

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 31

**3'2016**

*«Научно-исследовательский институт кардиологии» Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»*

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор –  
Р.С. Карпов, академик РАН**

**Заместители главного редактора –  
Ю.Б. Лишманов, чл.-корр. РАН  
С.В. Попов, чл.-корр. РАН**

Ф.В. Алябьев, профессор  
С.А. Афанасьев, профессор  
Ю.Ю. Вечерский, профессор  
А.В. Врублевский, д.м.н.  
А.А. Гарганеева, профессор  
Н.П. Гарганеева, профессор  
А.В. Евтушенко, д.м.н.  
И.А. Ковалев, профессор  
Л.Н. Маслов, профессор  
М.А. Медведев, академик РАН  
С.А. Некрылов, профессор  
В.В. Поддубный, профессор  
А.Н. Репин, профессор  
В.В. Рябов, д.м.н.  
Ф.Ф. Тетенев, профессор  
И.А. Трубачева, д.м.н.  
В.В. Удут, профессор

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Л.И. Афтанас (Новосибирск, Россия)  
И.П. Артюхов (Красноярск, Россия)  
Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)  
О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия)  
В.В. Гафаров (Новосибирск, Россия)  
Э.О. Гимрих (Майнц, Германия)  
И. Жанг (Шицзячжуань, Китай)  
А.М. Караськов (Новосибирск, Россия)  
Франтишек Колар (Прага, Чешская Республика)  
С.И. Колесников (Иркутск, Россия)  
С.И. Кононов (Омск, Россия)  
В.А. Кузнецов (Тюмень, Россия)  
Нэвин Нанда (Бирмингем, США)  
Фаусто Пинто (Лиссабон, Португалия)  
В.П. Пузырев (Томск, Россия)  
В.А. Труфакин (Новосибирск, Россия)  
Ричард Уильямс (Лондон, Великобритания)  
С.Ф. Фоминых (Томск, Россия)  
Е.Л. Чойнзонов (Томск, Россия)  
Е.В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)  
Ян Янушек (Прага, Чешская Республика)

Журнал зарегистрирован в Министерстве РФ по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Рег. номер: ПИ №ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.

Входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2010 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а, НИИ кардиологии, Томский НИМЦ  
Тел./факс (3822) 55-84-10, E-mail: smj@cardio-tomsk.ru, <http://www.cardio-tomsk.ru>

Электронная версия и архив журнала доступны по адресу:  
[http://sttonline.com/smj\\_o.html](http://sttonline.com/smj_o.html)

# THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

S C I E N T I F I C - P R A C T I C A L R E V I E W E D J O U R N A L

VOL. 31

**3'2016**

*Cardiology Research Institute, Tomsk National Research  
Medical Center, Russian Academy of Sciences*

#### **EDITORIAL STAFF**

**Editor-in-Chief –  
R.S. Karpov, academician of RAS**

**Deputy Editor-in-Chief –  
Yu.B. Lishmanov,  
corresponding member of RAS  
S.V. Popov, corresponding member of RAS**

F.V. Alyabyev, Prof.  
S.A. Afanasiev, Prof.  
Yu.Yu. Vechersky, Prof.  
A.V. Vrublevsky, M.D.  
A.A. Garganeyeva, Prof.  
N.P. Garganeyeva, Prof.  
A.V. Evtushenko, M.D.  
I.A. Kovalev, Prof.  
L.N. Maslov, Prof.  
M.A. Medvedev, academician of RAS  
S.A. Nekrylov, Prof.  
V.V. Poddubny, Prof.  
A.N. Repin, Prof.  
V.V. Ryabov, M.D.  
F.F. Tetenev, Prof.  
I.A. Trubacheva, M.D.  
V.V. Udut, Prof.

#### **EDITORIAL COUNCIL**

L.I. Aftanas (Novosibirsk, Russia)  
I.P. Artyukhov (Krasnoyarsk, Russia)  
L.S. Barbarash (Kemerovo, Russia)  
O.L. Barbarash (Kemerovo, Russia)  
V.V. Gafarov (Novosibirsk, Russia)  
E.O. Himmrich (Mainz, Germany)  
Yi Zhang (Shi Jiazhuang City, China)  
A.M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)  
Frantisek Kolar (Prague, Czech Republic)  
S.I. Kolesnikov (Irkutsk, Russia)  
S.I. Kononov (Omsk, Russia)  
V.A. Kuznetsov (Tyumen, Russia)  
N.C. Nanda (Birmingham, USA)  
F.J. Pinto (Lisbon, Portugal)  
V.P. Puzyrev (Tomsk, Russia)  
V.A. Trufakin (Novosibirsk, Russia)  
R. J.C. Williams (London, United Kingdom)  
S.F. Fominykh (Tomsk, Russia)  
E.L. Choinzonov (Tomsk, Russia)  
E.V. Shlyakhto (St. Petersburg, Russia)  
Jan Janousek (Prague, Czech Republic)

The Journal is registered in the Ministry of mass-media of the Russian Federation. PI №FS77-42013, September, 17, 2010.

The Journal is included in the list of periodicals which are recommended by Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (edition of 2010) for publication of investigations' results.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., Cardiology Research Institute, Tomsk NRMCM  
Tel./fax 7 (8-3822) 55-84-10, E-mail: [smj@cardio-tomsk.ru](mailto:smj@cardio-tomsk.ru), <http://www.cardio-tomsk.ru>

Electronic version and archive of the Journal are available at:  
[http://sttonline.com/smj\\_o.html](http://sttonline.com/smj_o.html)

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

## От редакции 6 Editorial

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

**Шведова М.В., Анфиногенова Я.Д., Попов С.В., Щепеткин И.А., Аточин Д.Н.**  
C-Jun N-терминальные киназы и их модуляторы при ишемически-реперфузионном повреждении миокарда (обзор литературы)

**Лебедева Н.Б., Ардашова Н.Ю., Барбараш О.Л.**  
Связь полиморфных вариантов генов серотонинэргической системы с депрессией и ишемической болезнью сердца (обзор литературы)

**Богданов Ю.И., Попов С.В., Вечерский Ю.Ю., Баталов Р.Е., Затолокин В.В.**  
Хирургическая абляция фибрилляции предсердий у пациентов с ишемической болезнью сердца и коронарным шунтированием: современные направления

**Шведова М.В., Анфиногенова Я.Д., Дамбаев Г.Ц., Вусик А.Н.**  
Методы остеосинтеза грудины в лечении и профилактике осложнений срединной стернотомии

**Сушанло Р.Ш.**  
Влияние свинцовой интоксикации и гипоксии на сердечно-сосудистую систему (литературный обзор)

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Усов В.Ю., Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Ребенкова М.С., Роговская Ю.В., Белянин М.Л., Плотников М.П., Кузнецов М.С.**  
Неинвазивная оценка микроваскуляризации каротидных бляшек по данным МРТ сонных артерий с парамагнитным контрастным усилением

**Буховец И.Л., Максимова А.С., Плотников М.П., Кузнецов М.С., Козлов Б.Н., Ворожцова И.Н., Усов В.Ю.**  
Комплексная ультразвуковая оценка параметров артериального и венозного кровотока у пациентов со стенозом брахиоцефальных артерий до и после операции каротидной эндартерэктомии

## REVIEWS AND LECTURES

**Shvedova M.V., Anfinogenova Y., Popov S.V., Shchepetkin I.A., Atochin D.N.**  
C-Jun N-terminal kinases and their modulators in myocardial ischemia/reperfusion injury (review)

**Lebedeva N.B., Ardashova N.Y., Barbarash O.L.**  
Association between genetic polymorphisms within the serotonergic system, depression and coronary artery disease (review)

**Bogdanov Yu.I., Popov S.V., Vechersky Yu.Yu., Batalov R.E., Zatolokin V.V.**  
Surgical ablation of atrial fibrillation in patients with coronary artery disease and coronary artery bypass grafting: modern trend

**Shvedova M.V., Anfinogenova Y., Dambaev G.Ts., Vusik A.N.**  
Approaches to sternal osteosynthesis in poststernotomy complications management

**Sushanlo R.Sh.**  
Effect of lead intoxication and hypoxia on cardiovascular system (literature review)

## CLINICAL INVESTIGATIONS

**Usov W.Yu., Bobrikova E.E., Maksimova A.S., Rebenkova M.S., Rogovskaya Yu.V., Belyanin M.L., Plotnikov M.P., Kuznetsov M.S.**  
Noninvasive quantification of microvascular density in carotid atherosclerotic plaques using MRI with paramagnetic contrast enhancement

**Bukhovets I.L., Maksimova A.S., Plotnikov M.P., Kuznetsov M.S., Kozlov B.N., Vorozhtsova I.N., Usov W.Yu.**  
Quantification of arterial and venous blood flow parameters in patients with carotid atherosclerosis before and after carotid endarterectomy

- Омельченко А.Ю., Горбатов Ю.Н., Соинов И.А., Войтов А.В., Кулябин Ю.Ю., Корнилов И.А., Горбатов А.В., Богачев-Прокофьев А.В.**  
Оценка анатомических компонентов правого желудочка у пациентов после коррекции тетрады Фалло
- 49 **Omelchenko A.Y., Gorbatykh Y.N., Soynov I.A., Voitov A.V., Kulyabin Y.Y., Kornilov I.A., Gorbatykh A.V., Bogachev-Prokofiyev A.V.**  
Assessment of anatomical parts of the right ventricle in patients after tetralogy of Fallot repair
- Омельченко А.Ю., Горбатов Ю.Н., Войтов А.В., Соинов И.А., Кулябин Ю.Ю., Горбатов А.В., Богачев-Прокофьев А.В.**  
Состояние основных параметров гемодинамики по данным транспульмональной термодилуции у детей после радикальной коррекции тетрады Фалло
- 55 **Omelchenko A.Y., Gorbatykh Y.N., Voitov A.V., Soynov I.A., Kulyabin Y.Y., Gorbatykh A.V., Bogachev-Prokofiev A.V.**  
Assessment of main hemodynamic parameters by transpulmonary thermodilution in children after complete repair of tetralogy of Fallot

#### **В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

- Вершинина Е.О., Репин А.Н.**  
Контраст-индуцированная нефропатия при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях
- 61 **Vershinina E.O., Repin A.N.**  
Contrast-induced nephropathy after elective percutaneous coronary interventions
- Куприянова И.Е., Спивак С.В., Чуйкова К.И., Петрова Е.И., Климанова Е.М.**  
Клинические проявления у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами в III триместре и их взаимосвязь с показателями тревоги
- 68 **Kupriyanova I.E., Spivak S.V., Chuykova K.I., Petrova E.I., Klimanova E.M.**  
Clinical manifestations in pregnant women with chronic viral hepatitis in the third trimester and their relationship with performance anxiety

#### **HELP TO PHYSICIAN**

#### **ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

- Сибирева О.Ф., Серебров В.Ю., Канская Н.В., Жаворонок Т.В., Позднякова И.А., Степанова Е.А.**  
Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных хроническим алкоголизмом
- 72 **Sibireva O.F., Serebrov V.Yu., Kanskaya N.V., Zhavoronok T.V., Pozdnyakova I.A., Stepanova Ye.A.**  
Vascular-platelet hemostasis in patients with chronic alcoholism
- Мирошниченко А.Г., Брюханов В.М., Перфильев В.Ю.**  
Особенности изучения фармакологической модуляции активности антибактериальных средств в отношении периодических культур микроорганизмов
- 75 **Miroshnichenko A.G., Bryukhanov V.M., Perfilyev V.Yu.**  
Special aspects of studying the pharmacological modulation of activity of antibacterial agents in periodic cultures of microorganisms

#### **LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH**

#### **ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**

- Ефимова Е.В., Конобеевская И.Н., Борода А.М., Карпов Р.С.**  
Гендерные аспекты сердечно-сосудистой смертности и численности населения типичного города Западной Сибири
- 80 **Efimova E.V., Konobeevskaya I.N., Boroda A.M., Karpov R.S.**  
Gender aspects of cardiovascular mortality and number of inhabitants in the typical city of Western Siberia

#### **SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING**

- Девальд И.В., Каракулова Е.В.** 87 **Devald I.V., Karakulova E.V.**  
Анализ медико-демографических аспектов старения населения Томской области как потенциального потребителя лекарственной помощи  
Analysis of medical-demographic aspects of aging in Tomsk Region population, a potential consumer of pharmaceutical care

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ****HISTORY OF MEDICINE**

- Некрылов С.А., Фоминых С.Ф., Логвинов С.В.** 93 **Nekrylov S.A., Fominykh S.F., Logvinov S.V.**  
У истоков томской школы морфологов-эндокринологов: к биографии профессора Сергея Георгиевича Часовникова (1871–1920)  
At the origins of Tomsk school of morphology and endocrinology: biography of professor Sergey G. Chasovnikov (1871–1920)
- Карпова О.А.** 96 **Karpova O.A.**  
Советский период железнодорожной медицины (1917–1990)  
Soviet period of railway medicine (1917–1990)

**К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 100 INFORMATION FOR AUTHORS**



## ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые читатели!

Перед вами третий номер журнала "Сибирский медицинский журнал". Рад представить его содержание вашему вниманию. Страницы журнала традиционно выступают своеобразной трибуной для обсуждения результатов оригинальных научных исследований, материалов обзорных статей и обмена практическим опытом специалистов. Этот номер не явился исключением. Хочу обратить ваше внимание на четыре обзорные статьи, которые открывают выпуск. Надеюсь, что они будут интересны и полезны читательской аудитории.

Мы живем в стремительное время, время постоянных изменений. Это закон жизни, и нам важно меняться вместе с ней. Хочу обратить ваше внимание на изменившееся название учредителя журнала. Это обусловлено тем, что НИИ кардиологии в результате реорганизации в июле 2016 г. вошел в состав Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" наряду с другими академическими НИИ медицинского профиля г. Томска. В связи с этим в настоящее время ведется работа по перерегистрации журнала.

За этими изменениями мы упустили одно важное событие. В этом году исполнилось 20 лет с момента возрождения издания нашего журнала (1996 г.) в Томске, после 65-летнего перерыва (1931–1996 гг.). Я искренне поздравляю всех нас с этим маленьким юбилеем. В настоящее время "Сибирский медицинский журнал", с одной стороны, успешно продолжает традиции, заложенные в него при рождении, с другой стороны, активно развивается согласно современным требованиям и все боль-

ше упрочивает свои позиции. За эти годы сформировался устойчивый авторский коллектив, большой круг читателей и заслуженный авторитет издания. Спасибо всем, кто поддерживал нас все эти годы и продолжает оказывать нам всяческое содействие в работе.

Однако мы отчетливо понимаем, что дальнейшее развитие журнала требует перемен. И мы активно над этим работаем. Несмотря на все трудности, которые переживает сейчас медицинская наука и практика в стране, мы смотрим в будущее с оптимизмом. Мы приглашаем к сотрудничеству в качестве авторов сотрудников научно-исследовательских институтов, кафедральных работников, аспирантов, ординаторов и врачей, которые работают в области кардиологии, кардиохирургии и смежных дисциплин.

Редакция журнала надеется на ваш интерес к публикуемым статьям и на ваши непредвзятые критические замечания, которые будут приняты с благодарностью.

*С уважением,  
главный редактор,  
Научный руководитель Научно-исследовательского  
института кардиологии, Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской  
академии наук,  
академик РАН  
P.C. Карпов*

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

УДК 616.127-085:577.3

### C-JUN N-ТЕРМИНАЛЬНЫЕ КИНАЗЫ И ИХ МОДУЛЯТОРЫ ПРИ ИШЕМИЧЕСКИ-РЕПЕРФУЗИОННОМ ПОВРЕЖДЕНИИ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.В. Шведова<sup>1,5</sup>, Я.Д. Анфиногенова<sup>1,2,5</sup>, С.В. Попов<sup>2</sup>, И.А. Щепеткин<sup>1,3</sup>, Д.Н. Аточин<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Центр RASA в Томске, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

<sup>3</sup>Отдел микробиологии и иммунологии, университет штата Монтана, Бозман, США

<sup>4</sup>Центр сердечно-сосудистых исследований и Отдел кардиологии, Главный госпиталь Массачусетса, Гарвардская медицинская школа, Чарльзтаун, Массачусетс, США

<sup>5</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск  
E-mail: anfiyj@gmail.com

### C-JUN N-TERMINAL KINASES AND THEIR MODULATORS IN MYOCARDIAL ISCHEMIA/REPERFUSION INJURY (REVIEW)

M.V. Shvedova<sup>1</sup>, Y. Anfinogenova<sup>1,2</sup>, S.V. Popov<sup>2</sup>, I.A. Shchepetkin<sup>1,3</sup>, D.N. Atochin<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>RASA Center in Tomsk, Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia

<sup>2</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

<sup>3</sup>Department of Microbiology and Immunology, Montana State University, Bozeman, Montana, USA

<sup>4</sup>Cardiovascular Research Center, Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, Massachusetts, USA

<sup>5</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

Представлен обзор литературы, посвященный роли c-Jun-N-терминальных киназ (JNK) в ишемически-реперфузионном повреждении миокарда. Дана классификация JNK, описаны их функции в сигнальных механизмах, вовлеченных в повреждение миокарда при ишемии и реперфузии. Авторы обсуждают биологические эффекты фармакологической модуляции JNK с использованием синтетических и природных соединений в экспериментальных моделях ишемически-реперфузионного поражения миокарда. Подчеркивается роль JNK в механизмах ишемического пре- и посткондиционирования сердца. Результаты экспериментальных исследований показывают, что JNK представляют собой потенциальные терапевтические мишени для защиты сердца от ишемически-реперфузионного повреждения. В то же время наличие многочисленных физиологических функций JNK не позволяет системно использовать неспецифические ингибиторы этих ферментов с терапевтической целью. Авторы заключают, что актуальной задачей остается дальнейший поиск селективных ингибиторов JNK3.

**Ключевые слова:** апоптоз, c-Jun-N-терминальная киназа, ингибитор JNK, ишемически-реперфузионное повреждение, миокард, терапевтическая мишень.

The article provides review of literature on the role of c-Jun-N-terminal kinases (JNK) in ischemia/reperfusion injury of the myocardium. The classification of JNK is presented; JNK functions in signaling mechanisms are described in the context of ischemia/reperfusion injury. Authors discuss biological effects of pharmacological modulation of JNK by using synthetic and natural compounds in the models of myocardial ischemia/reperfusion. The role of JNK in the mechanisms of pre- and postconditioning of the heart is highlighted. Results of experimental studies are demonstrated that JNK represent

potential therapeutic targets for cardiac protection from ischemia/reperfusion injury. At the same time, the presence of multiple physiological JNK properties does not allow for systemic use of non-specific JNK inhibitors for therapeutic purposes. Authors conclude that the actual problem is the further search for selective JNK3 inhibitors.

**Key words:** apoptosis, c-Jun-N-terminal kinase, JNK inhibitor, ischemia/reperfusion injury, myocardium, therapeutic target.

## Классификация и функции JNK

JNK принадлежат к семейству митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), которые активируются в ответ на действие разнообразных стрессорных факторов, таких как ультрафиолетовое излучение, окислительный стресс, тепловой и осмотический шок, введение ингибиторов синтеза белка, а также ишемия/реперфузия [4, 6, 11, 12, 19, 30]. Семейство JNK включает 10 изоформ, кодируемых тремя генами: JNK1 (4 изоформы), JNK2 (4 изоформы) и JNK3 (2 изоформы) [25, 66]. JNK1 и JNK2 представлены во всех клетках организма, в то время как JNK3 экспрессируется преимущественно в сердце, головном мозге и яичках [11]. Исследования показывают, что JNK вовлечены в регуляцию воспаления, играют важную роль в сигнальных путях, ведущих к апоптозу и некрозу, регулируют некоторые транскрипционные, равно как и не связанные с транскрипцией процессы, от которых зависит повреждение нейронов головного мозга и кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии [1, 30, 33, 52]. JNK также участвует в эмбриональном развитии сердца, регуляции метаболизма и нормального функционирования миокарда [33].

Киназы MAP (МКК4 и МКК7) фосфорилируют и активируют JNK, а транскрипционные факторы, такие как c-Jun, ATF2, SP-1, NFATc2 и NFATc3, являются белковыми субстратами для фосфорилирования активированной JNK. Существуют и многочисленные неядерные субстраты JNK, принимающие участие в деградации белков, сигнальной трансдукции и регуляции апоптотической гибели клеток [12, 59]. Дефосфорилирование JNK фосфатазой двойной специфичности (DUSP1/МКП-1) приводит к деактивации JNK [14]. Важную роль в регуляции активности JNK играют белки фолдинга и взаимодействия с органеллами, такие как JNK-взаимодействующие белки JIP и Sab [72].

## Роль JNK в ишемически-реперфузионном повреждении сердца

JNK-зависимый путь является важным звеном в патологических механизмах гипертрофии миокарда и ишемически-реперфузионного повреждения сердца [33]. Активация JNK происходит после ишемии и реперфузии сердца и может быть вовлечена как в защитные, так и в повреждающие процессы в миокарде [9, 23, 33, 35, 56, 70]. Эта активация является временной, но может варьировать по силе в зависимости от типа модели и длительности ишемии и/или реперфузии [6, 23, 28, 38, 39, 79]. Двойное (как защитное, так и повреждающее) действие JNK было продемонстрировано на генетических моделях. Уменьшение гибели кардиомиоцитов наблюдается после ишемии/реперфузии сердца как у мышей-нокауты *jnk1<sup>-/-</sup>* и *jnk2<sup>-/-</sup>*, так и у трансгенных мышей с повышенной экспрессией МКК7 в ткани сердца [35].

Несмотря на то, что во время ишемии миокарда при аортокоронарном шунтировании сердца человека не происходит значительной активации JNK, после реперфузии в тканях сердца наблюдается выраженное повышение активности этого фермента [64]. Некоторые эффекты ишемии и реперфузии миокарда могут быть воспроизведены на клеточной культуре путем помещения кардиомиоцитов в "ишемический буфер" и бескислородную атмосферу (обычно 95% азота и 5% углекислого газа). Такая модельная "ишемия" и последующая реоксигенация ведут к значительному повышению уровня фосфорилирования и активности JNK в неонатальных кардиомиоцитах крыс линии H9c2 [28, 62].

Чамберс с соавт. показали, что JNK-зависимая сигнализация ведет к генерации активных форм кислорода (АФК), дисфункции митохондрий и гибели кардиомиоцитов [13]. Интересно, что при сепсисе в организме могут происходить процессы, сходные с ишемическим преколондированием (см. ниже). Добавление бактериального липополисахарида в культуру изолированных кардиомиоцитов защищает их от гибели, вызванной гипоксией, в том числе благодаря сигнальному пути, ассоциированному с JNK [67]. Активация JNK вносит существенный вклад в ишемически-реперфузионное повреждение миокарда при криоконсервации сердца [65]. Следует отметить, что в недавних публикациях было показано, что JNK принимает участие в подавлении пролиферации стволовых мезенхимальных клеток [2]. Поскольку стволовые мезенхимальные клетки имеют важное значение в репарации постишемического повреждения миокарда [73], активация пролиферативной активности этих клеток с использованием ингибиторов JNK может иметь терапевтическое значение для лечения постишемических осложнений.

## Роль JNK в сигнальных механизмах при экспериментальной ишемии/реперфузии сердца

JNK вовлечены в регуляцию апоптоза кардиомиоцитов через активацию каспаза-зависимого [5] и каспаза-независимого путей [61, 82]. Одним из механизмов, посредством которых активация JNK способствует апоптозу кардиомиоцитов при ишемии/реперфузии, является контроль фосфорилирования агониста клеточной гибели (Bad), ассоциированного с анти-апоптотическим белком Bcl2 [55]. Bcl2 подавляет апоптоз во многих клеточных системах, в том числе в лимфогематопоэтических и нейронных клетках. Эта молекула регулирует гибель клеток, контролируя проницаемость митохондриальной мембраны и подавляя каспазу за счет предотвращения выхода цитохрома С из митохондрий и/или за счет связывания фактора, индуцирующего апоптоз (AIF) [85]. В модели ишемически-реперфузионного повреждения сердца у крыс *in vivo* введение ингибитора JNK SP600125 подавляет транслокацию AIF из митохондрий в ядро, сни-

жает апоптоз кардиомиоцитов и уменьшает размер зоны некроза [61, 82].

Основные процессы, связанные с активацией апоптоза через JNK-зависимый путь, протекают в митохондриях. Ишемия/реперфузия миокарда вызывает усиление фосфорилирования JNK в митохондриях при одновременном снижении локализации JNK в этих органеллах, что усугубляет последующее повреждение миокарда [75]. Для активации JNK в митохондриях при ишемии/реперфузии необходимы вход ионов  $Ca^{2+}$ , движение электронов по электронно-транспортной цепи белков внутренней мембраны митохондрий и генерация АФК [17, 18]. В изолированном сердце крысы активация JNK не происходит, если непосредственно перед ишемией из перфузируемого раствора удалить ионы  $Ca^{2+}$  [38]. В то же время фосфорилированная JNK имеет повышенную способность связываться с митохондриями через белок Sab. Интересно, что блокирование взаимодействия JNK с Sab уменьшает размер инфаркта в сердце крысы [13]. Следует отметить, что активация митохондриальной JNK может снижать скорость дыхания и продукции АТФ и тем самым негативно влиять на биоэнергетическую функцию митохондрий [17].

АФК могут генерироваться НАДФН-оксидазой, электронно-транспортными белковыми цепями митохондрий, или возникать из других источников [17, 18, 36, 53]. Генерация АФК приводит к активации JNK и протеинкиназы С [22]. Введение  $H_2O_2$  в перфузируемый раствор изолированного сердца активирует JNK, хотя эта активация слабее, чем в модели ишемии/реперфузии [16]. С другой стороны, введение в перфузируемый раствор изолированного сердца каталазы вместе с супероксиддисмутазой подавляет активацию JNK в кардиомиоцитах [38]. В некоторых моделях активация JNK может поддерживать генерацию АФК. Так, продукция АФК, запускаемая адапторным белком p66Shc через JNK-зависимую активацию НАДФН-оксидазы, вовлечена в патогенез ишемически-реперфузионного повреждения органов [36, 53]. Применение ингибитора JNK SP600125 значительно снижает фосфорилирование p66Shc по серину-36 в кардиомиоцитах линии HL-1 в модели ишемически-реперфузионного повреждения [36]. Таким образом, применение ингибиторов JNK может предупреждать активацию p66Shc и последующий окислительный стресс.

JNK способны активировать протеинкиназу В (Akt) за счет ее фосфорилирования по треонину-450 после ишемического повреждения [59]. Снижение активности Akt, вызванное ингибированием JNK, уменьшает выживание изолированных кардиомиоцитов после гипоксии *in vitro* [59]. Эти данные демонстрируют, что JNK принимает участие в реактивации Akt после ишемии, что, по-видимому, является основным механизмом защитного эффекта JNK на кардиомиоциты [59]. Защитная роль JNK также показана в культуре неонатальных кардиомиоцитов. При этом обработка клеток ингибитором JNK SP600125 приводит к активации каспазы-3 и последующему апоптозу [20].

Кардиоспецифичный протеин MuRF1 регулирует размер кардиомиоцитов посредством своей убиквитинлигазной активности, которая способствует последующей деградации протеинов саркомеров, а также за счет взаимо-

действия с транскрипционными факторами, вовлеченными в молекулярные механизмы гипертрофии сердца [40]. Кардиопротекторные свойства MuRF1 при ишемии/реперфузии сердца обусловлены подавлением сигнальных путей JNK через протеасома-зависимую деградацию активированной JNK, а также снижением апоптоза кардиомиоцитов [40]. Другая убиквитинлигаза atrogin-1, напротив, вызывает устойчивую активацию сигнального пути JNK через механизм, вовлекающий деградацию DUSP1/МКР-1, что ведет к апоптозу кардиомиоцитов после ишемии/реперфузии. При этом ингибитор JNK SP600125 блокирует активирующее действие этой убиквитинлигазы на апоптоз клеток и подавляет экспрессию проапоптотических протеинов и каспаз [74].

Активированный протеин С (АПС) – это витамин К-зависимая сериновая протеаза плазмы, которая понижает свертывание крови и подавляет сигнальные пути воспаления [69]. Известно, что АПС оказывает кардиопротекторный эффект за счет уменьшения активности JNK, снижения апоптоза кардиомиоцитов и подавления экспрессии медиаторов воспаления после ишемии миокарда [69].

Ядерный протеин HMGB1 вовлечен в воспаление миокарда при ишемически-реперфузионном повреждении. Этот белок действует согласованно с фактором некроза опухолей (TNF). Показано, что активация JNK принимает участие в апоптозе кардиомиоцитов, опосредованном высвобождающимися из кардиомиоцитов протеинами HMGB1 и TNF в ответ на ишемию/реперфузию, тогда как ингибитор JNK SP600125 предотвращает апоптоз кардиомиоцитов, вызванный добавлением смеси TNF/HMGB1 *in vitro* [77].

Фактор подавления миграции макрофагов (MIF) является провоспалительным цитокином, играющим важную роль в хронических воспалительных заболеваниях. MIF снижает активацию JNK во время реперфузии и защищает сердце от повреждения [55]. Более того, в изолированном сердце мышей-нокауты *Mif<sup>-/-</sup>* наблюдается усиленная активация JNK [55]. Существует предположение, что при ишемии/реперфузии эндогенный MIF, экспрессируемый в тканях сердца, подавляет JNK-зависимый путь, действуя через свой специфический рецептор CD74 и активацию 5'АМФ-активируемой протеинкиназы (АМПК).

Конечные продукты усиленного гликозилирования (AGEs) вовлечены в механизмы острого ишемически-реперфузионного повреждения сердца [58]. Показано, что AGEs взаимодействуют со своими рецепторами (RAGE) и передают сигналы через JNK и другие митоген-активируемые киназы, что ведет к активации проапоптотических сигнальных путей и гибели кардиомиоцитов при гипоксии/реперфузии [58].

Регулятор сигнализации G-белков (RGS5) может подавлять активность JNK1/2. RGS5 экспрессируется в сердце взрослого человека в значительных концентрациях, активируя трифосфатазу и ингибируя множество других сигнальных путей, вызывающих апоптоз кардиомиоцитов. Этот механизм защищает кардиомиоциты от апоптоза во время ишемии/реперфузии [68].

Таким образом, сигнальные механизмы JNK-зависимого пути характеризуются как отрицательным, так и положительным влиянием со стороны других факторов,

вовлеченных в молекулярные пути модуляции ишемически-реперфузионного повреждения сердца. Важную роль играет взаимодействие JNK с другими киназами, такими как p38, AMPK, PKC и Akt. В регуляцию активности JNK вовлечены ионы  $Ca^{2+}$ , различные регуляторные протеины и АФК. При этом сигнальные молекулы, ассоциированные с JNK, могут являться как мишенями, так и эффекторами этого взаимодействия. Вероятно, что про- и антиапоптотические эффекты JNK при ишемии/реперфузии определяются сопутствующей экспрессией и активацией этих киназ и регуляторных протеинов, а также внутриклеточным перераспределением активированной JNK между цитоплазмой, митохондриями и ядром кардиомиоцитов.

### Роль JNK в механизмах пре- и посткондиционирования сердца

Под термином «ишемическое прекодиционирование сердца» обычно понимают кратковременную (преходящую) ишемию, которая приводит к повышению устойчивости миокарда к повреждениям, связанным с его последующей ишемизацией. Под посткондиционированием сердца подразумевается повышение устойчивости сердца к действию реперфузии после нескольких сеансов кратковременной ишемии и реперфузии в период возобновления кровотока [3]. Несмотря на некоторое сходство в молекулярных механизмах пре- и посткондиционирования сердца, в нескольких обзорных работах отмечается, что различия между этими процессами касаются JNK-зависимого пути [3, 26].

В большинстве экспериментальных моделей прекодиционирование вызывает активацию JNK [27, 54], тогда как посткондиционирование сопровождается подавлением активности JNK [42, 63, 83]. Например, прекодиционирование сердца кроликов активирует фосфорилирование JNK по двум аминокислотным остаткам; при этом существуют важные различия между формами p46 и p54 JNK в плане их субклеточной локализации (цитоплазма или ядро кардиомиоцитов) в зависимости от механизма активации (ишемия или реперфузия). Во время ишемии происходит фосфорилирование JNK по аминокислотному остатку 46, в то время как после реперфузии фосфорилирование JNK происходит по остатку 54 [54]. В то же время Накано с соавт. не смогли обнаружить активации JNK после ишемического прекодиционирования на модели изолированного сердца [51]. Тем не менее, кардиопротекторный эффект посткондиционирования может быть следствием подавления активности JNK в миокарде. Значительное снижение уровня фосфорилирования наблюдается в разных моделях ишемического посткондиционирования [42, 45, 71, 83], в том числе при посткондиционировании с градуально-увеличивающейся реперфузией [84]. Снижение фосфорилирования JNK также наблюдается в изолированных кардиомиоцитах в модели симулированного гипоксического посткондиционирования [47].

### Фармакологическая модуляция активности JNK

Фармакологическое ингибирование JNK различными

синтетическими ингибиторами, такими как AS601245, SP600125, SU3327 и SR-3306, уменьшает размер инфаркта миокарда и снижает апоптоз кардиомиоцитов после ишемически-реперфузионного повреждения [13, 19, 21, 36, 45, 46, 49, 60, 61, 77, 80, 82]. Инактивация JNK при помощи соединения V-150 – двойного ингибитора митоген-активируемых киназ JNK и p38 – защищает кардиомиоциты от апоптоза и оказывает протективное действие при инфаркте миокарда у животных в случае пролонгированной ишемии [59]. Химические структуры некоторых ингибиторов JNK, показавших защитное действие при ишемии/реперфузии в различных экспериментальных моделях, приведены в таблице. Так, добавление ингибитора JNK SP600125 в перфузируемый раствор повышает устойчивость изолированного сердца мышей к открытию митохондриальной поры переходной проницаемости, защищая миокард от сократительной дисфункции и некроза во время ишемии/реперфузии [81]. SP600125 улучшает выживание кардиомиоцитов в культуре при симулированной ишемии/реперфузии [74]. Этот ингибитор также повышает кардиопротекторный эффект инсулина при ишемии/реперфузии [46]. Применение селективного ингибитора JNK SR-3306 защищает миокард при ишемии/реперфузии у экспериментальных животных. Введение этого препарата уменьшает объем инфаркта и снижает вызванное ишемией/реперфузией увеличение активности креатинфосфокиназы и креатинкиназы в крови [13].

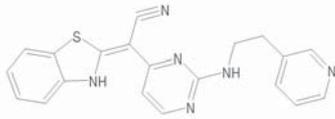
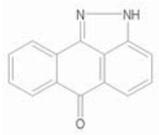
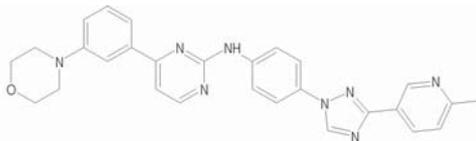
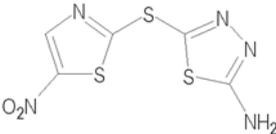
Помимо прямого подавления киназной активности JNK, существуют и иные способы модулирования JNK-зависимого пути с использованием различных фармакологических агентов. Например, ингибитор JNK SU3327 блокирует процесс спонтанного сворачивания полипептидной цепи JNK-связывающего домена молекулы JIP [32]. Добавление этого ингибитора в перфузируемый раствор изолированного сердца крысы улучшает его функционирование и уменьшает повреждение миокарда после ишемии/реперфузии [32]. Ингибирование экспрессии JNK1 в культуре изолированных кардиомиоцитов при помощи антисмысловых олигонуклеотидов защищает от апоптоза, вызванного ишемией, хотя подавление экспрессии JNK2 не оказывает подобного эффекта [29].

Гидросульфид натрия NaHS является донором сероводорода ( $H_2S$ ). Добавление NaHS в культуру неонатальных кардиомиоцитов крысы приводит к подавлению раннего фосфорилирования JNK, которое протекает в две фазы с существенными подъемами на 15 и 30-й мин реперфузии сердца. NaHS, так же как и ингибитор JNK SP600125, снижает количество апоптотических клеток в этой модели симулированной ишемии/реперфузии. Однако если добавление NaHS отсрочить на 1 ч, то ингибирование апоптоза кардиомиоцитов не происходит [60].

Если после реперфузии животным вводят ретро-инверсный пептид Tat-SabKIM1, блокирующий взаимодействие JNK с митохондриями, то это снижает активацию митохондриальной JNK, не влияя на ее локализацию. Введение Tat-SabKIM1 подавляет Bcl2-зависимую аутофагию и апоптоз и уменьшает размер инфаркта миокарда [13, 75]. Селективное ингибирование активации митохондриальной JNK с помощью пептида Tat-SabKIM1, а также ис-

Таблица

**Химические структуры ингибиторов JNK, показавших защитное действие при ишемии/реперфузии сердца**

Ингибитор JNK	Химическое название	Структура	Литература
AS601245	α-[2-[[2-(3-пиридинил)этил]амино]-4-пиримидинил]-2-бензотиазолацето-нитрил		[21]
SP600125	1,9-пиразолонантрон		[36, 44, 45, 60, 61, 77, 82]
SR-3306	N-(4-(3-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-1,2,4-триазол-1-ил)-4-(3-морфолинофенил)пиримидин-2-амин		[13]
SU3327	5-[(5-нитро-2-тиазолил)тио]-1,3,4-тиадиазол-2-амин		[32]

пользование ингибитора JNK SP600125 приводят к сходному уменьшению размера инфаркта [75].

Интересно, что некоторые антидиабетические препараты способны оказывать кардиопротекторное действие с участием JNK-зависимого пути. Так, кардиопротекторный эффект нового антидиабетического препарата росиглитазона связан с подавлением фосфорилирования JNK в сердечной ткани как в норме, так и при диабете у экспериментальных животных [37]. В экспериментальной модели ишемии/реперфузии росиглитазон значительно уменьшает инфаркт миокарда у животных [50]. Если росиглитазон вводить одновременно с началом реперфузии, то JNK-зависимая сигнализация воспалительного ответа подавляется, что существенно улучшает восстановление миокарда после ишемии [50]. Инсулин избирательно снижает активацию митохондриальной JNK, защищая миокард от ишемически-реперфузионного повреждения [75]. Инсулин одновременно активировал JNK и Akt, при этом JNK повышает фосфорилирование Akt, что уменьшает ишемически-реперфузионное повреждение и улучшает функцию сердца [46]. Таким образом, взаимное влияние Akt и JNK вовлечено в вызванный инсулином кардиопротекторный эффект.

**Природные модуляторы активности JNK**

Известно несколько природных модуляторов активности JNK-зависимого пути. Флавонол кверцетин имеет высокую антирадикальную активность и оказывает кардиопротекторное действие на клеточном уровне в моде-

ли гипоксии/реоксигенации кардиомиоцитов *in vitro* [43]. Введение в культуральную среду кверцетина снижает вызванный гипоксией/реоксигенацией апоптоз кардиомиоцитов и фосфорилирование JNK и p38, что приводит к повышению экспрессии Bcl-2 и подавляет активацию Bax и каспазы-3 [43].

Антиоксидант сальвианоловая кислота А присутствует в растении *Salvia miltiorrhiza* [76]. Предварительная обработка миокарда крыс этим веществом в модели ишемически-реперфузионного повреждения подавляет дефосфорилирование JNK фосфатазой DUSP2. Это оказывает антиапоптотическое действие во время ишемии, защищая миокард от повреждения [76], хотя антиоксидантный эффект сальвианоловой кислоты также может оказывать дополнительное кардиопротекторное действие. Сходные двойные эффекты характерны для проантоцианидина. Это вещество действует *in vivo* как антиоксидант, а его кардиопротекторные свойства могут быть дополнительно связаны со способностью блокировать JNK/c-Jun-зависимый путь [57].

Ресвератрол является натуральным полифенолом стильбеноидного типа и содержится в значительном количестве в кожуре винограда и обладает антирадикальной активностью [10]. Ресвератрол активирует НАД<sup>+</sup>-зависимую деацетилазу, которая играет важную роль в стресс-индуцированных процессах и активируется в ответ на продукцию АФК [10]. В модели симулированной ишемии/реперфузии изолированных кардиомиоцитов ресвератрол вызывает усиленную экспрессию НАД<sup>+</sup>-зависимой деацетилазы, что защищает кардиомиоциты от

оксидативного повреждения, митохондриальной дисфункции и клеточной гибели, вызванных ишемией/реперфузией. Эффекты, связанные с повышенной экспрессией этого фермента, частично опосредованы фосфорилированием JNK [10].

Спарстолонин В – вещество, экстрагируемое из растения *Sparganium stoloniferum*, эффективного при лечении воспалительных заболеваний [44]. Оказалось, что это вещество ингибирует TLR2/4-опосредованные воспалительные ответы во время ишемически-реперфузионного повреждения кардиомиоцитов [44]. Спарстолонин В значительно подавляет активацию JNK-зависимого пути во время гипоксии-реоксигенации [44]. Магния литоспермат В является натуральным производным кофейной кислоты и присутствует в шалфее (*Salvia miltiorrhiza*). Это вещество также обладает протекторным действием при ишемически-реперфузионном повреждении. Его защитное действие на кардиомиоциты связано со снижением апоптоза через подавление активности JNK3 [78]. Поскольку магния литоспермат В является мощным ингибитором  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы [15], то его защитное действие через ингибирование этого фермента нельзя исключить.

Алкалоид софокарпин является одним из наиболее изученных активных компонентов растения *Sophora alopecuroides* L. Инъекция софокарпина значительно улучшает функцию сердца и уменьшает размер инфаркта у крыс при ишемии/реперфузии *in vivo*, а также снижает экспрессию молекулярных маркеров воспаления. Софокарпин значительно подавляет транслокацию NF- $\kappa$ B, связанную с пониженным фосфорилированием JNK и p38 [41].

Еще одним природным модулятором JNK являются очищенные интактные экзосомы, полученные из мезенхимальных стволовых клеток и представляющие собой паракринный фактор, секретируемый стволовыми клетками [7]. Введение экзосом за 5 мин до реперфузии снижает окислительный стресс, фосфорилирование c-Jun и размер инфаркта на 45% по сравнению с контрольными сердцами в модели ишемии/реперфузии [7].

Таким образом, многие природные модуляторы активности JNK обладают прямыми антирадикальными и антиоксидантными свойствами. Влияние этих агентов на миокард при ишемии/реперфузии может быть обусловлено снижением продукции АФК и связанной с этим уменьшением активности JNK; блокированием JNK-зависимого пути по другим механизмам, независимым от окислительного стресса, а также модуляцией активности JNK-независимых сигнальных путей.

## JNK как потенциальные терапевтические мишени

В последние два десятилетия изоформы JNK вызывают интерес как потенциальные терапевтические мишени для профилактики и лечения ишемического повреждения [31]. Эти киназы вовлечены в патогенез диабета, атеросклероза, инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона [34, 66], опухолевого роста [11], воспалительных заболеваний, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и гипертрофии миокарда [33]. Подавление JNK может влиять на патогенез этих заболеваний. Одна-

ко наличие многочисленных физиологических свойств у JNK не позволяет системно использовать неспецифические так называемые ингибиторы “пан-JNK”, которые подавляют активность всех трех изоформ (JNK1, JNK2 и JNK3). Хотя в настоящее время известно несколько ингибиторов “пан-JNK” с удовлетворительными фармакокинетическими свойствами (см., например, [24]), полное неспецифическое подавление этих изоформ JNK неприемлемо при лечении заболеваний. В то же время селективное воздействие на индивидуальные изоформы JNK и молекулярные домены конкретных сигнальных комплексов этих киназ, формирующихся при патологических состояниях, может оказать терапевтический эффект [48, 66]. При этом необходимо учитывать взаимное влияние JNK-зависимой сигнализации и других сигнальных систем. По-видимому, эти факторы объясняют то обстоятельство, что до настоящего времени ни один из известных ингибиторов JNK не был опробован в клинике для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, включая ишемическую болезнь сердца. Поскольку JNK3 экспрессируется в миокарде, то актуальным является разработка селективных ингибиторов этой изоформы и исследование их терапевтической эффективности на моделях ишемии/реперфузии сердца. Новый ингибитор JNK IQ-1S (11*H*-индено[1,2-*b*]хиноксалин-11-он оксим) с повышенным аффинитетом в отношении JNK3 защищает мозг после экспериментального инсульта у мышей [8]. Изучение защитного действия этого ингибитора JNK и его аналогов при ишемии/реперфузии сердца планируется в будущих исследованиях.

*Исследование частично выполнено при поддержке государственного задания “Наука”, № проекта 4003. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

1. Влаопулос С., Зумпурлис В.С. JNK: ключевой модулятор внутриклеточной сигнальной системы // Биохимия. – 2004. – № 69(8). – С. 1038–1050.
2. Зюльков Г.Н., Жданов В.В., Удуг Е.В. и др. Роль JNK и участие p53 в реализации ростового потенциала мезенхимных клеток-предшественников в условиях *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 159(2). – С. 205–208.
3. Маслов Л.Н., Мрочек А.Г., Щепёткин И.А. и др. Роль протеинкиназ в формировании адаптивного феномена ишемического посткондиционирования сердца // Рос. физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2013. – № 99(4). – С. 433–452.
4. Рязанцева Н.В., Новицкий В.В., Часовских Н.Ю. и др. Роль редокс-зависимых сигнальных систем в регуляции апоптоза при окислительном стрессе // Цитология. – 2009. – № 51(4). – С. 329–334.
5. Aoki H., Kang P.M., Hampe J. et al. Direct activation of mitochondrial apoptosis machinery by c-Jun N-terminal kinase in adult cardiac myocytes // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277(12). – P. 10244–10250.
6. Armstrong S.C. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury // Cardiovasc. Res. – 2004. – Vol. 61(3). – P. 427–436.
7. Arslan F., Lai R.C., Smeets M.B. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes increase ATP levels, decrease oxidative stress

- and activate PI3K/Akt pathway to enhance myocardial viability and prevent adverse remodeling after myocardial ischemia/reperfusion injury // *Stem Cell Res.* – 2013. – Vol. 10(3). – P. 301–312.
8. Atochin D.N., Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I. et al. A novel dual NO-donating oxime and c-Jun N-terminal kinase inhibitor protects against cerebral ischemia-reperfusion injury in mice // *Neurosci. Lett.* – 2016. – Vol. 618. – P. 45–49.
  9. Barancik M., Htun P., Schaper W. Okadaic acid and anisomycin are protective and stimulate the SAPK/JNK pathway // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 34(2). – P. 182–190.
  10. Becatti M., Taddei N., Cecchi C. et al. SIRT1 modulates MAPK pathways in ischemic-reperfused cardiomyocytes // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2012. – Vol. 69(13). – P. 2245–2260.
  11. Bode A.M., Dong Z. The functional contrariety of JNK // *Mol. Carcinog.* – 2007. – Vol. 46(8). – P. 591–598.
  12. Bogoyevitch M.A., Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-terminal kinases // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2006. – Vol. 70(4). – P. 1061–1095.
  13. Chambers J.W., Pachori A., Howard S. et al. Inhibition of JNK mitochondrial localization and signaling is protective against ischemia/reperfusion injury in rats // *J. Biol. Chem.* – 2013. – Vol. 288(6). – P. 4000–4011.
  14. Chaudhury H., Zakkar M., Boyle J. et al. C-Jun N-terminal kinase primes endothelial cells at atheroprone sites for apoptosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2010. – Vol. 30(3). – P. 546–553.
  15. Chen Y.C., Jinn T.R., Chung T.Y. et al. Magnesium lithospermate B extracted from *Salvia miltiorrhiza* elevates intracellular Ca<sup>2+</sup> level in SH-SY5Y cells // *Acta Pharmacol. Sin.* – 2010. – Vol. 31(8). – P. 923–929.
  16. Clerk A., Fuller S.J., Michael A. et al. Stimulation of “stress-regulated” mitogen-activated protein kinases (stress-activated protein kinases/c-Jun N-terminal kinases and p38-mitogen-activated protein kinases) in perfused rat hearts by oxidative and other stresses // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273(13). – P. 7228–7234.
  17. Dougherty C.J., Kubasiak L.A., Frazier D.P. et al. Mitochondrial signals initiate the activation of c-Jun N-terminal kinase (JNK) by hypoxia-reoxygenation // *FASEB J.* – 2004. – Vol. 18(10). – P. 1060–1070.
  18. Dougherty C.J., Kubasiak L.A., Prentice H. et al. Activation of c-Jun N-terminal kinase promotes survival of cardiac myocytes after oxidative stress // *Biochem. J.* – 2002. – Vol. 362 (Pt. 3). – P. 561–571.
  19. Duplain H. Salvage of ischemic myocardium: a focus on JNK // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2006. – Vol. 588. – P. 157–164.
  20. Engelbrecht A.M., Niesler C., Page C. et al. P38 and JNK have distinct regulatory functions on the development of apoptosis during simulated ischaemia and reperfusion in neonatal cardiomyocytes // *Basic Res. Cardiol.* – 2004. – Vol. 99(5). – P. 338–350.
  21. Ferrandi C., Ballerio R., Gaillard P. et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase decreases cardiomyocyte apoptosis and infarct size after myocardial ischemia and reperfusion in anesthetized rats // *Br. J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 142(6). – P. 953–960.
  22. Frazier D.P., Wilson A., Dougherty C.J. et al. PKC-alpha and TAK-1 are intermediates in the activation of c-Jun NH2-terminal kinase by hypoxia-reoxygenation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292(4). – P. H1675–1684.
  23. Fryer R.M., Patel H.H., Hsu A.K. et al. Stress-activated protein kinase phosphorylation during cardioprotection in the ischemic myocardium // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281(3). – P. H1184–1192.
  24. Gehringer M., Muth F., Koch P., Laufer S.A. c-Jun N-terminal kinase inhibitors: a patent review (2010–2014) // *Expert Opin. Ther. Pat.* – 2015. – Vol. 25(8). – P. 849–872.
  25. Gupta S., Barrett T., Whitmarsh A.J. et al. Selective interaction of JNK protein kinase isoforms with transcription factors // *The EMBO Journal.* – 1996. – Vol. 15(11). – P. 2760–2770.
  26. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Survival kinases in ischemic preconditioning and postconditioning // *Cardiovasc. Res.* – 2006. – Vol. 70(2). – P. 240–253.
  27. Hausenloy D.J., Yellon D.M. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion // *Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 116(2). – P. 173–191.
  28. He H., Li H.L., Lin A. et al. Activation of the JNK pathway is important for cardiomyocyte death in response to simulated ischemia // *Cell Death Differ.* – 1999. – Vol. 6(10). – P. 987–991.
  29. Hreniuk D., Garay M., Gaarde W. et al. Inhibition of c-Jun N-terminal kinase 1, but not c-Jun N-terminal kinase 2, suppresses apoptosis induced by ischemia/reoxygenation in rat cardiac myocytes // *Mol. Pharmacol.* – 2001. – Vol. 59(4). – P. 867–874.
  30. Ip Y.T., Davis R.J. Signal transduction by the c-Jun N-terminal kinase (JNK) – from inflammation to development // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 10(2). – P. 205–219.
  31. Irving E.A., Bamford M. Role of mitogen- and stress-activated kinases in ischemic injury // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2002. – Vol. 22(6). – P. 631–647.
  32. Jang S., Javadov S. Inhibition of JNK aggravates the recovery of rat hearts after global ischemia: the role of mitochondrial JNK // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9(11). – P. e113526.
  33. Javadov S., Jang S., Agostini B. Crosstalk between mitogen-activated protein kinases and mitochondria in cardiac diseases: therapeutic perspectives // *Pharmacol. Ther.* – 2014. – Vol. 144(2). – P. 202–225.
  34. Johnson G.L., Nakamura K. The c-jun kinase/stress-activated pathway: regulation, function and role in human disease // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2007. – Vol. 1773(8). – P. 1341–1348.
  35. Kaiser R.A., Liang Q., Bueno O. et al. Genetic inhibition or activation of JNK1/2 protects the myocardium from ischemia-reperfusion-induced cell death in vivo // *J. Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 280(38). – P. 32602–32608.
  36. Khalid S., Drasche A., Thurner M. et al. c-Jun N-terminal kinase (JNK) phosphorylation of serine 36 is critical for p66Shc activation // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 20930.
  37. Khandoudi N., Delerive P., Berrebi-Bertrand I. et al. Rosiglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, inhibits the Jun NH(2)-terminal kinase/activating protein 1 pathway and protects the heart from ischemia/reperfusion injury // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51(5). – P. 1507–1514.
  38. Knight R.J., Buxton D.B. Stimulation of c-Jun kinase and mitogen-activated protein kinase by ischemia and reperfusion in the perfused rat heart // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1996. – Vol. 218(1). – P. 83–88.
  39. Laderoute K.R., Webster K.A. Hypoxia/reoxygenation stimulates Jun kinase activity through redox signaling in cardiac myocytes // *Circ. Res.* – 1997. – Vol. 80(3). – P. 336–344.
  40. Li H.H., Du J., Fan Y.N. et al. The ubiquitin ligase MuRF1 protects against cardiac ischemia/reperfusion injury by its proteasome-dependent degradation of phospho-c-Jun // *Am. J. Pathol.* – 2011. – Vol. 178(3). – P. 1043–1058.
  41. Li C., Gao Y., Tian J. et al. Sophocarpine administration preserves myocardial function from ischemia-reperfusion in rats via NF- $\kappa$ B inactivation // *J. Ethnopharmacol.* – 2011. – Vol. 135(3). – P. 620–625.
  42. Li X.M., Ma Y.T., Yang Y.N. et al. Ischemic postconditioning protects hypertrophic myocardium by ERK1/2 signaling pathway: experiment with mice // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2009. – Vol. 89(12). – P. 846–850.
  43. Li C., Wang T., Zhang C. et al. Quercetin attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated

