования ВА. Однако при наличии постстенотического расширения на фоне порока аортального клапана необходимо предпринимать все возможные усилия для сохранения собственной аорты, ее эндотелиального слоя, с целью уменьшения степени хирургической инвазивности, что существенно влияет на отдаленные результаты. При протезировании ВА увеличиваются продолжительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты, повышаются риски кровотечения и возникновения поздних осложнений по сравнению с аорторафией [9–11].

Особое внимание уделяется выживаемости и свободе от редилатации в долгосрочном периоде. По данным работ [2, 12], число случаев редилатации в послеоперационном периоде составляет 0–25%. Причины этого, возможно, заключаются либо в небольшой численности исследованной когорты, либо в гетерогенности популяции пациентов с различными этиологическими факторами развития аневризм. В нашем исследовании мы представляем отдаленные результаты за период до 4 лет, которые сопоставимы с

результатами других авторов [2, 12]. Выживаемость и свобода от редилатации у данных пациентов составили 100%.

Авторы [13] считают, что пациентам с диаметром ВА более 60 мм не рекомендуется выполнение аортопластики, другие [11] отмечают, что риск редилатации значительно увеличивается, когда диаметр ВА превышает 55 мм. Однако в нашем исследовании двое пациентов с диаметром ВА 60 и 64 мм были подвергнуты этой процедуре. В отдаленном периоде (через 3 и 4 года соответственно) оба пациента выжили и признаков редилатации не отмечалось. Мы считаем, что аортография по методике Робичека допустима в случае аневризмы ВА больших диаметров (на усмотрение хирурга) при адекватном состоянии стенки аорты.

Еще одним важным аспектом является диаметр ВА после аортографии, т.е. непосредственный объем резекции стенки аорты. В своей практике мы стремимся достичь послеоперационного диаметра ВА 30 мм. Это согласуется с мнением других исследователей, которые утверждают, что диаметр ВА после аортопластики должен быть не более 40 мм [12, 13]. Наши результаты показывают, что такой подход к выполнению аортографии позволяет достичь положительных результатов как в ближайшем, так и в отдаленном периодах.

Следует отметить, что аортография не является заменой проверенным временем методам устранения АВА, таким как операция Бенталла–де Боно или операция Дэвида. Аортография, скорее всего, служит дополнительным вариантом реконструкции у ограниченной группы пациентов с пороками аортального клапана и пограничными размерами ВА.

Заключение. Аортография является весьма надежным методом коррекции аневризм восходящей аорты пограничных размеров у пациентов с аортальными пороками. Она характеризуется минимальным риском осложнений и наименьшей летальностью как в ближайшем, так и в отдаленном периодах.

Литература

1. Belov Y.V., Stepanenko A.B., Gens A.P., Savichev D.D., Charchyan E.R. Reduction aortoplasty for ascending aortic

aneurysm: a 14-year experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2009; 17(2): 162–166.

2. Polvani G., Barili F., Dainese L., Topkara V.K., Cheema F.H., Penza E., Ferrarese S., Parolari A., Alamanni F., Biglioli P. Reduction ascending aortoplasty: midterm follow-up and predictors of redilatation. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(2): 586–591.

3. Cohen O., Odum J., De la Zerda D., Ukatu C., Vyas R., Vyas N., Palatnik K., Laks H. Long-term experience of girdling the ascending aorta with Dacron mesh as definitive treatment for aneurysmal dilation. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(2): S780–S784.

4. Малашенков А.И., Русанов Н.И., Рычин С.В., Быкова В.А., Мовсесян Р.А., Терещенко В.И., Бирагов З.И. Повторные операции на восходящей аорте. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2007; 3: 35–41.

5. Yavuz S. Reduction ascending aortoplasty: how safe is it? *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 32(3): 554–555.

6. Oqus N., Cicek S., Isik O. Selective management of high risk patients with an ascending aortic dilatation during aortic valve replacement. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2002; 43: 609–615.

7. Arsan S. How to avoid problems with reduction aortoplasty. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(1): 386–387.

8. Sievers H.H. Reflections on reduction ascending aortoplasty's liveliness. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(4): 499–501.

9. Шнейдер Ю.А., Ужахов И.Р., Алешкин Н.Г., Красиков А.В. Хирургическое лечение небольших аневризм восходящей аорты методом пластики и бандажирования. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова* 2008; 167(4): 13–15.

10. Кнышов Г.В., Кравченко И.Н., Кравченко В.И. Результаты хирургического лечения двустворчатого аортального клапана с и без формирования аневризмы восходящей аорты. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН* 2009; 10(6): 60.

11. Simon-Kupilik N., Schima H., Huber L., Moidl R., Wipplinger G., Losert U., Wolner E., Simon P. Prosthetic replacement of the aorta is a risk factor for aortic root aneurysm development. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(2): 455–459.