- protein kinase signaling pathways // *Gene*. – 2016. – Vol. 577(2). – P. 275–280.
44. Liu Q., Wang J., Liang Q. et al. Sparstolonin B attenuates hypoxia-reoxygenation-induced cardiomyocyte inflammation // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2014. – Vol. 239(3). – P. 376–384.
  45. Liu X., Xu F., Fu Y. et al. Calreticulin induces delayed cardioprotection through mitogen-activated protein kinases // *Proteomics*. – 2006. – Vol. 6(13). – P. 3792–3800.
  46. Liu H.T., Zhang H.F., Si R. et al. Insulin protects isolated hearts from ischemia/reperfusion injury: cross-talk between PI3-K/Akt and JNKs // *Acta Physiol. Sin.* – 2007. – Vol. 59(5). – P. 651–659.
  47. Liu X.H., Zhang Z.Y., Sun S. et al. Ischemic postconditioning protects myocardium from ischemia/reperfusion injury through attenuating endoplasmic reticulum stress // *Shock*. – 2008. – Vol. 30(4). – P. 422–427.
  48. Messoussi A., Feneyrolles C., Bros A. et al. Recent progress in the design, study, and development of c-Jun N-terminal kinase inhibitors as anticancer agents // *Chem. Biol.* – 2014. – Vol. 21(11). – P. 1433–1443.
  49. Milano G., Morel S., Bonny C. et al. A peptide inhibitor of c-Jun NH2-terminal kinase reduces myocardial ischemia-reperfusion injury and infarct size in vivo // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 292(4). – P. H1828–1835.
  50. Morrison A., Yan X., Tong C. et al. Acute rosiglitazone treatment is cardioprotective against ischemia-reperfusion injury by modulating AMPK, Akt, and JNK signaling in nondiabetic mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 301(3). – P. H895–902.
  51. Nakano A., Baines C.P., Kim S.O. et al. Ischemic preconditioning activates MAPKAPK2 in the isolated rabbit heart: evidence for involvement of p38 MAPK // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86(2). – P. 144–151.
  52. Nijboer C.H., van der Kooij M.A., van Bel F. et al. Inhibition of the JNK/AP-1 pathway reduces neuronal death and improves behavioral outcome after neonatal hypoxic-ischemic brain injury // *Brain Behav. Immun.* – 2010. – Vol. 24(5). – P. 812–821.
  53. Oshikawa J., Kim S.J., Furuta E. et al. Novel role of p66Shc in ROS-dependent VEGF signaling and angiogenesis in endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2012. – Vol. 302(3). – P. H724–732.
  54. Ping P., Zhang J., Huang S. et al. PKC-dependent activation of p46/p54 JNKs during ischemic preconditioning in conscious rabbits // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 277(5 Pt. 2). – P. H1771–1785.
  55. Qi D., Hu X., Wu X. et al. Cardiac macrophage migration inhibitory factor inhibits JNK pathway activation and injury during ischemia/reperfusion // *J. Clin. Invest.* – 2009. – Vol. 119(12). – P. 3807–3816.
  56. Rose B.A., Force T., Wang Y. Mitogen-activated protein kinase signaling in the heart: angels versus demons in a heart-breaking tale // *Physiol. Rev.* – 2010. – Vol. 90(4). – P. 1507–1546.
  57. Sato M., Bagchi D., Tosaki A. et al. Grape seed proanthocyanidin reduces cardiomyocyte apoptosis by inhibiting ischemia/reperfusion-induced activation of JNK-1 and C-JUN // *Free Radic. Biol. Med.* – 2001. – Vol. 31(6). – P. 729–737.
  58. Shang L., Ananthkrishnan R., Li Q. et al. RAGE modulates hypoxia/reoxygenation injury in adult murine cardiomyocytes via JNK and GSK-3 $\beta$  signaling pathways // *PLoS One*. – 2010. – Vol. 5(4). – P. e10092.
  59. Shao Z., Bhattacharya K., Hsieh E. et al. c-Jun N-terminal kinases mediate reactivation of Akt and cardiomyocyte survival after hypoxic injury in vitro and in vivo // *Circ. Res.* – 2006. – Vol. 98(1). – P. 111–118.
  60. Shi S., Li Q.S., Li H. et al. Anti-apoptotic action of hydrogen sulfide is associated with early JNK inhibition // *Cell Biol. Int.* – 2009. – Vol. 33(10). – P. 1095–1101.
  61. Song Z.F., Ji X.P., Li X.X. et al. Inhibition of the activity of poly (ADP-ribose) polymerase reduces heart ischemia/reperfusion injury via suppressing JNK-mediated AIF translocation // *Cell Mol. Med.* – 2008. – Vol. 12(4). – P. 1220–1228.
  62. Sun L., Isaak C.K., Zhou Y. et al. Salidroside and tyrosol from *Rhodiola* protect H9c2 cells from ischemia/reperfusion-induced apoptosis // *Life Sci.* – 2012. – Vol. 91(5–6). – P. 151–158.
  63. Sun H.Y., Wang N.P., Halkos M. et al. Postconditioning attenuates cardiomyocyte apoptosis via inhibition of JNK and p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathways // *Apoptosis*. – 2006. – Vol. 11(9). – P. 1583–1593.
  64. Talmor D., Applebaum A., Rudich A. et al. Activation of mitogen-activated protein kinases in human heart during cardiopulmonary bypass // *Circ. Res.* – 2000. – Vol. 86(9). – P. 1004–1007.
  65. Vassalli G., Milano G., Moccetti T. Role of Mitogen-Activated Protein Kinases in myocardial ischemia-reperfusion injury during heart transplantation // *J. Transplant.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 928954.
  66. Waetzig V., Herdegen T. Context-specific inhibition of JNKs: overcoming the dilemma of protection and damage // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2005. – Vol. 26(9). – P. 455–461.
  67. Walshe C.M., Laffey J.G., Kevin L. et al. Sepsis protects the myocardium and other organs from subsequent ischaemic/reperfusion injury via a MAPK-dependent mechanism // *Intensive Care Med. Exp.* – 2015. – Vol. 3(1). – P. 35.
  68. Wang Z., Huang H., He W. et al. Regulator of G-protein signaling 5 protects cardiomyocytes against apoptosis during in vitro cardiac ischemia-reperfusion in mice by inhibiting both JNK and P38 signaling pathways [Electronic resource] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2016. – Vol. 473(2). – P. 551–557.
  69. Wang J., Yang L., Rezaie A.R. et al. Activated protein C protects against myocardial ischemic/reperfusion injury through AMP-activated protein kinase signaling // *J. Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 9(7). – P. 1308–1317.
  70. Wei J., Wang W., Chopra I. et al. C-Jun N-terminal kinase (JNK-1) confers protection against brief but not extended ischemia during acute myocardial infarction // *J. Biol. Chem.* – 2011. – Vol. 286(16). – P. 13995–14006.
  71. Wei C., Zhao Y., Wang L. et al. H2S restores the cardioprotection from ischemic post-conditioning in isolated aged rat hearts // *Cell Biol. Int.* – 2015. – Vol. 39(10). – P. 1173–1176.
  72. Wiltshire C., Gillespie D.A., May G.H. Sab (SH3BP5), a novel mitochondria-localized JNK-interacting protein // *Biochem. Soc. Trans.* – 2004. – Vol. 32 (Pt. 6). – P. 1075–1077.
  73. Wu J., Li J., Zhang N. et al. Stem cell-based therapies in ischemic heart diseases: a focus on aspects of microcirculation and inflammation // *Basic Res. Cardiol.* – 2011. – Vol. 106(3). – P. 317–324.
  74. Xie P., Guo S., Fan Y. et al. Atrogin-1/MAFbx enhances simulated ischemia/reperfusion-induced apoptosis in cardiomyocytes through degradation of MAPK phosphatase-1 and sustained JNK activation // *J. Biol. Chem.* – 2009. – Vol. 284(9). – P. 5488–5496.
  75. Xu J., Qin X., Cai X. et al. Mitochondrial JNK activation triggers autophagy and apoptosis and aggravates myocardial injury following ischemia/reperfusion // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1852(2). – P. 262–270.
  76. Xu T., Wu X., Chen Q. et al. The anti-apoptotic and cardioprotective effects of salvianolic acid A on rat cardiomyocytes following ischemia/reperfusion by DUSP-mediated regulation of the ERK1/2/JNK pathway // *PLoS One*. – 2014. – Vol. 9(7). – P. e102292.
  77. Xu H., Yao Y., Su Z. et al. Endogenous HMGB1 contributes to ischemia-reperfusion-induced myocardial apoptosis by potentiating the effect of TNF- $\alpha$ /JNK // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2011. – Vol. 300(3). – P. H913–921.

78. Yang L.M., Xiao Y.L., Ou-Yang J.H. Inhibition of magnesium lithospermate B on the c-Jun N-terminal kinase 3 mRNA expression in cardiomyocytes encountered ischemia/reperfusion injury // Acta Pharmacol. Sin. – 2003. – Vol. 38(7). – P. 487–491.
79. Yin T., Sandhu G., Wolfgang C.D. et al. Tissue-specific pattern of stress kinase activation in ischemic/reperfused heart and kidney // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 272(32). – P. 19943–19950.
80. Yue T.L., Wang C., Gu J.L. et al. Inhibition of extracellular signal-regulated kinase enhances ischemia/reoxygenation-induced apoptosis in cultured cardiac myocytes and exaggerates reperfusion injury in isolated perfused heart // Circ. Res. – 2000. – Vol. 86(6). – P. 692–699.
81. Zaha V.G., Qi D., Su K.N. et al. AMPK is critical for mitochondrial function during reperfusion after myocardial ischemia // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2016. – Vol. 91. – P. 104–113.
82. Zhang J., Li X.X., Bian H.J. et al. Inhibition of the activity of Rho-kinase reduces cardiomyocyte apoptosis in heart ischemia/reperfusion via suppressing JNK-mediated AIF translocation // Clin. Chim. Acta. – 2009. – Vol. 401(1–2). – P. 76–80.
83. Zhang G.M., Wang Y., Li T.D. et al. Change of JNK MAPK and its influence on cardiocyte apoptosis in ischemic postconditioning // J. Zhejiang Univ. – 2009. – Vol. 38(6). – P. 611–619.
84. Zhang G.M., Wang Y., Li T.D. et al. Post-conditioning with gradually increased reperfusion provides better cardioprotection in rats // World J. Emerg. Med. – 2014. – Vol. 5(2). – P. 128–134.
85. Zinkel S., Gross A., Yang E. BCL2 family in DNA damage and cell cycle control // Cell Death Differ. – 2006. – Vol. 13(8). – P. 1351–1359.

Поступила 13.09.2016

#### Сведения об авторах

**Шведова Мария Витальевна**, канд. мед. наук, врач-хирург клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник Центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ.  
Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 4.  
E-mail: shvedovamv55@gmail.com.

**Анфиногенова Яна Джоновна**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, научный сотрудник Центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ya@cardio-tomsk.ru.

**Попов Сергей Валентинович**, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ; директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

**Щепеткин Игорь Александрович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник Отдела микробиологии и иммунологии университета штата Монтана, Бозман, США; ведущий научный сотрудник центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ.

Адрес: 960 Technology Blvd., Department of Microbiology and Immunology, Montana State University, Bozeman, Montana 59715, USA.

E-mail: igor@montana.edu.

**Аточин Дмитрий Николаевич**, канд. биол. наук, Assistant Professor in Medicine, Massachusetts General Hospital, Cardiology Division, Cardiovascular Research Center; заведующий лабораторией изучения механизмов нейропротекции центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ.  
Адрес: 149 13<sup>th</sup> Street, 4<sup>th</sup> Floor, Charlestown, MA 02129.  
E-mail: atochin@cvrc.mgh.harvard.edu.

## СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ СЕРТОНИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ С ДЕПРЕССИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.Б. Лебедева<sup>1,2</sup>, Н.Ю. Ардашова<sup>1</sup>, О.Л. Барбараш<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний", Кемерово

<sup>2</sup>Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Кемеровская государственная медицинская академия" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
E-mail: lebenb@mail.ru

## ASSOCIATION BETWEEN GENETIC POLYMORPHISMS WITHIN THE SEROTONERGIC SYSTEM, DEPRESSION AND CORONARY ARTERY DISEASE (REVIEW)

N.B. Lebedeva<sup>1,2</sup>, N.Y. Ardashova<sup>1</sup>, O.L. Barbarash<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", Kemerovo

<sup>2</sup>Kemerovo State Medical Academy

Изучение депрессии, коморбидной ишемической болезни сердца (ИБС) представляет большой интерес, что обусловлено высокой частотой ее возникновения и прогностической значимостью для исхода основного заболевания. В настоящее время биологические механизмы развития депрессии и ее связи с ИБС однозначно не определены, что связано с многообразием предрасполагающих и патогенетических факторов. В обзоре обсуждается роль полиморфизмов генов серотонинэргической системы в развитии депрессии, коморбидной ИБС.

**Ключевые слова:** депрессия, полиморфизм генов, серотонинэргическая система, ишемическая болезнь сердца.

The study of comorbid depression in patients with coronary artery disease (CAD) is pivotal since its high incidence and prognostic significance for the underlying disease. Currently, biological mechanisms of depression and its relationship with coronary artery disease are not clearly defined, which is associated with a variety of predisposing and pathogenetic factors. The review discusses the role of genetic polymorphisms within the serotonergic system in the development of comorbid depression in patients with coronary artery disease.

**Key words:** depression, genetic polymorphisms, serotonergic system, coronary artery disease.

Изучение депрессии, коморбидной ИБС, представляет большой интерес, что обусловлено высокой частотой ее развития (52–60%), а также прогностической значимостью для исхода основного заболевания. Показано, что именно депрессия, формирующаяся после кардиологических катастроф, увеличивает в несколько раз риск неблагоприятного сердечно-сосудистого события [18, 23]. G. Parker и соавт. при сравнении трех групп больных с острым коронарным синдромом (ОКС) в зависимости от времени возникновения у них депрессии обнаружили, что именно депрессия, возникшая после ОКС, была предиктором исхода кардиологического заболевания [41]. В свою очередь риск летального исхода сердечно-сосудистого заболевания нарастает с увеличением тяжести депрессии [5].

В настоящее время биологические механизмы развития депрессии и корреляты ее связи с ИБС однозначно не определены, что связано с многообразием предрасполагающих и патогенетических факторов. Однако выявлены многочисленные общие патогенетические механизмы развития депрессии и ИБС с вовлечением оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники с развитием симпатической активации, серотонинэргической, иммунной и

ряда других систем [8]. Среди существующих моделей развития депрессии выделяют моноаминовую, поведенческую, модель генетически обусловленной стресс-уязвимости, а из последних – модели снижения нейропластичности мозга (подавление нейрогенеза и преждевременный апоптоз) и циркадного десинхроноза [5].

Имеющиеся данные однозначно свидетельствуют в пользу наличия моноаминового дефицита при депрессиях и его коррекции с помощью антидепрессантов, однако это не исключает, что в этиопатогенезе депрессии участвуют и другие нейрохимические факторы. В реализации серотониновой и адренергической передачи в центральной нервной системе (ЦНС) участвует ряд ферментов и рецепторов на пре- и постсинаптических мембранах, полиморфизм ряда генов которых активно изучается [3]. На сегодняшний день хорошо известно, что полиморфизм характерен для всех генов человека, более того, установлено, что он имеет выраженную этническую и популяционную специфику. Однако существующие представления о механизмах взаимодействия генов и их продуктов-белков между собой и с факторами внешней среды остаются неполными. Наследственная предрасположенность и вклад генетических факторов в развитие пси-

хических нарушений несомненны, однако при депрессии их роль ниже, чем при других психических расстройствах, например, шизофрении и биполярном расстройстве – уровень наследуемости около 37% [54]. Наследственная предрасположенность может быть связана как с наследованием особых невротических черт личности, так и с независимыми наследуемыми факторами, связанными с различными генами.

Таким образом, депрессия относится к заболеваниям полигенной природы, что обуславливает сложность в изучении ее патогенеза. Генетические исследования в семьях с несколькими родственниками, заболевшими рекуррентной депрессией, выявили целый ряд хромосомных локусов, тем или иным образом связанных с развитием заболевания. Некоторые из них были подтверждены в других аналогичных исследованиях. Однако какая-либо одна из хромосомных aberrаций, специфичная для депрессии, не была обнаружена. Не было также обнаружено никакого специфичного для рекуррентной депрессии молекулярного фактора риска.

Тем не менее, существует круг генов нейротрансмиссивных систем (глутамата, норадреналина, ГАМК, серотонина и ряда других), полиморфизм которых вносит вклад в наследственную предрасположенность к проявлению депрессии. Суммирование эффектов аллелей нескольких генов, увеличивающих риск патологии, может предрасполагать к развитию депрессии, а хронический стресс переводит наследственную предрасположенность в психопатологию, осуществляя эпигенетическую регуляцию активности генов.

Основными системами, опосредующими эмоциональный стресс в ЦНС, традиционно считают нейромедиаторные, в первую очередь – серотониновую [1]. Известно, что серотонин (5-гидроксириптамин, 5-НТ) является одним из модуляторов реакций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый и хронический стресс [60]. Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что дефицит серотонинэргической медиации может быть важным патофизиологическим механизмом депрессии. Еще в 1998 г. в работе Т.Е. Moffitt было показано, что повышенный (по сравнению со среднестатистическим) уровень серотонина в цельной крови коррелирует с проявлениями агрессии и насилия, а сниженный уровень серотонина – с депрессивными расстройствами разной степени тяжести [33]. Серотонин – важнейший нейромедиатор и гормон, по химическому строению относящийся к группе биогенных аминов, метаболизируется преимущественно под влиянием фермента моноаминоксидазы А (МАОА) с образованием 5-оксииндолуксусной кислоты, выделяемой с мочой. Как и любой нейромедиатор, серотонин выделяется в синаптическую щель нейроном, передающим сигнал, и действует на рецепторы нейрона, принимающего сигнал. Клинические исследования неизменно показывают эффективность лекарств в лечении депрессии, которые увеличивают концентрацию серотонина в синапсе, таких, как ингибиторы моноаминоксидазы и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [12], что и положило начало исследованиям полиморфизмов генов серотонинэргической системы: гена МАОА, генов-рецепторов серотони-

на, гена-переносчика серотонина, а также генов триптофангидроксилаз 1 и 2 – ключевых ферментов биосинтеза серотонина.

С другой стороны, серотонинэргическая система непосредственно задействована в патогенезе артериальной гипертензии, атеросклероза и ИБС, вызывая центральные (участие в регуляции сердечного ритма и артериального давления, формировании болевого синдрома) и периферические (активация тромбоцитов при ишемии, контакте с поврежденной атеросклеротической бляшкой) эффекты [15]. Давно известно, что у больных ИБС, гиперхолестеринемией, а также у курильщиков, лиц с семейным анамнезом атеросклероза выявляется высокий уровень серотонина в крови [49]. Увеличенное содержание серотонина в тромбоцитах наблюдается у больных хронической ИБС, острым инфарктом миокарда в сравнении со здоровым контролем, а у пациентов со стабильной стенокардией определяется высокая чувствительность изолированных коронарных артерий к серотонину [49]. Таким образом, участие серотонинэргической системы в патогенезе не только депрессии, но и ИБС несомненно.

Моноаминоксидаза А является одним из ключевых ферментов метаболизма моноаминэргических нейротрансмиссиверов, она осуществляет деградацию моноаминов, в том числе серотонина и норадреналина, посредством их дезаминирования [60]. Ген, кодирующий фермент МАОА, рассматривается как кандидат, возможно, вовлеченный в процесс развития депрессивного расстройства, так как имеются данные об эффективном использовании ингибиторов моноаминоксидазы А для лечения депрессий. Ген МАОА расположен на коротком плече X-хромосомы, его структура хорошо изучена. Полиморфизмы этого гена исследовались одними из первых, были обнаружены длинные и короткие аллели в зависимости от количества копий микросателлитного повтора (VNTR)- 3; 3,5; 4 или 5 [58]. Обнаружено, что длинные аллели (3,5; 4 и 5) функционально более активны по сравнению с коротким аллелем (3), выявлена ассоциация между частотой встречаемости длинных аллелей и большим депрессивным расстройством [59]. Однако в другом исследовании, наоборот, была показана протекторная роль длинных аллелей, правда, при изучении другого психического расстройства – панических атак [39].

Одним из основных регуляторов содержания серотонина в синаптической щели является белок-переносчик (5-НТТ), осуществляющий обратный захват нейромедиатора из синаптической щели пресинаптическими окончаниями. Соответственно, чем выше активность переносчика, тем меньше действие серотонина. Путем блокады этого белка действует большинство современных антидепрессантов. Транскрипционная активность гена-переносчика серотонина регулируется варьированием длины повторяющихся элементов (5-HTTLPR), расположенных в 52-регуляторной области гена [38]. Выделяют 2 основных аллеля функционального полиморфизма 5-HTTLPR: короткий (S) аллель, включающий 14 повторяющихся элементов, и длинный (L) аллель, включающий 16 повторяющихся элементов. Известно, что транскрипционная активность L-аллеля в два-три раза превышает таковую S-аллеля [25]. Полиморфизм по промотору гена-транс-

портера серотонина (5-HTTLPR) является наиболее частой находкой. В некоторых исследованиях было показано, что этот полиморфизм определяет предрасположенность к развитию депрессии при повторных стрессовых воздействиях, но также связан с наследованием тревожных и меланхолических личностных черт [17].

Было установлено, что S-аллель 5-HTTLPR ассоциирован с повышенной тревожностью (нейротизмом) у психически здоровых людей [32], однако многочисленные попытки обнаружить его ассоциацию с тяжелым депрессивным расстройством не увенчались успехом [13]. Вместе с тем было показано, что аллель S переносчика серотонина является предиктором развития депрессии при тяжелых соматических заболеваниях, в частности инфаркте миокарда [41]. Согласно результатам опубликованного недавно мета-анализа, резкое ухудшение состояния здоровья вследствие соматического заболевания является наиболее значимым внешним фактором, который в сочетании с аллелем S повышает риск развития депрессии [27].

Таким образом, можно предположить, что данный полиморфизм в большей степени связан с особенностями стресс-реактивности, чем непосредственно с развитием депрессии. Нейровизуализационные методы позволили обнаружить некоторые различия в ответственных за эмоции областях мозга, связанные с полиморфизмом гена-транспортера серотонина, однако связь этих находок с депрессией не ясна [47]. Вместе с тем были получены доказательства большей эффективности лечения СИОЗС женщин с генотипом LL, страдающих паническим расстройством [48]. Существуют также данные о том, что ген 5-HTTLPR связан с развитием депрессивных расстройств, с возрастом начала депрессии в общей популяции у женщин, но не у мужчин [28].

С другой стороны, имеются данные, что из-за более низкой эффективности обратного захвата серотонина у носителей короткого аллеля (SS) повышенное содержание серотонина может способствовать повышению стрессоустойчивости и, как следствие, большей продолжительности жизни. Также обнаружена защитная роль короткого аллеля в отношении ИМ: меньшая частота их возникновения и более поздний возраст развития, особенно у курильщиков [16]. В одном из российских исследований показано, что среди лиц с генотипом SS меньше курильщиков, меньше ОТ/ОБ и ниже уровень инсулина по сравнению с носителями генотипа LS и LL. Частота генотипа SS была значительно выше среди лиц старше 80 лет [2]. Возможно, несоответствие результатов разных исследований объясняется различной ролью серотонинэргической системы в нейронных цепях, ведущих к формированию тревоги как физиологически нормальному ответу на действие внешних стрессовых факторов, панической атаки – явлению патологическому, чаще всего возникающему в отсутствии видимых причин, и депрессии [16]. Триптофангидроксилаза (ТРН) – ключевой фермент биосинтеза серотонина. Этот факт позволяет рассматривать гены, контролирующие экспрессию ТРН в качестве генов-кандидатов, участвующих в формировании различных психических расстройств, в том числе депрессии. В геноме человека имеется два гена – ТРН1 и ТРН2, коди-

рующих разные формы ТРН. Экспрессия ТРН1 отмечается в периферических органах, а также в нервной системе, тогда как ТРН2 преимущественно экспрессируется в нейронных тканях головного мозга [62]. Целый ряд работ указывает на ассоциацию полиморфизма гена ТРН2 с депрессиями [65], а также с суицидальными наклонностями [28, 66], синдромом дефицита внимания и гиперактивности [57], биполярным расстройством [24], обсессивно-компульсивным расстройством [36], но не с паническим расстройством [37, 40], что в очередной раз свидетельствует о различной патогенетической природе психических заболеваний.

Что касается серотониновой передачи, то наибольший научный интерес представляют 5HT1A-пре- и постсинаптические рецепторы, которые являются одним из главных механизмов передачи импульса в серотонинэргических путях, и 5HT2A-рецепторы, которые также обеспечивают серотониновую трансмиссию. Известно, что чувствительность и активность этих рецепторов снижены при депрессии [45]. Эти же рецепторы участвуют в реализации центральных и периферических влияний серотонина на сердечно-сосудистую систему. Активация 5-HT1A-рецепторов вызывает центральное угнетение симпатических влияний и далее брадикардию, в то время как 5-HT2-рецепторы – возбуждение симпатического отдела, повышение АД, тахикардию [53]. Новые препараты для лечения депрессии, блокирующие обратный захват серотонина или норадреналина, являются агонистами 5HT1A-рецепторов и находятся на этапе исследования [11].

5HT1A-рецепторы – один из наиболее распространенных подтипов рецепторов серотонина, экспрессирующихся в мозге человека. Генетические исследования показали возможность замены 1019C>G, расположенной в промоторном районе гена HTR1A. Обнаружено, что замена G на C в положении 1019 приводит к усилению экспрессии 5-HT1A-рецептора, что в свою очередь приводит к ослаблению серотонинэргической нейротрансмиссии [36] и повышенной склонности к депрессии у здоровых людей [57].

В результате системного скрининга полиморфных вариантов гена HTR2A была выявлена синонимичная однонуклеотидная замена тимина на цитозин в положении 102 – 102T/C (rs6313), расположенная в первом экзоне гена. Показано, что 102C-аллель гена HTR2A характеризуется пониженным уровнем экспрессии рецептора по сравнению с аллелем 102T [46]. В ряде исследований, проведенных в разных популяциях, была показана связь между этим полиморфизмом и различными психическими расстройствами [41]. Причины преобладания мутантного аллеля у больных с различными психическими заболеваниями остаются неизученными. Хотя и существуют работы, показывающие как ассоциацию аллеля 102T с развитием тревожно-депрессивных расстройств [40], так и отсутствие подобной связи [52], тем не менее, связь гена 5-HTR2A с различными психическими расстройствами и маниями является общепризнанной. Однако один из последних мета-анализов существующих исследований (21 исследование, 3299 пациентов) вновь показал отсутствие связи T102C 5-HTR2A полиморфизма с развитием боль-

шой депрессии [64]. Вместе с тем другой мета-анализ подтверждает, что 5-HT2A rs6313 T>C-полиморфизм может коррелировать с эффективностью антидепрессантов в лечении большой депрессии [31]. Кроме того, наличие полиморфизма T102C гена, кодирующего экспрессию 5-HT2a-рецептора, достоверно обуславливает возникновение острого инфаркта миокарда у мужчин – TT генотип 5-HT2a рецептора повышает риск острого инфаркта миокарда, что свидетельствует об общности генетических механизмов, лежащих в основе развития инфаркта миокарда и депрессии [63].

В уже упоминавшемся мета-анализе была найдена связь полиморфизма другого локуса – A-1438-G 5-HT2A (аллеля A) с повышенным риском развития большого депрессивного расстройства [64]. Существуют два аллеля – A и G гена 5-HT2A и, соответственно, генотипы AA, AG и GG. Интересным представляется тот факт, что аллель A2 гена 5-HT2A также чаще выявляется у активных долгожителей. Известно, что многие гены, вовлеченные в патогенез психических заболеваний (маниакально-депрессивного психоза, шизофрении и депрессии), могут быть связаны с повышенной творческой активностью, что, вероятно, и способствует их сохранению на высоком (более 1–1,5%) уровне в популяции [7].

Роль этих генов в развитии головного мозга во время эволюции человека активно дискутируется [55]. Таким образом, можно предположить, что A2-аллель сопутствует активному долголетию не случайно. Исследования свидетельствуют, что генотип AA и A-аллель связаны со скоростью ответа на лечение антидепрессантами [34]. В одном из недавних исследований были изучены ассоциации 5-HT2A –1438A/G и 5HT2C Cys23Ser полиморфизмов и депрессии, ее тяжести у больных ИБС с учетом триггерных факторов, патогенетических характеристик ИБС и личностной тревожности. Исследование проводилось среди 169 мужчин в возрасте 31–84 (59,0±8,8) лет с диагностированной ИБС. Депрессия была более тяжелой (по шкале Гамильтона) при наличии обострения ИБС, болевого ангинозного синдрома, высокой личностной тревожности и при наличии аллеля полиморфизма – 1438A/G в генотипе. Риск среднетяжелой и тяжелой депрессии у носителей аллелей G был в 2,4 раза выше, чем у носителей AA-генотипа. Ассоциация между аллелем G и тяжестью симптомов депрессии была более выраженной при наличии симптомов ИБС. Риск среднетяжелой и тяжелой депрессии был почти в 4 раза выше у носителей этого аллеля при наличии этого фактора [21].

В ряде исследований было показано, что у больных ИБС, являющихся носителями определенных генетических вариантов серотониновой системы, коморбидная депрессия отличалась большей тяжестью, особенно если ИБС была значимым стрессовым фактором для больного. Варианты риска были представлены генотипами переносчика серотонина (полиморфизм 5-HTTLPR), содержащими один или два коротких аллеля, и генотипами, содержащими аллель G полиморфизма –1438A/G-рецептора серотонина типа 2A (5-HT2A) [21].

Вместе с тем роль антидепрессантов, влияющих на концентрацию серотонина, у пациентов с ИБС неоднозначна. Так, по данным рандомизированных клинических

исследований, применение СИОЗС для лечения депрессии при ИБС и инфаркте миокарда безопасно, не влияет на частоту развития жестких конечных точек и, приводя к снижению уровня депрессии, улучшает постинфарктную адаптацию [26]. Ранее публиковались данные о том, что у пациентов, принимающих анорексанты или антидепрессанты, действующие на серотонинэргическую систему, повышается уровень серотонина в крови, что ведет к развитию у них легочной гипертензии [50], а ИБС у таких больных протекает тяжелее [14].

Интересна роль 2-го типа С-серотониновых рецепторов (5HT2C), которые широко представлены в лимбических структурах мозга, гиппокампе, лобной коре, а также в супрахиазматическом ядре (СХЯ) гипоталамуса, где они модифицируют реакцию нейронов на световые стимулы и принимают активное участие в регуляции ритмов сна [61]. Заинтересованность серотонинэргических процессов в хронобиологическом механизме развития депрессии косвенно подтверждают высокая концентрация серотонина и высокая плотность 5-HT2C-рецепторов в СХЯ. Активность этих рецепторов снижена при депрессии [10]. Хорошо известно, что именно расстройства цикла сон–бодрствование занимают одно из ведущих мест при депрессивных расстройствах. Это связано не только с собственно нарушениями сна и его циклической архитектуры, но, прежде всего, с определенным сдвигом центральных механизмов, регулирующих целостные процессы психофизиологической ритмики в организме [35]. Тот факт, что инсомния является фактором риска манифестации депрессивного расстройства, а также обострения и развития повторных эпизодов депрессии, давно считается доказанным [20]. С другой стороны, в ходе специальных исследований было показано, что возникновение и течение некоторых кардиологических заболеваний (гипертонии, стенокардии, инфаркта миокарда) непосредственно связаны с нарушением сна, а развитие депрессии часто сочетается с нарушением суточных ритмов [9].

У больных аффективными расстройствами и их родственников были обнаружены специальные генные локусы, ответственные за недостаточность функции биологических часов и повышающие риск развития депрессии [64]. Известны гены, кодирующие ключевые элементы циркадианных часов у млекопитающих, которые включают period (per1, per2, per3), neuronal PAS domain protein-2 (NPAS2), circadian locomotor output cycles kaput (CLOCK), cryptochrome (Cry1, Cry2) brain and muscle ARNT-like-1 (BMAL1) гены [61]. Белки, кодируемые этими генами, являются частью циркадианной саморегулирующейся нейрональной петли, включая белки-активаторы и супрессоры, активность которых также подчиняется суточному ритму и фактически задает ритм нейронам СХЯ [30]. В одном из исследований показано, что единичный нуклеотидный полиморфизм в генах PER2, NPAS2, mBMAL1 связан с повышенным риском развития сезонной депрессии. Кроме того, определенные аллельные комбинации нуклеотидов в этих генах дают дополнительный эффект, повышая риск развития сезонного аффективного расстройства в 4,43 раза в сравнении с другими генотипами и в 10,67 раза в сравнении с наиболее протективным ге-

нотипом [44]. Одна из гипотез предполагает, что причиной нарушения циркадных ритмов являются первичные нарушения биологических часов на молекулярном уровне, которые, в свою очередь, и способствуют развитию депрессии. С другой стороны, большинство циркадианных аномалий, наблюдаемых при депрессии, корректируются после наступления ремиссии. Следовательно, нельзя исключить вероятность того, что эти аномалии являются только следствием депрессии. Однако в любом случае имеет место наследственная предрасположенность, которая может выражаться в полиморфизме определенных генов.

Итак, наиболее вероятно, что депрессия не является однородным заболеванием и может быть вызвана различными причинами. Этим объясняются высокая коморбидность (до 50%) депрессии с тревожными расстройствами, различной соматической патологией, в частности ИБС, высокий плацебо-эффект (до 50%) и неоднородность эффектов современных антидепрессантов. Риск развития депрессии имеет серьезную генетическую основу и связан с полиморфизмом генов ключевых нейромедиаторов головного мозга, их рецепторов и метаболизирующих белков. По-видимому, формирование генетической предрасположенности к тревожно-депрессивным расстройствам – весьма сложный процесс, затрагивающий высшие функции ЦНС и включающий нарушения в большом количестве генов, каждый из которых привносит лишь небольшой вклад в развитие патологической тревожности и депрессии, что затрудняет поиск генов-кандидатов. Очевидно, что существуют гендерные, этнические и другие особенности, влияющие на этот процесс.

Один из практических аспектов изучения генетических полиморфизмов – их влияние на эффективность медикаментозного лечения, например, эффективность клопидогреля в лечении ОКС, что может являться весьма важным фактором, определяющим выживаемость пациентов [6], а в отношении депрессии – выявление определенных полиморфизмов генов в качестве предикторов ее развития и тяжести при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, что позволит учесть индивидуальные генетически детерминированные особенности больного при прогнозировании депрессии и своевременно принимать меры по профилактике и лечению. Так, известен способ прогнозирования депрессии у больных после операции коронарного шунтирования, предусматривающий определение у них высокоактивного варианта (аллеля) гена моноаминоксидазы типа А [44]. Согласно этому способу, у носителей высокоактивного аллеля риск депрессии возрастает в 2 раза. Зарегистрирован также способ прогноза депрессии у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, предусматривающий определение у них короткого (S) аллеля гена-переносчика серотонина (полиморфизм 5-HTTLPR). Носительство этого аллеля увеличивает риск депрессии в 1,6 раза [41].

К недостаткам двух указанных выше способов относится низкая эффективность, по-видимому, связанная с тем, что прогноз оценивают на основании изучения только одного гена. Также не учитывается взаимодействие генетического варианта с внешними факторами, влияющими на развитие депрессии, например, стрессовым воз-

действием средового фактора, в качестве которого может выступать ИБС, или личностными особенностями больного, предрасполагающими к возникновению депрессии.

Более эффективным показал себя способ прогнозирования депрессии тяжелой степени у мужчин с ИБС, предусматривающий установление связи между ИБС и признаками депрессии с использованием клинического подхода и определения полиморфизма 5-HTTLPR-гена переносчика серотонина [43]. В данном случае депрессию тяжелой степени прогнозируют при носительстве аллеля S по полиморфизму 5-HTTLPR и установлении временной и структурной связи между ИБС и признаками депрессии. В количественном выражении риск депрессии тяжелой степени повышается в 7 раз. Увеличение эффективности способа достигается за счет учета взаимодействия генетического и средового факторов. Еще более эффективным способом прогнозирования развития тяжелой депрессии является выявление полиморфизмов нескольких генов: аллеля S полиморфизма 5-HTTLPR, аллеля G полиморфизма -1438A/G и генотипа ValVal полиморфизма Val66Met у пациентов с повышенным уровнем тревожности по Спилбергеру–Ханину [1].

Таким образом, выделение различных генотипов заболевания, поиск биологических маркеров депрессии представляются важной клинической задачей, решение которой обеспечит более эффективные дифференцированные методы профилактики и лечения депрессий. Вместе с тем следует признать, что существующие результаты полногеномных исследований на выборках, насчитывающих тысячи пациентов и здоровых людей, не показывают существенных генетических ассоциаций для большой депрессии, что может быть связано с неоднородностью этой патологии [51]. Очевидно, что для выявления наследственной основы депрессии необходима оценка вклада аллелей не только отдельных генов, но и комплекса генов, вовлеченных в формирование патологии через совместное изменение активности важных для ее проявления молекулярных путей.

## Литература

1. Волель БА., Голимбет В.Е. Способ прогнозирования тяжести депрессивных расстройств у мужчин с ишемической болезнью сердца: патент на изобретение РФ № 2562557 от 10.09.2015; приоритет от 17.12.2013.
2. Голимбет В.Е., Украинцева С.В., Яшин А.И. Связь полиморфных вариантов гена переносчика серотонина с факторами, влияющими на физическое и психическое здоровье в процессе старения // Ж. неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2004. – № 5. – С. 46–49.
3. Лебедева Е.В., Гуткевич Е.В., Иванова С.А. и др. Феномен коморбидности депрессии и коронарной болезни в свете современных достижений генетики // Сибирский вестник психиатрии и наркол. – 2012. – Т. 75, № 6. – С. 41–47.
4. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор) // Ж. неврологии и психиатрии. – 2012. – Т. 11(2). – С. 29–36.
5. Оганов Р.Г., Погосова Г.В., Колтунов И.Е. и др. Депрессивная симптоматика ухудшает прогноз сердечно-сосудистых заболеваний и снижает продолжительность жизни больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 2011. – № 2. – С. 59–66.

6. Репин А.Н., Сергиенко Т.Н., Муслимова Э.Ф. и др. Влияние полиморфизма G681A гена СYP2C19 на эффективность клопидогрела при эндovasкулярном лечении ИБС в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // *Рос. кард. журн.* – 2015. – № 10. – С. 81–85.
7. Спивак И.М. Генетическая связь креативности и психических заболеваний // *Учен. записки СПбГМУ им. И.П. Павлова.* – 2011. – Т. XVIII, № 4. – С. 11–14.
8. Смуглевич А.Б. Депрессии при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Психич. расстройств. в общей медицине.* – 2013. – № 4. – С. 4–9.
9. Aumiller J. Depressive and sleepless: caution of myocardial infarct risk. Secondary risk factors // *MMW Fortschr. Med.* – 2009. – Vol. 14(20). – P. 18–19.
10. Aloyo V.J., Berg K.A., Spampinato U. et al. Current status of inverse agonist serotonin 2<sup>o</sup> (2-HT<sub>2A</sub>) and 5-HT<sub>2C</sub> receptors // *Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 121. – P. 160–173.
11. Adell A. LU-AA.21004 a multimodal serotonergic agent for the potential treatment of depression and anxiety // *Drugs.* – 2010. – Vol. 13. – P. 900–910.
12. Arnott S., Nutt D. Successful treatment of fluvoxamine-induced anorgasmia by cyproheptadine // *British J. of Psychiatry.* – 1994. – Vol. 164. – P. 838–839.
13. Blaya C., Salum G.A., Lima M.S. et al. Lack of association between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) and Panic Disorder: a systematic review and meta-analysis // *Behav. Brain Funct.* – 2007. – Vol. 18(3). – P. 41–44.
14. Carney R.M., Freedland K.E., Shelton Y.I. et al. Depression and coronary heart disease: a review for cardiologists // *Clin. Cardiol.* – 1997. – Vol. 20(3). – P. 196–200.
15. Cote F., Fligny C., Fromes Y. Recent advances in understanding serotonin regulation of cardiovascular function // *Trends in Mol. Med.* – 2004. – Vol. 10. – P. 232–238.
16. Coto E., Reguero J.R., Alvarez V. et al. 5-Hydroxytryptamine 5-HT<sub>2A</sub> receptor and 5-Hydroxytryptamine transporter polymorphism in acute myocardial infarction // *Clin. Sci. (Lond).* – 2003. – Vol. 104. – P. 241–245.
17. Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene // *Science.* – 2003. – Vol. 301. – P. 386–389.
18. De Jonge P., van den Brink R.H., Spijkerman T. et al. Only incident depressive episodes after myocardial infarction are associated with new cardiovascular events // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 2204–2208.
19. Deakin J.F.W., Graeff F. 5-HT and mechanisms of defence // *J. Psychopharmacol.* – 1991. – Vol. 5. – P. 305–316.
20. Ford D.J., Kamerow D.B. Epidemiological study of sleep disturbances and psychiatric disorders // *Am. J. Med. Assoc.* – 1989. – Vol. 5. – P. 1479–1484.
21. Golimbet V.E., Volel B.A., Dolzhikov A.V. et al. Association of 5-HTR<sub>2A</sub> and 5-HTR<sub>2C</sub> serotonin receptor gene polymorphisms with depression risk in patient with coronary heart disease // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 156(5). – P. 680–683.
22. Golimbet V.E., Lavrushina O.M., Kaleda V.G. et al. Supportive evidence for the association between the T102C 5-HTR<sub>2A</sub> gene polymorphism and schizophrenia: A large-scale case-control and family-based study // *Eur. Psychiat.* – 2007. – Vol. 22(3). – P. 167–170.
23. Grace S.L., Abbey S.E., Kapral M.K. et al. Effect of depression on five-year mortality after an acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.* – 2005. – Vol. 96. – P. 1179–1185.
24. Harvey M., Shink E., Tremblay M. et al. Support for the involvement of TPH<sub>2</sub> gene in affective disorders // *Mol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 9. – P. 980–981.
25. Heils A., Mobner R., Lesch K.P. The human serotonin transporter gene polymorphism—basic research and clinical implications // *J. of Neur. Transmission.* – 1997. – Vol. 104. – P. 1005–1014.
26. Joynt K.E., O'Connor C.M. Lessons from STADHART, ENRICH, and other trials // *Psychosom. Med.* – 2005. – Vol. 67 (Suppl. 1). – P. 63–66.
27. Karg K., Burmeister M., Shedden K. et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2011. – Vol. 68(5). – P. 444–454.
28. Lee K.Y., Jeong S.H., Kim S.H. et al. Genetic Role of BDNF Val66Met and 5-HTTLPR Polymorphisms on Depressive Disorder // *Psychiatry Investig.* – 2014. – Vol. 11(2). – P. 192–199.
29. Laposky A.D., Shelton J., Dugovic C. et al. Altered sleep regulation in leptin deficient mouse // *Am. J. Phy. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – Vol. 290. – P. 894–903.
30. Lemonde S., Turecki G., Bakish D. et al. Impaired repression at a 5-hydroxytryptamine 1A receptor gene polymorphism associated with major depression and suicide // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 23. – P. 8788–8789.
31. Lin J.Y., Jiang M.Y., Kan Z.M. et al. Influence of 5-HTR<sub>2A</sub> genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis // *J. Affect. Disord.* – 2014. – Vol. 168. – P. 430–438.
32. Lesch K.P., Greenberg B.D., Higley J.D. et al. Serotonin Transporter, Personality, And Behavior: Toward a Dissection of Gene-Gene and Gene-Environment Interaction. *Molecular Genetics and the Human Personality.* – Washington, DC : American Psychiatric Publishing, 2002. – P. 109–135.
33. Moffitt T.E., Brammer G.L., Caspi A. et al. Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43(6). – P. 446–457.
34. Matsumoto Y., Fabbri C., Pellegrini S. et al. Serotonin transporter gene: a new polymorphism may affect response to antidepressant treatments in major depressive disorder // *Mol. Diagn. Ther.* – 2014. – Vol. 18(5). – P. 567–577.
35. Magnusson A., Partonen T. The diagnosis, symptomatology, and epidemiology of seasonal affective disorder // *CNS Spectr.* – 2005. – Vol. 10. – P. 625–634.
36. Müssner R., Walitza S., Geller F. et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2006. – Vol. 9. – P. 437–442.
37. Maron E., Toru I., Must A. et al. Association study of tryptophan hydroxylase 2 gene polymorphisms in panic disorder // *Neurosci. Lett.* – 2007. – Vol. 411(3). – P. 180–184.
38. Murphy D.L., Lerner A., Rudnick G. et al. Serotonin transporter: gene, genetic disorders, and pharmacogenetics // *Mol. Interv.* – 2004. – Vol. 4(2). – P. 109–123.
39. Maron E., Tasa G., Toru I. et al. Association between serotonin-related genetic polymorphisms and CCK-4-induced panic attacks with or without 5-hydroxytryptophan pretreatment in healthy volunteers // *World J. Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 5(3). – P. 149–154.
40. Maron E., Nikopentis T., Koks S. et al. Association study of 90 candidate gene polymorphisms in panic disorder // *Psychiatr. Genet.* – 2005. – Vol. 15(1). – P. 17–24.
41. Otte C., McCaffery J., Ali S. et al. Association of a serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) with depression, perceived stress, and norepinephrine in patients with coronary disease: the Heart and Soul Study // *Am. J. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 164. – P. 1379–1384.
42. Parker G.B., Hilton T.M., Walsh W.F. et al. Timing is everything: the onset of depression and acute coronary syndrome outcome // *Biol. Psychiatry.* – 2008. – Vol. 64(8). – P. 660–666.
43. Phillips-Bute B., Mathew J.P., Blumenthal J.A. et al. Perioperative genetics and safety outcomes investigative team. Relationship of genetic variability and depressive symptoms to adverse events after coronary artery bypass graft Surgery // *Psychosom. Med.* – 2008. – Vol. 70(9). – P. 953–959.

44. Partonen T., Reutlein J., Alpmann A. et al. Three circadian clock genes *Per2*, *Arntl*, and *Npas2* contribute to winter depression // *Ann. Med.* – 2005. – Vol. 39. – P. 229–238.
45. Pitchot W., Hansenne M., Pinto E. et al. 5-Hydroxytryptamine 1A receptors, major depression, and suicidal behavior // *Biol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 58. – P. 854–858.
46. Polesskaya O.O., Sokolov B.P. Differential expression of the “C” and “T” alleles of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene in the temporal cortex of normal individuals and schizophrenics // *J. Neurosci. Res.* – 2002. – Vol. 67. – P. 812–822.
47. Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M. et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetics susceptibility mechanism for depression // *Nat. Neurosci.* – 2005. – Vol. 8. – P. 828–834.
48. Perna G., Favaron E., Di Bella D. et al. Anti-panic efficacy of paroxetine and polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene // *Neuropsychopharmacology.* – 2005. – Vol. 30(12). – P. 2230–2235.
49. Puri V.K., Verma M., Saxena A.K. et al. Platelet serotonergic mechanisms in ischemic heart disease // *Thromb. Res.* – 1990. – Vol. 57. – P. 445–451.
50. Rothman R.B., Ayestas M.A., Dersch C.M. et al. Aminorex, fenfluramine, and chlorphentermine are serotonin transporter substrates. Implications for primary pulmonary hypertension // *Circulation.* – 1999. – Vol. 100(8). – P. 869–875.
51. Ripke S., Wray N.R., Lewis C.M. et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium // *Mol. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 18(4). – P. 497–511.
52. Rothe C., Gutknecht L., Freitag C. et al. Association of a functional 1019C>G 5-HT<sub>1A</sub> receptor gene polymorphism with panic disorder with agoraphobia // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 7. – P. 189–192.
53. Ramage A.G. Central cardiovascular regulation and 5-hydroxytryptamine receptors // *Brain Res. Bull.* – 2001. – Vol. 56. – P. 425–439.
54. Sullivan P.F., Neale M.C., Kendler K.S. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 1552–1562.
55. Simeonova D.I., Chang K.D., Strong C. et al. Creativity in familial bipolar disorder // *J. Psychiatr. Res.* – 2005. – Vol. 39(6). – P. 623–631.
56. Strobel A., Gutknecht L., Rothe C. et al. Allelic variation in 5-HT<sub>1A</sub> receptor expression is associated with anxiety- and depression-related personality traits // *J. Neural. Transmission.* – 2003. – Vol. 110. – P. 1445–1453.
57. Sheehan K., Lowe N., Kirley A. et al. Tryptophan hydroxylase 2 (TPH2) gene variants associated with ADHD // *Mol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 10. – P. 944–949.
58. Sabol S.Z., Hu S., Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter // *Hum. Genet.* – 1998. – Vol. 103(3). – P. 273–279.
59. Sygailo Y.V., Stober G., Grassle M. et al. Association analysis of the functional monoamine oxidase A gene promoter polymorphism in psychiatric disorders // *Am. Med. Genet.* – 2001. – Vol. 105(2). – P. 168–171.
60. Schulze T.G., Muller D.J., Krauss H. et al. Association between a functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter and major depressive disorder // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 96. – P. 801–803.
61. Varcoe T.J., Kennaway D.J. Activation of 5-HT<sub>2C</sub> receptors acutely induces *Per1* gene expression in the rat SCN in vitro // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1209. – P. 19–28.
62. Walther D.J., Peter J.U., Bashammakh S. et al. Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform // *Science.* – 2003. – Vol. 299. – P. 76–79.
63. Yamada S., Akita H., Kanazawa K. et al. T102C polymorphism of the serotonin (5-HT) 2A receptor gene in patients with non-fatal acute myocardial infarction // *Atherosclerosis.* – 2000. – Vol. 150(1). – P. 143–148.
64. Zhao X., Sun L., Sun Y.H. et al. Association of HTR2A T102C and A-1438G polymorphisms with susceptibility to major depressive disorder: a meta-analysis // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2014. – Vol. 35(12). – P. 1857–1866.
65. Zhang X., Gainetdinov R.R., Beaulieu J.M. et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression // *Neuron.* – 2005. – Vol. 45. – P. 11–16.
66. Zhou Z., Roy A., Lipsky R. et al. Haplotype based linkage of tryptophan hydroxylase 2 to suicide attempt, major depression, and cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid in 4 populations // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1109–1118.

Поступила 08.04.2016

### Сведения об авторах

**Лебедева Наталья Борисовна**, докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, профессор кафедры подготовки врачей первичного звена здравоохранения ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.  
Адреса: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, б; 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.  
E-mail: lebenb@mail.ru.

**Ардашова Наталья Юрьевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории реабилитации Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”.  
Адрес: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, б.  
E-mail: ardashova\_natali@mail.ru.

**Барбараш Ольга Леонидовна**, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО “Кемеровская государственная медицинская академия” Минздрава России.  
Адреса: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, б; 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.  
E-mail: olb61@mail.ru.

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ: СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

Ю.И. Богданов, С.В. Попов, Ю.Ю. Вечерский, Р.Е. Баталов, В.В. Затолокин

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru

## SURGICAL ABLATION OF ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING: MODERN TREND

Yu.I. Bogdanov, S.V. Popov, Yu.Yu. Vechersky, R.E. Batalov, V.V. Zatolokin

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Статья посвящена анализу современных методик лечения фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) во время коронарного шунтирования. В статье проанализировано современное направление хирургической абляции, различные техники, методики. Дана оценка каждой из них. Обоснована необходимость оптимизации радиочастотной абляции (РЧА) у пациентов с ИБС во время коронарного шунтирования.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, эпикардиальная абляция, коронарное шунтирование.

The article is devoted to analysis of modern methods of atrial fibrillation treatment in patients with coronary artery disease and coronary artery bypass grafting. Systematic review of various surgical ablation techniques and methods has been done in particular. The necessity for radiofrequency ablation modification is substantiated.

**Key words:** atrial fibrillation, surgical ablation, coronary artery bypass grafting.

Проблема хирургического лечения ФП у больных ИБС во время коронарного шунтирования очень актуальна в связи с большим количеством хирургических реваскуляризаций у пациентов с данной аритмией. Однако процедура Maze так и не получила широкого распространения у этой категории пациентов из-за необходимости выполнения атриотомии и в связи с усложнением операции коронарного шунтирования. Поэтому необходим анализ современной практики хирургического лечения ФП для оптимизации использования РЧА у больных во время коронарного шунтирования.

Необходимость выполнения хирургической абляции при операции коронарного шунтирования подтверждена консенсусом европейской организации нарушений ритма сердца от 2012 г. Основываясь на результатах клинических исследований и клиническом опыте, следует рассматривать возможность хирургической абляции у всех пациентов с ФП, сопровождающейся симптомами, при которых планируется кардиохирургическая операция [3]. Распространенность ФП среди пациентов, направленных на операцию коронарного шунтирования, составляет 6,1%, что в абсолютных цифрах исчисляется десятками тысяч [22]. Несмотря на растущую доказательную базу в пользу лечения ФП при кардиохирургических вмешательствах, в среднем хирургическая абляция ФП во время операции коронарного шунтирования выполняется лишь у 27,5% пациентов, согласно отчету общества торакальных хирургов США [4]. Известно, что сама по себе успешная реваскуляризация миокарда не устраняет ФП.