12. Bauer M., Pasic M., Schaffarzyk R., Siniawski H., Knollmann F., Meyer R., Hetzer R. Reduction aortoplasty for dilatation of the ascending aorta in patients with bicuspid valve. *Ann Thorac Surg* 2002; 73(3): 720–724.

13. Robicsek F., Cook J.W., Reames M.K., Skipper E.R. Size reduction ascending aortoplasty: is it dead or alive? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128(4): 562–570.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ (ОБЗОР)

УДК 616.131-005.755-079.1

Поступила 25.07.2016 г.



А.Б. Кузнецов, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФПКВ;

Г.А. Бояринов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФПКВ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005,

пл. Минина и Пожарского, 10/1

Представлен обзор методов ранней диагностики тромбоземболии легочной артерии по результатам мультицентровых исследований. Наиболее информативны при тромбоземболии ствола легочной артерии, главных ветвей легочной артерии, долевых, сегментарных ветвей легочной артерии, субсегментарных ветвей легочной артерии селективная контрастная ангиопульмонография, мультиспиральная компьютерная томография, спиральная компьютерная томография. Меньшей информативностью обладают определение уровня D-димера в плазме крови и в цельной крови, компьютерная томография органов грудной клетки с компьютерной томографией вен нижних конечностей, компьютерная томография с флебографией, рентгенография органов грудной клетки, вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия с использованием меченых микроагрегантов альбумина, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, трансэзофагеальная эхокардиография. В стадии мультицентровых исследований находятся эмиссионная однофотонная компьютерная томография, магнитно-резонансная ангиография.

При выборе метода ранней диагностики тромбоземболии легочной артерии следует руководствоваться не только его характеристиками, но и прогнозом риска внутри-, внебольничной транспортировки.

Ключевые слова: тромбоземболия легочной артерии; методы диагностики тромбоземболии; риск транспортировки пациента.

Как цитировать: Kuznetsov A.B., Boyarinov G.A. Early diagnosis of pulmonary artery thromboembolism (review). *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(4): 330–336.

English

Early Diagnosis of Pulmonary Artery Thromboembolism (Review)

A.B. Kuznetsov, Tutor, Department of Anesthesiology and Reanimatology,
the Faculty of Doctors' Advanced Training;

G.A. Boyarinov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Anesthesiology and Reanimatology,
the Faculty of Doctors' Advanced Training

Nizhny Novgorod State Medical Academy, 10/1 Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005,
Russian Federation

The article reviews the methods of early diagnosis of pulmonary artery thromboembolism according to multicenter research data. Selective contrast angiopneumography, multispiral computed tomography, spiral computed tomography have been found to be the most informative methods for diagnosing thromboembolism of the pulmonary trunk and that of the main, lobar, segmental and subsegmental pulmonary branches. Less informative methods are D-dimer level assessment in the whole blood and plasma, computed tomography of the chest with computed tomography of the lower-limb veins, computed tomography with phlebography, chest X-ray examination, ventilation-perfusion scintigraphy using tagged albumin microaggregates, electrocardiography, transthoracic echocardiography, transesophageal echocardiography. Single-photon emission computed tomography, magnetic resonance angiography are at the stage of multicenter research.

When selecting a method for early diagnosis of pulmonary artery thromboembolism it is recommended to rely not only on method description but also on the prognoses of in-hospital and out-of-hospital patient transportation risk.

Key words: pulmonary artery thromboembolism; methods of diagnostics of thromboembolism; patient transportation risk.

Для контактов: Кузнецов Александр Борисович, e-mail: alexander1954.54@mail.ru

Тромбоэмболия легочной артерии представляет собой процесс, обусловленный окклюзией артериального русла легких тромботическими массами, формирующимися в венах большого круга кровообращения, правом предсердии, правом желудочке сердца с наиболее частой фиксацией эмбола в бифуркациях сосудов легких [1].

Эмбол и агрегаты клеток крови продуцируют мощнейшие биологически активные вещества групп простагландинов, эйкозаноидов, а также серотонин, гистамин. На повышение концентрации биологически активных веществ артериолы реагируют по-разному: в малом круге кровообращения — повышением тонуса (генерализованный спазм), в большом круге кровообращения — снижением тонуса (коллапс). Клиническими признаками этих состояний являются повышение давления в легочной артерии, снижение системного артериального давления. Распространенная тромбоэмболическая окклюзия артериального русла легких приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления, снижению выброса крови из правого (правожелудочковая недостаточность) либо левого желудочка (левожелудочковая недостаточность), снижению легочного кровотока, недостаточному наполнению левого желудочка, уменьшению давления в корне аорты, снижению коронарного кровотока, к тяжелой ишемии миокарда, нарушениям ритма сердца вплоть до фибрилляции желудочков.

Сосудистая катастрофа происходит на фоне дыхательной недостаточности по обструктивному типу. На повышение концентрации биологически активных веществ бронхиолы реагируют спазмом. Реализуется рефлекс Эйлера–Лильестранда. Альвеолярная гиповентиляция с развитием альвеолярной гипоксии вызывает спазм артериол малого круга кровообращения, ограничивающий кровоток через плохо вентилируемые участки легкого и препятствующий сбросу венозной крови в большой круг кровообращения. При обструктивном бронхите с распространенной альвеолярной гипоксией возникает генерализованное сокращение артериол, развивается легочная гипертензия, механизм рефлекса способствует включению в перфузию резервных зон легкого [1–11].

Клинические признаки тромбоэмболии легочной артерии

В большинстве случаев тромбоэмболию легочной артерии подозревают на основании клинических признаков, у половины больных причина развития тромбоэмболических осложнений остается неустановленной [3].

Не вызывающие сомнений клинические признаки острой тромбоэмболии проявляются в случае, когда окклюзия охватывает более 30–50% легочного артериального русла, давление в легочной артерии увеличивается также более чем на 50% от нормаль-

ного (систолическое — 15–30, диастолическое — 6–12 мм рт. ст.) [2, 9].

Клинические признаки тромбоэмболии легочной артерии в первые минуты многообразны, варьибельны по частоте: одышка более 20 в минуту — у 70–90% пациентов, боль в грудной клетке — у 15–90%, артериальная гипотензия — у 20–58%, сухие хрипы в легких — у 51%, потеря сознания — у 50%, тахикардия более 100 в минуту — у 30–40%, кашель сухой, непродуктивный — у 20%, непродолжительная потеря сознания — у 14%, обильное потоотделение — у 11%, кровохарканье — у 7%, температура более 38,5° — у 7%, шум трения плевры — у 3%, цианоз — у 1% [1, 2, 12, 13].

Симптомокомплекс массивной тромбоэмболии легочной артерии (внезапный коллапс, боли за грудиной, цианоз верхней половины тела, набухание шейных вен, удушье) встречается не более чем у 16% больных, для тромбоэмболии средних и мелких ветвей легочной артерии характерно наличие не более двух клинических признаков [1, 2, 12, 13].

В целом классическая триада (кровохарканье, одышка, боль в груди) встречается у менее чем 20% пациентов, однако наличие одышки, тахипноэ, боли в груди у пациентов без заболеваний сердца или легких в анамнезе позволяет правильно диагностировать тромбоэмболию легочной артерии в 97% случаев [12].

Тромбоз глубоких вен считается важным признаком, среди пациентов с тромбоэмболией легочной артерии обнаруживается у 30–70%, является непосредственной причиной развития тромбоэмболии легочной артерии в 70–90%.

Показатели информативности диагностических тестов

Несмотря на возможность диагностики по клиническим признакам, наиболее информативными критериями служат показатели диагностических тестов [1, 2, 12, 13].

Для характеристики диагностических моделей в настоящее время наиболее востребованы показатели чувствительности и специфичности.

Чувствительность — доля истинно положительных случаев; способность реагировать на внешние или внутренние воздействия, появление или изменение возмущения, отклонения; доля позитивных результатов теста в группе (в популяции) больных пациентов; частота выявления признака «среди здоровых»; процент правильных предсказаний рецидивов. Специфичность — доля истинно отрицательных случаев; отличительные особенности, свойственные определенному явлению, предмету; способность выявления особенностей, свойственных конкретной патологии; доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов; частота выявления признака «среди больных»; процент правильного предсказания ответа на лечение [14].

Анализ чувствительности и специфичности — только один из подходов к количественной оценке диагностической способности клинического теста. В реальной клинической практике известен лишь конкретный результат диагностического исследования, чувствительность же и специфичность позволяют оценить, насколько хорошо результат теста предсказывает заболевание. Применительно к конкретному способу определения тяжести состояния пациента, тяжести заболевания, прогнозирования результатов лечения показатели чувствительности и специфичности в зависимости от контингента больных могут иметь большой размах значений.

Диагностические исследования для выявления тромбоза глубоких вен при тромбозмболии легочной артерии

Определение уровня D-димера в плазме крови. D-димер — это продукт деградации фибрина, присутствующий в крови после разрушения тромба. Повышение значений D-димера в плазме крови связано с одновременной активацией коагуляции и фибринолиза в присутствии тромба, а также активацией образования фибрина, составляющего структурную основу тромбов. Нормальные значения D-димера в плазме крови характеризуются высокой отрицательной прогностической ценностью, в связи с этим нормальный уровень D-димера в плазме крови свидетельствует о том, что тромбозмболия легочной артерии или тромбоз глубоких вен маловероятны. С другой стороны, гиперпродукция фибрина может наблюдаться при онкологических, воспалительных заболеваниях, кровотечениях, травматических повреждениях, хирургическом вмешательстве. Положительная прогностическая ценность уровня D-димера в плазме крови низкая, определение его концентрации не может использоваться для подтверждения диагноза тромбозмболии легочной артерии.