Более того, по результатам наблюдений установлено, что встречаемость впервые выявленной ФП в раннем послеоперационном периоде после коронарного шунтирования составляет 30% [26], что, в свою очередь, удлиняет пребывание пациента в палате реанимации, увеличивает летальность и количество тромбоэмболических осложнений [5]. Также прослеживается корреляция между ФП после операции коронарного шунтирования и повышенной частотой инсультов, дыхательной недостаточностью и более длительным периодом госпитализации [6]. При оценке факторов риска было показано, что эти пациенты имеют большую потребность в инотропной поддержке и применении внутриаортальной баллонной контрпульсации [27]. Распространенность ФП после операции прямой реваскуляризации миокарда на сегодняшний день остается высокой. По некоторым данным, ишемия миокарда и неадекватная кардиолегия увеличивают частоту развития ФП в послеоперационном периоде [7]. Несмотря на совершенствование метода искусственного кровообращения, кардиолегии и хирургической техники коронарного шунтирования, распространенность ФП в послеоперационном периоде в мире парадоксально возросла за последние годы. До недавнего времени это осложнение считалось преходящим и неопасным, однако по последним данным, ФП в послеоперационном периоде носит более злокачественное течение, чем было принято считать ранее и ассоциирована с повышенной госпитальной и отдаленной летальностью [8–10]. Таким образом, коррекция ФП в ходе операции коронарного шун-

тирования является актуальной проблемой.

В последние годы линейные абляционные воздействия заменили традиционные хирургические разрезы [28]. Предложены различные устройства для абляции с применением различных источников энергии. За последние 15 лет был сделан значительный прогресс в развитии устройств для РЧА [11]. Радиочастотная энергия приводит к локальному некрозу миокарда в зоне воздействия. Первые электроды для РЧА были монополярными, с их помощью не всегда удавалось достичь трансмуральности, особенно на работающем сердце [12]. Для достижения повреждающего действия требуется плотный контакт электрода с тканью, в противном случае возникает не-трансмуральное повреждение. Недостатки монополярных электродов привели к развитию биполярных устройств [29, 30]. Эти устройства позволяют хирургу выполнять воспроизводимые трансмуральные повреждения с минимальным риском перфорации и высокой надежностью [13, 14].

В настоящее время широко используется РЧА. В свою очередь метод хирургической биполярной РЧА доказал свою безопасность и эффективность во многих исследованиях [23]. Так, в исследовании FAST было продемонстрировано преимущество метода хирургической абляции над катетерной в достижении свободы от ФП [15]. Однако следует признать, что все доступные методы не обеспечивают полную свободу от ФП [1].

На сегодняшний день хирурги располагают разнообразными способами абляции ФП во время кардиохирургических операций. Одним из эффективных методов хирургического лечения ФП остаются различные модификации операции Cox-Maze, предложенной J. Cox в 1987 г. Предпосылкой к разработке данной операции явились экспериментальные и клинические работы по картированию ФП. С 1987 по 1991 гг. было выполнено 22 операции Cox-Maze пациентам с симптомной ФП и резистентностью к антиаритмическим препаратам [25]. Однако ввиду сложности и продолжительности операции широкого распространения она не получила. В классическом варианте данная операция подразумевает появление рубца.

Существуют схемы создания абляционных линий как в одном предсердии, так и в обоих. По данным литературы, схема, при которой изолируются левые и правые легочные вены едиными коллекторами, задняя стенка левого предсердия, формируется линия к фиброзному кольцу митрального клапана, имеет эффективность от 70 до 90% у пациентов с клапанными пороками сердца [16, 17]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что эффективность лечения ФП при проведении коронарного шунтирования не уступает таковой при клапанных пороках [18]. Необходимость формирования абляционных линий в правом предсердии носит противоречивый характер. Так, по данным одного из исследований, включавших пациентов с ФП, которым выполнялось протезирование митрального, аортального клапана или коронарное шунтирование, левопредсердная схема сопоставима по эффективности с двухпредсердной модификацией [19].

Для пациентов с пороком митрального клапана и ФП, принимая во внимание необходимость атриотомии, ме-

тодом выбора является левопредсердная или двухпредсердная схема абляции. Однако остается нерешенным вопрос относительно выбора стратегии лечения пациентов с кардиохирургическим вмешательством, не подразумевающим вскрытия предсердий, таким как коронарное шунтирование [24]. Даже при использовании современных устройств затруднительно наносить линейные воздействия в области правого и левого истмуса. Это требует широкого вскрытия предсердий, дополнительного времени окклюзии аорты и искусственного кровообращения. Возможность выполнения абляции в области правого и левого истмуса с помощью биполярного устройства была оценена в исследовании под руководством Castella et al. на аутопсийных человеческих сердцах. В этой работе изучались анатомические структуры фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов и их взаиморасположение с коронарными артериями и венами. Авторы обнаружили, что во всех исследованных сердцах коронарные артерии и вены лежали на стороне предсердия в пределах жировой ткани правой и левой атриовентрикулярных борозд, в 3–18 мм от митрального или трикуспидального фиброзного кольца. В тех случаях, когда биполярный электрод перемещался на митральный перешеек, коронарный синус всегда оказывался между браншами, в сердцах с левым типом кровообращения огибающая артерия также попадала в зажим. Электрод ни разу не достиг фиброзного кольца по причине большой толщины жировой ткани вокруг борозды и массы левого желудочка, оставляя от 5 до 10 мм миокарда предсердий свободным от радиочастотного воздействия. Поэтому биполярные радиочастотные электроды недостаточны для завершения процедуры Cox-Maze IV [20]. Более того, они могут повредить коронарные артерии у пациентов с левым типом кровообращения.

На сегодняшний день не существует единого консенсуса относительно набора линий при выполнении левопредсердной схемы абляции ФП во время кардиохирургических вмешательств. Предметом для полемики остается линия в области левопредсердного перешейка от фиброзного кольца митрального клапана к левым легочным венам. Эта анатомическая область служит источником постабляционного левопредсердного трепетания [2]. Также следует отметить, что незавершенность этой линии приводит к появлению инцизионной тахикардии, трудно поддающейся устранению.

Принимая во внимание вышеописанные ограничения, можно определить два актуальных направления в лечении ФП у больных во время коронарного шунтирования. Необходимо оценить эффективность ограниченных воздействий в левом предсердии без широкого вскрытия его полости с целью устранения ФП у больных во время коронарного шунтирования. Нужно оптимизировать известные методы абляции таким образом, чтобы они стали доступны всем хирургам, не повышали риск и сложность операции коронарного шунтирования.

На протяжении последних лет появляются публикации, описывающие комбинированный подход к лечению ФП, который заключается в двухэтапной хирургической и катетерной абляции. Крупных рандомизированных многоцентровых исследований данного подхода не су-

цествует. Однако, основываясь на данных одноцентровых исследований, можно судить о высокой эффективности и безопасности данного метода лечения ФП. В настоящее время запущено пилотное многоцентровое исследование по изучению комбинированного этапного подхода в лечении ФП. Предварительные результаты ожидаются в 2019 г. [21].

По всей видимости, подобная стратегия позволит улучшить результаты лечения ФП путем достижения большей трансмуральности, устранения прорывов абляционных линий и нанесения дополнительных воздействий на этапе электрофизиологического исследования и катетерной абляции в послеоперационном периоде.

## Литература

1. Попов С.В., Антонченко И.В., Баталов Р.Е. и др. Фибрилляция предсердий: абляция или нет // Рос. мед. журнал. – 2009. – № 18. – С. 1108–1111.
2. Мазуров М.Е., Ардашев А.В., Желяков Е.Г. и др. Сопоставление результатов математического моделирования и клинических данных при радиочастотной абляции постабляционной перимитральной трепетания предсердий: определение условий формирования перимитрального re-entry // Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 39–45.
3. Calkins H., Kuck K.H., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design // Europace. – 2012. – Vol. 14. – P. 528–606.
4. Ad N., Suri R.M., Gammie J.S. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation trends and outcomes in North America // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – Vol. 144. – P. 1051–1060.
5. Maisel W.H., Rawn J.D., Stevenson W.G. Atrial fibrillation after cardiac surgery // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 135. – P. 1061–1073.
6. Mariscalco G., Klersy C., Zanobini M. et al. Atrial fibrillation after isolated coronary surgery affects late survival // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 1612–1618.
7. Villareal R.P., Hariharan R., Liu B.C. et al. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 742–748.
8. Borde D., Gandhe U., Hargave N. et al. Prediction of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting surgery: is CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>–VASc score useful? // Ann. Card. Anaesth. – 2014. – Vol. 17. – P. 182–187.
9. Mariscalco G., Engstrom K.G. Postoperative atrial fibrillation is associated with late mortality after coronary surgery, but not after valvular surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 88. – P. 1871–1876.
10. Almassi G.H., Pecsai S.A., Collins J.F. et al. Predictors and impact of postoperative atrial fibrillation on patients' outcomes: a report from the Randomized On Versus Off Bypass trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2012. – Vol. 143. – P. 93–102.
11. Jazayeri M.R., Hempe S.L., Sra J.S. et al. Selective transcatheter ablation of the fast and slow pathways using radiofrequency energy in patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia // Circulation. – 1992. – Vol. 85. – P. 1318–1328.
12. Hoenicke E.M., Strange R.G., Patel H. et al. Damiano. Initial experience with epicardial radiofrequency ablation catheter in an ovine model: moving towards an endoscopic maze procedure // Surg. Forum. – 2000. – Vol. 81. – P. 79–82.
13. Vicol C., Kur F., Eifert S. et al. Bipolar irrigated radiofrequency ablation of the posterior-inferior left atrium and coronary sinus is feasible and safe // Heart Surg. Forum. – 2004. – Vol. 7. – P. 535–538.
14. Prasad S.M., Maniar H.S., Schuessler R.B. et al. Chronic transmural atrial ablation by using bipolar radiofrequency energy on the beating heart // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 124. – P. 708–713.
15. Boersma L.V.A., Castella M., van Boven WimJan et al. Atrial Fibrillation Catheter Ablation Versus Surgical Ablation Treatment (FAST) // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 23–30.
16. Sueda T., Imai K., Ishii O. et al. Efficacy of pulmonary vein isolation for the elimination of chronic atrial fibrillation in cardiac valvular surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2001. – Vol. 71. – P. 1189–1193.
17. Kondo N., Takahashi K., Minakawa M. et al. Left atrial maze procedure: a useful addition to other corrective operations // Ann. Thorac. Surg. – 2003. – Vol. 75. – P. 1490–1494.
18. Geidel S., Ostermeyer J., Lass M. et al. Permanent atrial fibrillation ablation surgery in CABG and aortic valve patients is at least as effective as in mitral valve disease // Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 54. – P. 91–95.
19. Deneke T., Khargi K., Grewe P. et al. Left atrial versus bi-atrial maze operation using intraoperatively cooled-tip radiofrequency ablation in patients undergoing open-heart surgery: Safety and efficacy // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 1644–1650.
20. Castella M., Garcia-Valentin A., Pereda D. et al. Anatomic aspects of the atrioventricular junction influencing radiofrequency Cox maze IV procedures // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2008. – Vol. 136. – P. 419–423.
21. Jasbir S. Prospective, randomized comparison of hybrid ablation vs. catheter ablation [Electronic resource] // Clinical Trials. – URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02344394> (дата обращения 10.06.2016).
22. Gammie J.S., Haddad M., Milford-Beland S. et al. Atrial fibrillation correction surgery: lessons from the society of thoracic surgeons national cardiac database // Ann. Thorac. Surg. – 2008. – Vol. 85, No. 3. – P. 909–914.
23. Gillinov A.M., McCarthy P.M., Blackstone E.H. et al. Surgical ablation of atrial fibrillation with bipolar radiofrequency as the primary modality // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 129. – P. 1322–1329.
24. La Meir M., Gelsomino S., Nonneman B. The problem with concomitant atrial fibrillation in non-mitral valve surgery // Ann. Cardiothorac. Surg. – 2014. – Vol. 3. – P. 124–129.
25. Gaynor S.L., Schuessler R.B., Bailey M.S. et al. Surgical treatment of atrial fibrillation: predictors of late recurrence // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 129. – P. 104–111.
26. Echahidi N., Pibarot P., O'Hara G., Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 793–801.
27. Shirzad M., Karimi A., Tazik M. et al. Determinants of postoperative atrial fibrillation and associated resource utilization in cardiac surgery // Rev. Esp. Cardiol. – 2010. – Vol. 63. – P. 1054–1060.
28. Robertson J.O., Saint L.L., Leidenfrost J.E. et al. Illustrated techniques for performing the Cox-Maze IV procedure through a right mini-thoracotomy // Ann. Cardiothorac. Surg. – 2014. – No. 3. – P. 105–116.
29. Melby S.J., Gaynor S.L., Lubahn J.G. et al. Efficacy and safety of right and left atrial ablations on the beating heart with irrigated bipolar radiofrequency energy: a long-term animal study // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2006. – Vol. 132. – P. 853–860.
30. Prasad S.M., Maniar H.S., Schuessler R.B. et al. Chronic transmural atrial ablation by using bipolar radiofrequency energy on the beating heart // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2002. – Vol. 124. – P. 708–713.

Поступила 22.06.2016

## Сведения об авторах

**Богданов Юрий Игоревич**, аспирант отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: yuri-bogdanov@mail.ru.

**Попов Сергей Валентинович**, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: psv@cardio.tsu.ru.

**Вечерский Юрий Юрьевич**, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-со-

судистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: vjj@cardio.tsu.ru.

**Баталов Роман Ефимович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: romancer@cardio.tsu.ru.

**Затолокин Василий Викторович**, младший научный сотрудник, врач-хирург отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: zatolokin@cardio-tomsk.ru.

УДК [616.712-002.3:616.27-002]-089

## МЕТОДЫ ОСТЕОСИНТЕЗА ГРУДИНЫ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ СРЕДИННОЙ СТЕРНОТОМИИ

**М.В. Шведова<sup>1,2</sup>, Я.Д. Анфиногенова<sup>1,2,3</sup>, Г.Ц. Дамбаев<sup>1</sup>, А.Н. Вусик<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

<sup>2</sup>Центр RASA в Томске, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

E-mail: shvedovamv55@gmail.com

## APPROACHES TO STERNAL OSTEOSYNTHESIS IN POSTSTERNOTOMY COMPLICATIONS MANAGEMENT

**M.V. Shvedova<sup>1,2</sup>, Y. Anfinogenova<sup>1,2,3</sup>, G.Ts. Dambaev<sup>1</sup>, A.N. Vusik<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup>RASA Center in Tomsk, National Research Tomsk Polytechnic University

<sup>3</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Несостоятельность шва грудины после срединной стернотомии – это тяжелое кардиохирургическое осложнение, которое может привести не только к дискомфорту и дыхательной дисфункции, но и способствовать развитию поверхностной и медиастиальной инфекции, в итоге оказывая существенное влияние на выживание пациентов. В качестве интраоперационных факторов риска развития несостоятельности швов грудины немаловажное значение имеют методики остеосинтеза грудины и тип используемого шовного материала. С целью улучшения биомеханики дыхания и повышения качества жизни больных с послеоперационной нестабильностью грудины в отсутствие инфекции, а также больным с послеоперационным стерномедиастинитом (СМ) как завершающий этап лечения после купирования инфекционного процесса целесообразным является выполнение остеосинтеза грудины. С этой целью применяются различные шовные и скрепляющие материалы: распространен шов грудины стальной проволокой или полиэфирным материалом, однако из-за значительных механических усилий, сопровождающих движения грудной клетки, шовный материал часто прорезает ткани, что приводит к каскаду осложнений и необходимости повторных операций. Поэтому в настоящее время продолжают разрабатываться новые подходы и устройства для восстановления целостности грудины. В данном обзоре рассмотрены существующие

на сегодняшний день методы стернального остеосинтеза, используемые в лечении и профилактике развития осложнений срединной стернотомии.

**Ключевые слова:** грудина, остеосинтез, диастаз грудины, стернотомия.

Failure of sternal suture after median sternotomy is a severe cardiac surgery complication causing respiratory dysfunction and contributing to superficial and mediastinal infection affecting patients' survival. Perioperative risk factors for sternal dehiscence include the approaches to sternal osteosynthesis and type of suture material. To improve respiratory biomechanics and quality of life in patients with postoperative sternal instability without infection as well as in patients with postoperative sterno-mediastinitis, sternal osteosynthesis is a relevant final step of treatment after elimination of the infection. To achieve that, various suture and wound closure materials are used. Stainless steel wire or polyester material sternal sutures are common, but they are often cheese-wire tissues due to chest motions leading to cascade of complications and requiring reoperations. Therefore, new approaches and systems for restoration of sternal integrity continue to be developed. This article reviews currently available sternal resynthesis methods used for treatment and prevention of sternal sternotomy complications.

**Key words:** sternum, osteosynthesis, sternal dehiscence, sternotomy.

## Введение

Срединная стернотомия остается доступом выбора при операциях на сердце, магистральных сосудах, крупных воздухоносных путях и одномоментных, двусторонних операциях на легких [7, 15]. Согласно данным мировой литературы, такие послеоперационные осложнения после срединной стернотомии, как несостоятельность швов грудины, острый медиастинит и остеомиелит грудины и ребер формируются у 2–6% пациентов [13, 15]. Послеоперационное расхождение грудины может привести не только к дискомфорту и дыхательной дисфункции, но и способствовать развитию инфекции, как поверхностной, так и медиастинальной. Расхождение грудины – это одно из самых тревожных кардиохирургических осложнений. Несращение грудины после стернотомии требует существенных экономических затрат из ресурсов службы здравоохранения и оказывает большое влияние на выживание пациента [13, 17, 32].

Существенное значение имеют такие интраоперационные факторы риска развития осложнений срединной стернотомии, как методики ушивания и фиксации грудины, а также тип используемого шовного материала [23]. Среди этиологических факторов необходимо отметить использование стальных проволочных швов. Плановое закрытие срединной стернотомии у взрослых пациентов часто проводится с применением 5–9 проволочных швов, изготовленных из некорродирующего металла. M.D. Meeks [34] et al. обнаружили переломы стальных стернальных швов у 26% пациентов с послеоперационным СМ. Разрушение стальных швов проявляется клинически еще до появления медиастинита (87,5%). Среднее время до разрушения стальных швов составляет 14 дней (до 48 дней). Переломы швов чаще происходили в головной части шва, имеющей форму восьмерки [34]. Риск прорезывания проволоки через кость зависит от диаметра проволоки и увеличивался при остеопорозе, при неточной костной аппозиции, а также при избыточной подвижности грудной клетки у пациентов с заболеваниями дыхательных путей [3, 10]. Разрыв стальной проволоки наблюдался при физической активности молодых пациентов. Поэтому выбор метода и материала для первичного закрытия грудины после операций с доступом через срединную стернотомию важен, особенно у пациентов группы риска развития послеоперационного СМ.

У больных с неинфицированным послеоперационным диастазом грудины и ее нестабильностью либо у

больных с послеоперационным СМ как завершающий этап лечения (после купирования инфекционного процесса путем хирургических обработок с санацией грудины и переднего средостения, корректной антибиотикотерапии, вакуумного лечения либо проточно-промывного дренирования и перевязок) целесообразным является восстановление целостности каркаса грудины. Это положительно влияет на биомеханику дыхания и препятствует развитию таких осложнений, как, например, грыжи передней грудной стенки.

## Методы восстановления целостности каркаса грудины

Наиболее распространенным методом стернорافیи является шов стальной проволокой (существуют различные схемы) или полиэфирным материалом в различных модификациях, однако при использовании данных материалов, особенно при повторной стернорافیи, нередким является рецидив несостоятельности шва грудины с фрагментацией грудины [14]. В литературе имеются данные, указывающие на то, что при развитии послеоперационной несостоятельности шва грудины попытки восстановления целостности каркаса грудины стандартными методами (стернорافیи металлической проволокой) в большинстве случаев не достигают поставленной задачи, а лишь способствуют дальнейшей фрагментации грудины [18, 34]. Широко известна техника закрытия грудины, разработанная Robicsek, при которой происходит укрепление шва грудины швами, расположенными парастернально вокруг реберных хрящей [41], также известны другие модификации проволочного шва [5, 25]. Однако в связи с неудовлетворенностью результатами лечения послеоперационной несостоятельности шва грудины с использованием обычной металлической проволоки в последние годы были разработаны различные альтернативные методы восстановления целостности грудины.

*Применение различных альтернативных металлических конструкций для стернального ресинтеза.* Одним из наиболее известных альтернативных методов стернального ресинтеза является метод стернального закрытия с использованием термореактивных зажимов, изготовленных из нитинола (NiTi). Было показано, что использование таких термореактивных зажимов снижает частоту местных осложнений и является более безопасным и менее инвазивным методом стернального ресинтеза по сравнению с проволочной фиксацией [21, 28, 31, 38, 43, 48, 49].

При стернальном закрытии с помощью таких зажимов (thermoclips) распределение давления осуществляется через более широкую площадь, чем при применении проволочных лигатур, потому что зажимы имеют больший диаметр в точке контакта с тканью [38, 43]. Этот метод обеспечивает сравнительно легкую фиксацию и относительно быстрое удаление зажимов. После хирургической обработки и последующего консервативного ведения (возможно, с использованием вакуумного метода закрытия раны) удаляют инфицированные сосудистые протезы или заменяют трансплантаты. Если ресинтез грудины достижим, то использование терморезистивных зажимов предпочтительнее стальной проволоки. Зажимы изготавливают из нитинола (Ni-Ti), сплава, который содержит примерно одинаковую пропорцию никеля и титана и является терморезистивным. Каждый зажим измеряется, и выбор осуществляется на основании того, что зажим должен быть на 5–8 мм меньше, чем ширина грудины [31]. Зажим вставляется в межреберья через отверстия, близко расположенные к краю грудины. Обычно 3–4 зажима достаточно для достижения стабильности грудины. Метод может использоваться в комбинации с проволочными швами в верхней и нижней третях грудины [28, 38]. Vohra et al. опубликовали статью о применении терморезистивных нитиноловых зажимов Flexigrips (Preasidia SRL, Bologna, Italy) для лечения стернальной нестабильности без доступа в средостение. Четыре зажима Flexigrips (1 на рукоятку и 3 на тело грудины) накладывают с использованием специального аппликатора [47], что является главным преимуществом этой техники.

Однако применение зажимов из никелида титана не лишено своих недостатков, и при их использовании в лечении послеоперационного СМ и расхождения грудины развитие осложнений все же возможно [12, 35]. Одним из осложнений является отделение терморезистивных зажимов от грудины в позднем послеоперационном периоде в связи с неправильным измерением расстояния между межреберьями [16]. Техника измерения грудины до стернотомии, описанная Ooi et al., отчасти помогает преодолеть эти проблемы [32]. M. Tavlasoglu et al. разбирают клинический случай, свидетельствующий о чрезвычайной важности правильного выбора размеров зажимов, изготовленных из никелида титана [16]. Авторы подчеркивают, что при неадекватном подборе размера зажимов возможно их смещение и открепление от грудины с последующим расхождением и инфицированием грудины [16]. Для предотвращения нового расхождения грудины и повторной стернальной ревизии авторы предлагают модифицированную технику Робишека (the Robicsek modification technique) [41], при которой свободный латеральный край грудины усиливают вертикальными стальными швами, так что наложение зажимов становится более прочным [16]. M. Tavlasoglu et al. полагают, что измерения с использованием зажима Бакхауса более точные, и советуют использовать зажим Бакхауса, а не кронциркуль, чтобы измерять поперечный диаметр между свободными краями грудины на уровне межреберий, потому что использование кронциркуля может вести к завышенным размерам, особенно в процессе обучения [16].

С одной стороны, использование зажимов менее трав-

матично по сравнению с проволочными швами, так как не требуется полной диссекции ретростернального пространства, но, с другой стороны, эффективность зажимов может быть снижена из-за того, что они не могут быть помещены полностью в круговую вокруг тела грудины, что повышает риск смещения зажимов [31]. Безусловно, поверхность соприкосновения у зажимов больше, чем у проволочных швов [38], но этого все же может быть недостаточно для полной стабилизации. A. Plass et al. сообщают, что терморезистивные зажимы были использованы у трех пациентов вместо обычных стальных проволочных швов. У этих трех пациентов не было никаких специфических факторов риска осложнений заживления раны, однако у одного пациента возникло осложнение, когда левые части зажимов полностью оторвались и прорвали кость с левой стороны грудины. A. Plass et al. ставят вопрос о показаниях для использования терморезистивных зажимов. Авторы отмечают, что качество костной ткани грудины является важным фактором особенно при наличии сильного остеопороза или множественных переломов [29].

Несмотря на малую травматичность, зажимы из никелида титана, установленные через отверстия в межреберьях, особенно с левой стороны, могут повреждать левое легкое с возможным развитием пневмоторакса [47]. Если в ретростернальном пространстве присутствует выраженный спаечный процесс, эффективность зажимов может быть снижена, и их установка может вызвать серьезное ретростернальное кровотечение, если произойдет повреждение аортокоронарных шунтов или спаек [29].

J. Broadhurst et al. приводят клинический случай использования терморезистивных зажимов у 83-летнего пациента, имевшего высокий риск. Исходное послеоперационное восстановление пациента было не осложненным. Однако на 7-й день пациент упал и ударился о металлический край кровати, что привело к прямой травме грудины. Клиническое исследование и рентгенограмма подтвердили повреждение грудины с переломом нижнего термозажима. Пациенту была проведена повторная операция, где было обнаружено, что нижний термозажим сломан, средний выбит, верхний был еще *in situ*. В связи со множественными переломами грудина была воссоединена с помощью стальных проволочек. Приведенный выше случай демонстрирует, что при сильном механическом воздействии на грудину термозажимы могут сломаться [12].

Еще одним методом восстановления целостности каркаса грудины, при котором применяется конструкция из никелида титана, является метод восстановления целостности каркаса грудины с использованием трубчатого плетеного имплантата из никелида титана, изготовленного из нитей сплава марки ТН-10. Положительными чертами данного метода является относительная эластичность имплантата, препятствующая прорезыванию половин грудины, способность имплантата к миллионам циклов обратимой деформации, предотвращающая разрывы конструкции, а также пористая структура, способствующая прорастанию имплантата окружающими тканями и надежной фиксации имплантата. Однако, как и большинство методов остеосинтеза грудины, метод не применим у больных с выраженной фрагментацией половин грудины, а также у больных с наличием воспалительного процесса [1, 2].

Другим альтернативным методом восстановления целостности каркаса передней стенки грудной клетки у пациентов с осложнениями срединной стернотомии является использование различных специальных металлических пластин, которые могут крепиться к ребрам с помощью шурупов либо закрепляться с помощью проволоки. Данный метод не требует массивной ретростеральной диссекции, однако эта техника требует формирования значительных тканевых лоскутов, чтобы обнажить ребра. Принципам и манипуляциям с пластинчатой системой легко обучиться, хотя эта система должна быть использована очень осторожно, так как возможно серьезное повреждение сердца и легких [29]. «Мостовое» соединение поверх отсутствующих костных структур возможно лишь с использованием стернальных пластинок [26].

Были изучены результаты реконструкции грудины с использованием Modular Sternal Cable System® (MSCS) у 11 пациентов с диастазом грудины после кардиохирургических операций. 73% пациентов имели в анамнезе инфекцию грудины. В результате лечения у 6 пациентов (54,5%) развилась глубокая инфекция стернальной раны, что во всех случаях привело к необходимости удаления конструкции. Еще в одном случае потребовалось удаление конструкции в связи с длительно сохраняющейся болью в области оперативного вмешательства. В данном исследовании авторы предположили, что высокая частота развития раневой инфекции при применении данного приспособления может быть связана с дизайном конструкции, приводящим к нарушению костной микроциркуляции [52].

Недавно был внедрен новый прибор Sternal Talon (KLS Martin, Jacksonville, FL) для остеосинтеза грудины. Использование этого прибора у 24 пациентов с осложнениями срединной стернотомии (из них в 8 случаях одновременно с пластикой мышечным лоскутом) позволило достичь соединения грудины у 23 из 24 пациентов; однако 4 пациентам потребовалась повторная операция. Производитель заявляет, что перед применением данного устройства необходимо измерять ширину и толщину грудины, и адекватная фиксация может быть достигнута только при правильном подборе имплантата; у некоторых пациентов на основании результатов измерения ширины грудины, толщины грудины либо межреберных расстояний должно быть принято решение о необходимости использования иных методов закрытия грудины [27, 44].

*Использование костных трансплантатов для закрытия дефектов передней стенки грудной клетки после стернотомии.* М. Lusini et al. впервые сообщили о технике стернального ресинтеза в кардиохирургии с использованием аутологичного костного имплантата и аутологичного геля, полученного из тромбоцитов, и описали послеоперационное ведение и исход лечения пожилого пациента. Контрольное обследование через 4 мес. после операции подтвердило полное заживление места расхождения грудины с образованием твердой соединяющей кости [40].

Был описан метод восстановления целостности грудной клетки у пациента с массивным дефектом после остеомиелита грудины после кардиохирургической операции с использованием аутологичного фрагмента лопа-

точной кости на сосудистой ножке, который был фиксирован пластинами к ребрам и ключицам. Авторы сообщают о хорошем функциональном и эстетическом результате через 5 лет наблюдения [45].

С. Ersoy et al. описали воспроизводимый сэндвич-метод с использованием аллогraftа малой берцовой кости. Метод облегчает наложение металлических швов, создавая билатеральные зоны посадки для швов с обеих сторон грудины [19].

Описан метод лечения обширных дефектов передней стенки грудной клетки после глубоких осложнений срединной стернотомии с применением аллогенного костного трансплантата грудины, не содержащего живых клеток костного мозга. Для поперечной стабилизации были использованы титановые пластины. Авторы сообщают о применении данного метода у 10 пациентов с массивными пост-стернотомическими дефектами. При этом у 6 пациентов заживление произошло без осложнений, в 3 случаях потребовалось наложение вторичных швов на мягкие ткани, 1 пациент с отсутствием заживления раны и тяжелыми сопутствующими осложнениями умер через 6 мес. после операции. Авторы утверждают, что им удалось добиться хорошей стабильности грудной клетки и удовлетворительного косметического эффекта за время наблюдения с медианой 14,1 мес., однако отмечают необходимость сравнительных исследований с другими методами и оценки долгосрочных результатов [39, 46].

*Примеры комбинированных методов пластического закрытия при послеоперационном СМ.* Выполнение первичного закрытия осложненных дефектов грудины часто невозможно. М.Н. Zor et al. опубликовали опыт лечения 5 пациентов с тяжелым остеомиелитом грудины и деструкцией грудины после реваскуляризации миокарда, согласно которому техника с использованием ячеистого титанового имплантата в сочетании с торакоментопластикой и пластикой лоскутом прямой мышцы живота позволяет выполнять жесткое и стабильное закрытие грудины в осложненных случаях [42].

Sansone et al. описали использование лоскутной пластики в сочетании с применением металлических пластинок для стабилизации грудной стенки у пациентов с обширной резекцией грудины по поводу послеоперационного остеомиелита. В 3 случаях (60%) рукоятка грудины была полностью удалена: в случае верхней стернотомии стабильность грудной стенки была достигнута без металлических пластин; в 2 случаях для стабилизации грудной стенки потребовалось использование 3 металлических пластинок (STRATOS™ System) у каждого пациента, зафиксированных на 2, 3 и 4-м ребрах. Пластинки были проведены сквозь сальниковый лоскут с целью частичного покрытия устройств. Авторы заключили, что использование трансментальных титановых пластинок может обеспечить стабильность грудной стенки после обширной резекции грудины [51].

При сохранении целостности половин ранее рассеченной грудины можно осуществлять комбинированный остеосинтез зажимами из нитинола с эффектом памяти формы, стальной проволокой или полиэфирными лигатурами и сетки из титана, которая служит ранним фиксирующим компонентом и основой прочного соедине-

тельно-тканного рубца передней грудной стенки в сочетании с пластикой мышечными лоскутами [50].

*Профилактика развития послеоперационного СМ и нестабильности грудины.* В литературе имеются данные о профилактической целесообразности фиксации грудины после кардиохирургических операций различными альтернативными методами (например, пластины SternaLock – производства Biomet, или Engimplan; конструкции Talon; зажимы из никелида титана Flexi-Grip; система ZipFix), особенно у пациентов группы риска развития послеоперационной нестабильности грудины и СМ [6, 8, 27, 36].

Например, J. Vejko et al. [30] оценили эффективность стандартной техники стернотомии проволочными швами и метода с использованием термореактивных нитиловых зажимов (Flexigrip; Praesidia SRL, Bologna, Italy). Общая встречаемость осложнений стеральной раны была выше в группе проволочных швов [30]. В другом исследовании C.W. Snyder et al. [37] начали выполнять первичное закрытие грудины титановыми пластинами по следующим показаниям: ожирение, физически тяжелая работа, остеопороз грудины или интраоперационный поперечный перелом грудины. Пациентов, которым было проведено такое закрытие, сравнивали с группой контроля, в которую входили пациенты с высоким риском, которым для закрытия грудины использовали проволочный шов. Было сделано заключение, что закрытие с помощью пластин имеет преимущества по сравнению с закрытием проволочными швами в раннем послеоперационном периоде, но не предотвращает поздние осложнения со стороны раны у пациентов с остеопорозом или сильным ожирением [37].

Было разработано устройство для фиксации грудины посредством 8-образных швов, изготовленных из плоской проволоки. Использование этого прибора (FlatWire Figure 8 sternal fixation device, Penn United, USA) может уменьшить частоту развития осложнений срединной стернотомии за счет положительных биомеханических свойств создаваемых швов [9]. A.N. Boustany et al. подчеркивают, что нужно продолжать исследования этого метода для подтверждения отдаленных исходов [11].

В исследовании по изучению результатов применения Sternumband® – Ethicon® в сравнении с применением обычной стернотомии металлической проволокой у пациентов группы риска развития СМ после кардиохирургических операций было обнаружено статистически значимое снижение частоты развития диастаза грудины в группе пациентов, у которых стернотомия выполнялась с использованием steel bands. Статистически значимых различий в частоте развития медиастинита не было обнаружено [53].

Профилактическое применение альтернативных приспособлений для жесткой фиксации грудины не лишено недостатков. Например, было обнаружено, что закрытие грудины с использованием ленточных швов (sternal bands) в сочетании со стальной проволокой, в сравнении с использованием только стальной проволоки, значительно чаще приводило к необходимости удаления материалов, использованных для закрытия грудины в свя-

зи с раздражением кожи и дискомфортом, связанным с кончиком имплантированной ленты [24].

*Имплантаты, изготовленные из биodeградируемых материалов, для первичного закрытия грудины после кардиохирургических операций.* Как альтернативу для закрытия раны при полной срединной стернотомии используют рассасывающиеся швы и спицы. По данным компьютерной томографии, после данных операций у пациентов с факторами риска тоже иногда происходит расхождение грудины, но оно не требует повторной операции. Использование этой техники эффективно у правильно подобранных пациентов без факторов риска [22].

Биорассасывающиеся поли-L-лактидные (П-Л-ЛА) стержни применяют для укрепления закрытия стеральной раны во время кардиохирургических операций. Однако у этих стержней нет остеокондуктивности. Были разработаны новые биорассасывающиеся стеральные стержни с остеокондуктивностью, изготовленные из некальцинированного гидроксиапатита и П-Л-ЛА (НКГА-П-Л-ЛА) [4].

H. Iida et al. накладывали на грудину три рассасываемых 8-образных шва. Краниальную сторону шва накладывали через рукоятку грудины, остальные – через межреберные пространства. Завязывали швы 6–7 раз. Использовали полиглактиновые швы № 2 (n=150) и двойные петлевые монофиламентные полигликонатные швы № 1 (n=150). Оба вида швов коммерчески доступны. Никому из пациентов не потребовалась ревизия грудины из-за кровотечения и тампонады, и ни у кого не развилась инфекция и медиастинит. У 5 пациентов возникла серома и/или нестабильность грудины в сроки более 2 недель после операции, но никому из них не понадобилась хирургическая повторная фиксация грудины; эти пациенты имели диабет, хроническую почечную недостаточность, аутоиммунное заболевание и/или хронические заболевания легких. Ни у кого из группы полигликоната не возникли проблемы с грудью [20].

## Заключение

Различные альтернативные приспособления для закрытия грудины были разработаны в связи с недостатками рутинной методики стернотомии металлическим швом. Новые методы и приспособления снижают риск развития диастаза грудины, однако ни одно из разработанных устройств не лишено недостатков, и далеко не все они могут быть с успехом использованы для повторной реконструкции грудины при уже развившемся СМ.

Таким образом, проблема профилактики и лечения послеоперационного диастаза грудины по-прежнему актуальна. Несмотря на то, что к настоящему времени разработаны различные альтернативные приспособления для реостеосинтеза грудины, результаты лечения данной категории больных далеки от удовлетворительных. Объемные и массивные конструкции для ресинтеза грудины, обладающие сложной конфигурацией и большой площадью поверхности, могут поддерживать персистенцию воспалительного процесса в инфицированной об-

ласти у пациентов со СМ. Поэтому совершенствование методов профилактики и лечения послеоперационного диастаза грудины, разработка методов остеосинтеза грудины после срединной стернотомии являются перспективными задачами современной кардиоторакальной хирургии.

*Исследование частично выполнено при поддержке государственного задания "Наука", № проекта 4.1660.2016.*

## Литература

- Шведова М.В., Вусик А.Н., Дамбаев Г.Ц. и др. Восстановление целостности грудины у пациентов с послеоперационным стерномедиастинитом // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – № 4(29). – С. 45–51.
- Шведова М.В., Дамбаев Г.Ц., Вусик А.Н. и др. Опыт хирургического лечения глубоких послеоперационных осложнений срединной стернотомии // Казанский медицинский журнал. – 2014. – №6 (95). – С. 811–816.
- Casha A.R., Yang L., Kay P.H. et al. A biomechanical study of median sternotomy closure techniques // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1999. – Vol. 15. – P. 365–369.
- Fu X.M., Oshima H., Araki Y. et al. A comparative study of two types of sternal pins used for sternal closure: poly-L-lactide sternal pins versus uncalcined hydroxyapatite poly-L-lactide sternal pins // J. Artif. Organs. – 2013. – Vol. 16(4). – P. 458–463.
- Sharma R., Puri D., Panigrahi B.P. et al. A modified parasternal wire technique for prevention and treatment of sternal dehiscence // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77(1). – P. 210–213.
- Grapow M.T., Melly L.F., Eckstein F.S. et al. A new cable-tie based sternal closure system: description of the device, technique of implantation and first clinical evaluation [Electronic resource] // J. Cardiothorac. Surg. – 2012. – Vol. 7. – P. 59.
- Lafci G., Yasar E., Cicek O.F. et al. A novel modified Robicsek technique for sternal closure: "Double-check" // Asian Cardiovasc. Thorac. Ann. – 2013. – Vol. 22(6). – P. 758–760.
- Arnoni R.T., Dantas D.C., Arnoni A. et al. Assessment of sternal closure using titanium plate [Electronic resource] // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. – 2013. – Vol. 28(3). – P. 386–390.
- Wilson R.M., Ghareeb P.A., McClellan W.T. et al. Biomechanical analysis of the FlatWire Figure 8 sternal fixation device // Can. J. Plast. Surg. – 2014. – Vol. 22(3). – P. 188–190.
- Losanoff J.E., Collier A.D., Wagner-Mann C.C. et al. Biomechanical comparison of median sternotomy closures // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 77. – P. 203–209.
- Boustany A.N., Ghareeb P., Lee K. Prospective, randomized, single blinded pilot study of a new FlatWire based sternal closure system [Electronic resource] // J. Cardiothorac. Surg. – 2014. – Vol. 9. – P. 97.
- Broadhurst J., Moorjani N., Ohri S. Traumatic fracture of nitinol thermoreactive sternal clips // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 10(3). – P. 465–466.
- Chang E.I., Festekjian J.H., Miller T.A. et al. Chest wall reconstruction for sternal dehiscence after open heart surgery [Electronic resource] // Ann. Plast. Surg. – 2013. – Vol. 71(1). – P. 84–87.
- Olbrecht V.A., Barreiro C.J., Bonde P.N. et al. Clinical outcomes of noninfectious sternal dehiscence after median sternotomy // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 82(3). – P. 902–907.
- Spindler N., Lehmann S., Steinau H.U. et al. Complication management after interventions on thoracic organs: deep sternal wound infections [Electronic resource] // Chirurg. – 2015. – Vol. 86(3). – P. 228–233.
- Tavlasoglu M., Kurkluoglu M., Arslan Z. et al. Detachment and dislocation of thermoreactive clips from sternum in late postoperative period due to misuse // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 14(4). – P. 491–493.
- Ennker I.C., Ennker J.C. Management of sterno-mediastinitis // HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth. – 2012. – Vol. 4(4). – P. 233–241.
- Phan T.Q., Depner C., Theodorou P. et al. Failure of secondary wound closure after sternal wound infection following failed initial operative treatment: Causes and treatment [Electronic resource] // Ann. Plast. Surg. – 2012. – Vol. 70, No. 2. – P. 216–221.
- Ersoy C., Ozyuksel A., Malkoc M. et al. Fibula allograft sandwich technique for the reconstruction of sternal nonunion after cardiac surgery [Electronic resource] // Ann. Thorac. Surg. – 2014. – Vol. 98(2). – P. e51–e53.
- Iida H., Sunazawa T., Doi A. Feasibility of the use of absorbable sutures for closure of the sternum in adult cardiac surgery // Kyobu Geka. – 2013. – Vol. 66(13). – P. 1145–1148.
- Tocco M.P., Costantino A., Ballardini M. et al. Improved results of the vacuum assisted closure and Nitinol clips sternal closure after postoperative deep sternal wound infection // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2009. – Vol. 35(5). – P. 833–838.
- Kawashima M., Sano A., Tanaka M. Sternal closure with absorbable pins and cords in general thoracic surgery // Surg. Today. – 2014. – Vol. 45(7). – P. 929–931.
- Bryan A.J., Lamarra M., Angeline G.D. et al. Median sternotomy wound dehiscence. A retrospective case control study of risk factors and outcome // J. Coll. Surg. Edinburg. – 1992. – Vol. 37. – P. 305–308.
- Motomatsu Y., Imasaka K., Tayama E. et al. Midterm results of sternal band closure in open heart surgery and risk analysis of sternal band removal [Electronic resource] // Artif. Organs. – 2016. – Vol. 40(2). – P. 153–158.
- Tavilla G., van Son J.A., Verhagen A.F. et al. Modified Robicsek technique for complicated sternal closure // Ann. Thorac. Surg. – 1991. – Vol. 62(5). – P. 1179–1180.
- Rothstein W., Spata T., Whitson B. et al. Multidimensional sternal fixation to overcome a "floating" sternum [Electronic resource] // Case Rep. Surg. – 2014. – Vol. 2014. – P. 430–434.
- Nazerali R.S., Hinchcliff K., Wong M.S. Rigid fixation for the prevention and treatment of sternal complications [Electronic resource] // Ann. Plast. Surg. – 2014. – Vol. 72, Suppl 1. – P. 27–30.
- Reiss N., Schuett U., Kemper M. et al. New method for sternal closure after vacuum-assisted therapy in deep sterna infections after cardiac surgery // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 83. – P. 2246–2247.
- Plass A., Grunenfelder J., Reuthebuch O. et al. New transverse plate fixation system for complicated sternal wound infection after median sternotomy // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 83. – P. 1210–1212.
- Bejko J., Tarzia V., Franceschi M.D. et al. Nitinol Flexigrip sternal closure system and chest wound infections: Insight from a comparative analysis of complications and costs [Electronic resource] // Ann. Thorac. Surg. – 2012. – Vol. 94(6). – P. 1848–1853.
- Gucu A., Toktas F., Eris C. et al. Nitinol thermoreactive clips for secondary sternal closure in cases of noninfective sternal dehiscence // Tex. Heart Inst. J. – 2012. – Vol. 39(4). – P. 513–516.
- Ooi A., Franklin D., Ohri S. Improved technique of nitinol sternal clip application // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 87(6). – P. 1971–1972.
- Sa M.P., Silva D.O., Lima E.N. et al. Postoperative mediastinitis in cardiovascular surgery postoperation. Analysis of 1038 consecutive surgeries // Rev. Bras. Cir. Cardiovasc. – 2010. – Vol. 25(1). – P. 19–24.

34. Meeks M.D., Lozekoot P.W., Verstraeten S.E. et al. Poststernotomy mediastinitis and the role of broken steel wires: retrospective study // *Innovations (Phila)*. – 2013. – Vol. 8(3). – P. 219–224.
35. Taramasso M., Pozzoli A., Maisano F. et al. Post-traumatic symmetrical diastasis after sternal synthesis with nitinol clips // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42(6). – P. 1050.
36. Song D.H., Lohman R.F., Renucci J.D. et al. Primary sternal plating in high-risk patients mediastinitis // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2004. – Vol. 26(2). – P. 367–372.
37. Snyder C.W., Graham L.A., Byers R.E. et al. Primary sternal plating to prevent sternal wound complications after cardiac surgery: early experience and patterns of failure // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 9(5). – P. 763–766.
38. Negri A., Manfredi J., Terrini A. et al. Prospective evaluation of a new sternal closure method with thermoreactive clips // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 22. – P. 571–575.
39. Kalбб М., Карколька J., Камннек М. et al. Reconstruction of massive post-sternotomy defects with allogeneic bone graft: four-year results and experience using the method // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 22(3). – P. 305–313.
40. Lusini M., Di Martino A., Spadaccio C. et al. Resynthesis of sternal dehiscence with autologous bone graft and autologous platelet gel // *J. Wound Care*. – 2012. – Vol. 21(2). – P. 76–77.
41. Robicsek F., Daugherty H.K., Cook J.W. The prevention and treatment of sternum separation following open-heart surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1977. – Vol. 73. – P. 267–268.
42. Zor M.H., Acipayam M., Bayram H. et al. Single-stage repair of the anterior chest wall following sternal destruction complicated by mediastinitis // *Surg. Today*. – 2013. – Vol. 44(8). – P. 1476–1482.
43. Centofanti P., La Torre M., Barbato L. et al. Sternal closure using semi-rigid fixation with thermo-reactive clips // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 943–945.
44. DeLong M.R., Hughes D.B., Gaca J.G. et al. Sternal talon offers a solution for secondary sternum osteosynthesis in patients with nonunion // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 98(5). – P. 1804–1808.
45. Prantl L., Gehmert S., Nerlich M. et al. Successful reconstruction of sternum with a scapular autograft segment: 5-year follow-up // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 92(5). – P. 1889–1891.
46. Kalab M., Karkoska J., Kaminek M. et al. Successful three-year outcome in a patient with allogeneic sternal bone graft in the treatment of massive post-sternotomy defects // *Int. J. Surg. Case Rep.* – 2015. – Vol. 7. – P. 6–9.
47. Vohra H.A., Whistance R.N., Bolgeri M. et al. The application of nitinol thermoreactive Flexigrips for late post-cardiac surgery sternal instability // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 139(2). – P. 497–499.
48. Avlonitis V.S., Shrivastava V., Wallis J. et al. Thermoreactive clips for sternotomy closure in sternal dehiscence // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 85(6). – P. 2164–2165.
49. Сарэкaya S., Aksoy E., Ozen Y. et al. Thermoreactive nitinol clips: propensity score comparison with Robicsek technique // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2014. – Vol. 23(4). – P. 399–405.
50. Kim W.K., Kim J.B., Jung S.H. et al. Titanium plate fixation for a dehiscence sternum following coronary artery bypass grafting: a case report // *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 45(2). – P. 127–130.
51. Sansone F., Mossetti C., Bruna M.C. et al. Transomental titanium plates for sternal osteomyelitis in cardiac surgery // *J. Card. Surg.* – 2011. – Vol. 26(6). – P. 600–603.
52. Motomatsu Y., Imasaka K., Tayama E. et al. Unexpected results after sternal reconstruction with plates, cables and cannulated screws // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016 [Electronic resource]. – pii: ivv402.
53. Franco S., Herrera A.M., Atehortua M. et al. Use of steel bands in sternotomy closure: implications in high-risk cardiac surgical population // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 8(2). – P. 200–205.

Поступила 11.05.2016

### Сведения об авторах

**Шведова Мария Витальевна**, канд. мед. наук, врач-хирург клиники госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; младший научный сотрудник Центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ.  
Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 4.  
E-mail: shvedovamv55@gmail.com.

**Анфиногенова Яна Джоновна**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентования и международных связей Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, научный сотрудник Центра RASA ФГАОУ ВО НИ ТПУ, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: ya@cardio-tomsk.ru.

**Дамбаев Георгий Цыренович**, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.  
Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 4.  
E-mail: kaf.gosp.hirurg@ssmu.ru.

**Вусик Александр Николаевич**, докт. мед. наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.  
Адрес: 634028, г. Томск, пр. Ленина, 4.

УДК 616.1-092.9(023.3):[612.174:549.252]

## ВЛИЯНИЕ СВИНЦОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ГИПОКСИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Р.Ш. Сушанло

Кыргызско-Российский Славянский Университет им. Первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика  
E-mail: rsushanlo@mail.ru

## EFFECT OF LEAD INTOXICATION AND HYPOXIA ON CARDIOVASCULAR SYSTEM (LITERATURE REVIEW)

R.Sh. Sushanlo

Kyrgyz-Russian Slavic University n.a. the First Russian President B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyz Republic

В статье рассмотрены современные представления о воздействии свинцовой интоксикации на сердечно-сосудистую систему (ССС) и влияние гипоксии на развитие патологических изменений в сердце. Проведен анализ литературных данных о путях поступления и механизмах влияния свинца на развитие атеросклероза, анемии и сосудов.

**Ключевые слова:** свинцовая интоксикация, сердечно-сосудистая система, экспериментальный атеросклероз, гиперхолестеринемия, лабораторные животные, механизмы действия, барокамерная гипоксия.

The article reviews modern concepts regarding the effects of lead poisoning on the cardiovascular system and the effects of hypoxia on the development of pathological changes in the heart. Literature data describing the routes and the mechanisms of lead effects on the development of atherosclerosis, anemia and blood vessels are analyzed.

**Key words:** lead intoxication, cardiovascular system, experimental atherosclerosis, hypercholesterolemia, laboratory animals, mechanisms of action, altitude chamber hypoxia.

Свинец сопровождает человеческую цивилизацию с самого начала ее существования. В биологии и медицине свинец уже давно определяется как высокотоксичное вещество, обладающее способностью проникать в организм человека и накапливаться в нем, оказывая политропное действие. В литературе имеются данные о том, что при свинцовой интоксикации поражается в первую очередь центральная нервная система [1], а также органы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кроветворения и ССС [1, 2]. Свинец входит в состав более 200 минералов. Естественно, что их добыча и выплавка металлов из них сопровождается поступлением в воздух свинца и его соединений. По данным ВОЗ и ЮНЕП, свинец включен в список приоритетных загрязнителей окружающей среды [3, 4]. В XX веке на первое место в загрязнении окружающей среды свинцом вышло сжигание этилированного бензина и каменного угля, содержащего свинец до 25 мг/кг. От одного автомобиля выброс свинца составляет до 1 кг/год; 10% добываемого в мире свинца поступает в атмосферный воздух от автомобильного транспорта [5, 6, 7], ежегодный выброс в атмосферу пыли, содержащей свинец с дисперсностью менее 5 мкм, достигает 1600 млн т/год.

Другими стационарными источниками выбросов свинца являются предприятия стекольной промышленности, оборонная промышленность, химическая, нефтехимическая и нефтеперерабатывающая промышленность. Главными нестационарными источниками загрязнения окружающей среды свинцом, помимо автотранспорта, являются авиация, использующая свинец-содержа-

щий бензин, ракетно-космическая техника, а также массовая ружейная охота, приводящая к загрязнению водно-болотных угодий свинцовой дробью, где, по разным оценкам, общая масса дроби исчисляется сотнями тонн. Один из ранних источников литературы на эту тему был опубликован в 1978 г. [8].

По данным ВОЗ [9], только взвешенные в воздухе частицы ежегодно вызывают около 3,1 млн преждевременных смертей. Общий вклад загрязнения атмосферного воздуха экспертами ВОЗ оценивается в 3,2% от глобального бремени болезней. В Российской Федерации около 0,6% глобального бремени болезней обусловлено воздействием свинца.

Несмотря на то, что свинец является одним из наиболее изученных промышленных ядов, изучение его токсичности для человека продолжает оставаться актуальным. Тем более, что достоверно установлена способность свинца оказывать токсическое действие в относительно низких концентрациях, которые ранее считались безопасными. Существуют два основных пути поступления свинца в организм человека: ингаляционный и пероральный [10, 11].

Ингаляционный путь поступления играет важную роль при загрязнении свинцом атмосферного воздуха, а также для лиц, контактирующих со свинцом в ходе профессиональной деятельности. Усваивается около 35–40% металла, поступившего в дыхательную систему вместе с вдыхаемым воздухом. Маленькие частицы свинца (до 1 мкм) распределяются по большой поверхности альвеол

легких и практически полностью абсорбируются. Частицы большого размера преимущественно удаляются реснитчатым эпителием дыхательной системы. Противоречивые данные получены о возможности депонирования свинец-содержащих частиц в легких [12]. Через легкие свинец быстро проникает в кровотоки. Из крови он экскретируется почками, часть депонируется. С запыленным воздухом человек получает в сутки до 100 мкг свинца [11].

При пероральном пути поступления свинец попадает в организм из продуктов питания и питьевой воды. Свинец может попасть в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) при использовании хрустальной посуды, свинец-содержащей керамики. Имеются работы, свидетельствующие о различной степени всасывания свинца из пищеварительного тракта у человека и у лабораторных животных. Свинец абсорбируется в кишечнике и поступает в печень, откуда с желчью вновь попадает в двенадцатиперстную кишку [13]. Одна часть свинца реабсорбируется, другая удаляется с испражнениями [14]. Доказано усиление токсического действия свинца на организм животных при низком уровне кальция в их рационе. Увеличивается всасывание свинца из ЖКТ при низком содержании в пищевых продуктах железа, магния, фосфора, цинка, белка [15–17]. В организме человека от поступившего в ЖКТ свинца усваивается в среднем 5–15% [11, 15]. Вместе с тем имеются сведения, что у детей, беременных женщин и лиц в состоянии физиологического стресса усвоение свинца может достигать до 50%, содержащегося в рационе [12]. Этим объясняется тот факт, что в молодом возрасте у человека и у животных наблюдается повышенная чувствительность к свинцу.