В клинической практике используется несколько методов определения D-димера в плазме крови, отличающихся показателями количественной оценки диагностической способности: метод ферментной иммуносорбции на микропланшете (чувствительность 94%, специфичность 53%), метод ферментной иммуносорбции на мембране (чувствительность 89%, специфичность 53%); метод ферментной иммунофлюоресценции (чувствительность 96%, специфичность 46%); количественный метод агглютинации частиц латекса (чувствительность 93%, специфичность 53%); полуколичественный метод агглютинации частиц латекса (чувствительность 85%, специфичность 68%); качественный метод агглютинации частиц латекса (чувствительность 69%, специфичность 99%) [15].

Определение уровня D-димера в цельной крови имеет менее значимые показатели количественной оценки диагностической способности, чем определе-

ние D-димера в плазме крови (чувствительность 83%, специфичность 71%) [15].

Непрямая компьютерная томография вен нижних конечностей (чувствительность 83%, специфичность 95%) может выполняться одновременно с исследованием легких при одном внутривенном введении контрастного вещества. Принимая решение о проведении исследования, следует соотнести значимость небольшого увеличения частоты выявляемости тромбозмболии легочной артерии и существенное возрастание радиационной нагрузки, особенно при назначении исследования молодым женщинам [1].

Компьютерная томография с венографией (чувствительность 90%, специфичность 95% при наличии клинических проявлений тромбоза глубоких вен) считается доступным методом в диагностике тромбоза глубоких вен у пациентов с подозрением на тромбозмболию легочной артерии, так как может быть выполнена при использовании одной внутривенной инъекции контрастного вещества [2, 9].

Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование с использованием цветового картирования (чувствительность 97%, специфичность 98%) способно предоставить информацию об архитектонике венозной сети, скорости кровотока, наполнении сосудов кровью, толщине, эластичности стенок сосудов, наличии, локализации, размерах тромбов [13].

Венозная компрессионная ультрасонография (чувствительность 39–90%, специфичность 95–99%). При подозрении на тромбозмболию легочной артерии венозная компрессионная ультрасонография проводится в паховых областях и подколенных ямках. Единственным достоверным критерием диагностики тромбоза глубоких вен является неполная компрессия вены, которая указывает на наличие тромба, в то время как показатели кровотока не представляются надежными признаками. Компрессия вены датчиком служит ключевым моментом исследования. Неполная сжимаемость или полная несжимаемость сосуда при компрессии — более надежный признак, чем отсутствие доплеровского сигнала, цветового прокрашивания просвета сосуда. Поскольку в подавляющем большинстве случаев источником тромбозмболии легочной артерии является тромбы глубоких вен нижних конечностей, обнаружение тромбов в проксимальных венах нижних конечностей будет достаточным для назначения антикоагулянтной терапии без дополнительных обследований [1, 2].

Рентгеноконтрастная флебография (чувствительность и специфичность приближаются к 100%) является эталоном диагностики венозного тромбоза. Используется при сомнительных результатах неинвазивных исследований вен нижних конечностей, а также при распространении тромбоза выше проекции паховой связки, когда точному определению локализации верхушки тромба с помощью ультразвукового ангиосканирования препятствует наличие газа в кишечнике [9, 15].

Диагностические исследования для выявления тромбоэмболии легочной артерии

Контрастная селективная ангиопульмонография (чувствительность до 100%, специфичность до 100%) считается «золотым стандартом» диагностики тромбоэмболии легочной артерии. Диагностика острой тромбоэмболии легочной артерии основана на выявлении тромба в двух проекциях в виде дефекта наполнения или симптома ампутации ветви легочной артерии. Селективная ангиопульмонография не лишена рисков, связанная с процедурой летальность составляет 0,5%, тяжелые осложнения — 1%, нетяжелые — 5%. В большинстве случаев летальность обусловлена гемодинамическими нарушениями, дыхательной недостаточностью. Не может быть рекомендована у крайне тяжелых больных [9, 12].

Определение уровня D-димера в плазме крови. Для диагностики тромбоэмболии легочной артерии изолированное повышение уровня D-димера плазмы крови не является однозначным критерием, несмотря на многочисленность и разнообразие применяемых методов: метод ферментной иммуносорбции на микропланшете (чувствительность 95%, специфичность 50%); метод ферментной иммуносорбции на мембране (чувствительность 91%, специфичность 50%); метод ферментной иммунофлуоресценции (чувствительность 97%, специфичность 43%); количественный метод агглютинации частиц латекса (чувствительность 95%, специфичность 50%); полуколичественный метод агглютинации частиц латекса (чувствительность 88%, специфичность 66%); качественный метод агглютинации частиц латекса (чувствительность 75%, специфичность 99%) [15]. Основные показатели количественной оценки диагностической способности имеют существенные различия. В целом при определении D-димера в плазме крови для выявления тромбоэмболии легочной артерии приняты следующие значения: чувствительность 96–100%, специфичность 50%, отрицательная диагностическая ценность 99,6%, позволяющие достоверно исключить тромбоэмболию легочной артерии при нормальной концентрации <500 мкг/л.

В выявлении тромбоэмболии легочной артерии определение уровня D-димера является важным диагностическим критерием для исключения заболевания. Однако использование только одного этого показателя не позволяет полностью исключить диагноз тромбоэмболии легочной артерии [2–12, 15].

Определение уровня D-димера в цельной крови имеет менее значимые показатели количественной оценки диагностической способности (чувствительность 87%, специфичность 69%) [15].

Мультиспиральная компьютерная томография. При тромбоэмболии ствола легочной артерии, главных ветвей легочной артерии чувствительность 100%, специфичность 100%; при тромбоэмболии

долевых, сегментарных ветвей легочной артерии чувствительность 99,2%, специфичность 96,7%; при тромбоэмболии субсегментарных ветвей легочной артерии чувствительность 98,2%, специфичность 96,2%; отрицательная прогностическая ценность 89%. Принципиальным отличием от спиральной компьютерной томографии является увеличенное количество оборотов рентгеновской трубки, а также наличие по окружности двух и более детекторов, принимающих сигналы: двухсрезовые томографы с двумя рядами детекторов, четырехсрезовые с четырьмя рядами детекторов, 8-, 16-, 32-, 64-, 128-срезовые. По сравнению со спиральной компьютерной томографией метод характеризуется увеличением скорости сканирования, уменьшением лучевой нагрузки на пациента — приблизительно на 30%, увеличением отношения сигнал/шум, улучшением временного разрешения, повышением пространственного разрешения, имеет большую зону анатомического покрытия из-за одновременного процесса реконструкции нескольких срезов, получаемых в ходе одного оборота трубки-излучателя [2, 16].

Спиральная компьютерная томография. При тромбоэмболии ствола легочной артерии, главных ветвей легочной артерии чувствительность 100%, специфичность 100%; при тромбоэмболии долевых, сегментарных ветвей легочной артерии чувствительность 98,9%, специфичность 94,7%; при тромбоэмболии субсегментарных ветвей легочной артерии чувствительность 92,6%, специфичность 86,0%; в целом чувствительность 92,6–100,0%, специфичность 94,7–96,0%, отрицательная предсказательная ценность 99%. Особенностью метода является непрерывное вращение излучателя рентгеновских лучей при одновременном непрерывном движении стола с пациентом. Из-за такой комбинации движений рентгеновская трубка описывает не круговую траекторию, как при пошаговой томографии, а траекторию спирали. Скорость движения стола может быть разной: чем она больше, тем большая область тела подвергается сканированию. Технология позволяет существенно снизить время обследования и объем лучевой нагрузки на организм [16].

Компьютерная томография органов грудной клетки с компьютерной томографией вен нижних конечностей (чувствительность 90%, специфичность 95%). Одновременное использование двух методов исследования представляет собой попытку повышения диагностической способности клинического теста, невзирая на увеличение лучевой нагрузки [1, 2].

Компьютерная томография с флебографией. Чувствительность 83%, специфичность 96% при использовании четырех детекторов; отрицательная прогностическая значимость у пациентов с низкой и средней клинической вероятностью тромбоэмболии легочной артерии 96%, у пациентов с высокой клинической вероятностью — 60%; положительная прогностическая ценность у пациентов с высокой и

средней клинической вероятностью тромбоэмболии легочной артерии — 92–96%, у пациентов с высокой клинической вероятностью тромбоэмболии легочной артерии — 58%. Послойное изображение тканей дополняется внутривенным введением контрастного вещества, что позволяет получить четкое изображение сосудов, более точно оценить характер кровотока по ним. Выявлена зависимость результатов от клинических проявлений [2].

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография. Для точного определения чувствительности и специфичности необходимо проведение большего количества крупных исследований. Метод позволяет использовать автоматизированные алгоритмы диагностики тромбоэмболии легочной артерии. При этом проводят регистрацию гамма-фотонов от изотопов. Получаемые данные снижают частоту недиагностических результатов сцинтиграфии [2].