Через кожные покровы в организм человека поступает незначительное количество свинца (0–0,3%). Однако этот показатель может существенно увеличиваться при загрязнении кожных покровов нитратом свинца, при несоблюдении гигиенических правил курильщиками и лицами, контактирующими со свинцом в ходе профессиональной деятельности [18].

Данные многочисленных исследований свидетельствуют о возрастании частоты заболеваний ССС и печени у населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах со свинцовым загрязнением [8, 19, 20, 21, 58]. Негативное влияние на ССС наблюдается как при свинцовой интоксикации, так и при контакте со свинцом без признаков отравления. У рабочих при повышении предельно допустимой концентрации (ПДК) свинца в воздухе рабочей зоны описаны изменения функционального состояния сердца, внутрисердечной и периферической гемодинамики [19]. Больные с хронической свинцовой интоксикацией характеризуются нарушениями в ССС, повышенным риском развития гипертензии и атеросклероза, нарушением липидного обмена [15, 22–25]. Отмечается развитие эндартериита или артериосклероза мелких и средних сосудов сердца, спинного мозга, почек, ЖКТ, аорты, нижних конечностей. При этом в стенках сосудов выявляют признаки атрофии эластических волокон [20, 24, 25].

В связи с прогрессирующей урбанизацией общества и все большим распространением так называемых болезней цивилизации современная медицина выдвинула в

качестве важнейшего направления проблему долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Одним из таких воздействий, существенно увеличивающим резистентность организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, является высокогорная гипоксия [26, 27].

В ряде работ убедительно показано, что адаптация к кратковременным стрессовым воздействиям и к периодической гипоксии обладает защитным действием на сердечно-сосудистую систему. Применение методов адаптационной медицины основано на перекрестном защитном эффекте, позволяющем добиться повышения резистентности организма к различным факторам среды (в том числе патогенным) в результате направленной адаптации к одному из факторов.

В развитии атеросклероза определенное значение придается средовым факторам, в частности гипоксии. В ряде исследований показано, что коренные жители высокогорья относительно редко болеют атеросклерозом [26, 28], среди них реже встречаются дислипидотеинемии [29]. Согласно секционным данным, атеросклероз у горцев Тянь-Шаня встречается относительно редко, начинается позже и прогрессирует медленнее, чем у жителей равнины. Скоропостижная смерть от осложнений атеросклероза в этих районах отмечается реже, чем в низкогорье, что связывают с особенностями питания и быта, отсутствием ряда факторов риска, повышенной в условиях адаптации к гипоксии резистентностью организма к стрессовой патологии [26].

По данным А.А. Джабиева [30], среди мужчин-горцев Азербайджана гиперхолестеринемия встречалась в 6,7%, а среди жителей равнины – в 24,5% случаев. Частота гиперхолестеринемии у горцев Тянь-Шаня и Памира (2800–4200 м) была в 2 раза ниже по сравнению с жителями низкогорной местности [29]. У горцев наблюдается пониженное содержание в крови атерогенных и более высокое – антиатерогенных липидных фракций, чем у жителей равнины [31–33]. Все это позволило говорить о саногенном действии обжитого горного климата по отношению к атеросклерозу. Антиатерогенные сдвиги с преобладанием их в системе липопротеинов высокой плотности обнаружены в крови у альпинистов в период восхождения их на горные высоты [33], у жителей равнины, мигрирующих периодически в горные регионы [31], у больных ИБС после горно-климатического лечения [26]. В ряде исследований показано, что климатические условия высокогорья нормализуют показатели липидного обмена [26, 59, 60].

Следует отметить, что проблема атеросклероза, несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования Н.Н. Аничкова и его последователей [34–39], в настоящее время остается не до конца решенной как в отношении этиологии, так и патогенеза. В морфогенезе ИБС и хронической сердечно-сосудистой недостаточности ведущее место отводят стенозирующему атеросклерозу коронарных артерий и обусловленным этим процессом нарушениям органной гемодинамики [36, 40, 59].

При изучении пато- и морфогенеза атеросклероза основное внимание уделяется исследованию стенки круп-

ных сосудов. Влияние атеросклеротического процесса на сократительность миокарда, его соединительнотканную строму и микроциркуляторное русло изучено недостаточно. В возникновении патологических изменений в миокарде играют роль не только циркуляторные изменения, связанные с развитием атеросклеротических бляшек в коронарных артериях, но и метаболические повреждения мышечных клеток сердца и их внутриклеточных структур. Однако исследования, проведенные на ультраструктурном уровне, единичны.

Нарушения липидного обмена часто сопровождаются интенсификацией образования перекисного окисления липидов (ПОЛ) и снижением антиоксидантного статуса организма, что приводит к дисбалансу между про- и антиоксидантами [41, 42]. Равновесие является важнейшим механизмом окислительного гомеостаза. Любые повреждения структур организма всегда сопровождаются активацией ПОЛ. Возникающее при этом смещение метаболического равновесия может индуцировать многокомпонентный компенсаторный ответ, направленный на преодоление возникающего дисбаланса [43].

Интоксикация свинцом приводит к развитию окислительного стресса, увеличению уровня ПОЛ, индукции стресса эндоплазматического ретикулума и изменениям в функционировании сигнального пути NO [42, 44–46]. Окислительный стресс и изменения метаболизма NO может запускать каскад реакций, которые приводят к развитию и прогрессированию гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Свинец за счет поддержания окислительного стресса снижает уровень продукции NO, вызывает его окисление, инактивацию и расщепление активными формами кислорода. Являясь ионом с переменной валентностью, свинец способен инициировать процессы свободнорадикального окисления, приводя к усилению липопероксидации, что обусловлено снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы [47, 48]. Свинец в естественных и промышленных условиях легко способен образовать три- и тетраалкильные соединения: триметилсвинец, тетраалкилсвинец. Все эти вещества обладают липотропным эффектом и достаточно токсичны, т.к. воздействуют на липидный бислой мембраны клеток, в том числе и на мембраны эритроцитов. В эритроцитах наблюдается снижение текучести клеточных мембран и увеличение скорости гемолиза эритроцитов в результате активации ПОЛ под влиянием АФК в мембранах красных клеток крови [42]. Показано, что свинец снижает активность фермента пиримидин-5-нуклеотидазы, приводящего к накоплению пиримидиновых нуклеотидов в эритроцитах, разрушению эритроцитов и нарушению созревания эритробластов. Накопление пиримидиновых нуклеотидов по принципу обратной связи вызывает ингибирование процессов катаболизма рибонуклеиновых кислот [42].

В условиях высокогорной гипоксии регистрируется весьма умеренная активация свободнорадикального окисления с небольшим снижением повышенного горноадаптационного уровня супероксиддисмутазы (СОД) и повышением активности каталазы [59, 60].

Большая роль липидов в метаболизме сердца привлекает внимание к сущности и значению жировой дистро-

фии миокарда. При свинцовой интоксикации наблюдается увеличение концентрации уровня общего холестерина в печени и крови. При воздействии свинца на организм нарушается соотношение фракции гликопротеидов и липопротеидов сыворотки крови [20]. Доказано увеличение активности одного из основных ферментов биосинтеза холестерина – ланостерол 14 $\alpha$ -деметилазы при воздействии нитрата свинца на печень крыс [49]. Достоверно доказано увеличение уровня триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ОХ) и ЛПНП и снижение ЛПВП. Одним из механизмов развития гиперхолестеринемии под воздействием нитрата свинца является активация ферментов биосинтеза холестерина (3-гидрокси-3-метил-глутарил-СоА редуктазы, фарллезилдифосфатсинтетазы, скваленсинтазы) с одновременным снижением активности ферментов, участвующих в катаболизме холестерина 7 $\alpha$ -гидроксилазы [50, 51]. Ацетат свинца у крыс снижает уровень холестерина в плазме и ЛПВП [52].

Воздействие свинца увеличивает риск развития тромбоза [52]. Показано, что свинец вызывает значительное ингибирование выхода тканевого активатора пламиногена из эндотелиальных клеток и человеческих гладкомышечных клеток аорты [53]. Хлорид свинца вызывает увеличение выброса ингибитора-1 активатора пламиногена фибробластными клетками человека [54]. Известно, что повреждение эндотелия или его дисфункция приводит к развитию атеросклероза и тромбоза [55]. Свинец ингибирует пролиферацию эндотелиальных клеток [56, 57], репарацию поврежденного монослоя эндотелия [52], ингибирует процессы регенерации клеток эндотелия [53], в культуре бычьих эндотелиальных клеток вызывает умеренную деэндотелизацию образовавшегося монослоя эндотелия [53].

Вследствие развития процессов гипо- и гиперкоагуляции при свинцовой интоксикации возникают очаги латентного внутрисосудистого свертывания крови, что приводит к дальнейшему сужению просвета капилляров и их полной окклюзии. Это подтверждается результатами многих клинико-эпидемиологических исследований [52].

При хронической свинцовой интоксикации отмечается повышение вязкости крови, снижение альбумин-глобулинового коэффициента, увеличение гемоглобина эритроцитов, гематокрита, среднего объема эритроцитов. Доказано, что свинец оказывает значительное влияние на систему крови. А. Негмит предположил, что анемия при свинцовой интоксикации была впервые описана Nicander of Colophon в 200 г. до н.э. Считается, что анемия является одним из ранних проявлений свинцовой интоксикации, и ее развитие зависит от концентрации соединений свинца в крови [3, 56, 50, 51].

В патогенезе анемии при воздействии свинца имеет значение нарушение синтеза порфиринов, снижение синтеза глобина, особенно альфа-цепи, и повышенное разрушение эритроцитов [3, 52]. Этот вопрос заслуживает особого внимания. Свинец блокирует феррохелатазу – фермент, который участвует во включении железа в молекулу протопорфирина, в месте гема образуется Zn-протопорфирин и свободный пул Fe<sup>2+</sup>. Нарушение синтеза гема, который входит не только в состав гемоглоби-

на, но и других металлопротеинов (NO-синтетаза, гуанилатциклаза, каталаза, миелопероксидаза и др.), накопление высокореактивного свободного пула Fe<sup>2+</sup> вносят существенный вклад в изменение системы NO, развитие оксидантного и нитрозильного стресса.

Свинец разнонаправленно влияет на активность конститутивной (сNOS) и индуцибельной (iNOS) изоформ NO-синтетазы: повышая активность iNOS и сNOS изоформ сразу после окончания экспозиции, однако через месяц после прекращения введения свинца в большой степени снижается активность сNOS изоформы, от которой главным образом зависит регуляция сосудистого тонуса и артериального давления [53].

Показана взаимосвязь между дефицитом железа и свинцовой интоксикацией, что имеет особенно важное значение у детей и подростков, когда повышается потребность в железе. Для свинца и железа имеется общий интестинальный белок-переносчик. Понижение запасов железа в организме приводит к повышению всасывания свинца в кишечник и усугубляет свинцовую интоксикацию. В то же время свинец нарушает всасывание железа в ЖКТ, тем самым способствуя развитию железодефицитной анемии [53].

В экспериментальных исследованиях А.К. Митцеева и соавт. [57] показано, что у животных, получавших местное внутрижелудочное введение ацетата свинца, повышалось среднее артериальное давление, что было обусловлено увеличением прежде всего удельного периферического сосудистого сопротивления (УПСС), тогда как сердечный индекс (СИ) уменьшался вследствие снижения ударного индекса (УИ) и нарастания частоты сердечных сокращений (ЧСС). Таким образом, системная гемодинамика приобрела признаки артериальной гипертензии гипокинетического типа.

Таким образом, исходя из вышеизложенного, следует, что при воздействии свинца на организм нарушается соотношение фракции липопротеинов в плазме крови. Так, снижается уровень холестерина ЛПВП, одновременно с этим увеличивается уровень ТГ, ОХ, ЛПНП и ЛПОНП. Токсическое воздействие ацетата свинца на сократительный миокард белых крыс сопровождается повреждением структур микроциркуляторного русла и активной пролиферацией соединительной ткани, отмечена тенденция к брадикардии, сокращение времени изгнания и удлинение времени изометрического сокращения желудочков. Ускоряются процессы развития атеросклероза за счет нарушения обмена липопротеидов, активации окислительного стресса и повреждения эндотелия сосудов.

Известно, что умеренные высоты обладают саногенным эффектом при атеросклерозе. К сожалению, большинство работ о влиянии климато-географических условий средне- и высокогорья лишь констатируют факты, ограничиваясь общими замечаниями о причинах более благоприятного течения атеросклероза, и не касаются механизмов, обеспечивающих этот процесс. Некоторые авторы связывают снижение заболеваемости атеросклерозом в горах с отсутствием или меньшей активностью факторов риска (психоэмоционального состояния, курения, гиподинамии, избыточного употребления жиров животного происхождения и других), а также с меньшей

жесткостью воды и генетической предрасположенностью к заболеванию. Не отрицая значения этих факторов, некоторые авторы видят причину благоприятного влияния в действии гипоксической гипоксии, повышающей резистентность организма, что явно недостаточно для понимания этого процесса.

Литературные данные по выполненным клиническим и экспериментальным исследованиям свидетельствуют о благоприятном влиянии кратковременной и особенно длительной адаптации к высотной гипоксии на течение атеросклероза.

Таким образом, представленные выше материалы свидетельствуют о многоуровневом влиянии гипоксии и свинцовой интоксикации на развитие и течение атеросклероза и обусловленных им ССЗ. На современном этапе накопления научных знаний остаются малоисследованными эффекты синергии гипоксии и свинцовой интоксикации на организм человека, в первую очередь на формирование и развитие атеросклероза. Именно этому аспекту данной проблемы мы планируем посвятить свои дальнейшие публикации.

## Литература

1. Любченко П.Н., Авраменко М.М., Крылова В.Н. и др. Всасывание свинца в кишечнике голодных и накормленных крыс // Современные методы диагностики, лечения и профилактики профессиональных заболеваний : республиканский сб. научн. трудов. – М., 1983. – С. 102–104.
2. Осипов А.Н., Рязанов И.А., Сыпин В.Д. и др. Изменения структурно-функциональных показателей клеток систем крови мышей при длительном воздействии свинца и кадмия // Токсикологический вестник. – 2001. – № 5. – С. 2–5.
3. Аканов А.А., Нурмухаметов А.Н., Балабекова М.К. и др. Гипокситерапия металлндуцированных нарушений системы крови и когнитивных функций у животных. – Алматы : Арыс, 2014. – С. 7–9.
4. Ревич Б.А., Быков А.А., Ляпунов С.М. и др. Опыт изучения воздействия свинца на состояние здоровья детей г. Белого // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 12. – С. 25–32.
5. Сагит Ю.В. Свинец в окружающей среде. – М., 1987. – С. 116–129.
6. Снакин В.В. загрязнение биосферы свинцом: масштабы и перспективы для России // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 5. – С. 21–27.
7. Action is needed on chemicals of major public health concern // WHO. – 2010. – URL: [http://www.who.int/ipcs/feature/10chemicals\\_en.pdf](http://www.who.int/ipcs/feature/10chemicals_en.pdf) (дата обращения 20.04.2016).
8. Анохин Ю.А. и др. Глобальный баланс свинца в биосфере. – Обнинск : Информационный центр, 1978. – С. 44.
9. Бериня Д.Ж., Берзиня А.Я., Калвина Л.К. и др. Диагностика загрязненности биогеоценозов выбросами автотранспорта // Бюл. Почв. ин-та им. В.В. Докучаева. – 1983. – Вып. 35. – С. 41–46.
10. Филлов В.А. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов I-IV групп : справочник. – Л., 1989. – 512 с.
11. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1982. – 368 с.
12. Коробакова А.И., Сорокина Н.С., Молодкина Н.Н. и др. Свинец и его действия на организм (обзор литературы) // Медицина труда и промышленная экология. – 2001. – № 5. – С. 29–34.

13. Герасименко Т.И., Доминин С.Г., Рослый О.Ф. и др. Оценка комбинированного действия бинарных смесей свинец-медь и свинец-цинк (экспериментальное исследование) // Медицина труда и промышленная экология. – 2000. – № 8. – С. 36–39.
14. Рослый О.Ф., Доминин С.Г., Герасименко Т.И. и др. Особенности комбинированного свинца, меди, цинка // Медицина труда и промышленная экология. – 1993. – № 3–4. – С. 34–35.
15. Столяров И.Д., Огурцов Р.П., Воронцева М.В. и др. Коррекция миелолипидов иммунодефицита у сотрудников промышленного предприятия, работающих со свинецсодержащими материалами // Медицина труда и промышленная экология. – 1998. – № 12. – С. 18–24.
16. Гагаганова Т.М. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у рабочих, занятых в производстве свинца // Медицина труда и промышленная экология. – 1995. – № 1. – С. 15–20.
17. Явербаум П.М. Общие вопросы токсического действия свинца. – Иркутск : Иркут. гос. ун-т, 2006. – 344 с.
18. Mudipalli A. Lead hepatotoxicity & potential health effects // Indian J. Med. Res. – 2007. – Vol. 126, No. 6. – P. 518–527.
19. Гагаганова Т.М. Особенности липидного состава сыворотки крови у рабочих, занятых в производстве свинца // Медицина труда и промышленная экология. – 1999. – № 4. – С. 9–14.
20. Flora G., Gupta D., Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates // Interdiscip. Toxicol. – 2012. – Vol. 5, No. 2. – P. 47–58.
21. Kristal-Boneh E., Collier D., Floom P. et al. The association between occupational lead exposure and serum cholesterol and lipoprotein levels // Am. J. Public Health. – 1999. – Vol. 89, No. 7. – P. 1083–1087.
22. Navas-Acien A., Guallar E., Silbergeld E.K. et al. Lead exposure and cardiovascular disease: a systematic review // Environ. Health Perspect. – 2007. – Vol. 115, No. 3. – P. 472–482.
23. Вихерт А.М., Мясникова А.Л. Взгляды на атеросклероз и их влияние на некоторые последующие исследования // Кардиология. – 1989. – № 1. – С. 15–20.
24. Жданов В.С., Дропкова И.П., Черпаченко Н.М. и др. Изучение роли популяции тучных клеток интимы аорты в развитии атеросклероза у человека // Кардиология. – 2002. – № 11. – С. 4–8.
25. Карпов Р.С., Дудков В. Современные проблемы атеросклероза // Врач. – 2000. – № 2. – С. 7–9.
26. Миррахимов М.М. Болезни сердца и горы. – Фрунзе : Илим, 1971. – 202 с.
27. Алешин И.А., Коц Я.И., Твердохлеб В.П. и др. Немедикаментозное лечение больных с гипертонической болезнью методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры // Кардиология. – 1993. – № 4. – С. 23–28.
28. Миррахимов М.М., Мейманалиев Т.С. Высокогорная кардиология. – Фрунзе : Кыргызстан, 1984. – 315 с.
29. Айтбаев К.А., Мейманалиев Т.С. Распространенность атерогенных дислипидемий среди горцев // Кардиология. – 1992. – № 1. – С. 9–11.
30. Джабиев А.А., Салехов С.М. Влияние горно-климатических факторов на некоторые показатели липидного обмена // Материалы симпозиума “Высокогорный климат и большой организм”. – Чолпон-Ата, 1965. – С. 58–61.
31. Айтбаев К.А. Уровни липидов в крови мужчин, коренных жителей низко- и высокогорья Киргизии // Вопр. мед. химии. – 1985. – № 1. – С. 58–61.
32. Токарь Н.И. Частота атеросклероза среди киргизского и европейского населения по секционным данным г. Фрунзе // Сов. здр. Кирг. – 1959. – С. 35.
33. Nestel P.J. lipoprotein problem receptors and their relation to atherosclerosis // Circulation Res. – 1980. – No. 46. – P. 106–109.
34. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К. и др. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты. – М. : Слово, 2006. – 556 с.
35. Сазонова Т.Г., Архипенко Ю.В. Значение баланса прооксидантов и антиоксиданта – равнозначных участников метаболизма // Патофизиол. и экск. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.
36. Kojima M., Nemoto K., Murai U. et al. Altered gene expression of hepatic lanosterol 14alpha-demethylase (CYP51) in lead nitrate treated rat // Arch. Toxicol. – 2002. – Vol. 76, No. 7. – P. 98–103.
37. Kojima M., Masui T., Nemoto K. et al. Lead nitrate induced development of hypercholesterolemia in rats: sterol-independent gene regulation of hepatic enzymes responsible for cholesterol homeostasis // Toxicol. Lett. – 2004. – Vol. 154, No. 1–2. – P. 35–44.
38. Skoczynska A., Snolik R., Jelen M. Lipid abnormalities in rats given small doses of lead // Arch. Toxicol. – 1993. – Vol. 67, No. 3. – P. 200–201.
39. Kaji T., Yamamoto C., Sakamoto M. et al. Inhibitory effect of lead on the release of tissue plasminogen activator from human vascular endothelial cell in culture // Toxicol. – 1992. – Vol. 73, No. 2. – P. 219–227.
40. Yamamoto C., Miyamoto A., Sakamoto M. et al. Lead perturbs the regulation of spontaneous release of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 from vascular smooth muscle cells fibroblasts in culture // Toxicol. – 1997. – No. 117. – P. 153–161.
41. Yamamoto C., Kaji T. Effect of lead on the synthesis of tissue plasminogen activator by vascular endothelial cell in culture // J. Health Sci. – 1999. – No. 45. – P. 119–125.
42. Vaziri N.D. Mechanisms of lead-induced hypertension and cardiovascular disease // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2008. – Vol. 295, No. 2. – P. 454–465.
43. Kaji T., Fujiwara Y., Hoshino M. et al. Inhibitory effect of lead on the proliferation of cultured vascular endothelial cell // Toxicol. – 1995. – Vol. 95, No. 1–3. – P. 87–92.
44. Atti J., Dhawan V., Mahmood S. et al. Effect of vitamin C supplementation on oxidative DNA damage in an experimental model of lead-induced hypertension // Ann. Nutr. Metab. – 2003. – Vol. 47, No. 6. – P. 294–301.
45. Ding Y., Gonick H.C., Vaziri N.D. et al. Lead-induced HTN. III. Increased hydroxyl radical production // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14, No. 2. – P. 169–173.
46. Shinkai Y., Kaji T. Cellular defense mechanisms against lead toxicity in the vascular system // Biol. Pharm. Bull. – 2011. – Vol. 35, No. 11. – P. 1885–1891.
47. Adonaylo V.N., Oteiza P.I. Lead intoxication: antioxidant defenses and oxidative damage in rat brain // Toxicology. – 1999. – Vol. 135, No. 2–3. – P. 77–85.
48. Flora G., Gupta D., Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates // Interdiscip. Toxicol. – 2012. – Vol. 5. – P. 47–58.
49. Kaji T., Suzuki M., Yamamoto C. et al. Severe damage of cultured vascular endothelial cell monolayer after simultaneous exposure to cadmium and lead // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 1995. – Vol. 28, No. 2. – P. 168–172.
50. Schwartz J., Landrigan P.J., Baker E.L. et al. Lead-inducer anemia: dose-response relationships and evidence for a threshold // Am. J. Public Health. – 1990. – Vol. 20, No. 2. – P. 165–168.
51. Ibrahim N.M., Eweis E.A., El-Betagi H.S. et al. The effect of lead toxicity on experimental male albino rat // Biol. Trace Elementary Res. – 2011. – Vol. 144, No. 1–3. – P. 1120–1132.
52. Осипов А.Н., Рязанов И.А., Сыпин В.Д. и др. Изменения структурно-функциональных показателей клеток систем крови

- мышей при длительном воздействии свинца и кадмия // Токсикологический вестник. – 2001. – № 5. – С. 2–5.
53. Трахтенберг И.М., Лубянова И.П., Апыхтина Е.Л. Роль свинца и железа, как техногенных химических загрязнителей, в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина профилактическая. – 2010. – Вып. 49, № 7–8. – С. 36–39.
54. Kwong W.T., Friello Ph., Semba R.D. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis // Science of The Total Environment. – 2004. – Vol. 330, Issue 1–3. – P. 21–37.
55. Carvalho Rondo P.H., Conde A., Souza M.C. et al. Iron deficiency anaemia and blood lead concentrations in Brazillian children // Transactions of the Royal Society of tropical Medicine and Hygiene. – 2011. – Vol. 105, Issue 9. – P. 525–530.
56. Lead Poisoning Symptoms [Электронный ресурс]. – URL: [http://www.ehow.com/about\\_5056922\\_lead-paint-poisoning\\_symptoms.html](http://www.ehow.com/about_5056922_lead-paint-poisoning_symptoms.html).
57. Митчиев А.К. Влияние ацизола на гемодинамические и почечные проявления экспериментальной свинцовой интоксикации : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владикавказ, 2009. – 23 с.
58. Измеров Н.Ф. Свинец и здоровье. Гигиенический и медико-биологический мониторинг. – М. : Наука, 2000. – 256 с.
59. Климов А.Н., Нагорнев В.А. Методологические аспекты патогенеза атеросклероза // Методологические вопросы в медицинских исследованиях. – 1987. – № 5. – С. 82–91.
60. Фролов В.А., Матыев Э.С. и др. Влияние горной гипоксии на состояние ультраструктуры левого желудочка сердца кролика и реакция миокарда на острое введение верапамила на различных высотах // Патологич. физиол. и экспер. тер. – 1991. – № 5. – С. 6–9.

Поступила 04.05.2016

#### Сведения об авторе

**Сушанло Рахима Шесизовна**, аспирантка первого года обучения КРСУ им. Первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина.  
Адрес: 720000, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Киевская, 44.  
E-mail: [rsushanlo@mail.ru](mailto:rsushanlo@mail.ru).

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.133.33/004.6

## НЕИНВАЗИВНАЯ ОЦЕНКА МИКРОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ КАРОТИДНЫХ БЛЯШЕК ПО ДАННЫМ МРТ СОННЫХ АРТЕРИЙ С ПАРАМАГНИТНЫМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ

В.Ю. Усов<sup>1</sup>, Е.Э. Бобрикова<sup>1</sup>, А.С. Максимова<sup>1</sup>, М.С. Ребенкова<sup>1</sup>, Ю.В. Роговская<sup>1</sup>, М.Л. Белянин<sup>2</sup>,  
М.П. Плотников<sup>1</sup>, М.С. Кузнецов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

<sup>2</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"  
E-mail: mritomsk@yandex.ru

## NONINVASIVE QUANTIFICATION OF MICROVASCULAR DENSITY IN CAROTID ATHEROSCLEROTIC PLAQUES USING MRI WITH PARAMAGNETIC CONTRAST ENHANCEMENT

W.Yu. Ussov<sup>1</sup>, E.E. Bobrikova<sup>1</sup>, A.S. Maksimova<sup>1</sup>, M.S. Rebenkova<sup>1</sup>, Yu.V. Rogovskaya<sup>1</sup>, M.L. Belyanin<sup>2</sup>,  
M.P. Plotnikov<sup>1</sup>, M.S. Kuznetsov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University

Проведено прямое сопоставление картины парамагнитного контрастирования атеросклеротических бляшек сонных артерий при магнитно-резонансной томографии (МРТ) с парамагнетиками и морфологической картины плотности васкуляризации бляшек по данным микроскопии бляшек, удаленных при каротидной эндартерэктомии. Материал и методы. Было обследовано 22 пациента со стенозами внутренней сонной артерии (ВСА) 70% и более. Для оценки изменений T1-взвешенных изображений стенок и бляшек сонных артерий в результате введения контрастного препарата во всех случаях рассчитывался индекс усиления (ИУ) изображения как отношение интенсивности T1-взв. изображения после введения парамагнетика и исходной интенсивности до введения контраста. По данным микроскопии удаленной атеросклеротической бляшки определялась степень васкуляризации, по количеству микрососудов на поле зрения (при ув. x200), в частности: 0 – капилляры не определяются; 1-я степень – 1–3 капилляра / поле зрения; 2-я степень – 4–6; 3-я степень – 7–9; 4-я степень – 10 и более капилляров / поле зрения. Результаты. Степень васкуляризации 0–1 встречалась при диапазоне ИУ 1,01 – 1,15; 2-я степень – при ИУ 1,16 – 1,34; 3-я степень васкуляризации – при ИУ 1,35 – 1,46; 4-й степени васкуляризации соответствовали значения ИУ >1,46. Во всех случаях достоверность межгруппового различия  $p < 0,05$  и более. Корреляция между морфологической степенью васкуляризации бляшки и индексом усиления составляла: {Степень васкуляризации} =  $-4,98 + 5,54 \cdot \{\text{Индекс усиления}\}$ ,  $r = 0,92$ ,  $p < 0,05$ . Очаги ишемического повреждения полушарий при МРТ мозга выявлялись ипсилатерально к пораженной ВСА лишь у пациентов со 2-й и более степенью васкуляризации бляшки при величине ИУ более 1,22. Заключение. Усиленное накопление парамагнетика в толще атеросклеротической бляшки сонных артерий происходит при ее повышенной васкуляризации и при выявлении у пациента (при величине индекса усиления >1,22) может рассматриваться как показание к каротидной эндартерэктомии или стентированию. Данные количественной обработки МРТ с парамагнитным контрастным усилением могут быть использованы для оценки степени васкуляризации атеросклеротической бляшки сонных артерий.

**Ключевые слова:** атеросклероз, опасная бляшка, васкуляризация, магнитно-резонансная томография каротидных артерий с парамагнетиками, количественная оценка микроангиогенеза.

**Aim.** We have carried out the direct comparison between MR-images of atherosclerotic plaques of carotid arteries and morphologic density of microvasculature of the plaques, as seen from surgical specimen removed at carotid endarterectomy. **Materials and Methods.** Twenty two patients with internal carotid artery stenosis over 70% were included and all underwent contrast-enhanced MRI and MR-angiography of carotid arteries before carotid endarterectomy. In order to quantify the changes in T1-weighted images due to contrast uptake to the plaque, the index of enhancement (IE) was calculated in all patients as ratio of post- and pre-contrast intensities per voxel over the plaque. The index of vascularity was scored from the microscopy of the resected specimen based on the number of capillaries in plaque per field of view (f.o.v) (mag.x200). In particular: 0 – no capillaries detected; 1 degree – 1–3 /f.o.v; 2 – 4–6 /f.o.v; 3 – 7–9 /f.o.v; 4 – 10 or more. Results. Vascularity degree 0–1 was observed when IE was in ranges of 1.01–1.15; degree 2 corresponded to IE of 1.16–1.34; degree 3 corresponded to IE of 1.35–1.46; vascularity degree 4 corresponded to IE >1.46. In all cases, the inter-group significance of differences was  $p < 0.05$  or better. Correlation between morphologic degree of vascularity and MRI index of enhancement was revealed as: {Degree of vascularity} =  $-4.98 + 5.54 \cdot \{\text{Index of enhancement}\}$ ,  $r = 0.92$ ,  $p < 0.05$ . The cerebral ischaemic micro- and macro regions of damage were observed only in cases when degrees of plaque vascularity were 2 or more, respectively with IE >1.22. **Conclusions.** Enhanced uptake of paramagnetic contrast agent to the atherosclerotic plaque occurs when the capillary vascularity of the plaque is enhanced and when revealed (i.e. if index of enhancement is over 1.22) should be accepted as additional indication to carotid endarterectomy or to stenting of the stenosis. The quantitative processing of the contrast-enhanced MRI of the carotid plaques and arterial walls of the carotid arteries should be employed for noninvasive evaluation of the vascularity of atherosclerotic lesions.

**Key words:** atherosclerosis, plaque risk, vascularity, CE-MRI of the carotid wall, quantification of angiogenesis.

## Введение

Атеросклероз – важнейшее социально значимое заболевание и основная причина смертности в развитых индустриальных странах [1]. Атеросклероз сонных артерий в частности является основной патогенетической причиной мозгового инсульта, который сам по себе представляет вторую либо третью причину смертности в различных странах и регионах [2].

Морфологической причиной осложнений атеросклероза, в частности острых ишемических повреждений головного мозга, является наиболее часто разрыв бляшки, в основе которого в свою очередь лежит ее сниженная механическая прочность. Последняя зависит от многих анатомо-морфологических характеристик бляшки, но в наибольшей степени – от наличия геморрагий в толще бляшки и патологической васкуляризации, в особенности патологической васкуляризации, в том числе фиброзной поверхностной покрывки бляшки [3]. Внутривенный неангиогенез и прямо обусловленная им патологическая васкуляризация бляшки являются важнейшими причинами развития ишемических васкулогенных повреждений, в первую очередь, головного мозга, но по тому же механизму также и сердца, и нижних конечностей, и почек при поражении соответствующих артерий.

Наиболее ярким биофизическим проявлением неангиогенеза в толще бляшки и в стенке артерий мышечного и эластического типа в целом является повышение сосудистой проницаемости гистогематического барьера для макромолекул, в том числе и вводимых извне – таких, как контрастные препараты для рентгенографии и МРТ.

Поскольку проникновение парамагнитных контрастных препаратов в патологический очаг, как правило, подчиняется кинетике пассивного транспорта по градиенту концентрации, естественно ожидать, что степень васкуляризации бляшки и накопление в ней парамагнетика взаимосвязаны, однако прямых доказательств такой связи пока не получено. Существуют лишь косвенные доказательства – в частности, тот факт, что повышенная вероятность ишемического повреждения мозга связана как с усилением контрастирования сосудистой стенки каротидных артерий [4], так и с повышенной плотностью капилляров в атеросклеротической каротидной бляшке [5, 6].

В настоящем исследовании мы сопоставили показатели морфологически определяемой плотности капилляров атеросклеротической бляшки и интенсивности накопления контраста-парамагнетика в ней у пациентов с атеросклеротическим стенозом ВСА, которым в связи с гемодинамически критическим характером стеноза была проведена каротидная эндартерэктомия.

## Материал и методы

*Пациенты и морфологические исследования резекционного материала.* В исследование, носившее ретроспективный характер, были включены результаты МР-томографических и МР-ангиографических обследований 22 пациентов, у которых по результатам комплексного ангионеврологического исследования, включавшего МР-ангиографию, ультразвуковое исследование и детальное неврологическое исследование, были выявлены критические стенозы ВСА, превышавшие 70% просвета сосуда по ECST [1, 7], преимущественно моностеральные (15 пациентов) или двусторонние (7 пациентов). Все пациенты были старше 50 лет (18 мужчин, средний возраст –  $58 \pm 9$  лет; 4 женщины, средний возраст –  $61 \pm 8$  лет). Всем была выполнена каротидная эндартерэктомия на стороне наибольшего стеноза с удалением и последующим патоморфологическим исследованием материала каротидной бляшки.

По данным микроскопии удаленной атеросклеротической бляшки, при окраске гематоксилин-эозином [8] определялся показатель васкуляризации, по величине среднего по десяти полям зрения количества микрососудов на поле зрения (при ув.  $\times 200$ ), как представлено в таблице 1.

*МР-ангиография сонных артерий и МРТ с парамагнитным контрастным усилением.* В ходе диагностических исследований у всех пациентов было выполнено МР-ангиографическое исследование сонных артерий во время-протлетного режиме и также методом контрастированной МР-ангиографии по первому прохождению болюса парамагнетика. Кроме того, для детальной визуализации структуры атеросклеротической бляшки всем было проведено прицельное исследование области бифуркации сонных артерий и ВСА в аксиальной плоскости в режиме T2- и T1-взвешивания, срезами по 1–3 мм толщиной в плоскости, перпендикулярной ходу общей сонной артерии

Таблица 1

**Градации степени васкуляризации атеросклеротической бляшки в зависимости от плотности сосудов на поле зрения при микроскопии**

Степень васкуляризации бляшки	0	1	2	3	4
Количество микрососудов на поле зрения, ув. х200	капилляры не определяются, количественный подсчет невозможен	1-3	4-6	7-9	10 и более

(ОСА) перед разделением ее на наружную сонную артерию (НСА) и ВСА. Параметры исследований составляли соответственно: для T1-взвешенного режима – TR=500–900 мс, TE=10 мс, толщина среза 1–3 мм, во всех случаях запись проводилась в матрицу 256x256 вокселей, при этом размер вокселя составлял 0,2x0,2x2 мм, исследование повторялось дважды: до введения препарата и спустя 12–15 мин после болюсной внутривенной инъекции контраста-парамагнетика в дозировке из расчета 2 мл 0,5М раствора на 10 кг веса тела для МР-ангиографии, как представлено выше; для T2-взвешенного режима – TR=3000–4000 мс, TE=100–105 мс. Типичная картина МР-ангиографии и МР-томограмм атеросклеротических бляшек представлена на рисунке 1 (см. 2-ю стр. обложки). Выполнялось также исследование головного мозга в режиме протонной плотности T1-, T2 и flair-взвешенном режиме.

Для оценки изменений T1-взвешенных изображений сонных артерий в результате введения контрастного препарата во всех случаях рассчитывался ИУ изображения как отношение интенсивности T1-взвешенного изображения после введения парамагнетика и исходной интенсивности, до введения контраста (рис. 2 – см. 2-ю стр. обложки).

Статистическое сравнение групп и анализ взаимозависимости различных показателей проводился с использованием графического и статистического пакета Origin 6.4.

**Результаты**

При визуальной оценке одновременно степени микрососудистой васкуляризации и интенсивности усиления атеросклеротических бляшек при МР-томографическом исследовании с парамагнитным контрастированием отмечалась качественная зависимость между этими двумя характеристиками бляшек. В частности, бляшки с минимальной или отсутствующей васкуляризацией и преобладали фиброзного компонента практически не аккумулировали парамагнетик в толще и при введении парамагнетика оставались гипоинтенсивными в T1-взв. спин-эхо изображении. Типичный пример такого исследования приведен на рисунке 3 (см. 2-ю стр. обложки), где бляшка с индексом васкуляризации 0–1 по морфологическим данным практически не контрастируется при МР-томографическом исследовании с парамагнитным усилением.

Напротив, при высокой морфологической васкуляризации бляшки оказывается, что накопление парамагнетика в ее толще высоко интенсивно и легко распознается при обычном визуальном анализе при представлении МР-томограмм как в цветовой, так и в черно-белой градациях (градациях серого). На рисунке 4 (см. 3-ю стр. обложки) очевидна картина такого сочетания ярко контрастированной бляшки при введении парамагнетика и

большого количества капилляров (патоморфологический индекс васкуляризации 4), микроваскуляризирующих зону стенозирующего атеросклеротического поражения. Промежуточные степени васкуляризации (2 и 3) также вполне укладывались в эту тенденцию.

При прямом сопоставлении в целом по группе обследованных показателей интенсивности накопления контраста-парамагнетика и степени васкуляризации атеросклеротической бляшки оказывается, что они взаимосвязаны практически линейно с весьма высоким и достоверным значением коэффициента корреляции, достаточно редким для биомедицинских исследований – более 0,9 (рис. 5).

Степень васкуляризации 0–1 встречалась при диапазоне ИУ при парамагнитном контрастировании 1,01–1,15; степень 2 – при ИУ 1,16–1,34; степень васкуляризации 3 – при ИУ 1,35–1,46. Степени васкуляризации 4 соответствовали значения ИУ более 1,46. Во всех случаях достоверность межгруппового различия составляла  $p < 0,05$  и более.

Необходимо отметить, что очаги ишемического повреждения полушарий при МРТ собственно головного мозга выявлялись ипсилатерально к пораженной ВСА лишь у пациентов с 2 и более степенью васкуляризации бляшки при величине ИУ более 1,22.

**Обсуждение**

Ранее было достоверно первоначально доказано [4, 9] и затем подтверждено различными авторами в ряде последующих публикаций [10–13], что бляшки с высо-

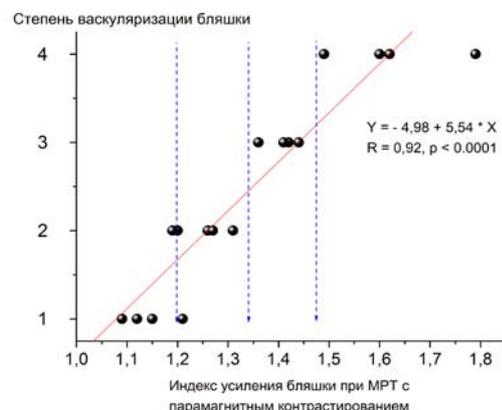


Рис. 5. Взаимозависимость ИУ интенсивности T1-взв. спин-эхо изображения атеросклеротической бляшки ВСА при парамагнитном контрастировании, и степени микрососудистой васкуляризации бляшки (количества сосудов на поле зрения) по данным микроскопии

ким накоплением парамагнитного контрастного препарата представляют собой источник наибольшего риска развития острых ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК). С другой стороны, еще со времен первых морфологических исследований каротидных атеросклеротических бляшек в конце 1950-х гг. [14] было доказано, что наряду с наличием обширного рыхлого липидного ядра и микрогеморрагий в толще бляшки, повышенная васкуляризация бляшки представляет собой достоверный отрицательный прогностический фактор, в том числе в отношении инсульта [5, 6].

Однако пока васкуляризация атеросклеротической бляшки не считается важнейшим фактором риска ее разрыва и развития ишемического повреждения головного мозга, уступая основное место в морфологических классификациях количественным характеристикам липидного ядра, объемам внутрибляшечной геморрагии и фиброзных структур [3]. Между тем с биофизических позиций очевидно, что именно васкуляризация бляшки играет важнейшую роль в ее развитии, поскольку именно и только *vasa vasorum* бляшки обеспечивают доставку в ее толщу патологических молекулярных и клеточных компонент [15]. Внутрибляшечный кровоток для диагностических и исследовательских целей может быть охарактеризован ультразвуковыми методиками, поскольку до своего распада ультразвуковые контрасты в основном остаются в фазе, циркулирующей в крови, и практически не диффундируют из просвета крупных сосудов за пределы эндотелия [16].

Эта же задача может быть решена и средствами МРТ с использованием парамагнитных контрастных препаратов [17]. Парамагнитные контрастные препараты представляют собой не столько внутрисосудистые маркеры, сколько индикаторы поврежденного гистогематического барьера, накапливаясь уже в первые секунды после введения в кровоток в областях, где гистогематический барьер поврежден [18]. Как раз в атеросклеротических бляшках в их вновь образованных *vasa vasorum* гистогематический барьер неполноценен – его проницаемость повышена. Поэтому гидрофильные молекулы, такие как полицетатные парамагнитные комплексы – контрастные препараты для МРТ, проникают в внесосудистое пространство и там надолго задерживаются. При этом, поскольку проницаемость эндотелиального барьера микрососудов бляшек для макромолекул типа Mn-ДЦТА или Gd-ДОТА практически отсутствует, накопление парамагнетика во внесосудистом пространстве бляшки за счет диффузии из сосудистого просвета оказывается лимитировано количеством непосредственно прорастающих ее микрососудов. Однако хотя и вполне логичный с позиций биофизических механизмов указанный механизм без прямого подтверждения выглядел до последнего времени чисто умозрительным. Наши данные, представленные здесь, как качественно, так и количественно подтверждают взаимосвязь между количеством микрососудов в атеросклеротической бляшке (степенью васкуляризации) и интенсивностью накопления парамагнетика в ткани бляшки. Таким образом, высказанная выше гипотеза справедлива, и МРТ атеросклеротических поражений с парамагнитным контрастным усилением может быть использована для неинвазивной оценки их микроваскуляризации.

Однако здесь нельзя не отметить ряд ограничений нашего исследования. В первую очередь, это касается невозможности оценить взаимосвязь между степенью васкуляризации атеросклеротического поражения стенки каротидных артерий при меньших степенях атеросклеротического стеноза. Ранее мы неоднократно отмечали [4, 9], что выраженная патологическая васкуляризация стенки как сонных, так и позвоночных артерий отмечается и при субкритических – меньших 75% по просвету – стенозах, но при этом связана с повышенным риском ишемических НМК. В настоящее время мы ведем накопление патологического материала для решения и этого вопроса, поскольку ангиохирургическое ведение таких пациентов показано далеко не во всех случаях.

Кроме того, представляет практический интерес изучение взаимосвязи между накоплением парамагнетика в толще атеросклеротической бляшки и показателями липидного спектра и состоянием клеток крови у таких пациентов. От результатов такого исследования, очевидно, будет зависеть выработка действительно эффективного противовоспалительного лечения пациентов с атеросклерозом или продолжение сегодняшней традиции упований на контроль за липидами крови как единственную панацею от главной болезни промышленного человечества.

Однако уже сегодня в практической диагностической и исследовательской работе обоснованно использовать МРТ артерий с парамагнитным контрастированием как надежную методику неинвазивной оценки васкуляризации атеросклеротических бляшек.

## Заключение

Таким образом, можно считать доказанным, что усиленное накопление парамагнитного контрастного препарата в толще атеросклеротической бляшки каротидных артерий происходит при ее повышенной капиллярной васкуляризации и при выявлении у пациента может рассматриваться как дополнительное показание к каротидной эндартерэктомии или стентированию такого стеноза.

Данные количественной обработки результатов МРТ с парамагнитным контрастным усилением могут быть использованы для оценки степени васкуляризации атеросклеротической бляшки сонных артерий как в диагностических, так и проспективных научных исследованиях.

## Литература

1. Дудко В.А., Карпов Р.С. Атеросклероз сосудов сердца и головного мозга. – Томск : STT, 2002. – 416 с.
2. Самородская И.В. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания. – 2004. – Т. 5, № 11. – С. 359–362.
3. Фрейнд Г.Г., Данилова М.А., Байдина Т.В. Клинико-морфологическая характеристика атеросклероза сонных артерий // Проблемы экспертизы в медицине. – 2012. – Т. 12, № 3–4 (47–48). – С. 26–29.
4. Бобрикова Е.Э., Щербань Н.В., Ханеев В.Б. и др. Высокорастворимая контрастированная МРТ в оценке состояния атеросклеротических бляшек брахиоцефальных артерий: взаимосвязь с ишемическими повреждениями мозга // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – Т. 11, № S1. – С. 18–20.

5. Mofidi R., Powell T.I., Crotty T. et al. Angiogenesis in carotid atherosclerotic lesions is associated with timing of neurological events and presence of computed tomographic cerebral infarction in the ipsilateral cerebral hemisphere // *Ann. Vasc. Surg.* – 2008. – Vol. 22, No. 2. – P. 266–272.
6. Mofidi R., Crotty T.B., McCarthy P. et al. Association between plaque instability, angiogenesis and symptomatic carotid occlusive disease // *Br. J. Surg.* – 2001. – Vol. 88, No. 7. – P. 945–950.
7. Савелло А.В., Свистов Д.В., Кандыба Д.В. Выбор метода реваскуляризации сонных артерий в свете результатов последних клинических исследований // *Неврология и ревматология.* – 2012. – № 1. – С. 5–9.
8. Пальцев М.А., Аничков Н.М., Рыбакова М.Г. Руководство к практическим занятиям по патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 896 с.
9. Бобрикова Е.Э., Максимова А.С., Лукьяненко П.И. и др. Возможности магнитно-резонансной томографии с парамагнитным усилением в проспективной оценке атеросклеротического процесса в динамике терапии atorvastатином на примере сонных артерий // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2015. – Т. 30, № 2. – С. 96–101.
10. De Rotte A.A., Truijman M.T., van Dijk A.C. et al. Plaque components in symptomatic moderately stenosed carotid arteries related to cerebral infarcts: the plaque at RISK study // *Stroke.* – 2015. – Vol. 46, No. 2. – P. 568–571.
11. Naylor A.R., Schroeder T.V., Sillesen H. Clinical and imaging features associated with an increased risk of late stroke in patients with asymptomatic carotid disease // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 48, No. 6. – P. 633–640.
12. Ryu C.W., Jahng G.H., Shin H.S. Gadolinium enhancement of atherosclerotic plaque in the middle cerebral artery: relation to symptoms and degree of stenosis // *Am. J. Neuroradiol.* – 2014. – Vol. 35, No. 12. – P. 2306–2310.
13. Brinjikji W., Huston J., Rabinstein A.A. et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability // *J. Neurosurg.* – 2016. – Vol. 24(1). – P. 27–42.
14. Wilens S.L. The comparative vascularity of cutaneous xanthomas and atheromatous plaques of arteries // *Am. J. Med. Sci.* – 1957. – Vol. 233, No. 1. – P. 4–9.
15. Глотов В.А. Искривление микрососудов и пластичность конфигурации микрососудистых сетей // *Математическая морфология.* – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 94–104.
16. Тимина И.Е., Калинин Д.В., Чехоева О.А. и др. Ультразвуковое исследование атеросклеротической бляшки в сонных артериях с использованием контрастного препарата // *Медицинская визуализация.* – 2015. – № 1. – С. 126–132.
17. Усов В.Ю., Лукьяненко П.И., Архангельский В.А. и др. Парамагнитное контрастирование атеросклеротических поражений коронарных артерий при ЭКГ-синхронизированном исследовании сердца на открытых МРТ-сканерах // *Сибирский медицинский журнал (Томск).* – 2014. – Т. 29, № 2. – С. 52–56.
18. Усов В.Ю., Величко О.Б., Бородин О.Ю. и др. Оценка эндотелиальной проницаемости опухолей мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии с контрастированием магневистом на низкопольном МР-томографе // *Вестник рентгенологии и радиологии.* – 2001. – № 3. – С. 22–29.

Поступила 21.06.2016

### Сведения об авторах

**Усов Владимир Юрьевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографи-

ческих методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mritomsk@yandex.ru.

**Бобрикова Евгения Эдуардовна**, младший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: bobrikova.tomsk@gmail.com.

**Максимова Александра Сергеевна**, аспирант отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: asmaximova@yandex.ru.

**Ребенкова Мария Сергеевна**, врач-патоморфолог отделения патоморфологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: mariambf@mail.ru.

**Роговская Юлия Викторовна**, канд. мед. наук, заведующая отделением патоморфологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

**Белянин Максим Львович**, канд. хим. наук, доцент кафедры биотехнологий и органической химии Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Адрес: 634050, г. Томск, ул. Ленина, 43/2.

E-mail: m\_belyanin@mail.ru.

**Плотников Михаил Павлович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: pmp@cardio-tomsk.ru.

**Кузнецов Михаил Сергеевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: kms@cardio-tomsk.ru.

## КОМПЛЕКСНАЯ УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ АРТЕРИАЛЬНОГО И ВЕНОЗНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗОМ БРАХИОЦЕФАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ДО И ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕРАКТОМИИ

И.Л. Буховец, А.С. Максимова, М.П. Плотников, М.С. Кузнецов, Б.Н. Козлов, И.Н. Ворожцова, В.Ю. Усов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук  
E-mail: vorozhcova@cardio.tsu.ru

## QUANTIFICATION OF ARTERIAL AND VENOUS BLOOD FLOW PARAMETERS IN PATIENTS WITH CAROTID ATHEROSCLEROSIS BEFORE AND AFTER CAROTID ENDARTERECTOMY

I.L. Bukhovets, A.S. Maksimova, M.P. Plotnikov, M.S. Kuznetsov, B.N. Kozlov, I.N. Vorozhtsova, W.Yu. Ussov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Цель исследования: изучить параметры артериального и венозного кровотока с использованием ультразвуковых методик у пациентов с атеросклерозом каротидных артерий до и после оперативного вмешательства, а также при проведении функциональных нагрузочных проб. В исследование включено 52 пациента с гемодинамически значимым стенозом внутренних сонных артерий (ВСА). Контрольную группу составили 14 здоровых добровольцев. Оценка артериального и венозного церебрального кровотока проводилась до операции, в условиях функциональных тестов, а также в ранние сроки (7–10 дней) после операции каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Показано, что методы ультразвуковой оценки артериального и венозного кровотока являются адекватным средством оценки мозговой гемодинамики и цереброваскулярного резерва на этапах хирургического вмешательства.

**Ключевые слова:** каротидная эндартерэктомия, каротидный атеросклероз, ультразвуковая диагностика, функциональные пробы.

The aim of the study was to quantify the arterial and venous blood flow parameters by ultrasound in patients with atherosclerosis of the carotid artery before and after carotid surgery, at rest and during stress-tests. The clinical group comprised 52 patients with hemodynamically significant stenoses of internal carotid arteries. The control group included 14 healthy volunteers. The parameters were quantified at rest and during the functional tests, before operation, and in the early period (7–10 days) after carotid endarterectomy. The results suggest that comprehensive arterial and venous ultrasonography provides adequate control of cerebral hemodynamics and cerebrovascular reserve follow-up in the course of carotid endarterectomy.

**Key words:** carotid endarterectomy, carotid atherosclerosis, ultrasound, functional tests.

### Введение

Риск возникновения ишемических нарушений мозгового кровообращения ассоциирован с высокой степенью летальности и инвалидизации больных стенозирующим атеросклерозом сосудов головного мозга [3]. Хирургическая реваскуляризация давно и широко используется при атеросклеротическом поражении различных сосудистых бассейнов. Среди хирургических подходов применяются операции транслуминальной баллонной ангиопластики со стентированием (ТБАС) и КЭЭ. Корректный отбор пациентов является одним из важнейших залогов успешности инвазивной манипуляции. Наиболее часто выполняется КЭЭ – оперативное вмешательство, направленное на удаление атеросклеротической бляшки из сонной артерии, позволяющее устранить гемодинамически значимый стеноз и предотвратить артерио-артериальную эмболию [1, 2, 4, 10]. Однако риск периперационных сосудисто-мозговых осложнений обуславливает повы-

шенные требования к определению показаний для хирургического лечения.

Известно, что стенозирующий атеросклероз сосудов головного мозга является одним из заболеваний, которое наряду с развитием артериальной недостаточности приводит к венозным расстройствам мозгового кровообращения. В настоящее время все большее внимание уделяется роли изменений венозной гемодинамики в патогенезе таких состояний, проводятся исследования с целью объективизации показателей венозного кровотока и выработки критериев лечения [5, 7, 15, 16, 17]. Однако по-прежнему трактовка клинических данных чрезвычайно затруднена вследствие очень значительной вариабельности как анатомических, так и физиологических параметров венозного кровотока сосудов шеи и головного мозга [6, 18].

Цереброваскулярный резерв определяется как способность системы мозгового кровообращения компенсировать гемодинамические нарушения. Для оценки состояния цереброваскулярного резерва при атеросклеротическом

поражении сосудов шеи и головного мозга широко используются методы ультразвуковой диагностики. В литературе мы встретили недостаточное количество исследований, посвященных комплексному изучению параметров артериальной и венозной гемодинамики до и после операции КЭЭ у пациентов со стенозирующим поражением брахиоцефальных артерий. В связи с этим цель нашего исследования – изучение параметров артериального и венозного кровотока с использованием ультразвуковых методик у пациентов с атеросклерозом каротидных артерий до и в ранние сроки после оперативного вмешательства, а также в условиях функциональных тестов.

## Материал и методы

В исследование было включено 52 пациента с гемодинамически значимым стенозом ВСА (более 70%), средний возраст составил  $62,8 \pm 7,1$  года. Было обследовано 39 (75%) мужчин и 13 (25%) женщин, средний возраст –  $61,6 \pm 6,7$  и  $66,6 \pm 7,2$  лет соответственно. Показатели кровотока определялись до оперативного вмешательства – в исходном состоянии, при проведении функциональных тестов, а также в ранние сроки (7–10 дней) после операции КЭЭ. Контрольную группу исследования составили 14 здоровых добровольцев.

Состояние церебральной гемодинамики в покое и в условиях функциональных тестов оценивали с помощью ультразвуковых диагностических систем GE Vivid 7 и Vivid E9 в В-режиме, режимах цветного и импульсно-волнового доплеровского картирования с использованием линейного датчика 12L (5,0–12,0 МГц) и секторных датчиков: M5S (1,5–4,5 МГц) и 10S (4,0–11,0 МГц). Ультразвуковое исследование проводилось в положении пациента лежа на спине после пятиминутного отдыха. Оценивали кровотоки в общих сонных (ОСА), ВСА, во внутренней яремной вене (ВЯВ), позвоночных артериях и венах (сегмент V2, V3), средних мозговых артериях (СМА), а также в глазных и надблоковых артериях (НБА). Сонография сосудов проводилась по общепринятой методике. У всех пациентов проводился контроль артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), ультразвуковое исследование синхронизировалось с работой сердца.

В ходе проведения исследования артериального русла определяли следующие показатели: диаметр сосуда, пиковую систолическую скорость кровотока ( $V_{ps}$ ), максимальную конечную диастолическую скорость кровотока ( $V_{ed}$ ), усредненную по времени максимальную скорость кровотока (TAMX), усредненную по времени среднюю скорость кровотока (TAV), индекс периферического сопротивления (RI) и пульсационный индекс (PI). Рассчитывали индекс Линдегарда как отношение пиковых систолических скоростей в СМА и в ВСА, коэффициент асимметрии (КА) кровотока – как отношение пиковых систолических скоростей на контралатеральной стороне и стороне исследования, и суммарный кровоток головного мозга.

Для оценки цереброваскулярного резерва проводили исследование фоновых параметров кровотока по СМА, определяли показатели кровотока в условиях следующих функциональных тестов: гиперкапническая проба с произвольной задержкой дыхания на максимально возмож-

ное для пациента время, гипокапническая-гипероксическая проба с форсированной гипервентиляцией в течение 60 с, проба с сублингвальным приемом нитроглицерина, надблоковый тест [13].

Рассчитывали усредненную по времени максимальную скорость кровотока в СМА с обеих сторон в исходном состоянии и в условиях функциональных тестов. На основании полученных данных определяли индексы реактивности, отражающие изменения параметра усредненной по времени максимальной скорости кровотока. Так, при проведении теста с задержкой дыхания (вазодилаторной направленности) индекс реактивности (ИР) рассчитывался как отношение показателя усредненной по времени максимальной скорости кровотока после пробы к аналогичному значению до пробы ( $ИР = \frac{TAMX_{\text{после}}}{TAMX_{\text{до}}}$ ).

При оценке ИР после вазоконстрикторной нагрузки (проба с форсированным дыханием и проба с нитроглицерином) рассчитывалось отношение показателя усредненной по времени максимальной скорости кровотока до пробы к соответствующему показателю после пробы ( $ИР = \frac{TAMX_{\text{до}}}{TAMX_{\text{после}}}$ ).

Для оценки типа реакции кровотока на проводимую стимуляцию и последующего анализа активности ауторегуляторных механизмов использовалась следующая классификация [8]:

- положительная реакция (индекс реактивности 1,1–1,4);
- отрицательная реакция (индекс реактивности 0,9–1,1);
- парадоксальная реакция (индекс реактивности менее 0,9).

Изучение параметров венозного кровотока проводили при задержке дыхания на выдохе. Измеряли диаметр сосуда, определяли основные пики, соответствующие определенным фазам сердечного цикла: Б-пик, S-пик, Т-пик, также оценивались TAMX и TAV. Для ВЯВ все параметры оценивались на трех уровнях, начиная от нижней луковичи ВЯВ по направлению вверх, диаметр измерялся в продольном сечении, максимальный и минимальный размер просвета в поперечном сечении в период систолы и диастолы.

Для всех сосудов рассчитывалась объемная скорость кровотока (ОСК) по формуле:  $ОСК = \pi \cdot d^2 / 4 \cdot TAV \cdot 60$ , где  $d$  – диаметр сосуда, TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических критериев (критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона). Результаты представлены в виде  $M \pm SD$  для нормально распределенных данных и в виде квартилей для данных, не подчиняющихся нормальному закону распределения. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При сравнении основной группы исследования и контрольной группы получены статистически значимые различия скоростных показателей во ВСА ( $V_{ps}$ ,  $V_{ed}$ , TAMX, TAV); во всех остальных исследуемых сосудах показатели отличались незначимо.

В ходе исследования проводилась оценка изменений показателей кровотока в СМА при проведении функциональных тестов у пациентов с гемодинамически значимым стенозом. Были найдены следующие различия, которые принимались как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

При проведении гиперкапнической пробы с задержкой дыхания на максимально возможное для пациента время значимое увеличение скоростных показателей наблюдалось на контралатеральной к стенозу стороне. Зарегистрировано увеличение Vps с 69,09 (51,54; 92,89) до 79,34 (58,66; 104,10) см/с, Ved с 28,96 (14,64; 39,26) до 37,80 (28,82; 44,56) см/с, TAMX 44,78 (25,80; 61,87) до 54,28 (41,05; 67,18) см/с и TAV с 26,00 (14,28; 34,34) до 30,52 (20,91; 37,34) см/с. При гипероксической нагрузке (пробе с форсированным дыханием) было зарегистрировано значимое снижение скоростных показателей кровотока на стороне стеноза: Vps с 59,98 (42,02; 84,78) до 59,31 (48,31; 79,00) см/с, Ved с 28,96 (14,64; 39,26) до 26,37 (16,18; 30,75) см/с, TAMX 42,69 (24,20; 57,30) до 38,62 (25,10; 50,44) см/с и TAV с 22,10 (13,54; 31,41) до 21,55 (13,29; 29,69) см/с. На контралатеральной к стенозу стороне отмечалось снижение диастолической скорости с 28,96 (14,64; 39,26) до 26,37 (16,18; 30,75) см/с и увеличение индекса периферического сопротивления с  $0,57 \pm 0,09$  до  $0,62 \pm 0,10$ . При нагрузочном тестировании с сублингвальным приемом нитроглицерина скоростные показатели в СМА статистически значимо уменьшились, как на стороне стеноза, так и на контралатеральной стороне. На стороне стеноза уменьшилась Vps с 59,98 (42,02; 84,78) до 48,70 (32,69; 61,65) см/с, RI с  $0,60 \pm 0,12$  до  $0,55 \pm 0,14$  и TAMX с 42,69 (24,20; 57,30) до 29,09 (18,74; 45,44) см/с. На контралатеральной стенозу стороне уменьшились: Vps с 69,09 (51,54; 92,89) до 52,96 (43,20; 64,48) см/с, Ved с 28,96 (14,64; 39,26) до 17,68 (12,53; 35,22) см/с, TAMX с 44,78 (25,80; 61,87) до 26,97 (18,87; 46,96) см/с и TAV с 26,00 (14,28; 34,34) до 15,31 (10,63; 26,43) см/с.

При проведении надблокового теста на стороне стеноза в НБА уменьшилась Vps с 46,12 (37,93; 52,90) до 28,71 (25,09; 37,93) см/с и TAMX с 25,37 (20,61; 28,05) до 17,60 (13,65; 20,81) см/с. На контралатеральной стенозу стороне увеличился диаметр с  $0,16 \pm 0,03$  до  $0,24 \pm 0,09$  см, а также скоростные показатели: Vps с 39,97 (36,90; 50,56) до 36,56 (33,14; 45,45) см/с, Ved с 11,97 (9,93; 16,37) до 9,93 (7,20; 12,66) см/с и TAV с 14,38 (12,89; 17,02) до 11,97 (8,99; 13,16) см/с.

ИР у пациентов с гемодинамически значимым стенозом в условиях пробы с задержкой дыхания в сравнении с контрольной группой статистически значимо изменился

на стороне стеноза, при проведении гипервентиляционного теста и пробы с сублингвальным приемом нитроглицерина значимых различий обнаружено не было (табл. 1). Показатели АД и ЧСС у пациентов основной группы статистически значимо не изменились в ходе проведения функциональных тестов.

Исследование цереброваскулярного резерва на дооперационном этапе дает дополнительную возможность правильно спланировать объем операции, ведение пациента в раннем послеоперационном периоде, а также имеет значение для тактики дальнейшего лечения. В частности, пациенты с отрицательной либо парадоксальной реакцией кровотока должны находиться под более пристальным вниманием ввиду истощенности функционального резерва мозгового кровотока, способствующей развитию осложнений во время проведения и в ранние сроки после КЭЭ.

Было установлено, что после хирургического вмешательства на стороне гемодинамически значимого стеноза значимых изменений в общей сонной артерии (ОСА) в сравнении с дооперационными показателями нет. В шейном сегменте ВСА наблюдалось статистически значимое уменьшение всех скоростных показателей (табл. 2).

После операции на контралатеральной стороне в ОСА и в шейном сегменте ВСА наблюдалось уменьшение всех показателей. Так, значимо уменьшился диаметр с  $0,71 \pm 0,10$  до  $0,68 \pm 0,10$  см ( $p < 0,05$ ), снизилась ОСК с 368,38 (298,60–471,18) до 348,54 (265,47–462,91) мл/мин ( $p < 0,05$ ); в шейном сегменте ВСА значимо уменьшился диаметр, снизилась усредненная по времени максимальная и средняя скорость кровотока (табл. 3). В позвоночной артерии на контралатеральной стороне снизилась Vps с  $58,90 \pm 19,83$  до  $51,49 \pm 15,46$  см/с ( $p < 0,05$ ) и TAV с  $17,86 \pm 6,36$  до  $15,87 \pm 5,66$  см/с ( $p < 0,05$ ), рисунок 1 (см. 3-ю стр. обложки). В каменистом сегменте ВСА, позвоночной, СМА, глазной, НБА, а также в ВЯВ и позвоночных венах на контралатеральной стороне скоростные показатели статистически значимо не изменились.

Практически целесообразен анализ не только абсолютных значений показателей кровотока с каждой стороны, но и степени их различий (процентной асимметрии) в парных магистральных стволах. В ходе нашего исследования было установлено, что исходно КА линейного кровотока в ВСА достоверно различался в группе пациентов со стенозом и составил 55%, тогда как в контрольной группе данный показатель был равен 31%. После операции КЭЭ у пациентов основной группы КА нормализовался и составил 36%. Суммарный кровоток по ВСА и позвоночным артериям с обеих сторон значимо не изменился. Значение

Таблица 1

**Показатели ИР СМА в условиях функциональных тестов с задержкой дыхания, гипервентиляцией и сублингвальным приемом нитроглицерина в группе исследования и в контрольной группе**

Показатели	Группа исследования		Контрольная группа (n=15)	
	Страна стеноза	Контралат. страна	Правая страна	Левая страна
Проба с нитроглицерином, n=5	$1,15 \pm 0,21$ $p > 0,05$	$1,40 \pm 0,55$ $p > 0,05$	$1,06 \pm 0,19$	$1,23 \pm 0,21$
Проба с гиперкапнией, n=21	$0,98 \pm 0,20$ $p < 0,005$	$1,16 \pm 0,35$ $p > 0,05$	$1,28 \pm 0,13$	$1,10 \pm 0,22$
Проба с гипероксией, n=16	$1,28 \pm 0,28$ $p > 0,05$	$1,18 \pm 0,35$ $p > 0,05$	$1,14 \pm 0,20$	$1,33 \pm 0,15$

Примечание: \* – уровень статистической значимости различий  $p$  – по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

**Параметры кровотока ВСА на стороне поражения до и после операции КЭЭ**

Показатели	До операции	После операции
Диаметр, см	0,27±0,12*	0,54±0,17
Vps, см/с	269,74 (186,87; 399,69) *	81,45 (51,57; 113,57)
Ved, см/с	85,45 (50,30; 160,33) *	18,78 (11,80; 27,42)
TAMX, см/с	151,05 (92,22; 244,92) *	36,86 (28,09; 47,81)
TAV, см/с	84,08 (50,84; 145,16) *	20,35 (14,63; 26,77)
RI	0,65±0,10 *	0,73±0,11
PI	1,23±0,45 *	1,64±0,67

Примечание: \* – уровень значимости  $p < 0,05$ . Vps – пиковая систолическая скорость кровотока, Ved – максимальная конечная диастолическая скорость кровотока, TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока, TAV – усредненная по времени средняя скорость кровотока, RI – индекс периферического сопротивления, PI – пульсационный индекс.

Таблица 3

**Параметры кровотока ВСА на контралатеральной стороне до и после операции КЭЭ**

Показатели	До операции	После операции
Диаметр, см	0,41±0,13*	0,47±0,13
Vps, см/с	107,42 (73,34; 151,35)	96,33 (75,61; 127,23)
Ved, см/с	28,33 (20,09; 40,50)	25,25 (16,18; 35,71)
TAMX, см/с	54,33 (35,81; 76,35)*	48,64 (32,32; 64,60)
TAV, см/с	29,81 (19,36; 40,42)*	25,07 (17,98; 34,97)
RI	0,70±0,11	0,73±0,10
PI	1,40±0,56	1,55±0,53

индекса Линдегарда, характеризующего наличие церебрального вазоспазма, не превышало нормальное значение до и после оперативного вмешательства.

Для целостной картины гемодинамических реакций со стороны сосудов головного мозга оценка изучения артериального звена может быть дополнена исследованием венозной системы. Для этого было проведено сравнение показателей кровотока в ВЯВ и позвоночных венах до и после операции КЭЭ. Как отмечено выше, измерения параметров кровотока в ВЯВ проводились на трех уровнях, начиная от нижней луковичи по направлению вверх. Скоростные показатели в позвоночных венах определялись в сегменте V2 как более доступном для визуализации. При проведении статистического анализа статистически значимые изменения были выявлены только на контралатеральной стороне – увеличилась скорость, соответствующая пику S с 24,21 (20,42; 34,24) до 28,94 (20,63; 41,37) см/с, а также пику T с 16,47 (13,17; 25,07) до 21,94 (17,50; 30,13) см/с во ВЯВ на втором уровне (рис. 2 – см. 3-ю стр. обложки). На других уровнях ВЯВ и в позвоночных венах статистически значимых изменений после операции выявлено не было.

**Обсуждение**

Реактивность церебральных сосудов отражает функциональную устойчивость системы кровообращения сосудов головного мозга, позволяет оценить ее резервные

возможности и является одним из важных факторов, влияющих на прогноз оперативного вмешательства [9]. Цель нашего исследования: совместная оценка параметров артериального и венозного кровотока у пациентов с атеросклерозом брахиоцефальных артерий, до и после оперативного лечения. Известно, что абсолютные параметры кровотока в состоянии покоя не могут служить адекватным критерием оценки состоятельности мозгового кровотока из-за невозможности определения его резервных возможностей [8]. В связи с этим была оценена реактивность церебрального кровотока в условиях функциональных тестов, которые позволяют зарегистрировать локальные или генерализованные нарушения цереброваскулярной гемодинамики.

Известно, что в норме при проведении пробы с задержкой дыхания происходит общее снижение периферического сопротивления и увеличение скоростных параметров кровотока в крупных интракраниальных артериях [12]. Происходит это за счет увеличения содержания углекислого газа в плазме крови, что в свою очередь приводит к раздражению рецепторов синокаротидной зоны и гладкомышечных элементов сосудистой стенки [14]. Гипероксическая проба в противоположность гиперкапнии вызывает сужение артериол и приводит к соответствующим изменениям кровотока в крупных артериях [11]. В контрольной группе при проведении пробы с гиперкапнией и гипероксией получены положительные реакции, что свидетельствует о сохранности ауторегуляторных механизмов. В основной группе больных с атеросклерозом сонных артерий гиперкапническая нагрузка выявила нарушения реактивности сосудов на стороне стеноза. Наиболее вероятно, что нарушение чувствительности церебральных сосудов к нагрузочным тестам, определяемое при функциональной пробе с гиперкапнией, свидетельствует о напряжении ауторегуляторных механизмов, снижении или исчерпании церебрального резерва, что может способствовать увеличению риска развития инсульта у данной категории пациентов. Следовательно, оценка цереброваскулярного резерва до операции важна в первую очередь в аспекте прогноза, и при обнаружении у пациента отрицательной либо парадоксальной реакции кровотока должны быть предприняты все меры по предотвращению осложнений во время проведения КЭЭ и в раннем послеоперационном периоде.

У пациентов основной группы в покое установлено значимое снижение скорости кровотока в ВСА на стороне стеноза после операции, что является ожидаемым исходом успешной хирургической коррекции гемодинамически значимого стеноза. Уменьшение скоростных показателей в вертебральной артерии на стороне, контралатеральной стенозированию ВСА, позволяет считать, что после удаления атеросклеротической бляшки из ВСА и восстановления в ней кровотока происходит перераспределение крови по сосудам со значительным уменьшением дополнительной нагрузки, приходившейся до операции на позвоночную артерию. Увеличение скорости кровотока в ВЯВ на контралатеральной стенозу стороне также свидетельствует о функциональном перераспределении кровотока после операции КЭЭ.

Таким образом, методы ультразвуковой оценки арте-

риального и венозного кровотока являются адекватным способом оценки мозговой гемодинамики и цереброваскулярного резерва на этапах хирургического вмешательства. При этом изменение показателей реактивности церебральных сосудов характеризует функциональное состояние мозгового кровообращения и является важным диагностическим признаком. Использование гиперкапнической нагрузки позволяет оценить состояние системы мозгового кровообращения и цереброваскулярного резерва, что является одним из важных факторов в определении тактики хирургического вмешательства.

## Выводы

1. Одновременная оценка состояния артериального и венозного кровотока головного мозга на этапах хирургического лечения атеросклеротического стеноза сонных артерий может быть адекватно оценена в первую очередь ультразвуковыми методами.
2. Отрицательная или парадоксальная реакция мозгового кровотока на пробу с гипоксией свидетельствует об исчерпании функционального резерва в стеноззависимом бассейне и является дополнительным показателем к КЭЭ.

## Литература

1. Ghogawala Z., Amin-Hanjani S., Curran J. et al. The effect of carotid endarterectomy on cerebral blood flow and cognitive function // J. Stroke Cerebrovasc. Dis. – 2013. – No. 7. – P. 1029–1037.
2. Naqvi J., Hooi Yap K., Ahmad G. et al. transcranial doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care // Int. J. Vasc. Medicine. – 2013. – Vol. 2013. – ID 629378.
3. Kleindorfer D., Panagos P., Pancioli A. et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study // Stroke. – 2005. – Vol. 36. – P. 720–723.
4. Vriens E.M., Wieneke G.H., Hellen B. et al. Flow redistribution in the major cerebral arteries after carotid endarterectomy: a study with transcranial Doppler scan // J. Vasc. Surg. – 2001. – Vol. 33, No. 1. – P. 139–147.
5. Белова Л.А. Венозная церебральная дисциркуляция при хронической ишемии мозга: клиника, диагностика, лечение // Неврологический вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева. – 2010. – Т. 42, № 2. – С. 62–67.
6. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия – 2005. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения // Медицинский журнал НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. – 2006. – 114 с.
7. Дическул М.Л., Куликов В.П. Показатели кровотока в проксимальном и дистальном участках внутренней яремной вены в норме и при артериальной гипертензии // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2011. – Т. 26, № 4(1). – С. 34–36.
8. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз: патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение. – Томск: STT, 1998. – 656 с.
9. Кривенко Л.Е., Кузьменко Е.А., Вуд Т.Г. и др. Оценка цереброваскулярной реактивности и функционального резерва мозгового кровообращения по данным функциональных проб у больных гипертонической болезнью // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 1. – С. 9–13.
10. Кузнецов А.Н. Современные принципы лечения мультифо-

кального атеросклероза // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2008. – Т. 3, №1. – С. 78–83.

11. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное время, 2003. – 324 с.
12. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.
13. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. – М., 2013. – 72 с.
14. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 17–26.
15. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Даниялова Н.Д. Церебральные венозные нарушения: диагностика, клинические особенности // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2014. – № 1. – С. 89–94.
16. Шахнович В.А., Бехтерева Т.Л., Серова Н.К. Нарушения венозного кровообращения головного мозга при внутричерепной гипертензии // Нейрохирургия. – 1999. – № 3. – С. 34–37.
17. Шевченко Ю.Л., Батрашов В.А., Сергеев О.Г. и др. Хирургическое лечение больных с окклюзирующими поражениями сонных артерий // Болезни сердца и сосудов. – 2007. – № 3. – С. 24–32.
18. Шемагонов А.В. Синдром хронической церебральной венозной дисциркуляции // Украинский медицинский журнал. – 2007. – № 5(61). – С. 33–37.

Поступила 27.06.2016

## Сведения об авторах

**Буховец Ирина Львовна**, докт. мед. наук, старший научный сотрудник отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: vorozhcova@cardio.tsu.ru.

**Максимова Александра Сергеевна**, аспирант отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: asmaximova@yandex.ru.

**Плотников Михаил Павлович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: pmp@cardio-tomsk.ru.

**Кузнецов Михаил Сергеевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: kms@cardio.tsu.ru.

**Козлов Борис Николаевич**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

**Ворожцова Ирина Николаевна**, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

**Усов Владимир Юрьевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения рентгеновских и томографических методов диагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ussov1962@yandex.ru.

УДК 616.71.124.2.127-007.253

## ОЦЕНКА АНАТОМИЧЕСКИХ КОМПОНЕНТОВ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО

**А.Ю. Омельченко, Ю.Н. Горбатов, И.А. Соинов, А.В. Войтов, Ю.Ю. Кулябин, И.А. Корнилов, А.В. Горбатов, А.В. Богачев-Прокофьев**

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
E-mail: a\_omelchenko@meshalkin.ru

## ASSESSMENT OF ANATOMICAL PARTS OF THE RIGHT VENTRICLE IN PATIENTS AFTER TETRALOGY OF FALLOT REPAIR

**A.Y. Omelchenko, Y.N. Gorbatykh, I.A. Soynov, A.V. Voitov, Y.Y. Kulyabin, I.A. Kornilov, A.V. Gorbatykh, A.V. Bogachev-Prokofiyev**

Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. E.N. Meshalkin"

Цель исследования: определить влияние главных анатомических компонентов правого желудочка (ПЖ) на его глобальную функцию с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов после различных реконструктивных операций при тетраде Фалло. Материал и методы. Мы провели ретроспективный обзор 52 асимптоматичных, клинически стабильных пациентов (28 мальчиков и 24 девочки) после хирургической реконструкции при тетраде Фалло в возрасте 7,5 (5,5; 9,5) лет, для оценки дисфункции ПЖ на базе центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России. Все дети были разделены на две группы по способу хирургической коррекции тетрады Фалло: трансаннулярная пластика (I группа, 26 человек) или с сохранением кольца клапана легочной артерии (II группа, 26 человек). Результаты. Фракция выброса ПЖ как в целом, так и в разных его частях была достоверно выше во II группе, в то время как конечный диастолический объем ПЖ как в целом, так и в разных его частях и ударный объем были достоверно выше в I группе. Легочная регургитация также была значительно выше в I группе: 36,7 (32; 44) против 13,2 (3; 14),  $p > 0,01$ . Отношение шансов (ОШ) для легочной регургитации было значительно ниже во II группе по сравнению с I группой, ОШ (95%-й доверительный интервал, ДИ) 0,19 (0,04–0,72),  $p = 0,02$ . Выводы. После реконструкции тетрады Фалло функция ПЖ зависит от вида реконструкции выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ). С помощью отдельных функциональных анализов анатомических компонентов ПЖ наше исследование показало, что глобальная функция ПЖ снижена в группе пациентов с трансаннулярной пластикой. Нарушения функции ПЖ в отдаленном периоде в группе трансаннулярной пластики связаны с наличием более выраженной легочной регургитации и наличием выключенного участка ПЖ в области ВОПЖ, вовлекая в контрактильные свойства синусовую часть.

**Ключевые слова:** тетрада Фалло, МРТ, легочная регургитация, дисфункция правого желудочка.

Objectives. The objective of the study was to investigate the influence of the main right ventricular (RV) anatomical components on global RV function by using CMRI after tetralogy of Fallot (TOF) repair based on various surgical approaches. Materials and Methods. A total of 52 asymptomatic, clinically stable patients (28 boys and 24 girls) aged 7.5 (5.5; 9.5) years were retrospectively examined after TOF repair to assess RV dysfunction in the Pediatric Cardiac Surgery Department of the Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. E.N. Meshalkin. All patients were divided into 2 groups depending on surgery technique of TOF repair: transannular plasty (group I, 26 pts) or TOF repair with pulmonary

annulus preservation (group 2, 26 pts). Results. Right ventricular ejection fraction for the entire ventricle and for its parts was significantly higher in group 2 whereas RV end diastolic volume (EDV) for the entire ventricle and for its parts and stroke volume (SV) were significantly higher in group 1. Pulmonary regurgitation was also higher in group 1: 36.7 (32; 44) versus 13.2 (3; 14) ( $p > 0.01$ ). Odds ratio for pulmonary regurgitation was lower in group 2 in comparison with group 1: OR (95% confidence interval, CI) 0.19 (0.04–0.72),  $p = 0.02$ . Conclusions. Right ventricular function after TOF repair depends on the type of right ventricular outflow tract (RVOT) reconstruction. Through separate functional analysis of the anatomical RV components, this study demonstrated that the global RV function is decreased in patients after transannular plasty. Long-term RV dysfunction in group with transannular plasty was associated with significant pulmonary regurgitation and the presence of large akinetic RVOT region involving the sinus part in the contraction.

**Key words:** tetralogy of Fallot, MRI, pulmonary regurgitation, right ventricular dysfunction.

## Введение

Тетрада Фалло относится к группе часто встречаемых врожденных пороков сердца, среди новорожденных и младенцев данный порок составляет 5,6–14% случаев [1, 2]. Естественное течение таких пациентов неблагоприятное, поэтому хирургическое лечение им выполняют в младенчестве. Несмотря на то, что с течением времени результаты хирургического лечения тетрады Фалло значительно улучшены, отдаленные результаты по-прежнему нельзя назвать удовлетворительными [3, 4]. Как правило, такие пациенты имеют дисфункцию ПЖ из-за многолетней массивной легочной регургитации [5]. С внедрением МРТ улучшилось понимание патофизиологических механизмов развития дисфункции ПЖ. Обычно ПЖ характеризуется как единая структура в противовес его истинной сложной геометрии, которая изменяется при хирургической коррекции. Последние сообщения показывают, что глобальная функциональная оценка ПЖ как единой анатомической структуры не отражает настоящую его функцию [6, 7]. I.D. Lutrivi и соавт. [8] показали, что пациенты после реконструкции тетрады Фалло имеют сниженную глобальную систолическую функцию ПЖ в основном только за счет снижения выходного отдела, в то время как фракция выброса синуса сохраняется и соответствует контрольной группе. В настоящее время остается неизвестным влияние различных реконструктивных операций при тетраде Фалло на дисфункцию ПЖ.

Цель исследования: определить влияние главных анатомических компонентов ПЖ на его глобальную функцию с помощью МРТ у пациентов после различных реконструктивных операций при тетраде Фалло.

## Материал и методы

В настоящее ретроспективное исследование были включены 52 асимптоматичных, клинически стабильных пациента (28 мальчиков и 24 девочки) после хирургической реконструкции при тетраде Фалло в возрасте 7,5 (5,5; 9,5) лет для оценки дисфункции ПЖ на базе Центра детской кардиохирургии и хирургии новорожденных детей ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина Минздрава России. Все дети были разделены на две группы по способу хирургической коррекции тетрады Фалло: трансаннулярная пластика (I группа, 26 человек) или с сохранением кольца клапана легочной артерии (II группа, 26 человек). Для избежания посторонних факторов из исследования были исключены пациенты с кардиостимулятором и пациенты, имеющие градиент на выходном отделе ПЖ более 50 мм рт. ст.

**Эхокардиография.** Эхокардиография выполнялась по стандартному протоколу. Датчики использовались в соответствии с ростом и весом пациента. Для получения изображения были использованы стандартные позиции (верхушечная, парастеральная, четырех-, трех-, и двухкамерная). Скорость развертки была установлена на уровне 100 см/с. Глубина и ширина изображения сектора были оптимизированы для 50–90 кадров в секунду. Изображения были получены при спокойном дыхании. Были проанализированы три сердечных цикла.

**МРТ.** Пациенты были обследованы на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva Nova Duo 1,5 T (Голландия) с внутривенным введением Gd-контрастного вещества Омнискан (Omniscan®) в стандартной дозировке 0,1 ммоль/кг массы (эквивалентна 0,2 мл/кг).

После получения трехпланарных (прицельных) изображений выполнялось сканирование в аксиальной плоскости в режимах с черной кровью для визуализации сердечной и внесердечной анатомии. Стандартный протокол исследования предусматривал сканирование области сердца в аксиальной плоскости в режимах с черной (TSE\_BB black blood turbo spin echo) и белой кровью толщиной среза 5 мм, интервалом 0 мм. При этом позиционирование срезов проводилось в стандартной последовательности. Морфология левого желудочка (ЛЖ) и ПЖ, в частности их форма, толщина стенок и показатели сократимости оценивались в кинорежиме V\_TFE в двух-, трех- и четырехкамерных плоскостях.

Конечный диастолический объем (КДО) и конечный систолический объем (КСО) рассчитывались путем ручного обрисовывания эндокардиальных контуров на конец систолы и диастолы на серии снимков, ориентированных вдоль короткой оси ЛЖ и ПЖ.

Для анализа клапанной и желудочковой функции мы выполняли сканы по оси сердца. 2- и 4-камерные кино МРТ выполнялись для визуализации клапанной недостаточности.

Для вычисления глобальной функции желудочков выполнялся анализ изображений по короткой оси, дополнительные косые изображения были получены для анализа анатомии или глобальной функции. Дополнительно МРТ-изображения выравнивались вдоль ВОПЖ для визуализации легочной недостаточности и расширения ВОПЖ. Магнитно-резонансная ангиография (МРА) с контрастным усилением используется для визуализации легочной артерии и ее ветвей.

Из дополнительного МРТ-изображения ВОПЖ и изображений поперечной черной крови строилась карта скорости через легочную артерию для расчета легочного объема регургитации.

Для выявления и оценки распространенности рубцовых изменений миокарда ПЖ проводилось сканирование в плоскости по короткой оси, в 2- и 4-камерной плоскостях в режиме T1\_TFE\_SPIR и 3DT1\_TFEPSIR для изучения отсроченного накопления контрастного вещества. Время задержки сатурационного импульса TFE Prepulse для подавления сигнала от миокарда выбиралось на серии предварительного просмотра в режиме Look Locker или IR\_TFE\_LL.

Для детальной оценки сократимости и массы миокарда ПЖ и ЛЖ серия срезов в коронарной плоскости обрабатывалась с использованием программ Philips MR Cardiac Explorer или Philips MR Cardiac Analysis.

Непрерывные переменные представлены в виде медианы (25; 75 процентиль), если не указаны другие. Категорические переменные представлены в виде чисел (%). Использовались тесты Манна–Уитни, критерии хи-квад-

рат или Фишера для межгрупповых сравнений. Логистическая регрессия была использована для оценки связи между тяжестью легочной регургитации и КДО и фракцией выброса ПЖ. Для многофакторного логистического регрессионного анализа была использована пошаговая процедура с отсечением р-значения 0,20 для разработки окончательной регрессионной модели. Статистически значимым считалось значение двустороннего р меньше 0,05. Статистический анализ проводился с использованием программы STATA 13.

## Результаты

Демографические характеристики пациентов в обеих группах не отличались. Средний возраст: 7,5 (5; 10) лет в I группе и 7,2 (6; 8) лет во II группе (p=0,8). Масса тела: 19,5 (14; 23) кг в I группе и 23,3 (15; 26) кг во II группе (p=0,1). Рост: 89 (76;102) см в I группе и 87,9 (80; 90) см во II группе (p=0,6). Площади поверхности тела: 0,79 (0,63; 0,91) в I группе и 0,88 (0,69; 0,98) во II группе (p=0,16).

Показатели ЛЖ пациентов в обеих группах приведены в таблице 1.

Из таблицы 1 видно, что показатели ЛЖ у пациентов после тетрады Фалло достоверно не отличались.

Показатели ПЖ пациентов в обеих группах приведены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что фракция выброса ПЖ как в целом, так и в разных его частях была достоверно выше во II группе, в то время как КДО ПЖ как в целом, так и в разных его частях и ударный объем были достоверно выше в I группе. Легочная

Таблица 1

### Показатели ЛЖ у пациентов после коррекции тетрады Фалло (медиана (25; 75 процентиль) или числовой показатель (%))

Показатели	I группа (n=26)	II группа (n=26)	p
КДО ЛЖ, МРТ, мл/м <sup>2</sup>	48,35 (47,3;73,6)	46,31 (32,4;53,3)	0,35
КДО ЛЖ, УЗИ, мл/м <sup>2</sup>	73 (62;79)	69,4 (57;76)	0,07
КСР ЛЖ, МРТ, мл/м <sup>2</sup>	22,7 (17,6;25,3)	18,48 (15,2;22)	0,09
КСР ЛЖ, УЗИ, мл/м <sup>2</sup>	19,85 (16,5;23,4)	17,5 (16,1;22,3)	0,2
ФВ ЛЖ, МРТ	62,9 (58,6;68,4)	65,7 (60,5;68,5)	0,17
ФВ ЛЖ, УЗИ	72,9 (68;77)	71,1 (67;77)	0,23
Ударный объем, МРТ	24 (18,8;29,5)	26,5 (20,2;32)	0,16
Ударный объем, УЗИ	33,4 (29;39)	41,5 (35;38)	0,08
Ударный индекс	31,15 (25,7;32,5)	29 (22,6;30,6)	0,48
Сердечный выброс	1,9 (1,5;2,3)	2,1 (1,7;2,5)	0,09
Сердечный индекс	2,5 (2,1;2,6)	2,4 (1,8;2,7)	0,05

Таблица 2

### Показатели ПЖ у пациентов после коррекции тетрады Фалло (медиана 25; 75 процентиль)

Показатели	I группа (n=26)	II группа (n=26)	p
КДО ПЖ, МРТ, мл/м <sup>2</sup>	88,68 (70,75;100,15)	62,47 (38,27;80,71)	0,0018
КДО ПЖ синусная часть, МРТ, мл/м <sup>2</sup>	76,7 (58,3;95,5)	52,2 (31,6;74,4)	0,0016
КДО ВОПЖ, МРТ, мл/м <sup>2</sup>	13,5 (10,3;15,6)	10,25 (7,7;11,2)	0,008
КДО ПЖ, УЗИ, мл/м <sup>2</sup>	50,5 (36;65)	34 (26;45)	0,01
КСР ПЖ, МРТ, мл/м <sup>2</sup>	35,7 (24,17;45,6)	31,48 (15,32;44,4)	0,33
КСР ПЖ синусная часть, МРТ, мл/м <sup>2</sup>	30 (18,5;42,1)	25,5 (12,3;41)	0,27
КСР ВОПЖ, МРТ, мл/м <sup>2</sup>	5,6 (5;6,3)	5,9 (3,5;7)	0,61
КСР ПЖ, УЗИ, мл/м <sup>2</sup>	12,8 (8;15)	16 (8;23)	0,3
ФВ ПЖ, МРТ	44,3 (39,4;47,7)	53,3 (45,2;60)	0,0001
ФВ ПЖ синусная часть, МРТ	25,3 (18,2;33,6)	33,2 (23,3;41,3)	0,01
ФВ ВОПЖ, МРТ	36,1 (30,4;42,7)	44,5 (39;55)	0,0017
ФВ ПЖ, УЗИ	51,5 (49;55)	58,3 (50;65)	0,02
Ударный объем ПЖ, МРТ	30,65 (22;39,2)	27,67 (19,4;31)	0,45
Ударный объем ПЖ, УЗИ	24,6 (25;36)	24 (17;31)	0,9
Ударный индекс ПЖ	39,6 (29,8;46)	29,3 (23,4;36,8)	0,0035
Сердечный выброс ПЖ	2,4 (1,7;3,1)	2,25 (1,7;2,4)	0,61
Сердечный индекс ПЖ	3,1 (2,4;3,8)	2,4 (1,8;3)	0,01
Легочная регургитация, МРТ, %	36,7 (32;44)	13,2 (3;14)	0,000001
Легочная регургитация, МРТ, мл	19,5 (12,2;19,4)	5,5 (1,2;6,3)	0,000001

Таблица 3

**Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ для легочной регургитации**

Признаки	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	ОШ (95% ДИ)	р	ОШ (95% ДИ)	р
Сердечный индекс ПЖ	8,7 (4,9–12,6)	0,0001	–	–
Сердечный выброс ПЖ	8,8 (4,5–13,1)	0,0001	–	–
Ударный индекс ПЖ	0,65 (0,3–0,95)	0,0001	–	–
Ударный объем ПЖ	0,63 (0,3–0,96)	0,0003	–	–
ФВ ПЖ	-1,1 (-1,5–0,6)	0,0001	-0,51(-0,98–0,14)	0,03
ФВ sin ПЖ	0,39 (0,26–0,53)	0,0001	–	–
ФВ ВОПЖ	0,77 (-1,1–0,36)	0,0004	–	–
КДО ВОПЖ	1,9 (0,38–3,45)	0,015	–	–
КДО sin ПЖ	0,25 (0,11–0,39)	0,0005	–	–
КДО ПЖ	0,2 (0,07–0,34)	0,0003	0,39 (0,09–0,68)	0,01

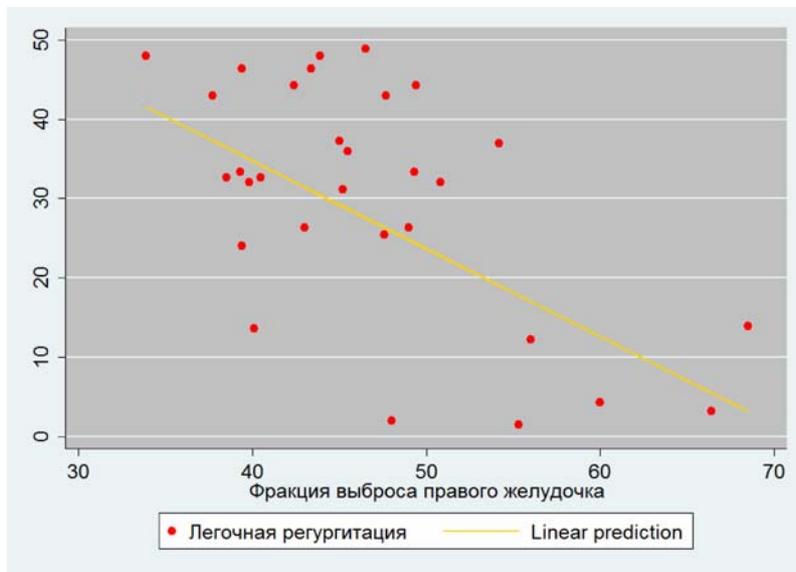


Рис. 1. Связь между фракцией выброса ПЖ и легочной регургитацией

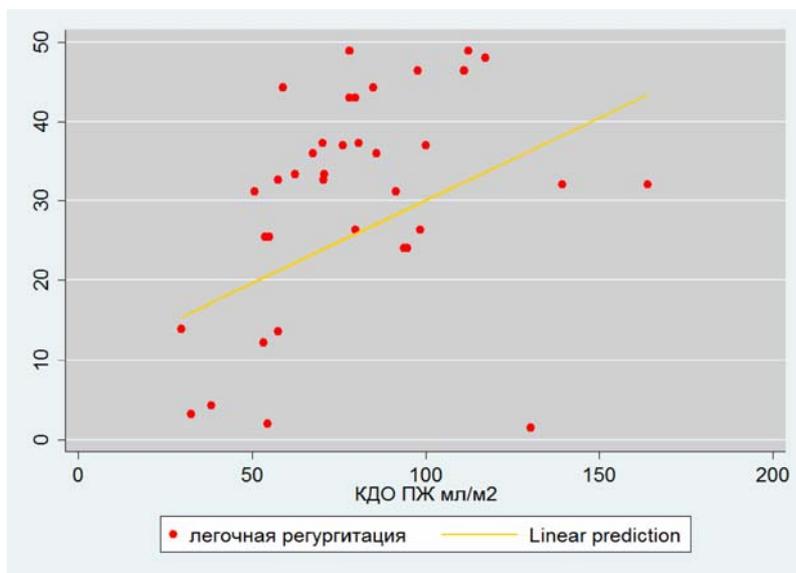


Рис. 2. Связь между КДО ПЖ и легочной регургитацией

регургитация также была значительно выше в I группе 36,7 (32;44) против 13,2 (3;14),  $p>0,01$ . ОШ для легочной регургитации были значительно ниже во II группе по сравнению с I группой, ОШ (95%-й доверительный интервал, ДИ) 0,19 (0,04–0,72),  $p=0,02$ . Для данной группы проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, данные представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что при многофакторном анализе была выявлена отрицательная связь между фракцией выброса ПЖ и легочной регургитацией – 0,51, 95% доверительный интервал (ДИ): -0,98 ... -0,14 (рис. 1).

Кроме того, была выявлена положительная связь между КДО ПЖ и легочной регургитацией – 0,39, 95% ДИ: 0,09–0,68 (рис. 2).

Осложнений при выполнении обследования зафиксировано не было.

**Обсуждение**

Отдаленная выживаемость после реконструкции тетрады Фалло основана на своевременном выявлении дисфункции ПЖ для определения показаний к имплантации клапанного кондуита в позицию легочной артерии, измерения выраженности недостаточности на уровне клапана легочной артерии, глобальном размере ПЖ по ЭхоКГ и МРТ, оценке клинического статуса с помощью нагрузочных проб и проаритмогенных факторов, например, расширение QRS [6].

В последние 5 лет активно применяют МРТ-технологии для анализа функциональных компонентов ПЖ (синусового и выходного отделов), так как ультразвуковое исследование не может отразить полную картину функции ПЖ [5, 6, 9]. Как и многие другие, наше исследование демонстрирует концептуально новый подход МРТ-технологий, которые отображают более точную функцию ПЖ после коррекции тетрады Фалло.

Несоответствия между остаточными гемодинамическими нарушениями ПЖ и клинико-функциональными эффектами (фракции выброса, КДО ПЖ) у данной категории пациентов, которые оценивались по МРТ, описаны лишь в нескольких исследованиях [5–7, 9, 10]. Все эти исследования показывают, что дисфункция ВОПЖ неблагоприятно влияет на глобальную функцию ПЖ.

Bove и соавт. [6] при определении глобальной функции ПЖ пришли к выводу, что сниженная в целом или даже отсутствующая контрактильная функция ВОПЖ приводит к недооценке глобальной функции ПЖ.

I.D. Lytrivi и соавт. [8] пришли к схожему заключению относительно пациентов после реконструкции тетрады Фалло. Авторы также определили норму фракции выброса синусовой части 43–64%, сопоставимую с контрольной группой. Более того, они выявили, что трабекулярная часть является главной двигающей силой ПЖ и обеспечивает большую часть приспособляемости к хроническим объемным перегрузкам.

Хотя все эти исследования показывают общую популяцию пациентов с тетрадой Фалло, они не разграничивают их на виды пластик выходного отдела ПЖ. В нашем исследовании большей регионарной дисфункцией синусовой части и ВОПЖ обладала группа пациентов с трансаннулярной пластикой. В данной группе дискинез был распространенным и затрагивал как выходной отдел, так и синусовую часть. Вследствие этого КДО синусовой части и выходного правого желудочка также было достоверно выше по отношению ко II группе. R.M. Wald и соавт. [11] объясняют дисфункцию ПЖ у пациентов с трансаннулярной пластикой использованием большой заплаты, которая и создает зоны дискинеза и может являться причиной легочной регургитации в сравнении с пациентами, прооперированными с сохранением фиброзного кольца. Наши результаты подтверждают эти данные. В частности была отмечена значительно более низкая частота легочной регургитации в группе с сохранением фиброзного кольца, о чем свидетельствует соответствующее OR (95% CI) 0,19 (0,04–0,72). Кроме того, в нашем исследовании выявлена положительная корреляция с КДО ПЖ и отрицательная корреляция с фракцией выброса как независимых предикторов легочной регургитации.

Повышение ударного индекса в группе с трансаннулярной пластикой является следствием объемной перегрузки ПЖ. Компенсируя растущий КДО, увеличивается и ударный объем по закону Старлинга. Однако длительная перегрузка ПЖ за счет легочной регургитации приводит к декомпенсации и правожелудочковой недостаточности [12, 13]. Решением в таких случаях является имплантация легочного кондуита [6].

Остается спорным вопрос, когда выполнять таким пациентам установку клапанного кондуита. По мнению Bove и соавт. [6], несмотря на клиническое проявление сердечной недостаточности, текущее решение по восстановлению функции ПЖ путем имплантации легочного кондуита должно основываться на определении глобальных объемов ПЖ. Другие же авторы рекомендуют имплантировать кондуиты в позицию легочных артерий при появлении клинической симптоматики [14, 15]. Несколько исследований сообщают о неоднозначных результатах, нормализации размеров ПЖ без оперативного вмешательства [16–18]. Однако эти исследования основывались на изучении ремоделирования ПЖ как единой анатомической структуры, а не отдельных его частях. Мы считаем, что отбор пациентов должен происходить по индивидуальному функциональному подсчету основных компонентов ПЖ, основываясь на его глобальных объ-

мах. Большая акинетическая зона ВОПЖ увеличивает КДО, провоцируя снижение реальной функции ПЖ, а также вовлекает контрактильные свойства других частей ПЖ, вовлеченных в процесс ремоделирования. Поэтому в таких случаях, как сообщают R.M. Wald и соавт. [11], должна выполняться расширенная резекция зон акинеза с имплантацией клапанного кондуита для максимальной функциональной реабилитации ПЖ.

## Выводы

После реконструкции тетрады Фалло функция ПЖ зависит от вида реконструкции ВОПЖ. С помощью отдельных функциональных анализов анатомических компонентов ПЖ наше исследование показало, что глобальная функция ПЖ снижена в группе пациентов с трансаннулярной пластикой. Нарушения функции ПЖ в отдаленном периоде в группе трансаннулярной пластики связаны с наличием более выраженной легочной регургитации и наличием выключенного участка ПЖ в области ВОПЖ, вовлекая в контрактильные свойства синусовую часть.

## Литература

1. Kadam S.V., Tailor K.B., Kulkarni S. et al. Effect of dexmedetomidine on postoperative junctional ectopic tachycardia after complete surgical repair of tetralogy of Fallot: A prospective randomized controlled study // *Ann. Card. Anaesth.* – 2015. – Vol. 18(3). – P. 323–328.
2. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31(23). – P. 2915–2957.
3. Marterer R., Hongchun Z., Tschauener S. et al. Cardiac MRI assessment of right ventricular function: impact of right bundle branch block on the evaluation of cardiac performance parameters // *Eur. Radiol.* – 2015. – Vol. 25 (12). – P. 3528–3535.
4. Суханов С.Г., Орехова Е.Н., Синельников Ю.С. и др. Механическая функция правого желудочка у детей первого года жизни с тетрадой Фалло // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 19–25.
5. Gorter T.M., van Melle J.P., Freling H.G. et al. Pulmonary regurgitant volume is superior to fraction using background-corrected phase contrast MRI in determining the severity of regurgitation in repaired tetralogy of Fallot // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 31(6). – P. 1169–1177.
6. Bove T., Vandekerckhove K., Devos D. et al. Functional analysis of the anatomical right ventricular components: should assessment of right ventricular function after repair of tetralogy of Fallot be refined? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45. – P. e6–e12.
7. Freling H.G., Pieper P.G., Vermeulen K.M. et al. Improved cardiac MRI volume measurements in patients with tetralogy of Fallot by independent end-systolic and end-diastolic phase selection // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8(1). – P. e55462.
8. Lytrivi I.D., Ko H.H., Srivastava S. et al. Regional differences in right ventricular systolic function as determined by cine magnetic resonance imaging after infundibulotomy // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 94. – P. 970–973.
9. Koestenberger M., Ravekes W., Nagel B. et al. Longitudinal systolic ventricular interaction in pediatric and young adult patients with TOF: a cardiac magnetic resonance and M-mode echocardiographic study // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2013. – Vol. 29. – P. 1707–1715.

10. Alghamdi M.H., Mertens L., Lee W. et al. Longitudinal right ventricular function is a better predictor of right ventricular contribution to exercise performance than global or outflow tract ejection fraction in tetralogy of Fallot: a combined echocardiography and magnetic resonance study // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2013. – Vol. 14. – P. 235–239.
11. Wald R.M., Haber I., Wald R. et al. Effects of regional dysfunction and late gadolinium enhancement on global right ventricular function and exercise capacity in patients with repaired tetralogy of Fallot // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 1370–1377.
12. Morcos P., Vick G.W., Sahn D.J. et al. Correlation of right ventricular ejection fraction and tricuspid annular plane systolic excursion in tetralogy of Fallot by magnetic resonance imaging // Int. J. Cardiovasc. Imaging. – 2009. – Vol. 25. – P. 263–270.
13. Selly J.B., Iriart X., Roubertie F. et al. Multivariable assessment of the right ventricle by echocardiography in patients with repaired tetralogy of Fallot undergoing pulmonary valve replacement: a comparative study with magnetic resonance imaging // Arch. Cardiovasc. Dis. – 2015. – Vol. 108(1). – P. 5–15.
14. Sabate Rotes A., Connolly H.M., Warnes C.A. et al. Ventricular arrhythmia risk stratification in patients with tetralogy of Fallot at the time of pulmonary valve replacement // Circ. Arrhythm. Electrophysiol. – 2015. – Vol. 8(1). – P. 110–116.
15. Bigdelian H., Mardani D., Sedighi M. The effect of pulmonary valve replacement surgery on hemodynamics of patients who underwent repair of tetralogy of Fallot // J. Cardiovasc. Thorac. Res. – 2015. – Vol. 7(3). – P. 122–125.
16. Oosterhof T., van Straten A., Vliegen H.W. et al. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiac magnetic resonance // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 545–551.
17. Buechel E.R., Dave H.H., Kellenberger C.J. et al. Remodelling of the right ventricle after early pulmonary valve replacement in children with repaired tetralogy of Fallot: assessment by cardiovascular magnetic resonance // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 2721–2727.
18. Therrien J., Siu S.C., McLaughlin P.R. et al. Pulmonary valve replacement in adults late after repair of tetralogy of Fallot: are we operating too late? // J. Am. Coll. Cardiol. – 2000. – Vol. 36. – P. 1670–1675.

Поступила 25.05.2016

### Сведения об авторах

**Омельченко Александр Юрьевич**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, научный сотрудник Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.  
Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.  
E-mail: a\_omelchenko@meshalkin.ru.

**Горбатов Юрий Николаевич**, докт. мед. наук, профессор, заведующий отделением врожденных пороков сердца ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: yng@meshalkin.ru.

**Сойнов Илья Александрович**, стажер-исследователь Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: yng@meshalkin.ru.

**Войтов Алексей Викторович**, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: alex99.88@mail.ru.

**Кулябин Юрий Юрьевич**, клинический ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: alex99.88@mail.ru.

**Корнилов Игорь Анатольевич**, канд. мед. наук, врач-анестезиолог отделения анестезиологии–реанимации, старший научный сотрудник Центра анестезиологии и реаниматологии ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: i\_kornilov@meshalkin.ru.

**Горбатов Артем Викторович**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: a\_gorbatyh@meshalkin.ru.

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, докт. мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: i\_kornilov@meshalkin.ru.