Магнитно-резонансная ангиография. Возможные достоверные результаты применения ожидаются сопоставимыми с монодетекторной компьютерной томографией [2, 9]: чувствительность 92,6–100,0%, специфичность 94,7–96,0%, отрицательная предсказательная ценность 99%, что позволит получать изображения сосудов без использования рентгенконтрастных средств, хотя для получения более четкого изображения контрастные вещества могут быть применены. Ожидаемые преимущества перед ангиографией, компьютерной томографией: лучшая визуализация сосудов, оценка размеров, функции желудочков сердца без введения контрастного вещества и облучения, что позволяет пользоваться методом для диагностики заболевания у беременных — не подтверждены крупномасштабными исследованиями эффективности в диагностике тромбоэмболии легочной артерии [2, 9]. Показано, что этот многообещающий метод в настоящее время не может широко использоваться в клинической практике в связи с низкой чувствительностью, большим количеством безрезультатных магнитно-резонансных сканов, низкой доступностью в отделениях реанимации. В настоящее время в одном из мультицентровых исследований (ClinicalTrials.gov NCT 02059551) [2, 9] тестируется гипотеза о возможности исключения тромбоэмболии легочной артерии при получении отрицательных результатов в сочетании с отсутствием тромбоза проксимальных глубоких вен при проведении компрессионной эхографии. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением уступает по диагностической ценности мультidetекторной компьютерной томографии.

Рентгенография органов грудной клетки. Рентгенологические признаки тромбоэмболии легочной артерии малоспецифичны, помогают исключить другие причины одышки, боли в грудной клетке, высокого, малоподвижного стояния купола диафрагмы у 40% пациентов, а обеднение легочного рисунка (симптом Вестермарка) определяется лишь у 5% [17–19].

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия с использованием меченых микроагрегантов альбумина (чувствительность 98,4%, специфичность 50%, точность 97,5%) — это метод функциональной визуализации, заключающийся во введении в организм радиоактивных изотопов и в получении двумерного изображения путем определения испускаемого ими излучения для создания трехмерных томограмм с помощью вращающихся детекторов. Преимущественно используется, когда компьютерная томография противопоказана вследствие значительной лучевой нагрузки. Радиоактивное излучение при сцинтиграфии легких значительно ниже, чем при компьютерной томографии с ангиографией, соответствует фоновому естественному облучению.

Целью вентиляционной сцинтиграфии является повышение специфичности исследования. При тромбоэмболии легочной артерии вентиляция в плохо перфузируемых сегментах легких остается близкой к нормальной в результате несоответствия перфузии и вентиляции. Положительные результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии дают возможность диагностировать тромбоэмболию легочной артерии с высокой вероятностью, а нормальный результат скана позволяет надежно исключить диагноз [2, 16].

Электрокардиография. Чувствительность, специфичность этого метода не исследованы, априори считаются крайне низкими вследствие возможности диагностировать лишь признаки перегрузки правых отделов сердца и ишемических нарушений миокарда. Тем не менее у больных без предшествующей кардиальной патологии электрокардиографические изменения обнаруживаются в 90% случаев [9].

Для массивной тромбоэмболии легочной артерии характерны нарушения метаболических процессов в правом желудочке, которые проявляются тахикардией, блокадой правой ножки пучка Гиса, экстрасистолией, мерцанием и трепетанием предсердий. ЭКГ-признаками острого легочного сердца (синдром Мак Джина–Уайта, проявляется в 65–81% случаев) у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии являются: отклонение электрической оси вправо; выявление патологического зубца P-pulmonale в отведениях III, aVF, V₁, V₂; неспецифические изменения комплекса RST в отведениях III, aVF, V₁, V₂; блокада правой ножки пучка Гиса; экстрасистолия, тахикардия [7–15].

Трансторакальная эхокардиография. Чувствительность 60–92%, специфичность 78–92%, точность 96,1%, отрицательная прогностическая ценность исследования 40–50%, отрицательный результат не исключает тромбоэмболии легочной артерии. Острая тромбоэмболия легочной артерии приводит к объемной перегрузке и дисфункции правого желудочка, что может быть выявлено с помощью эхокардиографических исследований. Трансторакальная эхокардиография является вариантом эхокардиографии, датчик располагается на грудной клетке в проекции сердца и

крупных сосудов. Так же, как определение D-димера в плазме крови, трансторакальная эхокардиография выполняет роль «сортировочного» метода обследования, однако имеет большое практическое значение для оценки проводимого лечения, регрессии блокады легочного кровотока [2, 9, 16].

Трансэзофагеальная эхокардиография. Чувствительность 60–92%, специфичность 78–92%, точность более 96,1%, отрицательная прогностическая ценность исследования 40–50%. Датчик размещается в пищеводе, что позволяет вывести на дисплей недоступные для трансторакальной эхокардиографии зоны сердца, например ушки предсердий, в которых могут находиться тромбы. Метод позволяет непосредственно визуализировать тромбы в легочных сосудах. Считается, что тесная анатомическая близость с сердцем позволяет получить более точное изображение [2].