## СОСТОЯНИЕ ОСНОВНЫХ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОДИНАМИКИ ПО ДАННЫМ ТРАНСПУЛЬМОНАЛЬНОЙ ТЕРМОДИЛЮЦИИ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ КОРРЕКЦИИ ТЕТРАДЫ ФАЛЛО

А.Ю. Омельченко, Ю.Н. Горбатов, А.В. Войтов, И.А. Соинов, Ю.Ю. Кулябин, А.В. Горбатов, А.В. Богачев-Прокофьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Новосибирский научно-исследовательский институт патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина" Министерства здравоохранения Российской Федерации  
E-mail: a\_omelchenko@meshalkin.ru

## ASSESSMENT OF MAIN HEMODYNAMIC PARAMETERS BY TRANSPULMONARY THERMODILUTION IN CHILDREN AFTER COMPLETE REPAIR OF TETRALOGY OF FALLOT

A.Y. Omelchenko, Y.N. Gorbatykh, A.V. Voitov, I.A. Soynov, Y.Y. Kulyabin, A.V. Gorbatykh, A.V. Bogachev-Prokophiev

Federal State Budgetary Institution "Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. E.N. Meshalkin"

Цель исследования: определить влияние типа реконструкции пути оттока из правого желудочка на гемодинамику в раннем послеоперационном периоде у пациентов после радикальной коррекции тетрады Фалло (ТФ) методом транспульмональной термодилуции. Материал и методы. На базе ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина проведено проспективное исследование пациентов, которым была выполнена радикальная коррекция. В исследование было включено 52 ребенка (28 мальчиков и 24 девочки). Учитывая тип реконструкции пути оттока правого желудочка (ПЖ), пациенты были разделены на две группы. Первую группу составляли пациенты, которым выполнена трансаннулярная пластика выходного отдела (I группа, 26 пациентов). Во второй группе были сохранены структуры пути оттока из ПЖ (II группа, 26 пациентов). Группы были сопоставимы по росту, весу, площади поверхности тела, возрасту, пиковому систолическому градиенту на выходном отделе ПЖ (ВОПЖ) и фракции выброса левого желудочка (ЛЖ). Мониторинг состояния гемодинамики осуществлялся при помощи комбинации транспульмональной термодилуции и анализа формы пульсовой волны (технология PiCCO pulse-induced contour cardiac output). Результаты. В первые часы после операции показатели функции сердца были ниже в I группе и достоверно отличались от II группы. Однако в последующие часы (12, 24 и 48 ч) отмечается восстановление функции сердца в I группе, достоверно не отличающейся от II группы. Постнагрузка сердца была повышена на всем протяжении исследования в обеих группах. Однако в первые 24 ч постнагрузка была достоверно выше в I группе, а к 48 ч достоверно преобладала во II группе. Выводы. Сохранение компонентов структур пути оттока из ПЖ обеспечивает достоверное улучшение параметров гемодинамики, включая систолическую и диастолическую функцию в раннем послеоперационном периоде по сравнению с трансаннулярной пластикой ВОПЖ. Резидуальная обструкция пути оттока из ПЖ при систолическом градиенте давления 37 мм рт. ст. существенно не влияет на параметры гемодинамики.

**Ключевые слова:** тетрада Фалло, PiCCO, резидуальная обструкция выходного отдела правого желудочка.

Objectives. The objective of the study was to assess functional hemodynamic parameters in patients who underwent primary repair of tetralogy of Fallot by using transpulmonary thermodilution in early post-operative period. Materials and Methods. The prospective nonrandomized clinical study of 52 children (28 boys and 24 girls) after primary repair of tetralogy of Fallot was performed in the Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology n.a. acad. E.N. Meshalkin. Patients were divided into 2 groups based on the type of right ventricular (RV) outflow tract reconstruction. Group 1 comprised patients with transannular plasty (26 pts). Group 2 comprised patients in whom the pulmonary valve was preserved (II group, 26 pts). Both groups were comparable by the height, weight, body surface area, age, peak systolic RV outflow tract (RVOT) gradient, and ejection fraction of the left ventricle. Monitoring of the hemodynamic parameters was performed by using PiCCO (pulse-induced contour cardiac output), a method based on combination of the transpulmonary thermodilution and pulse waveform analysis. Results. During the first hours after operation, the signs of heart function were lower in group 1 and significantly differed with those in group 2. However, during the following hours (12, 24, 48 h), heart function recovered in the group 1 and did not differ from that in group 2. Afterload was elevated in both groups throughout the entire study. Afterload was significantly higher in group 1 for the first 24 h and in group 2 at 48 h. Conclusions. Preservation of RVOT components ensured significant improvement of the hemodynamic parameters including the indicators of systolic and diastolic functions in early post-operative period compared with patients who underwent transannular RVOT plasty. Residual RVOT obstruction with systolic pressure gradient of 37 mm Hg did not significantly affect the hemodynamic parameters.

**Key words:** tetralogy of Fallot, PiCCO, residual right ventricular outflow tract obstruction.

## Введение

ТФ – врожденный порок сердца, хирургическое лечение которого сфокусировано на реконструкции пути оттока из ПЖ и ликвидации межжелудочкового сообщения. Одноэтапный метод коррекции ТФ является предпочтительным [1–3]. Существуют различные типы пластики выходного отдела, которые условно можно разделить на две большие группы: группа с трансаннулярной пластикой и группа с сохранением структур пути оттока из ПЖ. Основным осложнением раннего послеоперационного периода является нарушение функции сердца, обусловленное многими факторами, основными из них являются резидуальная обструкция ВОПЖ и легочная регургитация [4–6].

Технология PiCCO представляет собой метод мониторинга состояния гемодинамики, основанный на комбинации транспульмональной термодилуции и анализа формы пульсовой волны, которая позволяет в первые часы определить показатели преднагрузки, функции сердца и постнагрузки [7, 8]. Одним из основных его достоинств является относительная малоинвазивность, безопасность и широкий диапазон измеряемых параметров.

Опыт применения данной технологии в педиатрии крайне ограничен, существуют лишь единичные публикации данной методики по врожденным порокам сердца.

Цель: определить вариабельность параметров гемодинамики методом транспульмональной термодилуции в раннем послеоперационном периоде у пациентов после радикальной коррекции тетрады Фалло.

## Материал и методы

В данное проспективное, нерандомизированное, одностороннее исследование включено 52 пациента (28 мальчиков и 24 девочки), которым на базе ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина выполнена радикальная коррекция ТФ. Выбор метода реконструкции пути оттока из ПЖ определялся хирургом в соответствии с анатомическими возможностями, существующими на момент операции. Учитывая тип реконструкции пути оттока ПЖ, пациенты были разделены на две группы: I группа – пациенты с трансаннулярной пластикой выходного отдела (26 пациентов), II группа – пациенты с сохранением структур пути оттока из ПЖ (26 пациентов).

В предоперационном периоде помимо стандартного обследования всем пациентам выполнялось чрезвечное зондирование с целью уточнения анатомии ПЖ, центрального легочного русла и наличия дополнительных источников легочного кровоснабжения. Рассчитывались индексы гипоплазии центрального легочного русла Nakata и McGoon.

## Хирургическая техника

Все пациенты оперированы в условиях общей комбинированной анестезии. Для индукции использовался севофлан 6–7 об/%, фентанил в дозировке 5–6 мкг/кг; ардуан – 0,06 мг/кг. Для поддерживающей анестезии применялись севофлан (1–1,5 об/%), фентанил – 5–7 мкг/ (кг/ч), ардуан

– 0,03 мкг/(кг/ч). Мониторинг артериального давления осуществлялся в правой или левой бедренной артериях. Для проведения искусственного кровообращения использовали системы DidacoLilliput I (Sorin, Италия). Первичный объем заполнения экстракорпорального контура составлял 200–220 мл и включал донорскую эритроцитарную массу (для поддержания гематокрита не менее 30%), свежемороженную плазму – 10 мл/кг, 20%-й альбумин – 5 мл/кг; натрия гидрокарбонат 4%, маннитол и гепарин. Доступ к сердцу и магистральным сосудам осуществлялся с применением срединной стернотомии. Для системной перфузии использовалась прямая канюляция в восходящую аорту и раздельная канюляция полых вен. Дренаж ЛЖ осуществлялся через правую верхнедолевую легочную вену. Искусственное кровообращение проводилось с объемной скоростью перфузии 150 мл/кг с охлаждением до ректальной температуры от 32 до 30 °С. После окклюзии аорты антеградно в корень аорты для защиты миокарда вводили кристаллоидный кардиоплегический раствор Бретшнейдера (кустоидиол) в дозировке 40 мл/кг. Первым этапом чрезвентрикулярным доступом закрывали дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП) заплатой из ксеноперикарда, которая фиксировалась непрерывным обвивным швом. Для реконструкции пути оттока из ПЖ использовались следующие методы:

- 1) трансаннулярная пластика с использованием заплат из ксеноперикарда/аутоперикарда;
- 2) ТАП с использованием моностворки РТФЕ;
- 3) раздельная пластика ВОПЖ и ствола легочной артерии;
- 4) изолированная пластика ВОПЖ.

## Послеоперационный мониторинг

При помощи прибора PiCCO-plus в раннем послеоперационном периоде оценивались основные показатели гемодинамики. Термодилуционный катетер 3 F PULSIOCATH для установки в бедренную артерию у детей (диаметр – 0,9 мм, рабочая длина – 7 см, дистальный просвет – 0,018") для проведения измерения устанавливался пункционно по Сельдингеру в правую или левую бедренные артерии и использовался для постоянного мониторинга артериального давления и взятия проб артериальной крови. Проводился постоянный контроль наличия пульсации на артериях стоп, оценивалось состояние кожных покровов и микроциркуляции конечности. После окончания исследования катетер немедленно удалялся. Осложнений, связанных с катетеризацией, отмечено не было. Пробы и измерения осуществлялись на следующих этапах: 1-й этап – сразу после окончания искусственного кровообращения (ИК), выполнения ультрафильтрации и введения протамина; 2-й этап – через 12 ч после операции в отделении интенсивной терапии, 3-й этап – через 24 ч, 4-й этап – через 48 ч.

## Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ

Stata 13 (StataCorp LP). Оценивали нормальность распределения признака с помощью гистограммы распределения признака, а также критериев Колмогорова–Смирнова, Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены в виде медианы (25; 75 процентиль), если не указаны другие. Качественные переменные представлены в виде чисел (%). Логистическая регрессия была использована для оценки связи между резидуальной обструкцией ВОПЖ и параметрами гемодинамики. Для многофакторного логистического регрессионного анализа была использована пошаговая процедура с отсечением р-значения 0,20 для разработки окончательной регрессионной модели. Различия при  $p \leq 0,05$  считали статистически значимыми.

## Результаты

В таблице 1 представлены демографические характеристики пациентов. Группы были сопоставимы по росту, весу, площади поверхности тела, возрасту, пиковому систолическому градиенту на ВОПЖ и фракции выброса ЛЖ.

Интраоперационной и госпитальной летальности не было. Основные послеоперационные характеристики представлены в таблице 2.

Из таблицы 2 видно, что процент легочной регургитации достоверно выше в I группе, в то время как послеоперационный градиент на клапане легочной артерии был достоверно выше во II группе.

Данные гемодинамики раннего послеоперационного периода обеих групп, полученные методом транспульмональной термодилуции, представлены в таблице 3.

Из таблицы 3 видно, что в первый час после операции признаки нарушения функции сердца более выражены в I группе и достоверно отличались по сравнению со II группой. Однако в последующие часы (12, 24 и 48 ч) отмечается стабилизация показателей функции сердца в I группе, которые достоверно не отличались от II группы. Постнагрузка сердца была высока на всем протяжении исследования в обеих группах. Однако в первые 24 ч постнагрузка была достоверно выше в I группе, а к 48 ч достоверно преобладала во II группе.

Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что предиктором резидуального градиента после операции является тип реконструкции ВОПЖ и СВ. Регрессионный анализ резидуального градиента ВОПЖ представлен в таблице 4.

В ходе многофакторного логистического регрессионного анализа было выявлено, что у пациентов II группы увеличивался градиент на ВОПЖ в 6,89 раз ( $p=0,006$ ). Также в ходе многофакторного анализа СВ имеет обратную связь с градиентом ВОПЖ.

## Обсуждение

Радикальная коррекция в раннем детском возрасте на данный момент является основным видом хирургической помощи пациентам с ТФ [1–3, 9]. С момента первой операции тактика лечения ТФ пополнилась большим количеством новых знаний, благодаря освоению и практическому применению которых во всем мире были достигнуты хорошие результаты в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде [10]. Одной из основных задач хирургии ТФ остается реконструкция ВОПЖ и наблюдение за ее гемодинамическими последствиями. Важным является вопрос изучения влияния остаточной обструкции ВОПЖ и легочной регургитации на результаты радикальной коррекции ТФ (РКТФ) [4–6, 9].

Ранний послеоперационный период осложняется нарушением функции сердца, которая может приводить к неблагоприятному исходу. Одна из возможных причин – это остаточный градиент на ВОПЖ и легочная регургитация.

Остаточный послеоперационный градиент давления на ВОПЖ был гемодинамически незначимым в обеих группах. Однако в группе сохранения клапанного кольца он был достоверно выше. Как правило, это связано с умеренной гипоплазией клапана легочной артерии (ЛА), которое в отдаленном послеоперационном периоде увеличивается до возрастных размеров. Легочная регургитация у пациентов с трансаннулярной пластикой связана с рассечением фиброзного кольца и иссечением передней створки [11, 12].

Таблица 1

### Предоперационные характеристики (медиана 25; 75 процентиль)

Показатели	I группа, n=26	II группа, n=26	p
Возраст (мес.)	9,43 (7; 9)	10,69 (8; 11)	0,38
Вес (кг)	7,5 (6,7; 8)	7,4 (6,5; 7,8)	0,78
Рост (см)	69,1 (64; 71)	70 (67; 70,5)	0,61
ППТ, м <sup>2</sup>	0,38 (0,36; 0,39)	0,38 (0,35; 0,39)	0,95
Д ФК ЛА (мм)	7,96 (7; 9)	8,98 (8; 10,9)	0,005
Гр. ВОПЖ (мм рт. ст.)	85,4 (78; 103)	84,9 (76,5; 91)	0,89
ФВ ЛЖ	76,4 (69; 80)	78,7 (70; 86)	0,14
Nakata	322,3 (261,9; 348,8)	339,9 (295,3; 329,5)	0,51
McGoop	2,5 (2,24; 2,82)	2,5 (2,34; 2,71)	0,61

Примечание: ППТ – площадь поверхности тела, ДФКЛА – диаметр фиброзного кольца легочной артерии, гр. ВОПЖ – градиент на выходном отделе правого желудочка, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Таблица 2

### Интраоперационные и послеоперационные характеристики пациентов (медиана 25; 75 процентиль)

Характеристики	I группа, n=26	II группа, n=26	p
ИК, мин	67,2 (56; 78)	66,1 (57; 75,5)	0,53
Окклюзия аорты, мин	40,9 (26; 53)	41,8 (32,5; 51)	0,75
Градиент п/о, мм. рт. ст.	15,7 (9,7; 17)	22,9 (18; 28)	<0,01
	От 0 до 30	От 5 до 37	
Легочная регургитация, n(%)	10 (38,5)	2 (7,7)	<0,01
ИВЛ, ч	60,9 (24; 48)	47,4 (10,5; 28)	0,41
Длительность ИП, ч	81,1 (36; 100)	57,1 (13,5; 49)	0,13
Длительность ОРИТ, сутки	8,5 (4; 5)	9,8 (2; 4,5)	0,78

Примечание: ИК – искусственное кровообращение, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИП – инотропная поддержка, ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 3

**Параметры гемодинамики, полученные методом транспульмональной термодилуции (медиана 25; 75 процентиль)**

Показатели	1 ч			12 ч		
	Группа I, n=26	Группа II, n=26	p	Группа I, n=26	Группа II, n=26	p
ЦВД (мм рт. ст.)	9,2 (8; 10)	8,1 (6,5; 9)	<0,01	11,2 (10; 12)	8,6 (6,5; 11)	<0,01
АД сист. (мм рт. ст.)	93,3 (85; 103)	98,1 (85; 109,5)	0,24	96 (88; 100)	94,8 (89,5; 100)	0,62
АД диаст. (мм рт. ст.)	58,2 (51; 68)	60,2 (51; 68)	0,43	60,2 (54,5; 62,5)	57,3 (52,5; 61,5)	0,046
УО (мл)	7,7 (6,1; 8,4)	7,3 (6,2; 8,9)	0,41	7,7 (6,1; 7,9)	7,7 (6,3; 8,7)	0,96
ССС (дин*с/см <sup>5</sup> )	5166,3 (4258; 6397)	5610,4 (4061; 7037,5)	0,21	5278,1 (4604; 6175)	5073,7 (4407; 5760)	0,39
dPmax	714,8 (576; 899)	706,1 (571; 815)	0,86	725,9 (554; 856)	688 (629; 758)	0,24
ВУО (%)	13,9 (10; 16)	9,8 (7; 13)	<0,01	11,4 (8; 13)	11,8 (5; 12)	0,79
СВ (л/мин)	1,17 (0,85; 1,32)	1 (0,81; 1,17)	0,015	1,11 (0,85; 1,09)	1,07 (0,92; 1,14)	0,60
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	3,14 (2,58; 3,42)	2,78 (2,3; 3,18)	0,012	2,99 (2,44; 3,03)	2,94 (2,42; 3,22)	0,73
ГФВ (%)	28,3 (27; 31)	31,8 (28; 36)	<0,01	27 (25; 29)	29,4 (28; 32)	<0,01
ОКДО (мл)	110,1 (85; 128)	98,3 (85; 112)	0,048	113,9 (91; 123)	117,6 (96; 130)	0,58
ВГОК (мл)	137,2 (106; 160)	116,1 (102; 133,5)	0,002	142,1 (113; 267)	148,6 (115,5; 167)	0,47
ЭВЛЖ (мл)	123,4 (98; 152)	134,2 (83,5; 137)	0,37	129,2 (90; 151)	149,1 (103; 194)	0,74
РЛЖ (кг*м)	1,2 (0,9; 1,4)	1,1 (0,9; 1,3)	0,04	1,2 (0,9; 1,2)	1,0 (0,9; 1,1)	0,024
УРЛЖ (г*м)	7,9 (6,1; 9,1)	7,8 (6,1; 9,9)	0,84	8,1 (6,1; 8,9)	7,7 (6,8; 8,9)	0,41
ЧСС (уд/мин)	152,6 (142; 160)	139,4 (128; 149)	<0,01	142 (135; 152)	130 (122; 141)	<0,01

Показатели	24 ч			48 ч		
	Группа I, n=26	Группа II, n=26	p	Группа I, n=26	Группа II, n=26	p
ЦВД (мм рт. ст.)	11 (10; 12)	8,4 (8; 9)	<0,01	9,3 (8; 10)	6,6 (4; 10)	<0,01
АД сист. (мм рт. ст.)	94,8 (92; 100)	95,1 (87; 103)	0,9	93,9 (87; 97)	96,8 (93; 100)	0,46
АД диаст. (мм рт. ст.)	62,8 (58; 66)	57,2 (47; 64)	<0,01	56 (48; 60)	60,4 (54; 64)	0,13
УО (мл)	7,5 (6,1; 8)	10,3 (8,1; 12,3)	<0,01	8,3 (7,3; 9)	7,8 (6,9; 9,6)	0,42
ССС (дин*с/см <sup>5</sup> )	5453,9 (4671; 6533)	4113,3 (3643; 4460)	<0,01	4927,6 (3984,5; 5749,5)	6124,2 (4657; 7430)	0,013
dPmax	627,5 (511; 727)	619,3 (649; 830)	0,8	664 (597; 731)	690,1 (500; 873)	0,61
ВУО (%)	14,9 (9; 17)	16,3 (12; 20)	0,34	14,8 (8; 23)	12,7 (9; 15)	0,26
СВ (л/мин)	0,99 (0,82; 1,08)	1,29 (1,18; 1,43)	<0,01	1,08 (1; 1,12)	0,98 (0,83; 1,03)	0,11
СИ (л/мин/м <sup>2</sup> )	2,7 (2,4; 2,84)	3,56 (3,28; 3,86)	0,053	3,13 (2,77; 3,41)	2,79 (2,52; 2,83)	0,06
ГФВ (%)	26,4 (25; 28)	25,9 (22; 28)	0,54	26 (24; 27)	24,2 (24; 25)	0,33
ОКДО (мл)	115,9 (89; 122)	166,8 (133; 198)	<0,01	117,3 (103; 125)	133,6 (110; 143)	0,08
ВГОК (мл)	144,5 (111; 152)	201,4 (156; 248)	<0,01	145,8 (128; 156)	199,6 (138; 218)	0,046
ЭВЛЖ (мл)	157,8 (112; 171)	179,7 (112; 226)	0,207	146,7 (97; 124)	164,1 (137; 169)	0,419
РЛЖ (кг*м)	1,1 (0,8; 1,2)	1,3 (0,8; 1,5)	<0,01	1,1 (0,85; 1,3)	1,1 (0,7; 1,5)	0,93
УРЛЖ (г*м)	7,7 (6; 8,2)	10,8 (9,3; 13,9)	<0,01	8,1 (6,95; 8,95)	8,6 (6,1; 10)	0,53
ЧСС (уд/мин)	137 (128; 142)	118 (103; 135)	<0,01	130 (121; 141)	128 (122; 138)	0,37

Примечание: ЦВД – центральное венозное зондирование, АД сист – систолическое артериальное давление, АД диаст – диастолическое артериальное давление, УО – ударный объем, СССР – сердечно-сосудистое сопротивление, dPmax – скорость нарастания в левом желудочке, ВУО – вариабельность ударного объема, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ГФВ – глобальная фракция выброса, ОКДО – общий конечно-диастолический объем, ВГОК – внутривенозная легочная жидкость, РЛЖ – работа левого желудочка, УРЛЖ – ударная работа левого желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 4

**Однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ для резидуального градиента на ВОПЖ**

Признаки	Однофакторный анализ				Многофакторный анализ			
	b	95% Conf. Interval	SE	p	b	95% Conf. Interval	SE	p
ЦВД (1 ч)	-1,11	(-2,07-0,14)	0,48	0,025	-	-	-	-
ВУО (1 ч)	-0,74	(-1,06-0,43)	0,16	0,000	-	-	-	-
ССС (1 ч)	0,002	(0,001-0,003)	0,001	0,003	-	-	-	-
СВ (1 ч)	-0,62	(-5,85-1,10)	2,27	0,022	-34,8	(-56,67-12,95)	10,7	0,003
ГФВ (1 ч)	0,40	(0,08-0,73)	0,16	0,015	-	-	-	-
САД (12 ч)	-0,33	(-0,54-0,12)	0,11	0,003	-	-	-	-
dPmax(12 ч)	-0,02	(-0,03-0,01)	0,01	0,002	-	-	-	-
ЧСС (12 ч)	-0,14	(-0,26-0,03)	0,06	0,017	-	-	-	-
УО (48 ч)	-1,26	(-2,37-0,15)	0,55	0,028	-	-	-	-
ИП	-0,02	(-0,05-0,00)	0,01	0,050	-	-	-	-
Группа	7,20	(4,05-10,35)	1,58	0,000	6,89	(2,15-11,63)	2,32	0,006

Диагностика признаков нарушения функции сердца в раннем послеоперационном периоде является очень сложной и, как правило, субъективной, однако метод транспульмональной термодилуции позволяет в первые часы выявить функциональное состояние сердца, а также дает возможность корректировки лечения в палате интенсивной терапии [13]. Наше исследование показывает, что состояние основных показателей пред-, постнагрузки и сердечного выброса, накопления внесосудистой воды в легких по данным транспульмональной термодилуции подвержено быстрым динамическим изменениям.

Одним из ориентировочных признаков нарушения функции сердца по данным транспульмональной термодилуции является сердечный индекс (СИ). В нашем исследовании мы получили сниженный СИ на фоне проводимого лечения, в группе трансаннулярной пластики, что связано с реконструкцией пути оттока заплатай, нарушением геометрии ПЖ, легочной регургитацией, отеком миокарда и остаточным градиентом на ВОПЖ. Спустя 24 ч показатели достоверно не отличаются.

Также в исследовании обращает на себя внимание важный фактор постнагрузки – сердечно-сосудистое сопротивление (ССС), который был максимальным на протяжении всего исследования, предположительно за счет стресс-реакции.

Интерпретируя результаты многофакторного логистического регрессионного анализа, можно сказать, что увеличение СВ приводит к уменьшению резидуального градиента ВОПЖ на 34,8, так как последний уменьшает объем прохождения крови в легочные артерии, соответственно уменьшает объем наполнения ЛЖ и уменьшает СВ. При выполнении клапансохраняющей реконструкции ВОПЖ происходит увеличение градиента в 6,89 раз.

## Выводы

Сохранение компонентов структур пути оттока из ПЖ обеспечивает достоверное улучшение параметров гемодинамики, включая систолическую и диастолическую функцию в раннем послеоперационном периоде по сравнению с трансаннулярной пластикой ВОПЖ.

Резидуальная обструкция пути оттока из ПЖ при систолическом градиенте давления 37 мм рт. ст. существенно не влияет на параметры гемодинамики.

## Литература

1. Barratt Boyes B.G., Neutze J.M. Primary repair of tetralogy of Fallot in infancy using profound hypothermia with circulatory arrest and limited cardiopulmonary bypass: a comparison with conventional two stage management // *Ann. Surg.* – 1973. – Vol. 178(4). – P. 406–411.
2. Castaneda A.R., Freed M.D., Williams R.G. et al. Repair of tetralogy of Fallot in infancy. Early and late results // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1977. – Vol. 74. – P. 372–381.
3. Kirklin J.W., Blackstone E.H., Pacifico A.D. et al. Routine primary vs two stage repair of tetralogy of Fallot // *Circulation.* – 1979. – Vol. 60(2). – P. 373–386.
4. Goor D.A., Smolinsky A., Mohr R. et al. The drop of residual right ventricular pressure 24 hours after conservative infundibulectomy in repair of tetralogy of Fallot // *J. Thorac.*

5. *Cardiovasc. Surg.* – 1981. – Vol. 81(6). – P. 897–905.
5. Hamilton D.I., Di Eusano, Piccoli G.P. et al. Eight years experience with intracardiac repair of tetralogy of Fallot. Early and late results in 175 consecutive patients // *Br. Heart J.* – 1981. – Vol. 46(2). – P. 144–151.
6. Нарциссова Г.П., Прохорова Д.С., Матвеева Н.В. и др. Оценка легочной регургитации методом доплер-эхокардиографии у пациентов после радикальной коррекции тетрады Фалло // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2012. – Т. 16, № 2. – С. 15–19.
7. Fakler U., Pauli Ch., Balling G. et al. Cardiac index monitoring by pulse contour analysis and thermodilution after pediatric cardiac surgery // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 133(1). – P. 224–228.
8. Perevozchikova A., Strunin O., Karaskov A. et al. Dynamics of extravascular lung water volume in infants after congenital heart surgery with cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothor. Vasc. Anest.* – 2011. – Vol. 25. – P. S1–S70.
9. Суханов С.Г., Орехова Е.Н., Синельников Ю.С. и др. Механическая функция правого желудочка у детей первого года жизни с тетрадой Фалло // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* – 2015. – Т. 19, № 3. – С. 19–25.
10. Johnson R.J., Haworth S.G. Pulmonary vascular and alveolar development in tetralogy of Fallot: a recommendation for early correction // *Thorax.* – 1982. – Vol. 37(12). – P. 893–901.
11. Hirsch J.C., Mosca R.S., Bove E.L. Complete repair of tetralogy of Fallot in the neonate: results in the modern era // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232(4). – P. 508–514.
12. Омельченко А.Ю., Горбатов Ю.Н., Наберухин Ю.Л. и др. Радикальная коррекция тетрады Фалло. 10-летний опыт // *Медицина и образование в Сибири.* – 2012. – № 6. – С. 58.
13. Струнин О.В., Перевозчикова А.А., Ломиворотов В.В. Состояние основных параметров гемодинамики по данным транспульмональной термодилуции у детей с массой тела менее 10 кг после коррекции врожденных пороков сердца с легочной гиперволегией // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2012. – Т. 5, № 2. – С. 98–103.

Поступила 25.05.2016

## Сведения об авторах

**Омельченко Александр Юрьевич**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, научный сотрудник Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: a\_omelchenko@meshalkin.ru.

**Горбатов Юрий Николаевич**, докт. мед. наук, профессор, заведующий отделением врожденных пороков сердца ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: yng@meshalkin.ru.

**Войтов Алексей Викторович**, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца Центра новых хирургических технологий ФГБУ «ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: alex99.88@mail.ru.

**Сойнов Илья Александрович**, стажер-исследователь

Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: i\_sojnov@meshalkin.ru.

**Кулябин Юрий Юрьевич**, клинический ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: i\_sojnov@meshalkin.ru.

**Горбатов Артем Викторович**, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического

отделения врожденных пороков сердца, младший научный сотрудник Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: a\_gorbatyh@meshalkin.ru.

**Богачев-Прокофьев Александр Владимирович**, докт. мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий ФГБУ “ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина” Минздрава России.

Адрес: 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15.

E-mail: a\_bogachev@meshalkin.ru.

# В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

УДК 616.12"005.4"06"037:616.132.2"007.271"089.819.1/5:615.472.5.032.13

## КОНТРАСТ-ИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ ПРИ ПЛАНОВЫХ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ НА КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

Е.О. Вершинина, А.Н. Репин

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук  
E-mail: oliver@cardio-tomsk.ru

## CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AFTER ELECTIVE PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

E.O. Vershinina, A.N. Repin

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Проведен ретроспективный анализ частоты контраст-индуцированной нефропатии (КИН) и эффективности ее профилактики в условиях реальной клинической практики при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). В группе пациентов с преобладанием умеренного и высокого риска КИН (средний балл по шкале R. Mehran = 9), несмотря на проводимую профилактику, острое повреждение почек выявлено у 24 пациентов (16,8%). Увеличение сывороточного креатинина (СКр) в группе пациентов с КИН после эндоваскулярного вмешательства составило 42,5%, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась на 31%, клиренс креатинина (КрКл) уменьшился на 29,05%. В целом КИН протекала доброкачественно, так как основные показатели функции почек в течение госпитального периода вернулись к исходным значениям, и потребности в заместительной почечной терапии не было ни у одного из пациентов с развившейся КИН.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия, чрескожные коронарные вмешательства, контраст-индуцированная нефропатия.

The study consisted in a retrospective analysis of the frequency of contrast-induced nephropathy (CIN) and the effectiveness of its prevention after elective endovascular interventions on the coronary arteries in patients with stable coronary artery disease (CAD). Despite ongoing prevention, acute kidney injury was found in 24 patients (16.8%) in the group of patients with a predominance of moderate and high risk CIN (average Mehran Risk Score = 9). The increase in serum creatinine in patients with CIN after endovascular intervention was 42.5%; glomerular filtration rate decreased by 31%; and creatinine clearance decreased by 29.05%. Overall CIN was benign as the main indicators of renal function returned to baseline levels during the hospital period and did not require renal replacement therapy in any of the patients who developed CIN.

**Key words:** coronary artery disease, stable angina, percutaneous coronary intervention, contrast-induced nephropathy.

### Введение

Любое радиологическое исследование несет в себе определенный риск здоровью и жизни пациента, особенно этот риск возрастает при применении внутрисосудистых контрастных препаратов. Это мультидисциплинарная проблема, затрагивающая сферы деятельности радиологов, терапевтов, нефрологов, хирургов, онкологов. Эта

тема очень подробно освещается и разбирается уже много лет ведущими радиологическими ассоциациями Северной Америки и Европы, которые каждые несколько лет пересматривают рекомендации и общие положения безопасности применения рентгенконтрастных средств. Основы современных представлений о безопасном применении рентгенконтрастных препаратов сформулиро-

ваны в рекомендациях Европейского общества урогени- тальной радиологии (ESUR) и Радиологической ассоциации Северной Америки в 1999 г. Эти рекомендации были разработаны Henrik S. Thomsen, председателем комитета по безопасности применения контрастных препаратов при ESUR [1]. Из всех осложнений, возникающих при использовании контрастных средств, до сих пор одним из наиболее распространенных является КИН [2].

КИН является третьей по значимости причиной острой почечной недостаточности (ОПН), на нее приходится 10% всех случаев ОПН [3]. Пациенты с сердечными заболеваниями находятся в зоне наибольшей опасности: 49% КИН происходят после катетеризации сердца и коронарной ангиопластики, при которых часто требуются повторные инъекции контрастного вещества [4].

Джабара и соавт. [5] отмечают, что частота КИН может варьировать от 3,3 до 10,2% у одних и тех же популяций пациентов в зависимости от определения. Реальная частота КИН в настоящее время оценивается как высокая (до 50%) среди пациентов с сахарным диабетом (СД) и существующим заболеванием почек и скорее всего останется высокой, так как использование инвазивных радиологических процедур для диагностики и лечения сложных коморбидных состояний продолжает расти [6]. Поэтому точная стратификация риска развития повреждения почек и его учет необходимы перед выполнением инвазивных процедур диагностики и лечения коронарных артерий [7].

Как правило, при отсутствии олигурии у больных КИН обнаруживается увеличение уровня сКр через 24–48 ч после проведения контрастного исследования, достигая максимального уровня к 3–5 дням, и возвращение его к исходному уровню через 7–10 дней. Анализ мочи может выявить гранулоциты, трубчатые эпителиальные клетки и минимальную протеинурию [8]. Однако развитие КИН может повлечь необходимость диализа, привести к длительному пребыванию в стационаре, вызвать потенциально необратимое снижение функции почек и смерть [9].

Варианты протекания КИН многообразны. Она может иметь доброкачественное течение, может способствовать стойкому нарушению функции почек или потребо-

вать проведения диализа [10]. Несколько исследований показали, что КИН связана с увеличением продолжительности пребывания в стационаре, заболеваемости, смертности и с увеличением расходов на медицинское обслуживание, особенно у пациентов, которым требовался диализ [11]. Случаи КИН и необходимость временного гемодиализа значительно возрастают в группах высокого риска, таких как пациенты с хронической болезнью почек (ХБП), СД, сердечной недостаточностью и пациенты старшего возраста, несмотря на то, что заболеваемость КИН является довольно низкой в общей популяции больных, которым проводятся процедуры с введением рентгенконтрастных средств [12–14].

Цель исследования: ретроспективно оценить частоту КИН и эффективность ее профилактики у пациентов со стабильной ИБС при плановых эндоваскулярных вмешательствах на коронарных артериях.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, включавшее 149 пациентов, которые были направлены на плановое эндоваскулярное вмешательство по поводу хронической ИБС на фоне стенозирующего атеросклероза коронарных артерий в отделение реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями НИИ кардиологии с 2009 по 2011 гг. Показания к эндоваскулярной реваскуляризации миокарда определялись согласно национальным рекомендациям по диагностике и лечению стабильной стенокардии (2008) [15]. Контрастными средствами, использованными при вмешательствах на коронарных артериях, были Омнипак (Iohexol) и Ксенетикс (Iobitridol). Согласно рекомендациям ESUR, КИН определялась как увеличение сКр более чем на 44,2 мкмоль/л (>0,5 мг/дл) или снижение СКФ на 25% и более в течение 3 дней после внутрисосудистого назначения контраста при отсутствии альтернативных причин [1]. Риск развития КИН оценивался по шкале R. Mehran [16], таблица 1.

Профилактика КИН осуществлялась согласно рекомендациям по профилактике КИН Европейского Кардиологического общества (ESC), 2010 г. [17]: назначение оп-

Таблица 1

### Расчет риска контраст-индуцированной нефропатии по R. Mehran

Факторы риска	Количество баллов	Расчет		
		Сумма баллов	Риск КИН	Риск диализа
Гипотензия	5	≤5	7,5%	0,04%
Внутриаортальная контрпульсация	5			
Застойная сердечная недостаточность (ФК по NYHA ≥3)	5	6–10	14,0%	0,12%
Возраст >75 лет	4			
Анемия	3	11–15	26,1%	1,09%
СД	3			
Объем введенного контрастного средства	1 на каждые 100 мл	≥16	57,3%	12,6%
Содержание креатинина >1,5 мг/дл	4			
или	или			
СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	2 балла для 40–60 4 балла для 20–40 6 баллов для <20			

тимальной медикаментозной терапии (статины,  $\beta$ -адреноблокаторы – БАБ, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента – иАПФ, сартаны); гидратация физиологическим раствором 1мл/кг/ч за 12 ч до и 24 ч после процедуры (0,5 мл/кг/ч при фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <35% или NYHA >II ФК); N-ацетилцистеин (АЦЦ) 600–1200 мг за 12 ч до и 24 ч после процедуры; использование низко- и изоосмолярных контрастов <350 мл или <4 мл/кг; при коморбидном СД прием метформина следует прекратить за 48 ч до процедуры чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) у пациентов с диагностированной почечной недостаточностью.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA, версия 7,0 (“StatSoft” Inc., США). Правильность распределения выборки проверяли с помощью теста Колмогорова–Смирнова. Сжатие данных представлено в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $SD$  – стандартное отклонение,  $\min$  – минимальное абсолютное значение показателя,  $\max$  – максимальное абсолютное значение показателя, а также  $Me$  ( $Q1$ –

$Q3$ ), где  $Me$  – медиана,  $Q1$ – $Q3$  – нижний и верхний квартили. Достоверность различий при нормальном распределении определяли с помощью t-критерия Стьюдента. В остальных случаях пользовались критериями Манна–Уитни и Вилкоксона. Анализ различия частот проводился при помощи критерия Фишера. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Исходная характеристика пациентов и сопутствующая терапия представлены в таблице 2. Это были преимущественно мужчины, перенесшие инфаркт миокарда, в основном с сохраненной систолической функцией ЛЖ, имеющие выраженную коморбидную патологию.

Характеристика поражения коронарных артерий пациентов и выполненных у них эндоваскулярных вмешательств представлена в таблице 3.

Таблица 2

#### Исходная клинико-anamnestическая характеристика пациентов и сопутствующая терапия

Показатели	n=149
Возраст, годы, $M \pm SD$ (min-max)	57,8 $\pm$ 7,7 (36–75)
Мужчины, n/%	126/84,6
ИМТ, $M \pm SD$ (min-max)	29,2 $\pm$ 4,8 (19,2–50,8)
Артериальная гипертензия, n/%	129/87,2
СД, n/%	29/19,5
НТГ, n/%	27/18,2
Заболевания почек (включая диабетическую нефропатию), n/%	50/33,6
Курение (текущее и в анамнезе), n/%	113/75,8
Наследственная предрасположенность, n/%	52/34,9
ПИКС, n/%	113/75,8
Предшествующая реваскуляризация, n/%	47/31,54
МФА, n/%	37/24,8
ОНМК (ТИА), n/%	8/5,4
ХОБЛ, n/%	14/9,4
Онкологические заболевания в анамнезе, n/%	5/3,38
ФВ ЛЖ, %, $M \pm SD$ (min-max)	59,6 $\pm$ 8,96 (30–80)
ФВ ЛЖ <45%, n/%	11/7,48
ХСН, I ФК, n/%	59/39,6
ХСН, II ФК, n/%	85/57,05
ХСН, III ФК, n/%	5/3,36
Аспирин, n/%, мг, $M \pm SD$ (min-max)	148/99,3 115,9 $\pm$ 46,3 (0–300)
Клопидогрел, n/%, мг, $M \pm SD$ (min-max)	149/100 79 $\pm$ 17 (75–150)
иАПФ, n/%	128/85,9
БАБ, n/%	119/79,9
Сахароснижающие препараты, n/%	25/16,8
– из них метформин, n/%	19/12,8
Статины, n/%	127/85,2
Доза статинов, мг, $M \pm SD$ (min-max)	18 $\pm$ 12,3 (0–80)

Примечание: где n – число пациентов, ИМТ – индекс массы тела, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ПИКС – постинфарктный кардиосклероз, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, БАБ –  $\beta$ -адреноблокаторы.

## Результаты

Эндоваскулярное вмешательство не удалось выполнить 6 (4,11%) пациентам. Таким образом, ангиографический успех в нашей группе составил 95,89%. Согласно данным многочисленных отчетов, частота ангиографического успеха ЧКВ в настоящее время составляет 82–98% [18].

Риск развития КИН, оцененный по шкале R. Mehran, представлен в таблице 4. С учетом факторов, используемых в этой шкале, ожидаемое число пациентов с развитием КИН в исследуемой группе было 27 человек (18%). При анализе первичной медицинской документации выяснено, что пациентам, имеющим высокий и средний риск развития КИН по шкале R. Mehran, проводилось про-

Таблица 3

#### Характеристика поражения коронарных артерий и выполненных эндоваскулярных вмешательств

Показатели	n=149
Количество пораженных сосудистых бассейнов, n/%	
1	45/30,2
2	51/34,23
3	53/35,57
Стеноз ствола ЛКА, n/%	8/5,37
Стеноз ПКА более 50%, n/%	95/63,76
Стеноз ОА более 50%, n/%	92/61,74
Стеноз ПНА более 50%, n/%	113/75,84
Хронические окклюзии, n/%	22/14,77
Рестенозы ранее установленных стентов, n/%	4/2,68
Рестенозы шунтов, n/%	4/2,68
Количество установленных стентов сейчас, $M \pm SD$ (min-max)	1,54 $\pm$ 0,87 (0–5)
Всего стентов с предыдущими, $M \pm SD$ (min-max)	1,96 $\pm$ 1,16 (0–7)
Диаметр стента, мм, $M \pm SD$ (min-max)	3,08 $\pm$ 0,23 (2,5–4)
Длина стента, мм, $M \pm SD$ (min-max)	32,61 $\pm$ 16,02 (12–96)
СЛП, n/% (от кол-ва установленных стентов в группе)	186/81,2
ГМС, n/% (от кол-ва установленных стентов в группе)	43/18,8
Количество контраста, мл, $M \pm SD$ (min-max)	240,6 $\pm$ 85,1 (100–500)

Примечание: где ЛКА – левая коронарная артерия, ПКА – правая коронарная артерия, ОА – огибающая артерия, ПНА – передне-нисходящая артерия, СЛП – стент с лекарственным покрытием, ГМС – голометаллический стент.

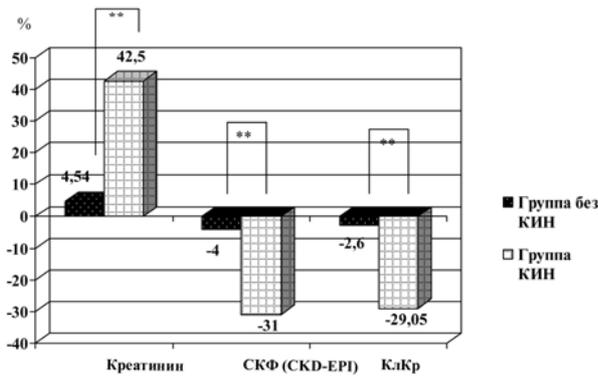


Рис. 1. Изменение функции почек в течение 5 суток после ЧКВ в группах пациентов с КИН и без нее. СКД-ЕП – формула Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; \*\* –  $p \leq 0,05$

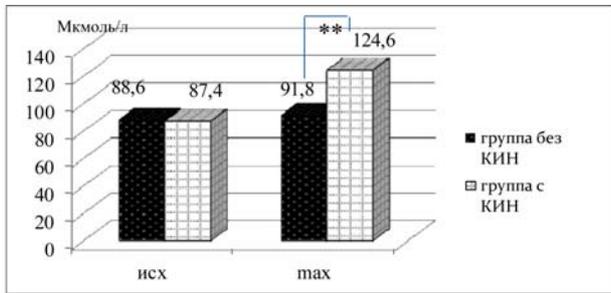


Рис. 2. Пиковое значение креатинина в сыворотке крови до и после ЧКВ в группах пациентов с КИН и без нее; \*\* –  $p \leq 0,05$

Таблица 4

**Оценка риска контраст-индуцированной нефропатии и ее профилактики**

Показатели	n=149
Сумма баллов по шкале R. Mehran, M±SD (min-max)	9,33±3,8 (2-21)
Сумма баллов по шкале R. Mehran ≤5, n/%	33/22,15
Сумма баллов по шкале R. Mehran 6-10, n/%	72/48,32
Сумма баллов по шкале R. Mehran 11-16, n/%	39/26,17
Сумма баллов по шкале R. Mehran ≥16, n/%	7/4,7
Ожидаемое число пациентов с развитием КИН	27/18%
Число пациентов, которым необходима профилактика КИН	118/79,2%
Число пациентов, которым проведена профилактика КИН	113/75,84%
Физиологический раствор в/в	104/69,8%
АЦЦ	19/12,75%
Два метода профилактики	33/22,2%

Таблица 5

**Динамика биохимических и расчетных показателей функции почек после стентирования коронарных артерий**

Показатели	Исход	12 ч	24 ч	48 ч	72 ч
Мочевина, ммоль/л, M±SD	5,97±2	7,38±2,1	5,9±2,1	6,2±1,4	6,7±1,7
Креатинин, мкмоль/л, M±SD	87,2±25,8	106,5±17,6*	93,5±29,5*	92,3±30,5*	91,9±22,7*
СКФ, мл/мин/1,73квм(MDRD), M±SD	81,8±18,1	63,4±11,2*	77,2±18,5*	79,4±25,4*	77,2±18,2
КрКл, мл/мин (Кокрафт-Голт), M±SD	96,8±26,5	77±15,1*	91,1±23,2*	96,8±34,5*	91,8±29,4

Примечание: \* –  $p \leq 0,05$  по сравнению с исходным значением.

филактическое лечение в виде в/в гидратации физиологическим раствором (в расчете 1 мл/кг массы тела в час) в течение 4 ч до и 6–12 ч после процедуры ЧКВ (104 чел./69,8%), а также дополнительное назначение АЦЦ 2400 мг/сутки в течение 2 дней и более (19 чел./12,75%).

Динамика мочевины, сКр, СКФ и КрКл, рассчитанных по формулам Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) и Кокрафта-Голта, после ЧКВ представлена в таблице 5. Несмотря на проводимую профилактику КИН, выявлено достоверное снижение функции почек в течение первых 3 дней после эндоваскулярного вмешательства с максимальным ухудшением работы почек через 12 ч после введения контрастного средства и последующим восстановлением СКФ и КрКл до исходных значений к 3-м суткам после введения рентгенконтрастного средства.

КИН была выявлена у 24 пациентов (16,8%). В группе пациентов с КИН сКр увеличилась в среднем на  $37,17 \pm 19,5$  (20–120) мкмоль/л, в то время как у остальных больных среднее увеличение сКр после вмешательства составило  $3,12 \pm 12,8$  (-96–23) мкмоль/л. Увеличение сКр в группе пациентов с КИН после эндоваскулярного вмешательства составило 42,5%, СКФ снизилась на 31%, КрКл уменьшился на 29,05%. В группе пациентов без диагностированной КИН эти показатели изменились на 4,54, -4 и -2,6% соответственно (рис. 1).

Исходно уровень сКр в группах с развившейся КИН и без нее не различался. В послеоперационный период сКр достоверно повысился в обеих группах, при этом его пиковое значение в группе с КИН достигло  $124,6 \pm 31,9$  (85–222) мкмоль/л, что было существенно выше пикового значения сКр в группе без КИН ( $91,8 \pm 21,5$  мкмоль/л), рисунок 2.

Исходно число больных со СКФ (СКД-ЕП) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> в группах пациентов с развившейся КИН и без нее достоверно не различалось (12,5 и 7,2% соответственно). В послеоперационный период в группе КИН количество этих пациентов достигло 66,7%. В группе без КИН их число увеличилось недостоверно (до 9,6%), рисунок 3.

Как указано выше, 24 пациента (16,8%) в исследуемой группе соответствовали критериям КИН. При этом расчетное ожидаемое число больных с КИН по R. Mehran составило 27 пациентов (18%), т.е. профилактировать развитие КИН удалось у 3 пациентов (чуть более 1%), рисунок 4.

При этом 2 пациентов с КИН в исследуемой группе теоретически должны были нуждаться в диализе для лечения КИН (при использовании шкалы R. Mehran). В реальной клинической практике все пациенты были выписаны из отделения в удовлетворительном состоянии с

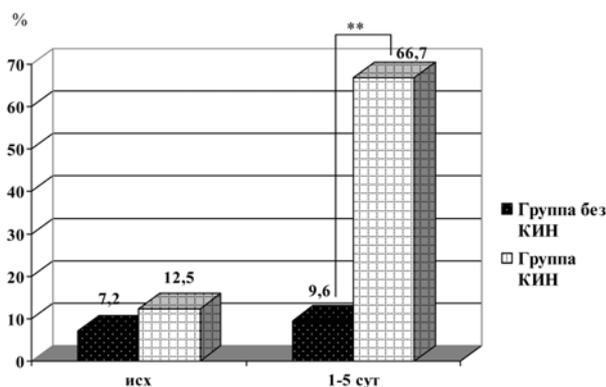


Рис. 3. Количество пациентов с уровнем СКФ (СКД-ЕРІ) менее 60 мл/мин до и после ЧКВ в группах пациентов с КИН и без нее; \*\* –  $p \leq 0,05$

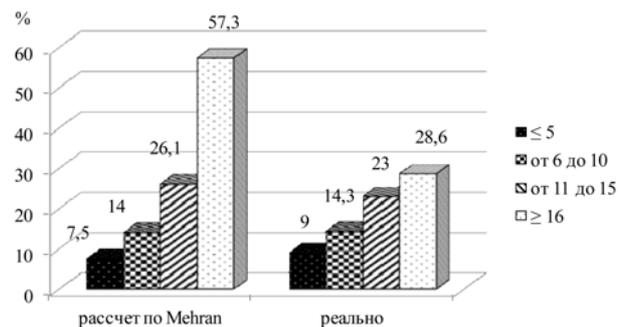


Рис. 4. Расчетное и реально выявленное количество пациентов с КИН после ЧКВ в зависимости от суммы баллов по шкале R. Mehran

показателями функции почек, близкими к исходным. Таким образом, хотя количество пациентов с развившейся КИН в исследуемой группе после профилактического лечения лишь незначительно отличалось от ожидаемого, тяжесть КИН была смягчена, особенно в группе пациентов высокого риска, что проявилось в более легком клиническом течении КИН без потребности в диализе и в быстром возврате показателей функции почек к исходному значению.

## Обсуждение

Из формул, которые используются для расчета СКФ, на сегодняшний день наиболее совершенной является формула СКД-ЕРІ, которая учитывает расу, пол, возраст, уровень креатинина сыворотки. Полученные по этой формуле значения наиболее верно соответствуют значениям, полученным при измерении клиренса радиоизотопным методом [19].

В нашей работе мы привели динамику сывороточного креатинина, его клиренса (формула Кокрафта–Голта) и СКФ, полученной при помощи двух формул (MDRD и СКД-ЕРІ), так как на использовании формулы MDRD основаны большинство работ, опубликованных за последние 15 лет, в том числе и классическая работа R. Mehran [16], посвященная выявлению пациентов с высоким риском КИН.

Снижение функции почек после эндоваскулярного вмешательства было максимальным через 12 ч с последующим восстановлением в течение 48–72 ч, что соответствует литературным данным. Количество пациентов с развившейся КИН составило 16,8%, что несколько выше описываемых в литературе за счет преобладания в нашей группе больных с умеренным и высоким риском (средний балл по шкале R. Mehran = 9). При расчете по R. Mehran ожидаемого числа больных КИН в нашей группе оно составило 18%, т.е. предотвратить развитие КИН удалось только у 1% пациентов, при этом потребности в диализе не возникло ни у одного из пациентов с острым повреждением почек после процедуры плановой реваскуляризации миокарда.

Точный патогенез КИН недостаточно изучен, но вазоконстрикция, прямой токсический эффект на канальцы и увеличение оксидативного стресса считаются основными ее компонентами [20, 21]. После внутривенного введения контраста почечный кровоток временно возрастает, а затем снижается в течение более длительного времени, что позволяет предположить, что почечная ишемия является основным фактором в патогенезе КИН. Контрастные агенты снижают напряжение кислорода и в корковом, и в мозговом веществе почек [22]. Многие исследования показывают, что контрастные средства непосредственно токсичны для клеток почек, вызывая вакуолизацию клеток, интерстициальное воспаление, клеточный некроз и энзимурию [23].

На сегодняшний день выявлены различные предикторы развития КИН. Они сгруппированы в две основные категории: факторы, связанные с пациентом, и факторы, связанные с контрастом. К первым относятся ХБП, СД, неотложные процедуры, внутрибаллонная контрпульсация, застойная сердечная недостаточность, возраст, артериальная гипертензия, низкий уровень гематокрита, гипотензия и низкая ФВ ЛЖ. Ко второй группе принадлежат высокая осмолярность контрастных средств, ионность контрастных препаратов, вязкость и объем контраста [24].

Основой управления КИН является профилактика. Адекватная профилактика необходима для снижения повышенной заболеваемости и смертности, связанной с КИН у пациентов с высоким риском. К сожалению, лучший подход к предупреждению КИН остается неясным, хотя различные терапевтические вмешательства, в том числе солевая гидратация, диуретики, маннитол, антагонисты кальция, теофиллин, триметазидин, антагонисты рецепторов эндотелина и допамин, использовались в попытках предотвращения КИН [25–28]. До настоящего времени не существует никакого конкретного доступного лечения с высоким уровнем доказанности, кроме адекватного внутривенного расширения объема изотоническим раствором, использования низко- или изосмолярных контрастных средств и ограничения дозы контрастного вещества [27].

Гидратация нормальным солевым раствором является наиболее широко принятым превентивным вмешательством [29]. В описываемой нами группе пациентов гидратация физиологическим раствором проводилась в дозе 1 мл/кг/ч за 4 ч до и 6–12 ч после процедуры, что значительно меньше рекомендуемого времени парентерального введения физиологического раствора, хотя все пациенты, кроме всего прочего, получали рекомендации по оптимальной оральной гидратации до и после процедуры ЧКВ. Тем не менее, согласно данным литературы, нефропатия происходит у 20–30% из тех, кто полностью получил рекомендованное лечение [30, 31]. Это означает, что современные методы лечения недостаточны, и оптимальная стратегия для предотвращения КИН не установлена. Кроме того, гидратация включает в себя довольно большой объем вливания физиологического раствора, который может обострить гипертонию или сердечную недостаточность, что особенно неблагоприятно для пациентов с предшествующей почечной или сердечной недостаточностью. Хотя стратегии профилактики показали некоторые благоприятные результаты, все еще не решены такие фундаментальные вопросы, как оптимальный тип, способ введения, объем и сроки гидратации.