Таким образом, несмотря на большое количество методов, призванных представить клиницисту бесспорные признаки тромбоэмболии легочной артерии, отсутствует полностью безопасный и надежный способ диагностики. Методы, чья чувствительность и специфичность приближается к 100%, не являются абсолютно безопасными. Безопасные методы не являются абсолютно надежными. Тяжесть состояния пациентов с тромбоэмболией легочной артерии и высокая летальность среди таких больных не всегда позволяют использовать наиболее информативный метод диагностики. Выбор метода определяется не столько диагностической способностью клинического теста, сколько тяжестью состояния больного, возможностями анестезиолого-реанимационного обеспечения пациента, который должен успешно перенести исследование, подтверждающее или исключаящее тромбоэмболию легочной артерии. В выборе метода ранней диагностики тромбоэмболии легочной артерии следует руководствоваться не только его характеристиками, но и прогнозом риска исследования, внутрибольничной транспортировки, так как каждое третье перемещение пациента в тяжелом и крайне тяжелом состоянии сопровождается нештатной ситуацией, каждое четвертое — осложнениями, связанными с ухудшением состояния (в целом одно и более осложнений встречается в 45,8% случаев) [20–26].

Прогнозировать риск исследования, внутри-, внебольничной транспортировки можно по формуле: вероятность летального исхода (%) = $25ДН+2О+1Х$, где *ДН* — количество жизненно важных систем/органов с декомпенсированной недостаточностью (грубые нарушения функции) и/или несостоятельностью (полное отсутствие функции); *О* — количество острых заболеваний; *Х* — количество хронических заболеваний [27–42].

Заключение. Тромбоэмболия легочной артерии является стремительно развивающимся, опасным для жизни, часто неуправляемым динамическим процессом с непрерывно меняющимися клиническими дан-

ными. Выбор метода диагностики определяется тяжестью состояния пациента, риском внутрибольничной либо внебольничной транспортировки и информативностью количественной оценки диагностической способности клинического теста.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература

1. Пристром А.М., Тябут Т.Д., Сукало Е.А., Рачок С.М., Михно М.М. Тромбоэмболия легочной артерии. Минск: БелМАПО; 2011.
2. Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Ещенко Е.В., Дегтярева А.Э., Кравченко А.В., Картамышева Е.В., Карпыш В.А., Перуева И.А. Тромбоэмболия легочной артерии. Обзор рекомендаций Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению (2014). Практична ангиологія 2015; 2(69): 5–20.
3. Ялонецкий И.З., Прасмыцкий О.Т., Ткачев А.В., Довгулевич М.В. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике. Экстренная медицина 2014; 2(10): 111–126.
4. Медведь В.И., Бенюк В.А., Коваль С.Д. Венозные осложнения у беременных. Медицинские аспекты здоровья женщины 2010; 7(35): 29–33.
5. Давыдова А.И. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. Том 1. Акушерство. Под ред. Стрижакова А.Н. М: Медицина; 2010, 496 с.
6. Суджаева С.Г., Островский Ю.П., Суджаева О.А., Казаева Н.А. Диагностика и лечение острой тромбоэмболии легочной артерии. Национальные рекомендации. Минск; 2010.
7. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. Под ред. Макацария А.Д. М: Мед. информ. агентство; 2011.
8. Комраков В., Джобава Э., Болкунова Н. Тромботические состояния в акушерской практике. Под ред. Доброхотовой Ю.Э., Щеголева А.А. М: ГЭОТАР-Медиа; 2010.
9. Грищенко О.В., Коровой С.В. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике. Медицина неотложных состояний 2011; 3(34). URL: <https://www.mif-ua.com/archive/article/17486>.
10. Смирнова Т.А., Климантович А.И., Дейчик Д.А. Тромбоэмболические осложнения во время беременности и в послеродовом периоде. Медицинский журнал 2012; 2(40): 106–112.
11. Зеленко Е.Н., Смирнова Л.А., Змачинский В.А., Воскресенский С.Л. Тромбоэмболические осложнения в акушерской практике. Минск: БелМАПО; 2010.
12. Фурман Н.В., Киселев А.Р., Довгалевский П.Я. Значение определения уровня d-димера плазмы крови для диагностики тромбоэмболии легочной артерии. Медицина неотложных состояний 2008; 3(10). URL: <https://urgent.mif-ua.com/archive/issue-5917/article-5980>.
13. Швальб П.Г., Бирюков С.А., Сучков И.А., Калинин Р.Е. Специализированная профилактика тромбоэмболии легочной артерии. Рязань: Издательство «Узорочье»; 2010; 118 с.

14. Основы доказательной медицины. Под ред. Оганова Р.Г. М: Силиция-Полиграф; 2010; 136 с.
15. Явелов И.С. Венозный тромбоз и тромбоэмболия легочной артерии: профилактика, диагностика и лечение (часть 2). Атеротромбоз 2010; 1(4): 55–86.
16. Королева И.М. Спиральная и мультиспиральная компьютерная томография в диагностике тромбоэмболии легочной артерии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М; 2004.
17. D'Uva M., DiMicco P., Strina I., De Placido G. Venous thromboembolism and pregnancy. *J Blood Med* 2010; 1: 9–12.
18. Montoro M.N. Venous thromboembolism and inherited thrombophilias. In: Management of common problems in obstetrics and gynecology. Goodwin T.M., Montoro M.N., Munderspach L., Paulson R., Roy S. (editors). S: Wiley-Blackwell; 2010; p. 117–126.
19. Прасмыцкий О.Т., Ялонецкий И.З., Грачев С.С. Тромбоэмболия легочной артерии в акушерской практике. *Молодой ученый* 2015; 8: 106–113.
20. Parmentier-Decrucq E., Poissy J., Favory R., Nseir S., Onimus T., Guerry M.J., Durocher A., Mathieu D. Adverse events during intrahospital transport of critically ill patients: incidence and risk factors. *Ann Intensive Care* 2013; 3(1): 10.
21. Quenot J.P., Milési C., Cravoisy A., Capellier G., Mimoz O., Fourcade O., Gueugniaud P.Y. Intrahospital transport of critically ill patients (excluding newborns). *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30: 83–87.
22. Quenot J.P., Milési C., Cravoisy A., Capellier G., Mimoz O., Fourcade O., Gueugniaud P.Y. Intrahospital transport of critically ill patients (excluding newborns) recommendations of the Société de Réanimation de Langue Française (SRLF), the Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR), and the Société Française de Médecine d'Urgence (SFMU). *Ann Intensive Care* 2012; 2(1): 1.
23. Fanara B., Manzon C., Barbot O., Desmettre T., Capellier G. Recommendations for the intra-hospital transport of critically ill patients. *Crit Care* 2010; 14(3): 87.
24. Kue R., Brown P., Ness C., Scheulen J. Adverse clinical events during intrahospital transport by a specialized team: a preliminary report. *Am J Crit Care* 2011; 20(2): 153–161.
25. Wiegersma J.S., Droogh J.M., Zijlstra J.G., Fokkema J., Ligtenberg J.J. Quality of interhospital transport of the critically ill: impact of a mobile intensive care unit with a specialized retrieval team. *Crit Care* 2011; 15(1): 75.
26. Droogh J.M., Smit M., Hut J., de Vos R., Ligtenberg J.J., Zijlstra J.G. Inter-hospital transport of critically ill patients; expect surprises. *Crit Care* 2012; 16(1): 26.
27. Кузнецов А.Б. Прогнозирование результатов лечения пациента в критическом состоянии. Saarbrücken: Lambert Academic Publishing, 2015; 247 с.
28. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №919н от 15 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «анестезиология и реаниматология».
29. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №183н от 02 апреля 2013 г. «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и(или) ее компонентов».
30. Бояринов Г.А., Кузнецов А.Н., Кузнецов А.Б., Кушников О.И. Физико-техническое обеспечение медицинских технологий. *Медицинский альманах* 2013; 2(26): 169–172.
31. Башуров З.К. Лечение переломов в Древнем Египте. *Травматология и ортопедия России* 2012; 4(66): 120–125.
32. Вельков В.В. Революция в кардиологии — высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: «тропонин-отрицательных» больше нет. *Клинико-лабораторный консилиум* 2011; 4: 24–43.
33. Реамберин в клинической практике. Под ред. Романцева М.Г., Коваленко А.Л. СПб: «НТФФ «Полисан»; 2011.
34. Орлов А.И. Организационно-экономическое моделирование. Часть 2. Экспертные оценки. М: Издательство МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2011; 486 с.
35. Кузнецов А.Б. Современные возможности лабораторной диагностики неотложных состояний в кардиологии. *Вестник медицинских услуг* 2013; 3: 8–9.
36. Cherbuin N., Sachdev P., Anstey K.J. Higher normal fasting plasma glucose is associated with hippocampal atrophy: The PATH Study. *Neurology* 2012; 79(10): 1019–1026.
37. Головин П.А., Нечаев В.А., Нечаев Д.А. Экспертные системы для классификации болезней в медицинской диагностике. *Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики* 2011; 29: 80–84.
38. Орлов А.И. Организационно-экономическое моделирование: теория принятия решений. М: КНОРУС; 2010; 568 с.
39. Кузнецов А.Б., Кибец Ю.И. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2009611083 «Оценка тяжести состояния пациента». *Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам «Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем» RUОБПТ 2009.06.20; 2(67): 256.*
40. Кузнецов А.Б., Кибец Ю.И. Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2009615825 «Оценка тяжести заболевания». *Официальный бюллетень Российского агентства по патентам и товарным знакам «Программы для ЭВМ, базы данных, топологии интегральных микросхем» RUОБПТ 2010.03.20; 1(70): 95.*
41. Постернак Г.И., Ткачева М.Ю., Литовка Р.В., Солень Б.С. Расчетно-диагностические программы в анестезиологии и интенсивной терапии. *Медицина неотложных состояний* 2011; 6(37). URL: <https://www.mif-ua.com/archive/article/22682>.
42. Жигунова О. Вирджиния Апгар. Медицинские аспекты здоровья женщины 2010; 7(35): 44–47.