Последнее время данные по предотвращению КИН обновились. Так, рекомендации ESC/EACTS по реваскуляризации миокарда (2014) для профилактики КИН требуют рассмотреть краткосрочную высокодозовую терапию статинами (розувастатин 40/20 мг или аторвастатин 80 мг или симвастатин 80 мг) перед процедурой ЧКВ. Согласно этому же документу, фуросемид с соответствующей гидратацией следует предпочесть перед стандартной гидратацией при очень высоком риске КИН или в случаях, где профилактическая гидратация до процедуры не может быть проведена. А вот применение N-ацетилцистеина и бикарбоната натрия 0,84% вместо стандартной гидратации в настоящее время не рекомендуется. При тяжелой ХБП должен быть рассмотрен вопрос о применении гемофильтрации за 6 ч до процедуры, профилактическая почечная заместительная терапия не рекомендуется [32].

Таким образом, несмотря на использование более новых и менее нефротоксичных препаратов, риск КИН остается значительным, особенно среди пациентов с предшествующим нарушением функции почек ввиду основного пути элиминации рентгенконтрастных препаратов через почки.

## Заключение

В реальной клинической практике эндоваскулярная реваскуляризация миокарда проводится пациентам с преобладанием умеренного и высокого риска КИН (средний балл по шкале R. Mehran = 9). В этой популяции больных, несмотря на проводимую профилактику, перипроцедурное повреждение почек выявлено у 24 пациентов (16,8%). Увеличение сКр в группе пациентов с КИН после эндоваскулярного вмешательства составило 42,5%, СКФ снизилась на 31%, КрКл уменьшился на 29,05%. В целом КИН протекала доброкачественно, так как основные показатели функции почек в течение госпитального периода

вернулись к исходным значениям, и потребности в заместительной почечной терапии не было ни у одного из пациентов с развившейся КИН. Необходимы дальнейшие исследования для выявления механизмов развития КИН, уточнения предикторов, формирования исходных групп риска КИН и ранних ее маркеров, а также разработка эффективных способов профилактики.

## Литература

1. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR) // Eur. Radiol. – 1999. – Vol. 9. – P. 1602–1613.
2. Marenzi G., Assanelli E., Marana I. et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 2773–2782.
3. Solomon R., Dauerman H.L. Contrast-induced acute kidney injury // Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 2451–2455.
4. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency // Am. J. Kidney Dis. – 2002. – Vol. 39. – P. 930–936.
5. Jabara R., Gadesam R.R., Pendyala L.K. et al. Impact of the definition on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 103. – P. 1657–1662.
6. Lencioni R., Fattori R., Morana G. et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing computed tomography (CONNECT): a clinical problem in daily practice? A multicenter observational study // Acta Radiol. – 2010. – Vol. 51. – P. 741–750.
7. Gupta R., Birnbaum Y., Uretsky B.F. The renal patient with coronary artery disease. Current concepts and dilemmas // J. Am. Coll. – 2004. – Vol. 44. – P. 1343–1353.
8. Murphy S.W., Barrett B.J., Parfrey P.S. Contrast nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 177–182.
9. McCullough P.A. Contrast-induced acute kidney injury // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 1419–1428.
10. Reddan D., Laville M., Garovic V.D. Contrast-induced nephropathy and its prevention: what do we really know from evidence-based findings? // J. Nephrol. – 2009. – Vol. 22. – P. 333–351.
11. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R. et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 5–13.
12. Barrett B.J., Parfrey P.S. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354. – P. 379–386.
13. Jo S.H., Koo B.K., Park J.S. et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial—a randomized controlled study // Am. Heart J. – 2008. – Vol. 155, Issue 3. – P. 499.e1–499.e8.
14. Briguori C., Airoldi F., D'Andrea D. et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 1211–1277.
15. ВНОК. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – №7(6). – С. 1–28.
16. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1393–1399.

17. Wijns W., Kolh P., Danchin N. et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2501–2555.
18. Вершинина Е.О., Репин А.Н., Рябова Т.Р. и др. Ближайшие и отдаленные результаты плановых эндоваскулярных вмешательств на коронарных артериях и влияние на них нарушений углеводного обмена // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2013. – Т. 28, №4. – С. 28–35.
19. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med. – 2009. – Vol. 150. – P. 604–612.
20. Curtis L.M., Agarwal A. Hope for contrast-induced acute kidney injury // Kidney Int. – 2007. – Vol. 72. – P. 907–909.
21. Tumlin J., Stacul F., Adam A. et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 14K–20K.
22. Katzberg R.W., Morris T.W., Burgener F.A. et al. Renal rennin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography // Invest. Radiol. – 1977. – Vol. 12. – P. 381–388.
23. Heyman S.N., Brezis M., Reubinoff C.A. et al. Acute renal failure with selective medullary injury in the rat // J. Clin. Invest. – 1988. – Vol. 82. – P. 401–412.
24. Pannu N., Wiebe N., Tonelli M. Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy // JAMA. – 2006. – Vol. 295. – P. 2765–2779.
25. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial // JAMA. – 2004. – Vol. 291. – P. 2328–2334.
26. Kay J., Chow W.H., Chan T.M. et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 553–558.
27. Stacul F., Adam A., Becker C.R. et al. CIN Consensus Working Panel: Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy // Am. J. Cardiol. – 2006. – Vol. 98. – P. 59–77.
28. Веснина Ж.В., Вершинина Е.О., Лишманов Ю.Б. Сцинтиграфическая оценка нефропротективного действия триметазидина у пациентов, подвергшихся эндоваскулярной реваскуляризации миокарда // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2014. – Т. 29, № 1. – С. 47–53.
29. Rudnick M.R., Kesselheim A., Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it // Cleve. Clin. J. Med. – 2006. – Vol. 73. – P. 75–87.
30. Recio-Mayoral A., Chaparro M., Prado B. et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1283–1288.
31. Masuda M., Yamada T., Mine T. et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure // Am. J. Cardiol. – 2007. – Vol. 100. – P. 781–786.
32. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35, Issue 37. – P. 2541–2619.

Поступила 06.04.2016

### Сведения об авторах

**Вершинина Елена Олеговна**, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: oliver@cardio.tsu.ru.

**Репин Алексей Николаевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения реабилитации больных сердечно-сосудистыми заболеваниями Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: ran\_12@mail.ru.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМИ ВИРУСНЫМИ ГЕПАТИТАМИ В III ТРИМЕСТРЕ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ТРЕВОГИ

И.Е. Куприянова<sup>1</sup>, С.В. Спивак<sup>2,3</sup>, К.И. Чуйкова<sup>3</sup>, Е.И. Петрова<sup>3</sup>, Е.М. Климанова<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

<sup>2</sup>Томский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями

<sup>3</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск  
E-mail: lehmus@sibmail.com

## CLINICAL MANIFESTATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS IN THE THIRD TRIMESTER AND THEIR RELATIONSHIP WITH PERFORMANCE ANXIETY

I.E. Kupriyanova<sup>1</sup>, S.V. Spivak<sup>2,3</sup>, K.I. Chuykova<sup>3</sup>, E.I. Petrova<sup>3</sup>, E.M. Klimanova<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

<sup>2</sup>Tomsk Regional Center for Prevention and Control of AIDS and Other Communicable Diseases

<sup>3</sup>Siberian State Medical University Tomsk

Цель исследования: изучение клинических проявлений у беременных с хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) в III триместре и их взаимосвязи с уровнем тревоги. Материал и методы. Всего обследовано 169 беременных женщин в III триместре, которые были разделены на 2 группы: I группа с ХВГ (133 женщины) – беременные с ХВГ В (50 женщин) и беременные с ХВГ С (83 женщины); II контрольная группа (36 практически здоровых женщин). Группы с ХВГ В и ХВГ С объединили в одну группу – беременные с ХВГ. Результаты. Беременные женщины с ХВГ в III триместре предъявляли большее количество жалоб, чем здоровые беременные. У них отмечались жалобы на тревогу (42,11%), изжогу (41,36%), слабость (17,30%) и др. У здоровых беременных наблюдались: изжога, метеоризм и отеки на ногах соответственно в 8,34%. У беременных с ХВГ регистрировались такие клинические проявления, как субиктеричность склер (23,31%), сосудистые звездочки (21,06%), пальмарная эритема (72,19%), налет на языке (54,14%) и др. Уровень общей тревоги у беременных с ХВГ был повышен и по шкале Гамильтона (НАС) и соответствовал субклинически выраженной тревоге за счет повышения психической, соматической, вегетативной тревоги ( $p \leq 0,01$ ). У беременных с ХВГ в III триместре определена взаимосвязь значительного числа жалоб на самочувствие и клинических симптомов с высоким уровнем тревоги (НАС). Выводы. У беременных с ХВГ в III триместре выявлялось большее количество жалоб и клинических проявлений, чем у здоровых беременных. У беременных с ХВГ в III триместре уровень общей тревоги был повышен и по шкале Гамильтона определялся субклинически выраженным. При высоком уровне тревоги отмечалось большее количество жалоб и клинических симптомов.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит, беременность, клинико-лабораторные проявления, взаимосвязь с уровнем тревоги.

Aim. The purpose of the study was to investigate clinical manifestations in pregnant women with chronic viral hepatitis in the third trimester and their relationships with anxiety level. Materials and Methods. A total of 169 pregnant women in the third trimester were studied. Women were divided into 2 groups: group 1 with chronic viral hepatitis (133 women) comprised pregnant women with chronic viral hepatitis B (50 women) and pregnant women with chronic viral hepatitis C (83 women); group 2 comprised 36 healthy women (control group). The groups with chronic viral hepatitis B and C were combined to form one group of pregnant women with chronic viral hepatitis. Results. Pregnant women with chronic viral hepatitis in the third trimester showed a higher number of complaints than healthy pregnant women. The following complaints were documented: anxiety (42.11%), epigastric burning (41.36%), weakness (17.30%), etc. In healthy pregnant women, the following complaints were observed: epigastric burning, bloating, and swelling of the legs (8.34%). In pregnant women with chronic viral hepatitis, clinical manifestations were as follows: subicteric sclerae (23.31%), spider veins (21.06%), palmar erythema (72.19%), coated tongue (54.14%), etc. The level of general anxiety in pregnant women with chronic viral hepatitis was elevated and was consistent with subclinical anxiety with increases in mental, somatic, and autonomic anxiety scores ( $p \leq 0.01$ ). In pregnant women with chronic viral hepatitis in the third trimester, the study identified the associations between a significant number of patient complaints, clinical symptoms and high anxiety score based on the Hamilton Anxiety Rating Scale. Conclusions. In pregnant women with chronic viral hepatitis in the third trimester, the study revealed a higher number of complaints and clinical manifestations compared with those in healthy pregnant women. In pregnant women with chronic viral hepatitis in the third trimester, the total anxiety level was elevated and corresponded to subclinical anxiety score based on the Hamilton Anxiety Rating Scale. In the presence of high anxiety levels, women had a greater number of complaints and clinical symptoms.

**Key words:** chronic viral hepatitis, pregnancy, clinical and laboratory manifestations, association with anxiety level.

## Введение

ХВГ у беременных женщин представляют собой важную медико-социальную проблему [1]. Как известно, показатели заболеваемости ХВГ В в Российской Федерации на 100 тыс. населения составляли 16,00 в 2001 г. и 10,00 в 2014 г., ХВГ С – 29,50 в 2001 г. и 39,40 в 2014 г., при этом удельный вес ХВГ С составляет 77,30% [2]. В Томской области (ТО) за 2014 г. показатели заболеваемости впервые выявленными ХВГ В и ХВГ С включали соответственно 13,84 и 46,99 на 100 тыс. населения (т.е. за счет ХВГ С) [2]. Преимущественно больные с ХВГ – это люди молодого возраста, и именно к этой возрастной группе относятся беременные женщины. По данным бюро медицинской статистики ТО, ХВГ В диагностирован у беременных женщин в 2009 г. у 2,4%, в 2015 г. – 1,0%, а ХВГ С, соответственно, – у 6,2 и у 3,2%. Согласно современным представлениям, вирусные гепатиты В [8] и С [7] и беременность оказывают взаимно-отягощающее влияние, и создается угроза инфицирования ребенка данными вирусами [1, 3, 10]. Все эти факторы сказываются на состоянии беременных женщин и особенно информация о впервые выявленном инфицировании вирусными гепатитами [9]. У них возникает и нарастает стресс, импульсивность, сензитивность, появляются невротогенные качественные характеристики личности, что способствует срыву адаптационных механизмов и развитию невротических расстройств [4, 5].

Цель исследования: изучение клинических проявлений у беременных с ХВГ В и ХВГ С в III триместре и их взаимосвязи с уровнем тревоги.

## Материал и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол №4814/1 от 20.06.2016 г.) и проводилось в соответствии со стандартами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации “Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека”. Было исследовано 169 беременных женщины в возрасте от 18 до 45 лет в III триместре беременности. Все пациентки были разделены на 3 группы в соответствии с диагнозом: I группа ХВГ – 133 женщины (78,70%) – беременные с ХВГ В (50 женщин) и ХВГ С (83 женщины), II группа – практически здоровые беременные – 36 женщин (21,30%) с отсутствием маркеров к вирусным гепатитам. При клиническом обследовании изучали жалобы на самочувствие и клинические симптомы, показатели билирубина, АСТ, АЛТ, антитела и ПЦР к маркерам вирусного гепатита В и С. Психопатологический метод исследования включал определение психического состояния беременных с применением набора специальных клинических шкал и опросников и использованием базисной карты, разработанный в НИИ психического здоровья, которая состояла из анамнестических данных макро- и микросоциальной характеристики (шкала тревоги Гамильтона – HAS Hamilton anxiety scale с оценкой по 14 показателям) [6]. При этом расценивали: 0 баллов – отсутствие тревожного состояния, до 7 баллов – низкий уровень тревоги, 8–10 баллов – субклинически выраженная тревога, а 11 и выше бал-

лов – клинически выраженное тревожное состояние. Беременных женщин с ХВГ В и ХВГ С объединили в I группу, II группу составляли практически здоровые беременные.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы SPSS® 13.0 (© SPSS Inc.). Оценка уровня тревоги выполнялась с использованием параметрических критериев по t-критерию Стьюдента. Проверка статистической значимости различий между относительными частотами событий выполнялась с помощью показателя  $\chi^2$ . Анализ взаимосвязей между количественными данными проводился на основании параметрического коэффициента Пирсона, для остальных данных определялся непараметрический показатель корреляции Спирмена. Различия сравниваемых величин считали статистически достоверными при уровне  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При обследовании здоровых беременных женщин в III триместре выявлены жалобы только на изжогу (8,34%), симптомы метеоризма и отеки на ногах (8,34%). Иная картина наблюдалась у беременных женщин с ХВГ. Оказалось, что большинство из них (115 из 133 – 86,46%) предъявляли различные жалобы: тревогу (42,11%), нарушение сна (12,79%), раздражительность (12,79%), слабость (17,30%), тошноту и рвоту (9,78%), изжогу (41,36%), зуд кожи (12,79%), боли в правом подреберье (13,54%), в меньшей степени на: головную боль (7,23%), снижение аппетита (3,62%), боли в мышцах (3,76%), боли в суставах (4,82%), головокружение (3,76%). Часть беременных (99 из 133 – 74,43%) предъявляли сразу несколько жалоб на самочувствие. Среди клинических симптомов, которые наблюдались у беременных женщин с ХВГ в III триместре, доминировали пальмарная эритема (72,19%), налет на языке (54,14%), отеки на ногах (38,35%). Реже определялись такие симптомы, как субиктеричность склер (23,31%), сосудистые звездочки (21,06%), метеоризм (2,26%), боли в правом подреберье (3,01%), гепатомегалия (3,76%), боли в проекции желчного пузыря (1,51%), спленомегалия (0,76%).

Всем беременным женщинам в III триместре проводилась оценка уровня тревоги в соответствии со шкалой тревоги Гамильтона (табл. 1), которая включает в себя наряду с уровнем общей тревоги показатели психической, соматической и вегетативной тревоги.

У практически здоровых женщин показатель общей тревоги был низким, что свидетельствовало об отсутствии у них тревожного состояния. Что же касается беременных женщин с ХВГ в III триместре, то у них обнаруживалось следующее: уровень общей тревоги был повышен (по шкале Гамильтона до 8–11 баллов) и соответствовал субклинически выраженной тревоге, что статистически отличалось от показателей практически здоровых беременных. У всех беременных с ХВГ по сравнению с практически здоровыми беременными отмечалось резкое повышение общей тревоги за счет психического аспекта тревоги ( $p \leq 0,01$ ), показателей соматической тревоги ( $p \leq 0,01$ ) и вегетативной тревоги ( $p \leq 0,01$ ).

Состояние общей тревоги у беременных женщин с

Таблица 1

**Показатели тревоги у беременных с хроническими вирусными гепатитами и здоровых беременных в III триместре, по шкале Гамильтона**

Исследуемые показатели	Беременные с ХВГ (баллы), M±m	Практически здоровые беременные (баллы), M±m	p
Тревога психическая	5,12±0,39	1,52±0,30	≤0,01
Тревога соматическая	4,45±0,34	1,14±0,32	≤0,01
Тревога вегетативная	0,84±0,11	0,10±0,05	≤0,01
Тревога общая	10,41±0,74	2,72±0,48	≤0,01

Таблица 2

**Взаимная сопряженность между жалобами на самочувствие и уровнем тревоги у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами в III триместре**

Жалобы	Высокий уровень тревоги, n=45		Низкий уровень тревоги, n=88		χ <sup>2</sup>	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Нарушение сна	14	31,12	2	2,28	4,24	≤0,001
Субфебрильная температура	10	22,23	1	1,14	3,84	≤0,001
Головная боль	5	11,12	1	1,14	2,31	≤0,05
Раздражительность	14	31,12	2	2,28	4,24	≤0,001
Слабость	18	40,00	3	3,41	4,63	≤0,001
Тошнота и рвота	10	22,23	2	2,28	3,27	≤0,01
Снижение аппетита	3	6,67	0	–	2,45	≤0,05
Изжога	45	100	10	11,37	8,0	≤0,001
Боли в мышцах	4	8,89	0	–	2,83	≤0,01
Боли в суставах	4	8,89	0	–	2,83	≤0,01
Головокружение	4	8,89	0	–	2,83	≤0,01
Зуд кожи	11	24,45	5	5,69	2,12	≤0,05
Боли в правом подреберье	14	31,12	2	2,28	4,24	≤0,001

Таблица 3

**Взаимная сопряженность между клиническими проявлениями и уровнем тревоги у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами в III триместре**

Клинические проявления	Высокий уровень тревоги, n=45		Низкий уровень тревоги, n=88		χ <sup>2</sup>	p
	Абс.	%	Абс.	%		
Субиктеричность склер	20	44,45	9	10,23	2,89	0,01
Сосудистые звездочки	19	42,23	6	6,82	3,68	≤0,001
Пальмарная эритема	45	100	38	43,19	3,45	≤0,001
Налет на языке	41	91,12	26	29,55	2,59	≤0,01
Метеоризм	3	6,67	0	–	2,45	≤0,05
Боли в правом подреберье	4	8,89	0	–	2,83	≤0,01
Гепатомегалия	4	8,89	0	–	2,83	≤0,01
Боли проекции желчного пузыря	2	4,45	0	–	2,0	0,1
Спленомегалия	1	2,23	0	–	1,41	0,25
Отеки на ногах	32	71,12	16	18,19	3,27	0,01

ХВГ и практически здоровых было условно разделено на низкий и высокий уровень тревоги в соответствии с суммой баллов по шкале Гамильтона. Из 133 беременных женщин с ХВГ у 45 (33,83%) беременных был высокий уровень тревоги, у 88 (66,17%) – низкий уровень тревоги. У практически здоровых женщин наблюдался только низкий уровень тревоги (100%). При низкой тревожно-

сти у них, в единичных случаях, определялась только одна жалоба – изжога. Анализ взаимной сопряженности между жалобами и уровнем тревоги у беременных женщин с ХВГ в III триместре представлен в таблице 2.

У всех беременных женщин с ХВГ количество жалоб на самочувствие оказалось больше при высоком уровне

тревоги, чем при низком уровне тревоги. При высоком уровне тревоги чаще выявлялась: изжога, слабость, нарушение сна, раздражительность, боли в правом подреберье, зуд кожи ( $p \leq 0,05$ ), в единичных случаях – снижение аппетита, боли в мышцах, боли в суставах, головокружение, головная боль ( $p \leq 0,05$ ). При низком уровне тревоги определялись в единичных случаях только такие жалобы, как изжога и зуд кожи ( $p \leq 0,05$ ).

Как видно из таблицы 3, у беременных женщин с ХВГ при высоком уровне тревоги количество клинических проявлений было больше, чем при низком уровне тревоги. Наиболее часто выявлялись следующие показатели: пальмарная эритема, налет на языке, отеки на ногах, субиктеричность склер, сосудистые звездочки ( $p \leq 0,05$ ), а в единичных случаях – спленомегалия, боли в проекции желчного пузыря. При низком уровне тревоги чаще определяли только пальмарную эритему, налет на языке и отеки на ногах ( $p \leq 0,05$ ).

При исследовании корреляций у беременных с ХГВ В или ХГВ С и практически здоровых беременных женщин в III триместре между тревогой и основными биохимическими показателями поражения печени: билирубином, общим белком, АСТ не было выявлено коррелятивных связей ( $p \geq 0,05$ ), а между показателем АЛТ и тревогой у беременных с ХВГ С в III триместре была обнаружена коррелятивная связь ( $p \leq 0,05$ ).

### Заключение

1. У беременных женщин с ХВГ В и ХВГ С в III триместре определялось большое количество жалоб и клинических проявлений по сравнению с практически здоровыми беременными.
2. Уровень общей тревоги у беременных женщин с ХВГ в III триместре был повышен по сравнению со здоровыми беременными.
3. Анализ взаимосвязи клинических проявлений с показателями уровня тревоги у беременных с ХВГ в III триместре показал, что при высоком уровне тревоги количество жалоб на самочувствие и симптомов больше, чем при низком уровне тревоги.

### Литература

1. Кузьмин В.Н. Специфика терапии вирусного гепатита В у беременных женщин // Справочник поликлинического врача. – 2008. – № 13. – С. 36–39.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Томской области в 2014 году: Государственный доклад. – М., 2015. – 168 с.
3. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Чердниченко Т.В. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей. – М.: Новая волна, 2003. – 432 с.
4. Куприянова, И.Е., Семке В.Я. Качество жизни – ведущая парадигма современной психиатрии // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2006. – № 1. – С. 76–78.
5. Радеева Е.В., Говорин А.В., Чистякова М.В. Тревожно-депрессивные расстройства и качество жизни больных хроническими вирусными гепатитами // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2012. – Т. 109, № 2. – С. 63–65.

6. Hamilton M. The assessment of anxiety state by rating // Br. J. Med. – 1968. – No. 8. – P. 33–37.
7. Airoldi J.A., Berghella V. Hepatitis C and pregnancy // Obstet. Gynecol. Surv. – 2006. – Vol. 61, No. 10. – P. 666–672.
8. Han G.R., Xu C.L., Zhao W. et al. Management of chronic hepatitis B in pregnancy // World J. Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, No. 33. – P. 4517–4521.
9. Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2006. – 47 с.
10. Versace A., Bezzio S., Tovo P. Mother-to-child hepatitis C virus transmission // Hot Topics in Viral Hepatitis. – 2008. – Vol. 11. – P. 7–11.

Поступила 13.09.2016

### Сведения об авторах

**Куприянова Ирина Евгеньевна**, докт. мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.

E-mail: redo@mail.tomsnet.ru.

**Стивак Светлана Владимировна**, соискатель кафедры инфекционных болезней ФПК и ППС ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, врач-инфекционист Томского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и другими инфекционными заболеваниями.

Адрес: 634027, г. Томск, ул. Смирнова, 5А.

E-mail: lehmus@sibmail.com.

**Чуйкова Кира Игоревна**, докт. мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: inffpk@mail.ru.

**Петрова Екатерина Игоревна**, канд. мед. наук, ассистент кафедры инфекционных болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: inffpk@mail.ru.

**Климанова Елена Михайловна**, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: inffpk@mail.ru.

# ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.151.5-02:616.89-008.441.13-036.12-06

## СОСТОЯНИЕ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ АЛКОГОЛИЗМОМ

О.Ф. Сибирева<sup>1,2</sup>, В.Ю. Серебров<sup>1,2</sup>, Н.В. Канская<sup>1</sup>, Т.В. Жаворонок<sup>1</sup>, И.А. Позднякова<sup>1</sup>, Е.А. Степанова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Национальный исследовательский Томский политехнический университет"

E-mail: sivruk68@mail.ru

## VASCULAR-PLATELET HEMOSTASIS IN PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLISM

O.F. Sibireva<sup>1</sup>, V.Yu. Serebrov<sup>1,2</sup>, N.V. Kanskaya<sup>1</sup>, T.V. Zhavoronok<sup>1</sup>, I.A. Pozdnyakova<sup>1</sup>, Ye.A. Stepanova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

<sup>2</sup>National Research Tomsk Polytechnic University

Изучается роль приобретенных форм нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при хроническом алкоголизме (ХА) для прогностической оценки течения заболевания, осложненного алкогольной нефропатией, и для разработки новых подходов к лечению данной патологии на фоне алкогольного поражения почек.

**Ключевые слова:** алкоголизм, сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, плазменные антикоагулянты, тромбофилия, алкогольная нефропатия.

The role of acquired forms of vascular-platelet hemostasis disorders in the presence of chronic alcoholism was studied for prediction of progression and complications of the disease, and also for elaboration of new approaches to the therapy of this pathology associated with alcoholic kidney damage.

**Key words:** alcoholism, vascular-platelet hemostasis, plasma anticoagulants, thrombophilia, alcoholic nephropathy.

Изучение роли генетически обусловленных и приобретенных форм патологии гемостаза в патогенезе хронических заболеваний почек различного генеза, в том числе при формировании алкогольной нефропатии в условиях ХА, является весьма актуальным. Углубление имеющихся представлений о патофизиологии почек и системы гемостаза при алкоголизме важно не только с академических позиций, но и перспективно для точного прогнозирования исходов хронической болезни, выявления групп риска по развитию быстро прогрессирующих форм заболевания, разработки новых подходов к лечению этой патологии.

Цель исследования: оценить роль различных форм тромбофилии в развитии хронической болезни почек

токсического генеза на фоне ХА. В связи с этим обращается внимание на особенности клинико-лабораторных проявлений, отражающих основные механизмы развития и выраженность тромбофилии, на роль предтромботических состояний, ассоциированных с нарушениями сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при алкогольной нефропатии, а также на значение тромбофилии, обусловленной гиперпродукцией или аномалиями плазменных факторов свертывания крови, дефицитом физиологических антикоагулянтов и нарушениями фибринолиза в процессах снижения массы функционирующих нефронов у больных ХА. Проводилась прогностическая оценка маркеров предтромботических состояний и тромбофилии при токсической нефропатии у лиц с ХА.

## Материал и методы

Обследовано 92 пациента с ХА длительностью 8,50 (6,00; 12,50) лет, их средний возраст составил 32,50 (26,00; 40,50) года. У всех пациентов наркологом установлена вторая стадия ХА (согласно классификации И.Н. Пятницкой, 1994). Доза потребления алкоголя в среднем составляла  $34,0 \pm 6,1$  мл этанола на 1 кг массы тела в неделю. В обследуемую группу не включались больные ХА, не давшие информированного согласия на участие, в возрасте более 60 лет, с сопутствующей патологией, а также перенесшие психоз с клиническими проявлениями абстинентного синдрома: значительный тремор рук, языка или век, анорексия, нарушение ритма сердца, повышение артериального давления, одышка, тревога, бессонница и др. У 43 (46,74%) больных ХА патология почек не выявлялась (группа 1), у 49 (53,26%) пациентов имелись признаки алкогольной нефропатии (группа 2), из них с микроальбуминурией было 12 (24,49%) больных, с протеинурией 37 (75,51%) больных. Микрогематурия, микроальбуминурия, протеинурия, стойкость мочевого синдрома (3 мес. и более) и его связь с употреблением алкоголя, а также результаты проведенного нами расширенного обследования в клинике позволили диагностировать одну из наиболее часто встречающихся «почечных» форм алкогольной болезни – хронический алкогольный гломерулонефрит. Группу сравнения составили 50 здоровых доноров.

Материалом являлась периферическая кровь, взятая утром натощак из локтевой вены в количестве 10 мл. Методы исследования подразделяли на функциональные, биохимические и гемостазиологические. Функции почек оценивали по показателям суточной протеинурии, удельного веса и относительной плотности мочи, скорости клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции, данным экскреторной урографии и динамической нефросцинтиграфии на гамма-камере OPEN DIACAM («Siemens», Германия) с введением  $^{131}\text{I}$ -йод-типурата, внутривенной гемодинамики (клинический маркер внутригломерулярной гипертензии) с помощью определения почечного функционального резерва по J.P. Bosch (1983), а также по показателям общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, гомоцистеина, С-реактивного белка, активности трансаминаз и щелочной фосфатазы сыворотки крови.

Систему гемостаза оценивали, учитывая показатели протромбина по Квику, тромбинового и каолинового времени, уровня тромбоцитов, агрегации тромбоцитов с адреналином и ристомидином, скорости и времени агрегации тромбоцитов, эндотелина-1, антипротромбина III, протеина С, фактора Виллебранда, растворимых фибриномономерных комплексов, активности факторов свертывания V, VII, VIII. Статистический анализ полученных данных проводили при помощи пакетов программ STATISTICA 6.0 и БИОСТАТИСТИКА 4.03. Непрерывные переменные на нормальность распределения проверяли с помощью кривой Гаусса и критерия Шапиро–Уилка. В связи с асимметричностью распределения данные представляли в виде Me (LQ;UQ): медианы и процентилей (25-го и 75-го). Гипотезу равенства дисперсий проверяли, используя тест Левена, проводили корреляционный анализ, статистическую значимость различий между переменными оценивали с помощью критериев Манна–Уитни и Вилкоксона.

Спектр показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных ХА представлен в таблице. Количество тромбоцитов в периферической крови у больных ХА как без алкогольной нефропатии (группа 1), так и с алкогольным поражением почек (группа 2) было соизмеримым ( $p > 0,05$ ) со значениями аналогичных показателей у здоровых доноров. Однако активность фактора Виллебранда (главного кофактора адгезии тромбоцитов к субэндотелию) и степень агрегации тромбоцитов с ристомидином у больных ХА с сопутствующей нефропатией были статистически значимо ( $p < 0,05$ ) выше аналогичных показателей у здоровых доноров, тогда как в группе больных ХА без патологии почек алкогольного генеза значимых различий с контрольными значениями не выявлено ( $p > 0,05$ ), имеется лишь тенденция к увеличению активности данного фактора. Помимо роста адгезии тромбоцитов к эндотелию в группе больных ХА с алкогольной нефропатией дополнительно выявлено усиление степени агрегации тромбоцитов с адреналином на 40,37% в сравнении с контролем ( $p < 0,05$ ), а в группе пациентов с ХА без почечной патологии этот показатель вырос лишь на 32,09% ( $p < 0,05$ ) при отсутствии межгрупповых различий. Вероятно, активация агрегации тромбоцитов связана с приемом алкоголя, который вызывает стимуляцию

Таблица

### Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у здоровых доноров и у больных ХА с алкогольной нефропатией и без патологии почек, Me (LQ; UQ)

Показатели	Здоровые доноры, n=50	ХА без нефропатии (группа 1), n=43	ХА с нефропатией (группа 2), n=49
Количество тромбоцитов ( $\times 10^9/\text{л}$ )	304,50 (260,00; 353,50)	306,50 (264,50; 313,50)	294,00 (269,50; 354,50)
Фактор Виллебранда (%)	103,80 (92,00; 115,50)	107,70 (94,30; 118,60)	119,70 (96,00; 128,00) $p < 0,05$
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,25 (0,18; 0,31)	0,65 (0,44; 0,75) $p < 0,001$	1,33 (0,72; 1,44) $p < 0,001$ ; $p_1 < 0,001$
Степень агрегации тромбоцитов с ристомидином (%)	97,50 (89,00; 112,00)	102,40 (99,80; 119,40)	109,50 (88,00; 121,00) $p < 0,05$
Степень агрегации тромбоцитов с адреналином (%)	96,60 (70,80; 105,90)	127,60 (117,50; 164,60) $p < 0,05$	135,60 (97,40; 166,80) $p < 0,05$
Скорость агрегации тромбоцитов (%/мин)	12,40 (7,20; 16,20)	11,40 (7,20; 13,60)	13,10 (10,60; 14,10) $p_1 < 0,05$
Время агрегации тромбоцитов (мин)	8,60 (8,10; 9,30)	7,90 (6,60; 8,40)	7,30 (6,50; 8,30) $p < 0,05$

Примечание: статистическая значимость различий показателя с аналогичным: p – в группе здоровых доноров,  $p_1$  – в группе больных ХА без алкогольной нефропатии.

симптоадреналовой системы [1]. Кроме того, у больных ХА в состоянии абстиненции прекращение алкоголизации нарушает установившийся гомеостаз алкоголя и уменьшает устойчивость организма к действию иных стресс-реализующих факторов среды, приводя, в конечном итоге, к формированию неспецифической адаптивной реакции [2–4, 6, 7]. Известно, что неспецифическая адаптация также сопровождается выбросом адреналина, а рост содержания данного стресс-гормона в крови влечет за собой активацию внутрисосудистой агрегации тромбоцитов [1, 7, 8].

Параллельно с усилением степени агрегации тромбоцитов у больных ХА выявлено изменение скоростных показателей агрегации кровяных пластинок. Так, пациентам с ХА и сопутствующей алкогольной нефропатией требовалось меньше времени для агрегации тромбоцитов в сравнении с таковым в группе контроля ( $p < 0,05$ ), а скорость агрегации при этом была значительно выше аналогичного показателя в группе 1 ( $p < 0,05$ ), не имеющих повреждений печени алкогольного генеза.

Экспериментальным путем установлено, что при введении адреналина кроликам в кровотоки поступают фрагменты плазматических мембран эндотелиоцитов и тромбоцитов, называемые микровезикулами. Предполагается, что микровезикулы способны к синтезу тромбосана А<sub>2</sub>, активации тромбоцитов, взаимодействию с фибриногеном и образованию агрегатов с кровяными пластинками [5, 6].

В нашем исследовании показано, что среди показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при ХА наиболее существенным образом изменялся уровень эндотелина-1. Во всех группах больных ХА он был существенно выше ( $p < 0,001$ ) контрольных значений у здоровых доноров, причем формирование алкогольной нефропатии способствовало дальнейшему росту концентрации эндотелина-1 до величин, превосходящих таковые у пациентов без алкогольного повреждения клеток печени ( $p < 0,001$ ).

Нами выявлены прямые корреляционные взаимосвязи между уровнем эндотелина-1 и степенью адреналин-индуцированной агрегации, а также активностью фактора Виллебранда ( $r_s = 0,46$ ,  $p < 0,05$  и  $r_s = 0,51$ ,  $p < 0,01$  соответственно). Следовательно, подтверждается существенная роль дисфункции эндотелия в механизмах гиперагрегации тромбоцитов у больных ХА [5, 9]. Известно, что эндотелин-1 увеличивает поступление ионов кальция в кровяные пластинки, усиливая их агрегацию, участвует в процессах пертурбации эндотелия [5].

Таким образом, у больных алкоголизмом при нормальном количестве тромбоцитов в периферической крови имеет место усиление их агрегации, наиболее выраженное при ХА со сформировавшейся нефропатией алкогольного генеза на фоне увеличения в крови концентрации эндотелина-1 и активности фактора Виллебранда. Существенное повышение уровня эндотелина-1 при росте активности главного кофактора адгезии тромбоцитов к эндотелию может быть прогностически неблагоприятным признаком и выступать одним из маркеров запуска механизмов гиперагрегации тромбоцитов, предтромботических состояний и тромбофилии при токсической алкогольной нефропатии у лиц с ХА.

## Литература

1. Афтанас И.А., Брак И.В., Гилянская О.М. и др. Гипоактивация подкрепляющей мотивационной системы у больных с впервые выявленной артериальной гипертензией I–II степени // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2014. – Т. 157(4). – С. 424–431.
2. Гриненко А.Я., Афанасьев В.В., Бабаханян Р.В. и др. Хроническая алкогольная интоксикация. – СПб.: Изд-во Р. Асланова «Юридический центр Пресс», 2007. – 539 с.
3. Дадька И.В. Система гемостаза и сосудистая реактивность у больных хроническим алкоголизмом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 2007. – 22 с.
4. Доркина Е.Г. Влияние лечебного применения сухого экстракта из *Vicia Truncatula* на НАДФН-GSH-зависимую систему печени крыс при хронической алкоголизации // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73(4). – С. 35–37.
5. Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования. – Казань: Фэн, 2000. – 367 с.
6. Петров В.В. Паракоагуляционная активность крови при травматических носовых кровотечениях // Фундаментальные исследования. – 2005. – Т. 7. – С. 93–94.
7. Семиглазова Т.А. Система регуляции агрегатного состояния крови при дисфункции эндотелия у пациентов с ишемической болезнью сердца: стенокардией напряжения ФК1-П, НК0-1: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 2011. – 22 с.
8. Суджаева О.А., Суджаева С.Г., Казаева Н.А. и др. Взаимосвязь воспаления и нарушения в системе гемостаза у больных с острым инфекционным эндокардитом // Лечебное дело. – 2010. – № 4. – С. 17–27.
9. Favalaro E.J. Von Willebrand Factor assay proficiency testing continued // Am. J. Clinical Pathology. – 2011. – Vol. 136(4). – P. 657–659.

Поступила 09.02.2016

## Сведения об авторах

**Сибирева Ольга Филитовна**, докт. мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, заведующая клинико-диагностической лабораторией ОГАУЗ ТОКБ. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: sivruk68@mail.ru.

**Серебров Владимир Юрьевич**, докт. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, профессор кафедры биотехнологии и органической химии ИФВТ ФБГОУ ВПО НИТПУ.

Адреса: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.

E-mail: serebrov@ssmu.ru.

**Канская Наталья Викторовна**, докт. мед. наук, профессор, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

**Жаворонок Татьяна Васильевна**, докт. мед. наук, доцент, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диаг-

ностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: tavaza@ngs.ru.

**Позднякова Ирина Анатольевна**, канд. биол. наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: irapozd1963@yandex.ru.

**Степанова Екатерина Алексеевна**, заведующая лабораторией оптической спектроскопии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: carpicon@mail.ru.

УДК 615.281.9

## ОСОБЕННОСТИ ИЗУЧЕНИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ МОДУЛЯЦИИ АКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ В ОТНОШЕНИИ ПЕРИОДИЧЕСКИХ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ

**А.Г. Мирошниченко, В.М. Брюханов, В.Ю. Перфильев**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Алтайский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Барнаул

E-mail: pharmacologist@ya.ru

## SPECIAL ASPECTS OF STUDYING THE PHARMACOLOGICAL MODULATION OF ACTIVITY OF ANTIBACTERIAL AGENTS IN PERIODIC CULTURES OF MICROORGANISMS

**A.G. Miroshnichenko, V.M. Bryukhanov, V.Yu. Perfiliev**

Altai State Medical University, Barnaul

Цель: выявление особенностей изучения фармакологической модуляции активности антибактериальных средств (АБС) в отношении периодических культур микроорганизмов. Материал и методы. Исследование проведено на контрольном штамме *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883. Изучали динамику развития указанного штамма в минеральной питательной среде М9 в течение 24 ч в присутствии сублетальных концентраций АБС (гентамицин, цефтазидим, цiproфлоксацин), составляющих 50% от минимальной подавляющей концентрации (МПК). В качестве модулятора использовался антиоксидант метилэтилпиридинол в концентрациях 0,25–4 мМ. Результаты. Установлено, что в присутствии сублетальных концентраций гентамицина или цiproфлоксацина развития штамма подчиняется классической кривой развития периодической культуры. Метилэтилпиридинол снижает действие гентамицина и цефтазидима, но усиливает антибактериальный эффект цiproфлоксацина. В смесях, содержащих гентамицин, через 24 ч после начала инкубации происходит реверсивная смена оптической плотности бактериальной суспензии. Динамика развития бактерий в смесях, содержащих цефтазидим, не описывается классической кривой роста и имеет интермиттирующий характер. Заключение. Для оценки влияния фармакологического вещества на активность АБС в отношении периодической культуры микроорганизма необходимо динамическое наблюдение за развитием инкубационных смесей. Детекция результатов по конечной точке может приводить к их ошибочной интерпретации.

**Ключевые слова:** лекарственное взаимодействие, периодическая культура, антибактериальная активность, *Klebsiella pneumoniae*.

Aim: The aim of the study was to identify special aspects of investigating the pharmacological modulation of the activity of antibacterial agents in periodic cultures of microorganisms. Materials and Methods. The study was conducted by using the control strain of *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883. We studied the growth dynamics of the strain in the M9 mineral medium for 24 hours in the presence of sublethal concentrations of antibacterial agents (gentamicin, ceftazidime, ciprofloxacin), constituting 50% of the minimum inhibitory concentration. Antioxidant methylethylpyridinol in concentrations of 0.25–4 mM was used as a modulator. Results. The study showed that, in the presence of sublethal concentrations of gentamicin or ciprofloxacin, the strain development complied with the classic growth curve for periodic culture. Methylethylpyridinol reduced the effects of gentamicin and ceftazidime, but enhanced the antibacterial effect of ciprofloxacin. In the mixtures containing gentamicin, a reversible change in the optical density of the bacterial suspension was observed 24 hours after beginning the incubation. The growth dynamics of bacteria in the mixtures containing ceftazidime was not described by classic growth curve and was intermittent. Conclusion. To assess the effects of pharmacological substances on the activity of antibacterial agents in periodic cultures of microorganisms, dynamic monitoring of the incubation mixtures is necessary. Acquisition of the results only at endpoint can lead to erroneous data interpretation.

**Key words:** drug interactions, periodic culture, antibacterial activity, *Klebsiella pneumoniae*.

## Введение

Резистентность патогенных микроорганизмов к АБС является одной из наиболее значимых проблем медицины. Угроза формирования и распространения антибактериальной резистентности была осознана научным сообществом практически сразу же после появления первых антибиотиков, однако в течение многих лет проблема решалась за счет разработки и внедрения новых препаратов, преодолевающих известные механизмы устойчивости [4]. С учетом снижающейся скорости появления новых АБС совершенствование лечения с использованием уже существующих препаратов является необходимым. Одним из путей такого совершенствования может стать модуляция активности АБС с помощью других фармакологических веществ.

Для оценки влияния веществ на активность АБС необходимым является проведение исследований *in vitro*. На сегодняшний день в микробиологических лабораториях используются два способа определения чувствительности микроорганизмов к АБС – диско-диффузионный метод (ДДМ) и метод серийных разведений. ДДМ основан на регистрации диаметра зоны подавления роста вокруг бумажного диска с антибактериальным веществом и является наиболее часто используемым методом, однако не позволяет точно оценить МПК средства и имеет ряд существенных недостатков [3]. Отметим также, что изучение модуляторов АБС с использованием метода ДДМ затруднительно, так как требует добавления веществ в процессе приготовления питательной среды, в результате чего их активность может измениться. Изучение влияния различных концентраций модуляторов значительно увеличивает трудоемкость метода.

Наиболее подходящим методом, модификация которого может быть использована для исследования модуляторов активности АБС, является метод серийных разведений. Этот метод предполагает изучение активности веществ на периодическую культуру изучаемого микроорганизма.

Цель исследования: выявление особенностей изучения фармакологической модуляции активности АБС в отношении периодических культур микроорганизмов.

## Материал и методы

Исследование проведено на примере контрольного штамма *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 из коллекции кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России. Для инкубации использовали минеральную питательную среду, для приготовления которой готовили основной раствор, содержащий в 1 л 64 г  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 15 г  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 2,5 г  $\text{NaCl}$ , 5,0 г  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (Sigma-Aldrich, США). Указанный раствор стерилизовали путем автоклавирования. Перед использованием 50 мл раствора в асептических условиях смешивали с 175 мл дистиллированной воды, 0,5 мл 1 М стерильного раствора  $\text{MgSO}_4$  (Sigma-Aldrich, США), 5 мл 20%-го стерильного раствора глюкозы (Sigma-Aldrich, США), 0,025 мл 1 М стерильного раствора хлорида кальция (Sigma-Aldrich, США). Дистиллированная вода и указанные растворы стерилизовались путем автоклавирования.

Использование мясопептонного бульона и других протеинсодержащих питательных сред, традиционно применяющихся для метода серийных разведений, мы посчитали недопустимым, так как содержащиеся в них полиамины могут значительно изменять чувствительность микроорганизмов к АБС [1, 5]. С использованием описанной питательной среды для исследуемого штамма были найдены МПК гентамицина (AppliChem, Германия), ципрофлоксацина (Sigma-Aldrich, США) и цефтазидима (Sigma-Aldrich, США).

На первом этапе эксперимента мы изучали влияние метилэтилпиридинола (“Эмоксипин”, ФГУП МЭЗ, Россия) на развитие периодической культуры *Klebsiella pneumoniae*. Из штамма готовили суточную культуру инкубацией на скошенном агаре при 35 °С, которую использовали для приготовления инокулята – бактериальной суспензии в 0,9%-м растворе хлорида натрия с оптической плотностью 1,0 по Мак-Фарланду. После инокуляции бактериальной суспензии (0,5 мл суспензии + 3 мл среды) смесь, содержащую метилэтилпиридинол в концентрациях 0,25, 0,5, 1, 2 и 4 мМ, инкубировали в воздушном термостате при 35 °С в течение 24 ч. Для оценки развития штаммов использовали аппарат для определения оптической плотности бактериальных взвесей *Densitometer* (Erba Lachema s.r.o., Чехия). Измерения проводились каждые 2 ч в течение 12 ч, а также через 24 ч инкубации. Полученные данные сравнивали с данными контрольных инкубационных смесей, не содержащих антиоксидант.

На втором этапе исследования проводилась оценка влияния метилэтилпиридинола на активность антибактериальных веществ *in vitro*. Для этого в инкубационные смеси, приготовленные вышеописанным способом, дополнительно вводились АБС до конечных сублетальных концентраций, составляющих 50% от МПК. Наблюдение за динамикой развития периодических культур проводили аналогично исследованию первого этапа. Данные прироста бактериальной биомассы в присутствии метилэтилпиридинола и антибактериальных веществ сравнивали с данными контрольных инкубационных смесей, в которые вместо метилэтилпиридинола добавлялся стерильный 0,9%-й раствор хлорида натрия.

Для расчетов использовались компьютерные программы Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, США) и SigmaStat 3.5 (Systat Software Inc., США) для Windows. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, различия показателей считали значимыми при  $p \leq 0,05$  [2].

## Результаты и обсуждение

Исследование влияния метилэтилпиридинола на развитие периодической культуры штамма продемонстрировало его бактериостатические свойства, закономерно усиливающиеся с увеличением концентрации антиоксиданта в инкубационной среде (рис. 1). При этом отмечаются единичные проявления пробактериальных свойств метилэтилпиридинола в низких концентрациях в первые 4 ч эксперимента. Выявленные бактериостатические свойства антиоксиданта вызвали интерес с точки зрения его возможного синергизма с АБС средствами.

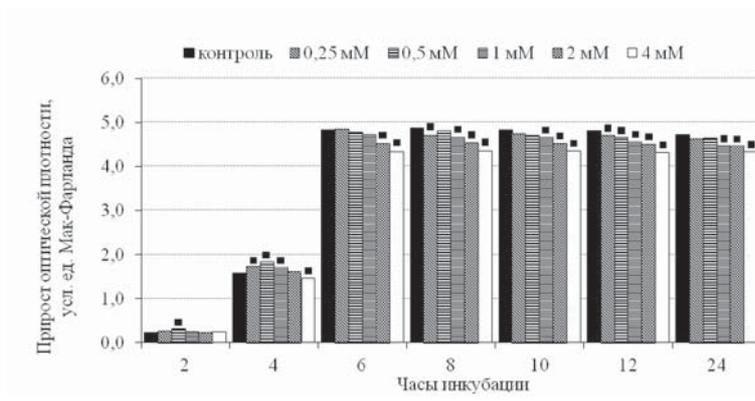


Рис. 1. Влияние метилэтилпиридинола на развитие периодической культуры *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 (■ – статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ )

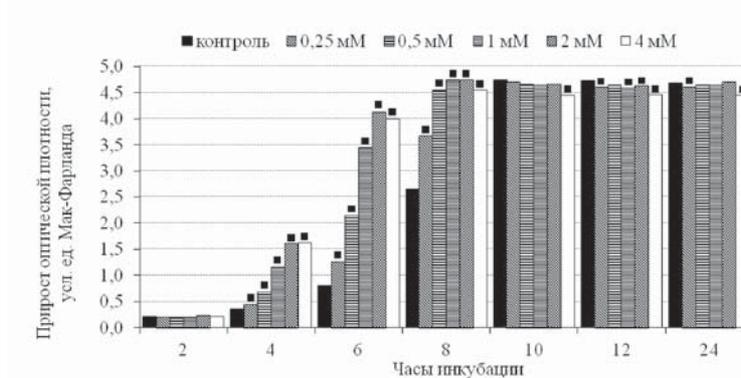


Рис. 2. Влияние метилэтилпиридинола на развитие периодической культуры *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 в присутствии 0,5 мг/л гентамицина (■ – статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ )

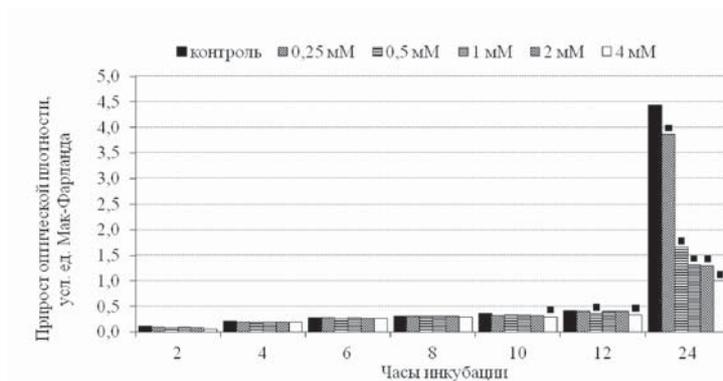


Рис. 3. Влияние метилэтилпиридинола на развитие периодической культуры *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 в присутствии 0,125 мг/л ципрофлоксацина (■ – статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ )

Вопреки ожиданиям, нарастание концентрации антиоксиданта вызывает прямопропорциональную потерю чувствительности бактериальной культуры к гентамицину, впервые фиксируемую через 4 ч после начала инку-

бации (рис. 2). Это может свидетельствовать, с одной стороны, о ключевой роли усиления процессов свободнорадикального окисления в реализации антибактериального действия гентамицина [7], с другой, – о возможной конкуренции метилэтилпиридинола и гентамицина за мишень. Обращает на себя внимание динамика развития культуры. Если в течение первых 8 ч наблюдений описанный антагонизм исследуемых веществ является очевидным, то измерение оптической плотности через 12 и 24 ч за счет реверсивного изменения формирует противоположную картину.

С позиции антагонизма к АБС, обладающим прооксидантным действием, особый интерес представляет собой также и взаимодействие метилэтилпиридинола и ципрофлоксацина. Известно, что последний, как и гентамицин, в своем бактерицидном действии имеет значительный пероксидационный компонент, связанный с дестабилизацией железо-серных кластеров у бактерий [6]. Как и в случае с гентамицином, логично было бы ожидать снижение активности ципрофлоксацина под влиянием антиоксиданта. Однако результаты наблюдения за динамикой развития штамма указывают на усиление действия АБС в присутствии метилэтилпиридинола. При этом измерение оптической плотности бактериальной биомассы через 24 ч после начала эксперимента сохраняет описанный профиль влияния антиоксиданта, впервые фиксируемый к 10-му часу инкубации (рис. 3).

В инкубационных смесях, содержащих цефтазидим, наблюдается необычная динамика развития штамма, отличная от классических периодов роста периодических бактериальных культур (рис. 4). Цефтазидим вследствие особенностей механизма действует преимущественно в период активного размножения бактерий, т.е. в лог-фазу. Поскольку метилэтилпиридинол оказывает бактериостатическое действие, лог-фаза в соответствующих пробах угнетена, что создает картину усиления действия антибиотика. Далее происходит резкая смена эффекта, которая может объясняться сочетанием двух факторов: бактериостатического влияния антиоксиданта на бактерии, за счет которого затруднено действие цефтазидима, и потерей активности антибиотика с течением времени [8], в результате чего микроорганизмы, находящиеся в состоянии бактериостаза, позднее получают возможность безопасного размножения. В результате на 4-м ч и через сутки после начала инкубации создается картина усиления действия цефтазидима, с 8-го по 12-й ч – антагонизма антиоксиданта и антибиотика.

Полученные результаты продемонстрировали, что исследования активности веществ на периодических бактериальных культурах должны сопровождаться непрерывным наблюдением за их ростом вплоть до стабилизации стационарной фазы. Это обусловлено несколькими причинами:

1. Ограниченностью питательной среды, связанной с определенным запасом питательных веществ, необходимых для построения биомолекул вновь образуемых бактериальных клеток.

Вещества, ускоряющие рост бактериальной культуры, приводят к более раннему наступлению стационарной фазы и, соответственно, фазы отмирания. Естественно, что измерение количества клеток после окончания стационарной фазы в таком случае покажет ложно более низкий результат по сравнению с контрольной культурой, не подвергшейся воздействию вещества-стимулятора (рис. 5).

2. Отсутствием элиминации токсических продуктов метаболизма бактерий.

Интенсивное размножение стимулированных бактериальных культур сопровождается не только повышенным потреблением питательных веществ, но и повышением образования токсических продуктов жизнедеятельности. Это также способствует более раннему наступлению фазы отмирания и получению ложных результатов (рис. 5).

3. Нестабильностью веществ-модуляторов.

Концентрация веществ, устойчивость которых в условиях инкубации невысока, с течением времени убывает, и, соответственно, снижается влияние таких веществ на развитие бактериальной культуры. Если время инкубации превышает время устойчивости вещества в заданных условиях, вывод о его влиянии на развитие бактериальной культуры, сделанный на основании однократной оценки по окончании эксперимента, будет некорректным. Примером такого вещества является цефтазидим, в присутствии которого динамика роста бактериальной культуры может приобретать специфический характер.

4. Преимущественным влиянием вещества на размножающиеся бактерии.

Модуляцию активности АБС, действующих на интенсивно делящиеся бактерии, можно установить только в период лог-фазы развития культуры, наступающей обычно через 2–4 ч после начала инкубации. Поэтому в интерпретации результатов и установления типа модулирующего влияния бактериостатических агентов, таких как метилэтилпиридинол, на активность цефтазидима возникают определенные трудности. Исходя из традиционного подхода оценки развития культуры по результатам суточной инкубации, следовало бы сделать вывод о том, что метилэтилпиридинол прямо пропорционально своей концентрации снижает активность цефтазидима. Од-

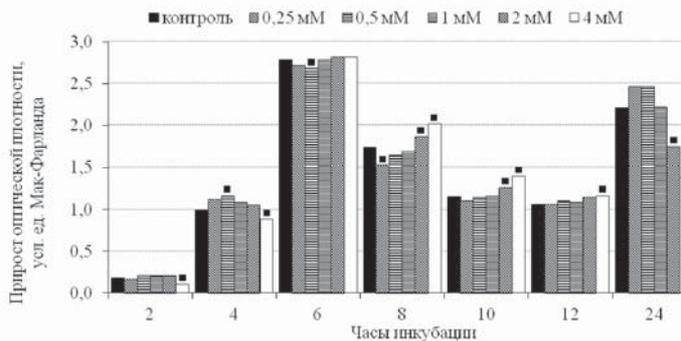


Рис. 4. Влияние метилэтилпиридинола на развитие периодической культуры *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 в присутствии 4 мг/л цефтазидима (% – статистически значимое различие по сравнению с контрольной группой,  $p < 0,05$ )

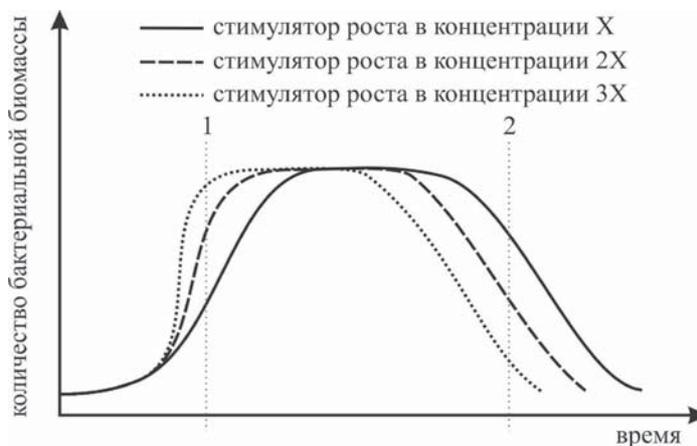


Рис. 5. Ошибки интерпретации при воздействии стимулятора роста периодической бактериальной культуры: 1 – точка фиксации стимуляции роста; 2 – возможная точка фиксации (ошибочная)

нако при динамическом анализе становится ясно, что указанный антиоксидант оказывает противоположное влияние.

Таким образом, для оценки влияния фармакологического вещества на активность АБС в отношении периодической культуры микроорганизма необходимо динамическое наблюдение за развитием инкубационных смесей. Детекция результатов по конечной точке может приводить к их ошибочной интерпретации.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

## Литература

- Ахова А.В., Ткаченко А.Г. Лизиндекарбоксилазная активность как фактор резистентности *Escherichia coli* к фторхинолонам // Микробиология. – 2009. – Т. 78, № 5. – С. 636–640.
- Лакин Г.Ф. Биометрия : учеб. пособие для биол. спец. вузов. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Высш. шк., 1990 – 352 с.
- Решедько Г.К., Стецюк О.У. Особенности определения чувствительности микроорганизмов диско-диффузионным

- методом // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2001. – Т. 3, № 4. – С. 348–354.
4. Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике: Российские практические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, В.В. Рафальского, Т.В. Спичак. – М. : Издательство Престо, 2014. – 121 с.
  5. Ткаченко А.Г., Шумков М.С., Ахова А.В. Адаптивные функции полиаминов *E. coli* при сублетальных воздействиях антибиотиков // Микробиология. – 2009. – Т. 78, № 1. – С. 32–41.
  6. Goswami M., Mangoli S.H., Jawali N. Involvement of reactive oxygen species in the action of ciprofloxacin against *Escherichia coli* // Antimicrob. Agents Chemother. – 2006. – Vol. 50. – P. 949–954.
  7. Kohanski M.A., Dwyer D.J., Wierzbowski J. et al. Mistranslation of membrane proteins and two-component system activation trigger antibiotic-mediated cell death // Cell. – 2008. – Vol. 135. – P. 679–690.
  8. Servais H., Tulkens P.M. Stability and compatibility of ceftazidime administered by continuous infusion to intensive care patients // Antimicrob. Agents and Chemother. – 2001. – Vol. 45, No. 9. – P. 2643–2647.

*Поступила 08.04.2016*

### Сведения об авторах

**Мирошниченко Александр Геннадьевич**, канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: pharmacologist@ya.ru.

**Брюханов Валерий Михайлович**, докт. мед. наук, профессор кафедры фармакологии ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: bvm@agmu.ru.

**Перфильев Вячеслав Юрьевич**, преподаватель кафедры фармакологии ГБОУ ВПО АГМУ Минздрава России.

Адрес: 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: 1991ps@mail.ru.

# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

УДК 614.2.:314.424(470.24)

## ГЕНДЕРНЫЕ АСПЕКТЫ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТИ И ЧИСЛЕННОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ТИПИЧНОГО ГОРОДА ЗАПАДНОЙ СИБИРИ

Е.В. Ефимова<sup>1</sup>, И.Н. Конобеевская<sup>1</sup>, А.М. Борода<sup>2</sup>, Р.С. Карпов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва  
E-mail: ev@cardio\_tomsk.ru

## GENDER ASPECTS OF CARDIOVASCULAR MORTALITY AND NUMBER OF INHABITANTS IN THE TYPICAL CITY OF WESTERN SIBERIA

E.V. Efimova<sup>1</sup>, I.N. Konobeevskaya<sup>1</sup>, A.M. Boroda<sup>2</sup>, R.S. Karpov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Scientific Institution "Russian Cancer Research Centre n.a. N.N. Blokhin", Moscow

Представлен анализ гендерных аспектов тренда смертности от ведущей причины – болезней системы кровообращения (БСК) – в Томске, типичном городе Западной Сибири. Результаты ретроспективного исследования, проведенного в рамках проекта Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) "Epihealth Russia" с целью анализа данных численности населения и динамики смертности мужчин и женщин за 1990–2010 гг., свидетельствовали о развитии неблагоприятного в прогностическом отношении регрессивного типа популяции, убыли мужчин (4,5%), существенном уменьшении числа лиц, начиная с 45-летнего возраста, постарении населения. Разрыв в продолжительности жизни женщин и мужчин составил в среднем 11,92 лет, с колебаниями от 13,42 лет в 1993 до 10,68 в 1999 гг. Установлено, что БСК продолжают занимать первое место среди всех причин смерти взрослого населения г. Томска. Стандартизованные показатели смертности от БСК – у мужчин от минимума 686 (1991), максимума 957 (1994) и до 761 случая (2010) и у женщин соответственно 426, 585 и 455 случаев подчеркивают очевидное их превышение у мужчин (более чем в 1,6 раза,  $p < 0,001$ ). Гендерное неравенство, значительное преобладание тренда смертности от БСК (у мужчин в 2 раза превышает таковой у женщин), а также высокая смертность городской популяции мужчин и женщин молодого, трудоспособного возраста вносят негативный вклад в современную демографическую ситуацию.

**Ключевые слова:** смертность мужчин и женщин, болезни системы кровообращения, популяция.

The article presents the analysis of gender-specific aspects of mortality trend for the leading cause of death, cardiovascular diseases, in Tomsk, typical West Siberian city. The study was performed in a framework of the WHO project "Epihealth Russia" to analyze population size and mortality trends in men and women in 1990–2010. The results of this retrospective study suggested the presence of prognostically unfavorable regressive type of population, decline in the number of men (4.5%), significant decrease in the number of individuals aged 45 year old and older, and aging of the population. The gap in life expectancy between men and women was 11.92 years on average ranging from 13.42 years in 1993 to 10.68 years in 1999, respectively. The study demonstrated that cardiovascular diseases continued to be the number one cause of death for adult population in Tomsk. Standardized death rates from cardiovascular diseases ranged from a minimum of 686 in 1991 to maximum of 957 in 1994 and 761 in 2010 in men and from a minimum of 426 to maximum of 585 and 455 cases in women for the corresponding years, respectively. These data provided clear evidence for prevailing trend of cardiovascular mortality that was higher in men than in women by 1.6 times ( $p < 0.001$ ). Gender inequality, significant prevalence of cardiovascular mortality trend (twice as high in men as in women), and high mortality rates in urban population of young working-age men and women negatively affect current demographic situation.

**Key words:** mortality in men and women, cardiovascular diseases, population.

## Введение

Начиная с середины XX века сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти в мире. По прогнозам экспертов ВОЗ к 2030 г. от болезней сердца и сосудов, которые останутся единственными основными причинами смерти, будут погибать около 23,6 млн человек ежегодно [1]. Несмотря на то что современная ситуация характеризуется сокращением смертности и ростом продолжительности жизни, Россия продолжает занимать одно из первых мест в мире по смертности от БСК [2–4]. Ежегодно по этой причине страна теряет более 1 млн человек (от 1 231 373 в 2000 г. до 1 055 592 в 2012 г.) – это более 56% случаев в структуре общей смертности, то есть примерно 700 человек на 100 тыс. населения. В последнее десятилетие прошлого века интенсивность роста смертности была наибольшей у лиц в возрасте 25–29 лет (прирост 130%), в возрастной группе 30–34 лет аналогичный показатель составил 82%, у лиц старше 85 лет – 92%. Вместе с тем у лиц среднего возраста прирост смертности был в пределах 50–55%, а в возрасте 75–84 лет – только 10%. Следует также отметить, что смертность имеет особенности у мужчин и женщин. Для большинства стран характерно устойчивое превышение мужской смертности над женской и тенденция к увеличению показателей [5–8]. Различия в продолжительности жизни мужчин и женщин по 89 административным территориям, составляющим Российскую Федерацию, варьируют в значительных пределах. Колебания средней продолжительности жизни мужчин составляют более 16 лет (от 49,7 года в Туве до 65,8 года в Дагестане), а женщин – 17 лет (от 60,5 года в Сахалинской области до 77,5 года в Ингушетии). При этом разница в продолжительности жизни мужчин и женщин варьирует от 9 до 15 лет. Следует отметить, что высокие различия в 13–15 лет наблюдаются как на территориях с относительно низкими уровнями продолжительности жизни, так и на территориях с более высокими ее значениями. Город Томск с населением 500 тыс. человек – с одной стороны, типичный представитель городов Западной Сибири, с другой, – признанный центр образования, науки и инновационного бизнеса в России [9]. В нем имеются 6 университетов, 2 института, 15 филиалов иногородних вузов, научные центры и институты, 56 организаций, ведущих научные исследования и разработки, 154 инновационных предприятия. По оценке Министерства экономического развития и торговли РФ, Томская область уверенно отнесена к регионам со средним уровнем развития и занимает 19-е место из 89 регионов России. Следует отметить, что анализ смертности от БСК в условиях различных регионов интересен и чрезвычайно важен для решения проблем, связанных с сохранением здоровья населения в конкретных ситуациях и обеспечения к 2018 г. приоритетной стратегической цели отечественного здравоохранения – снижения обсуждаемых показателей до 649,4 случая на 100 тыс. населения.

Цель исследования: провести анализ численности населения и изучить динамику сердечно-сосудистой смертности в сравнительном аспекте у мужчин и женщин г. Томска за 1990–2000 гг.

## Материал и методы

Исследование выполнено в рамках НИР “Эпидемиологическое изучение преждевременной смертности населения в России” (Epidemiological studies into long-term trends of population health in Russia – Epihealth Russia), осуществляемой по международному проекту ВОЗ совместно с МАИР (Международное агентство исследования рака, Лион, Франция; P. Brennan), Российским научным онкологическим центром им. Н.Н. Блохина (Москва; Д.Г. Заридзе), Оксфордским университетом (Лондон, Англия; R. Peto), Алтайской государственной медицинской академией (Барнаул; А.М. Лазарев) и НИИ кардиологии (Томск; Р.С. Карпов). Проект в Томске проводился при поддержке администрации города в рамках совместной работы с практическим здравоохранением. В реализации проекта использовались стратегии международной программы CINDI: сотрудничество с различными службами, привлечение работников первичного звена здравоохранения, обучение их стандартизованным методам эпидемиологического изучения и оценки результатов. Для осуществления работы было получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Департамента здравоохранения Томской области (протокол № 78 от 12.01.2001 г.). Критериями включения в исследование с целью получения информации о точной причине смерти являлись случаи смерти мужчин и женщин, умерших с 1990 г., постоянно проживавших в г. Томске. Использовались стандартизованные вопросники для ретроспективной оценки образа жизни умерших лиц, заполненные работниками первичного звена здравоохранения (45 интервьюеров из 15 ЛПУ г. Томска), при опросе подписавших информированное согласие родственников и близких членов семьи. Изучались архивные данные статистического управления г. Томска, материалы областного бюро судмедэкспертизы и актовые записи бюро ЗАГС. Информация о численном и возрастном-половом составе населения города составлялась на основании сведений, полученных из Томского областного комитета Госстатистики. Базы данных создавались в формате “Access”, для статистического анализа использовали SAS v 9,3.

## Результаты и обсуждение

Динамика показателей численности населения г. Томска за период 1990–2010 гг. повторяла общероссийские тенденции (табл. 1). На начало 1990 г. мужчин было 245 126 (48,5%), женщин – 260 383 (51,5%); в 2010 г. соответственно 233 516 мужчин (45,9%) и 275 088 женщин (54,1%). У мужчин происходило уменьшение численности: абсолютная убыль составила 11 610, темп убыли равнялся 4,7%. Наименьшее количество отмечалось в 2005 г. (абсолютная убыль составила 19 956 человек с темпом убыли 8,1%). Численность женщин до 1995 г. уменьшалась на 18 306 человек (с темпом убыли 7%), но за последующие 15 лет увеличилась, и абсолютный прирост составил 14 705 человек (с темпом прироста 5,6%). В целом 52,6% населения составляли женщины, причем в группе старшего возраста (65–74 и 75 и более лет), это преобладание достигло 66,4 и 77,1%. Обращало на себя внимание снижение количества лиц моложе 24 лет как в мужской

(на 33 921 человек, 30,4%), так и в женской гендерной группе (21 354 человек, 20,1%). В 1990 г. доля лиц в возрасте 16 и менее лет составила 118 103 (23,4%), в 2010 – 78 384 человек (15,4%), и абсолютная убыль равнялась 39 719 с темпом убыли 33,6%, что свидетельствовало о развившемся неблагоприятном рестриктивном (регрессивном) типе популяции.

Начиная с 45-летнего возраста у мужчин, и в меньшей степени у женщин, численность последующих возрастных групп значительно уменьшалась (в некоторых случаях на порядок). Это свидетельствовало о том, что наиболее перспективной для профилактики преждевременной смертности являлась группа населения в возрасте до 44 лет, доля которой составляет 79,1% у мужчин и 70,8% – у женщин. Перспективность развития любой административной территории напрямую связана с наличием и численностью трудоспособной части населения (мужчины – 16–59 лет, женщины – 16–54 лет). Для Томска положительным моментом являлось увеличение этой возрастной группы ( $p < 0,05$ ). Составляя более поло-

вины населения у женщин и у мужчин (63–69,8%), удельный вес этой возрастной группы возрастал как у мужчин от 167 088 человек (68,2%) в 1990 г. до 170 441 (73%) в 2010 г., так и у женщин – от 151 490 человек (58,2%) до 174 633 человек (63,5%). Численность мужчин старше трудоспособного возраста составила соответственно 7,3–9,7% (17 972–22 778 человек) и женщин – 19,5–22,7% (50 856–62 368 человек). В динамике отмечалось нарастание доли этой группы населения. Прирост у женщин составил 11 512 человек (22,6%), у мужчин – 4 806 лиц (26,7%). Следует отметить, что за весь период наблюдения число женщин превышало более чем в два раза (2,2–2,8 раз) число мужчин. Согласно международным критериям, население страны считается старым, если доля людей в возрасте 65 лет и старше превышает 7%. В Томске этот показатель составлял 10,7%, то есть каждый 9-й житель находился в этом возрасте. В численном выражении количество женщин в сравнении с мужчинами было выше, в 1990 г. – на 15 517 человек (5,9%), в 2010 г. – на 44 572 человек (рост в 2,9 раза). Основной вклад в эту

Таблица 1

**Численность населения по возрасту на начало каждого года**

Годы	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	55–64	65–74	15–74	75 и >	Все
Мужчины										
1990	56728	54686	44495	38222	23933	17532	6566	185434	2964	245126
1995	46608	44453	42441	39323	24031	18398	9086	177732	2792	227132
2000	39075	44686	46698	38648	31889	17594	10098	189613	3161	231849
2005	33420	61717	39056	29843	30130	16263	10625	187634	4350	225404
2010	38269	39224	60270	31002	29508	21323	9628	190955	4292	233516
Женщины										
1990	54828	46187	44214	39350	24948	24975	15253	194927	10628	260383
1995	44555	41325	35837	42195	25593	23530	18987	187467	10055	242077
2000	36619	46360	37090	41072	36288	22031	19236	202077	11259	249955
2005	31930	64613	39971	32453	37920	22173	19051	216181	13842	261953
2010	36249	43550	63606	32688	36627	31024	17466	224961	13878	275088
Доля мужчин										
(%)	51,2	50,3	51,6	48,5	46,6	42,0	33,6	47,6	22,9	47,4

Таблица 2

**Относительные показатели смертности от БСК у населения города Томска**

Годы	0–14	15–24	25–34	35–44	45–54	55–64	65–74	75 и >	15–74	Все
Мужчины										
1990	7,1	5,5	27,3	109,6	387,6	1075,0	2851,7	8053,2	287,1	318,1
1995	6,5	2,3	34,2	141,9	571,2	1423,9	3409,7	9299,8	443,1	463,2
2000	7,8	8,9	19,2	167,1	520,0	1158,9	3449,3	8595,1	419,9	464,7
2005	3,0	1,6	27,5	114,8	492,1	1110,6	3271,0	9089,9	387,8	501,6
2010	2,6	4,4	43,7	110,8	611,1	1359,2	2702,3	7988,0	424,5	513,5
Женщины										
1990	7,4	2,2	6,9	27,1	145,5	536,2	1619,2	6532,9	224,8	439,1
1995	6,8	2,4	5,6	54,3	198,5	540,5	2003,3	7603,4	312,9	559,6
2000	0,0	4,3	2,7	27,1	138,9	550,9	1861,9	7089,0	267,3	541,4
2005	0,0	0,0	4,9	31,1	120,8	371,5	1779,5	7484,0	222,7	583,4
2010	2,7	0,0	5,3	46,9	197,4	321,0	1469,3	7310,1	203,0	553,2
Индекс*	1,59	2,5	5,96	3,45	3,22	2,64	1,78	1,19	1,59	0,84

Примечание: Индекс\* – индекс сверхсмертности.

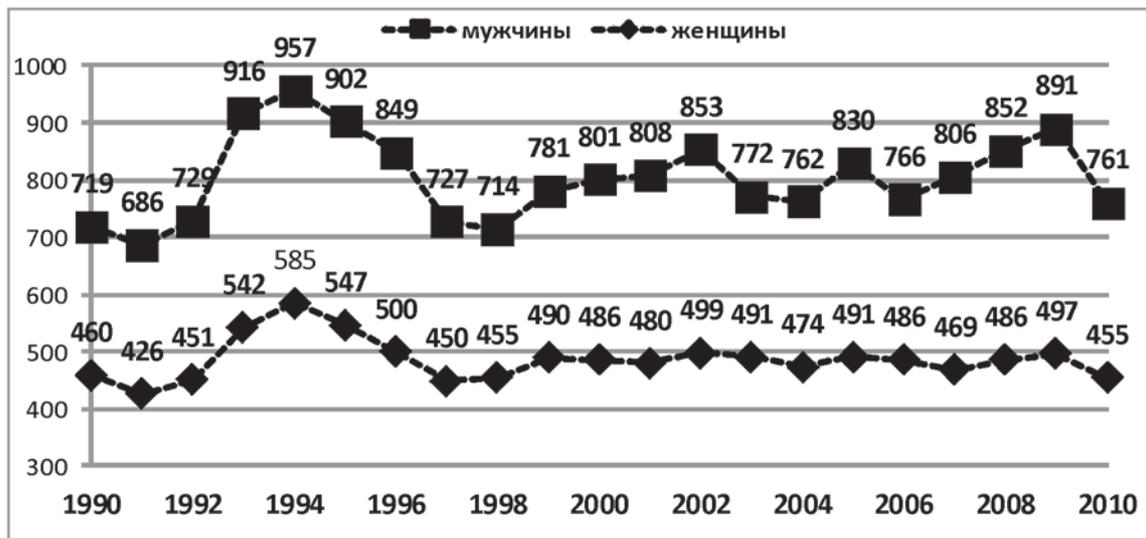


Рис. 1. Динамика стандартизованных показателей смертности от БСК

разницу вносили группы старшего возраста (45–74 года), а число женщин в возрасте 75 лет и выше более чем в 3 раза превышало аналогичный показатель у мужчин, то есть чем старше возрастная категория лиц, тем меньше в ней мужчин. Таким образом, результаты мониторинга за 21 год свидетельствовали о том, что с начала 90-х годов в условиях типичного города Западной Сибири происходила депопуляция населения, продолжающаяся до 2005 г., которая сопровождалась убылью населения на 7,2% (36 360 человек) и затем сменилась некоторым его ростом 0,6% (3 095 человек). Этот же период характеризовался изменением структуры населения за счет снижения доли лиц молодого (<16 лет) на 8% и повышения численности старшего возраста. В результате выявленных закономерностей произошло развитие неблагоприятного в прогностическом отношении регрессивного типа популяции, утрата демографического потенциала роста и постарение населения.

Наиболее высокий уровень смертности населения г. Томска за весь период исследования наблюдался от БСК – от 37,3 до 41,5% у мужчин и от 55,1 до 59,9% у женщин. Второе место у мужчин занимала смертность от внешних причин (19,5–22,3%), у женщин – от злокачественных новообразований (15,2–19,7%); третье – у мужчин от злокачественных новообразований (20,6–19,2%), у женщин – от внешних причин (6,5–6,1%). Показатели смертности от БСК варьировали в мужской популяции в пределах 318–514, в женской – 439–553 случая на 100 тыс. человек (табл. 2).

Минимальные значения смертности были установлены у мужчин и женщин в 1991 г. – 309 и 415 случаев соответственно, а максимальные – у мужчин в 2009 г. (545), у женщин в 1994 г. (598 случаев). Анализ динамики относительных показателей смертности в возрастном аспекте в каждой группе, начиная с 15 лет, свидетельствовал о том, что в каждой последующей по возрасту группе этот показатель возрастал в среднем в 1,9–2,6 раза как в мужской гендерной группе, так и в женской. Более высокий

прирост смертности определялся у мужчин молодого возраста – 25–34 лет (интенсивность роста составила 160%) и в возрасте 45–54 лет (158%). Далее по величине этого показателя следовали лица старшего возраста (55–64 лет – 126%). У женщин интенсивность прироста значения показателя была наибольшей в группе 35–44 лет – 173% и в возрасте 45–54 года – 136%. В то же время в первых возрастных интервалах (0–14 и 15–24 лет) и в группах старшего возраста (65–74 и 75 и более лет) произошло снижение интенсивности смертности: у мужчин на 137 случаев (20%) и 5,2 (0,8%); у женщин – на 63,5 (100%) в возрасте 55–64 и 65–74 лет на 40,1(9,3%) соответственно. При сравнении данных за 2010 и 2009 гг. выявлено снижение показателей на 5,5% у женщин и 5,3% у мужчин. За 21 год смертность от БСК повысилась у мужчин на 195 случаев (61,4%), у женщин – на 114 случаев (26,0%).

Следует отметить, что лица трудоспособного возраста характеризовались подобной динамикой: у мужчин и женщин интенсивность повышения смертности от БСК составила 155,9 и 152,9%.

Общеизвестно, что повышенная смертность мужчин измеряется при помощи индекса сверхсмертности – отношения показателей смертности мужчин к соответствующим данным женщин. Во всех возрастных группах отмечалось преобладание мужской смертности, особенно выраженное (от 1,6 до 6 раз) у лиц молодого и среднего возраста. В то же время в целом смертность от БСК у мужчин составляла в 1990 г. 72,4% смертности женщин, возрастая к 2010 г. до 92,9%. В связи с этим особый интерес представляли результаты стандартизованных показателей смертности (рис. 1).

В целом динамика стандартизованных показателей смертности от БСК – у мужчин от минимума в 686 случаев (1991 г.), максимума в 957 (1994 г.) и до 761 (2010 г.) и у женщин соответственно, 426, 585 и 455 случаев – подчеркивала очевидное их превышение у мужчин (более чем в 1,6 раза,  $p < 0,001$ ). Кроме того, имела разнапо-

равленная тенденция в изменении величины по сравнению с исходным уровнем, а именно: снижение – у женщин на 1,1% и повышение – у мужчин на 5,8%. Интерес представляла оценка динамики смертности от различных форм БСК (табл. 3).

Наибольший вклад в эту ситуацию внесла смертность от ишемической болезни сердца (ИБС). Средний абсолютный прирост показателя составил у мужчин 139,6%, у женщин – 114,3%. В случаях инфаркта миокарда у обеих групп отмечалось его трехкратное повышение. В то же время рост смертности от cerebro-vasкулярной болезни (ЦВБ) был обусловлен в основном его увеличением у женщин – на 115,3%, у мужчин этот показатель вырос на 69,7%. Динамика структуры смертности от БСК свидетельствовала также о повышении ее доли в общей смертности, у мужчин – на 11,3%, у женщин – на 8,7% в основном за счет смертности от ИБС, которая составила у мужчин 36,9%, у женщин – 55% (табл. 4).

Следует отметить, что у женщин, несмотря на значительное превышение вклада смертности от БСК (за 1990–2010 гг. соответственно 55,1–59,9% и 37,3–41,5%,  $p < 0,001$ ), у мужчин отмечались более высокие цифры доли смертности от ИБС (44,4–63,4%), существенно превышающие данные по смертности от ЦВБ (28,1–29,4,  $p < 0,001$ ). В то же время у женщин показатели смертности от ЦВБ (30,8–49,9%) были больше аналогичных данных смертности от ИБС (28,6–48,9%,  $p < 0,05$ ). Наиболее значимым оказался прирост доли смертности от ИБС: у мужчин и женщин он составил 63,4 и 71,0% всей смертности от БСК.

Прирост смертности от ЦВБ у мужчин составил 4,6%, у женщин – 45,8% ( $p < 0,001$ ). Снижение смертности от других заболеваний БСК (на 73,9 и 84,7% соответственно), возможно, связано с особенностями кодирования причин смерти в период 90-х годов [10, 11, 12]. Определенный интерес представляли результаты оценки динамики показателей смертности от основных причин у трудоспособной части населения. Первое место занимали внешние причины (32–34,6%), а смертность от БСК сместилась на второе место (23,7–27,1%).

Доля лиц, умерших от новообразований (третье место), составила 21,3% – 16,5%. Следует отметить, что каждый четвертый мужчина (24,9%) и каждая пятая женщина (20,4%) умирали от БСК в трудоспособном возрасте. В старшем возрасте (мужчины более 60 лет и женщины более 55 лет) по этой причине умирало 48,5% мужчин и 53,3% женщин.

Средний возраст наступления смерти от БСК колебался у мужчин от  $59,2 \pm 1,3$  до  $61,7 \pm 0,9$ ; у женщин – от  $64,2 \pm 1,2$  до  $65,7 \pm 0,9$  года.

Сокращение продолжительности жизни по этой причине у женщин составило в начале исследования 10,4 года со снижением к концу исследования до 7,7 года. У мужчин по сравнению со средней продолжительностью жизни эта цифра была соответственно ниже на 4,2 года, а к концу исследования разница нивелировалась. Смертность мужчин и женщин в трудоспособном возрасте оказывает самое неблагоприятное воздействие на формирование и состав трудовых ресурсов области. Следует отметить, что

Таблица 3

**Динамика коэффициента смертности от различных форм БСК**

Годы	Мужчины			Женщины		
	ИБС (I20–I25)	ИМ (I21–I22)	ЦВБ (I60–I69)	ИБС (I20–I25)	ИМ (I21–I22)	ЦВБ (I60–I69)
1990	141	22	89	126	17	135
1995	237	22	132	199	15	209
2000	241	54	164	209	44	270
2005	266	81	188	242	59	282
2010	326	88	151	270	68	249

Таблица 4

**Структура смертности населения г. Томска от различных форм БСК**

Годы	Доля от всех смертей (%)				Доля от БСК (%)		
	БСК	ИБС	ЦВБ	др. БСК	ИБС	ЦВБ	др. БСК
	Мужчины						
1990	37,3	16,5	10,5	10,3	44,2	28,2	27,6
1995	33,5	17,1	9,5	6,8	51,2	28,4	20,4
2000	35,4	18,4	12,5	4,5	51,9	35,3	12,8
2005	36,7	19,5	13,7	3,5	53,0	37,4	9,6
2010	41,5	26,3	12,2	3,0	63,4	29,4	7,2
	Женщины						
1990	55,1	15,8	17,0	22,4	28,6	30,8	40,6
1995	52,8	18,8	19,8	14,3	35,6	37,4	27,0
2000	51,9	20,0	25,9	5,9	38,7	49,9	11,4
2005	55,2	22,9	26,7	5,6	41,4	48,4	10,2
2010	59,9	29,3	26,9	3,7	48,9	44,9	6,2

ежегодные потери населения трудоспособного возраста составляли треть общего числа умерших, подавляющее число из них были мужчины (78%). Их смертность в 3,6 раза превышала смертность женщин. Рост смертности в трудоспособном возрасте и повышенная смертность мужчин вели к увеличению среди населения численности вдов и несовершеннолетних сирот, преобладанию в старших возрастных группах населения одиноких женщин.

Следствием возрастающей разницы уровней смертности мужчин и женщин городского населения являлось выраженное различие ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) – интегрального показателя, характеризующего уровень и качество жизни, который равнялся у мужчин 61,5 года, у женщин – 73,4 года (табл. 5).

Разрыв в продолжительности жизни женщин и мужчин составил в среднем 11,9 года, с колебаниями от 13,4 лет в 1993 до 10,7 в 1999 гг. Самые низкие показатели ОПЖ как у мужчин, так и у женщин были в 1993 г. (57,8 и 71,2 года), абсолютная убыль составила 5,5 года у мужчин и 3,3 года – у женщин (с темпом убыли соответственно 8,7 и 4,5%). В дальнейшем произошел рост показателя, и в 2010 г. он превысил исходный уровень на 1,7% (0,4 и 3,2% у мужчин и женщин соответственно) и достиг 70 лет.

Считается, что различия в смертности населения по полу являются следствием образа жизни мужчин и женщин.

Мужчины чаще, чем женщины, были заняты на работе с тяжелыми и вредными условиями труда, подвержены в большей мере психологическим стрессам, характерными для мужчин являются злоупотребление алкоголем, курение, нарушение режима питания [13–15]. Известно, что курение приводит почти к 6 млн случаев смерти еже-

годно (5,1 млн в результате непосредственного курения табака и 600 000 случаев от воздействия вторичного табачного дыма). По прогнозам, к 2030 г. это число возрастет до 8 млн случаев, что составит 10% всех случаев смерти (данные экспертов ВОЗ) [16]. Исследование поведенческих факторов риска по полу и возрастным группам в Томске показало, что в случаях преждевременной смертности мужчин и женщин выявлена широкая распространенность курения (86,5 у мужчин и 18,6% у женщин) и употребления алкоголя (75,4 и 38,6% соответственно).

Отмечено, что больше всего курили и употребляли алкоголь лица трудоспособного возраста, причем у мужчин эти показатели более чем в два раза превышали аналогичные результаты у женщин (табл. 6).

## Заключение

Полученные данные свидетельствуют о том, что БСК продолжают занимать лидирующее место в структуре общей смертности взрослого населения г. Томска, составляя за 21-летний период 37,3–41,5% у мужчин и 55,1–59,9% у женщин. Отмечается рост смертности от ИБС: у мужчин – 139,6%, у женщин – 114,3%, а также от ЦВБ (рост показателя у женщин составил 115,3%, у мужчин – 69,7%), что также подтверждает гендерные различия при этих причинах смерти. В трудоспособном возрасте от БСК умирали каждый четвертый мужчина и каждая пятая женщина. Динамика стандартизованных показателей за период 1990–2010 гг. подтверждала гендерное неравенство со значительным (в 2,3–2,7 раза) преобладанием мужской смертности и превышением тренда смертности у мужчин в 2 раза по сравнению с показателями у женщин, что способствовало развитию неблагоприятного в прогностическом отношении регрессивного типа популяции, утрате демографического потенциала роста и постарению населения. В то же время следует отметить, что за 21 год прирост населения в типичном городе Западной Сибири составил 0,6% и также сопровождался разнонаправленными тенденциями, а именно: уменьшением числа мужчин на 4,7%, возрастанием количества женщин на 5,6%, увеличением ОПЖ до 70 лет (у мужчин – до 64,4 года, у женщин – до 76 лет). Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы, проблема смертности от БСК у женщин остается одним из главных вызовов XXI века, социально-экономическое бремя которой будет возрастать в связи с увеличением числа лиц старшего возраста. Динамика роста смертности от различных форм БСК как за счет группы мужчин, так и за счет женщин, поражение лиц трудоспособного возраста делают проблему изучения гендерных особенностей одной из наиболее актуальных проблем современной практической кардиологии.

Таблица 5

### Ожидаемая продолжительность жизни городского населения

Годы	Городское население		
	Мужчины	Женщины	Оба пола
1990	64,1	73,7	69,1
1995	59,2	71,9	65,2
2000	60,7	72,4	66,4
2005	60,8	73,1	66,8
2009	62,9	74,6	68,8
2010	64,4	76,0	70,2

Таблица 6

### Распространенность поведенческих факторов риска (%)

Факторы риска	Мужчины			Женщины		
	0–15 лет	Трудоспособный возраст	Старше трудосп. возраста	0–15 лет	Трудоспособный возраст	Старше трудосп. возраста
Алкоголь	0,17	49,40	25,87	0,05	20,88	17,62
Курение	0,18	53,50	32,84	0,06	10,87	7,67

## Литература

- World Health Organization. Europe Mortality indicators by 67 causes of death, age and sex (HFA-MBD) [Electronic resource]. – URL: <http://www.euro.who.int/en/what-we-do/data-and-evidence/databases/mortality-indicators-by-67-causes-of-death,-age-and-sex-hfa-mbd> (дата обращения 25.05.2012).
- Демографический ежегодник России, 2012 // Статистический сборник. – М.: Росстат, 2012. – 535 с.
- Шальнова С.А., Конради А.О., Карпов Ю.А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании “Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России” // Рос. кардиологический журнал. – 2012. – № 5(97). – С. 6–11.
- Маркес П.В. Рано умирать. Проблемы высокого уровня заболеваемости и преждевременной смертности от неинфекционных заболеваний и травм в Российской Федерации и пути их решения. – М.: Международный банк реконструкции и развития. Всемирный банк, 2006. – 147 с.
- Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 5–10.
- Бойцов С.А., Самородская И.В. Динамика сердечно-сосудистой смертности среди мужчин и женщин в субъектах Российской Федерации (2002–2011 гг.) // Кардиология. – 2014. – № 4. – С. 4–9.
- Калинина Т.В. Гендерные аспекты смертности населения Республики Беларусь // Вопросы организации и информатизации здравоохранения. – 2012. – № 2. – С. 4–8.
- Rajaratnam J., Marcus J., Alison L. et al. Worldwide mortality in men and women aged 15–59 years from 1970 to 2010: a systematic analysis // Lancet. – 2010. – Vol. 375. – P. 1704–1720.
- Касинский С.В., Дырко И.П., Ласкеева Н.И. и др. Томск в цифрах (2002–2009 гг.) // Статистический сборник. – Томск: Томскстат, 2010. – 258 с.
- Бойцов С.А., Самородская И.В. Связана ли высокая смертность от болезней системы кровообращения в России с неправильным кодированием причин смерти? // Кардиология. – 2015. – № 1(65). – С. 47–52.
- World Health Organisation. WHO Mortality Database, 2013 [Electronic resource] // Country codes 4272 and 4308. – URL: [http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality\\_rawdata/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/statistics/mortality_rawdata/en/index.html) (дата обращения 05.08.2013).
- Никулина Н.Н. Сердечно-сосудистая смертность: анализ качества диагностики и статистического учета причин смерти // Саратовский научно-мед. журнал. – 2011. – № 1. – С. 91–96.
- Zaridze D., Brennan P., Boreham J. et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case-control study of 48 557 adult deaths // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 2201–2214.
- Кладов С.Ю., Конобеевская И.Н., Карпов Р.С. Факторы демографической нестабильности населения Томской области. – Томск: Печатная мануфактура, 2009. – 224 с.
- Немцов А.В., Терехин А.Т. Сердечно-сосудистая смертность и потребление алкоголя в России // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2008. – № 3. – С. 25–30.
- World Health Organisation. Media centre. Fact sheets. Noncommunicable diseases [Electronic resource]. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/index.html> (дата обращения 25.05.2012).

Поступила 11.07.2016

## Сведения об авторах

**Ефимова Елена Викторовна**, канд. мед. наук, главный врач клиники Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а. E-mail: [ev@cardio-tomsk.ru](mailto:ev@cardio-tomsk.ru).

**Конобеевская Ирина Николаевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения популяционной кардиологии с группой научно-медицинской информации, патентоведения и международных связей Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а. E-mail: [kin@cardio.tsu.ru](mailto:kin@cardio.tsu.ru).

**Борода Александр Моисеевич**, научный сотрудник ФГБНУ “РОНЦ им. Н.Н. Блохина”. Адрес: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24. E-mail: [alex\\_bor@crc.umos.ru](mailto:alex_bor@crc.umos.ru).

**Карпов Ростислав Сергеевич**, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, заведующий кафедрой факультетской терапии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России. Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а. E-mail: [tvk@cardio.tsu.ru](mailto:tvk@cardio.tsu.ru).

УДК 314.17+314.152.2

## АНАЛИЗ МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ СТАРЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ПОТРЕБИТЕЛЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОМОЩИ

И.В. Девальд<sup>1</sup>, Е.В. Каракулова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск  
E-mail: devald@cardio-tomsk.ru

## ANALYSIS OF MEDICAL-DEMOGRAPHIC ASPECTS OF AGING IN TOMSK REGION POPULATION, A POTENTIAL CONSUMER OF PHARMACEUTICAL CARE

I.V. Devald<sup>1</sup>, E.V. Karakulova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

В статье на основе данных официальной статистики проведен анализ основных демографических тенденций Томской области. Показано, что демографический статус Томской области характеризуется положительной динамикой увеличения численности населения при одновременном снижении общего коэффициента смертности на 7,1% в последнем анализируемом году по отношению к базовому. В период с 2010 по 2014 г. наблюдается последовательное увеличение коэффициента демографической нагрузки по Сибирскому федеральному округу в среднем на 3,9%; по Российской Федерации и Томской области – 3,3%. Отмечено увеличение доли лиц в возрасте 60 лет и старше от общей численности населения, а также увеличение индекса старения. Вследствие прогрессирования старения населения Томской области, Сибирского федерального округа и Российской Федерации в целом с каждым последующим годом все более актуальный характер будут приобретать мероприятия по совершенствованию и оптимизации лекарственной помощи гериатрическим пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые, как правило, характеризуются пожизненным назначением лекарственных препаратов. В результате это повлечет за собой неумолимое возрастание финансовых вложений в лечение болезней системы кровообращения, являющихся основной причиной смертности населения страны.

**Ключевые слова:** демографические показатели, старение населения, коэффициент демографической нагрузки, смертность от болезней системы кровообращения.

The article presents the analysis of the main demographic trends in the Tomsk region based on official statistics data. The analysis showed that the demographic status of the Tomsk Region was characterized by a positive dynamics with an increase in the population size and a simultaneous decrease in the overall mortality rate by 7.1% in the last analyzed year compared with baseline. During period of 2010–2014, we observed continuous increases in the coefficients of demographic loading by 3.9% on average across the Siberian Federal District and by 3.3% across the Russian Federation and the Tomsk Region. The study showed an increasing proportion of persons aged 60 years and older in the general population and an increase in the aging index. Due to progressive aging of population in the Tomsk region, Siberian Federal District and in the entire Russian Federation, every year thereafter will require urgent measures aimed at improvement and optimization of pharmaceutical care for geriatric patients with cardiovascular diseases usually requiring lifelong administration of drugs. As a result, it will cause an inevitable increase in the financial investments in the treatments of cardiovascular disease, a main cause of mortality in the country.

**Key words:** demographic indicators, population aging, demographic dependency ratio, cardiovascular mortality.

### Введение

Для преодоления негативной демографической динамики, сложившейся в нашей стране в постсоветский период, выраженной в снижении рождаемости, стремительном увеличении смертности, отрицательном значении естественного прироста и, как следствие, фактическом уменьшении населения в абсолютных величинах, в 2007 г. Указом Президента РФ № 1351 была утверждена "Концепция демографической политики Российской Федерации на период до 2025 г." (далее – Концепция). Для реализации целей Концепции перед системой отече-

ственного здравоохранения была поставлена задача увеличения продолжительности жизни населения за счет сокращения уровня смертности, в том числе людей пожилого и старческого возраста [4, 10].

В 2015 г. успешно завершился II этап реализации Концепции в соответствии с плановыми показателями стабилизации численности населения к 2015 г. на уровне 142–143 млн человек (факт в 2015 г. – 143,9 млн человек без учета сведений по Республике Крым и г. Севастополю) и увеличением ожидаемой продолжительности жизни к 2015 г. до 70 лет (факт – 71,39) [5, 10].

Благодаря преобразованиям в социально-экономической сфере российского общества, реализованным в последние годы, произошло увеличение продолжительности жизни людей, повлекшее такое демографическое явление, как постепенное старение населения, характеризующееся увеличением доли пожилых и старых людей в общей численности населения, главным образом, за счет сокращения удельного веса лиц трудоспособного возраста [3, 8].

Так как медико-демографические характеристики опосредуют объем и качество необходимой лекарственной помощи, направленной на удовлетворение потребностей населения в рамках оказания медицинской помощи, анализ демографических тенденций имеет большое значение для выявления приоритетных проблем и возможных рисков, находящихся непосредственно в ведении органов здравоохранения [1, 8].

Цель: анализ основных демографических тенденций и показателей демографического старения населения Томской области.

## Материал и методы

С помощью медико-статистического и аналитического методов исследования изучены материалы официальной статистики, представленные на сайте Федеральной службы государственной статистики и сайте Территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Томской области [2, 6, 7, 9].

Динамика численности населения определялась по изменению абсолютной численности населения по отношению к предыдущему году цепным методом. Интенсивность процессов естественного движения населения характеризовалась коэффициентом естественного прироста. Для оценки демографического старения населения использовались: шкала Ж. Боже-Гарнье Э. Россета [4], коэффициенты демографической нагрузки, общие коэффициенты смертности, коэффициенты смертности по причинам смерти. Рассчитывались структурные коэффициенты: темп роста (убыли) показателей, коэффициент и индекс старения.

## Результаты и обсуждение

За последние пять лет наблюдается неуклонное увеличение численности населения как по Российской Федерации в целом, так и по Сибирскому федеральному округу и Томской области [6]. Темп роста численности населения (по средневзвешенному) в РФ составил 0,19% без учета Республики Крым и г. Севастополя; за счет присоединения территории Крыма к РФ в 2014 г., средневзвешенный процент увеличения численности населения составил 0,58% (табл. 1).

На территории Сибирского федерального округа темп роста численности населения за последние пять лет был незначителен (0,07%). Однако по Томской области темп роста численности населения составил 0,61%, что значительно выше показателей по Российской Федерации и Сибирскому федеральному округу.

Известно, что результирующие показатели численности населения формируются в результате механического и естественного движения населения. За анализируемый период изменился характер динамики естественного прироста населения: в Российской Федерации с минус 1,7‰ до 0,2‰; в Сибирском федеральном округе – с минус 0,1‰ до 1,5‰. В Томской области с 2010–2014 гг. отмечен только положительный естественный прирост населения.

Однако при ежегодном увеличении численности постоянного населения на уровне области, региона и страны происходит ее постепенная реструктуризация в пользу нетрудоспособного населения, в основном за счет лиц старше трудоспособного возраста.

Характерологической основой старения населения является комплекс трех базовых демографических показателей:

- 1) доля лиц в возрасте 60 лет и старше от общей численности населения;
- 2) индекс старения, который определяется как число лиц пожилого возраста на 100 детей и вычисляется как отношение численности или доли лиц старше трудоспособного возраста к численности или доле детей (возрастная группа 0–14 лет);
- 3) коэффициент демографической нагрузки [1].

Таблица 1

### Динамика численности населения в 2010–2014 гг.

Показатели	Годы				
	2010	2011	2012	2013	2014
Российская Федерация					
Численность постоянного населения на конец года, тыс. человек	142865	143056	143347	143667	143972*
Естественный прирост населения на 1 тыс. человек населения	-1,7	-0,9	0,0	0,2	0,2
Сибирский федеральный округ					
Численность постоянного населения на конец года, тыс. человек	19252	19261	19278	19292	19312
Естественный прирост населения на 1 тыс. человек населения	-0,1	0,4	1,3	1,5	1,5
Томская область					
Численность постоянного населения на конец года, тыс. человек	1048,5	1057,7	1064,2	1070,1	1074,5
Естественный прирост населения на 1 тыс. человек населения	0,4	0,8	1,7	2,1	2,0

Примечание: \* – без учета сведений по Республике Крым и г. Севастополю.

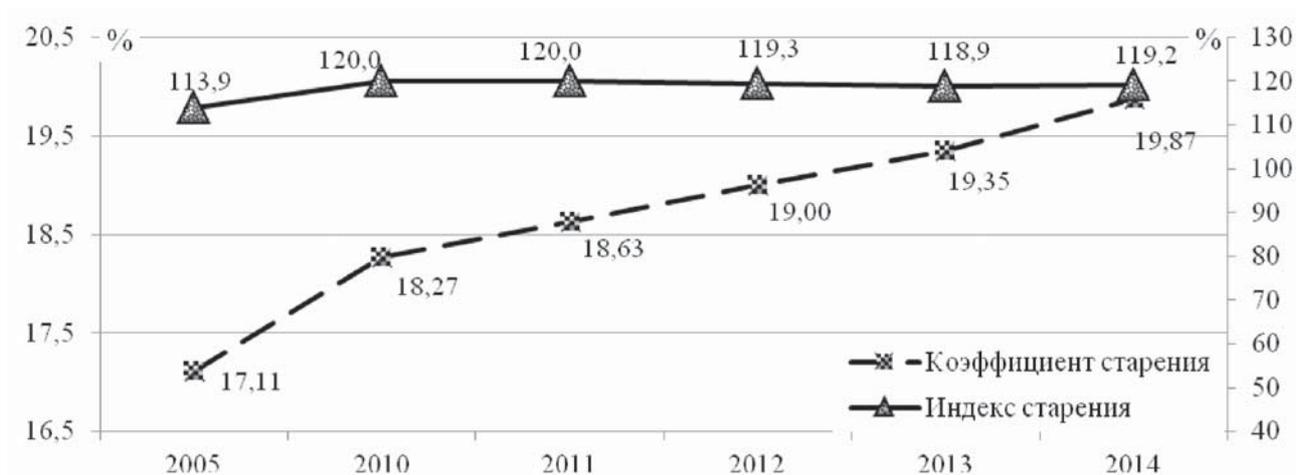


Рис. 1. Динамика коэффициента и индекса старения в Российской Федерации в 2000–2014 гг.

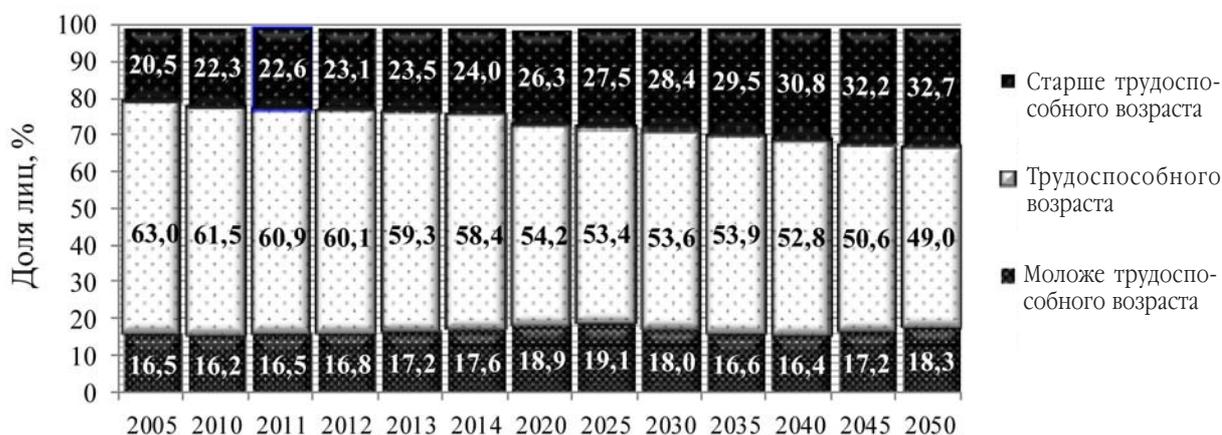


Рис. 2. Возрастной состав населения Российской Федерации 2005–2014 гг. (данные на конец года)

Согласно шкале Ж. Боже-Гарнье–Э. Россета, этап демографической старости начинается, когда в общей структуре населения удельный вес людей в возрасте 60 лет и старше достигает 12%. По состоянию на конец 2014 г. 19,87% населения Российской Федерации находилось за порогом 60-летнего возраста. Таким образом, население Российской Федерации относится к четвертому уровню и четвертому (последнему) подуровню развития общества с очень высоким уровнем демографической старости.

С 2005 по 2014 гг. отмечена динамика увеличения коэффициента старения при параллельном незначительном уменьшении индекса старения в сравнении с 2010–2012 гг. (рис. 1).

В 2014 г. уровень лиц старше трудоспособного возраста в Сибирском федеральном округе и Томской области был существенно ниже общероссийских показателей – на 1,6 и 2,5% соответственно. Несмотря на это, динамика

постепенного старения населения характерна как для Сибирского федерального округа, так и для Томской области. Так, доля лиц старше трудоспособного возраста в Сибирском федеральном округе с 2005 по 2014 гг. увеличилась с 18,4 до 22,4%. В Томской области за аналогичный период доля лиц возросла до 21,5% (+3,8%).

В период с 2005 по 2014 гг. в Российской Федерации произошло увеличение доли лиц старше трудоспособного возраста на 3,5%. Таким образом, если в 2005 г. лица старше трудоспособного возраста составляли лишь пятую часть населения России, то при среднем варианте демографического прогноза [7] и сохраненном динамическом векторе к 2050 г. группа людей указанного возраста составит треть населения страны. В то же время уровень трудоспособного населения опустится на отметку менее 50% (рис. 2).

Дополнительным критерием постепенного старения населения Российской Федерации является увеличение

среднего возраста. Этот показатель у жителей Российской Федерации за 10 лет, с 2005 по 2014 гг., увеличился на 1,3 года. Однако необходимо принять во внимание, что за последнее десятилетие темп роста медианного возраста населения снизился до среднеежегодных 0,13 года, в то время как темп увеличения медианного возраста с 1995 по 2005 гг. был более активным, и в среднем годовой показатель увеличивался на 0,23 года. Нельзя не отметить тот факт, что средний возраст женского населения в последнем анализируемом году превышал мужской на 5,1 года (женщины – 41,9 г., мужчины – 36,8 г.), то есть наблюдается асимметрия продолжительности жизни по гендерному признаку с преобладанием женщин в старших возрастных группах. Подтверждением указанных гендерных различий явился анализ соотношения полов, который показал, что имеющееся при рождении доминирование количества мальчиков нивелируется к 30–34 годам, далее к 65–69 годам соотношение лиц мужского и женского пола становится 1:1,6, а в возрастной группе старше 70 лет на 1 мужчину приходится 2,4 женщины.

К одному из важнейших параметров старения населения относится общий коэффициент демографической нагрузки, который неуклонно увеличивался из года в год, подчиняясь общемировым тенденциям. Так, в 2014 г. коэффициент демографической нагрузки в Российской Федерации составил 713 на 1 тыс. человек трудоспособного населения. Данные по Сибирскому федеральному округу лишь незначительно отличаются от среднероссийского показателя – 718 человек на 1 тыс. трудоспособных лиц, в то время как для Томской области анализируемый показатель составил 655 человек на 1 тыс. лиц трудоспособного возраста.

Из полученной информации следует, что только за последние пять лет коэффициент демографической нагрузки в России увеличился на 87 человек; в Сибирском федеральном округе – на 101; в Томской области – на 80 человек соответственно. Зафиксировано последователь-

ное увеличение темпа роста демографической нагрузки по Российской Федерации в среднем на 3,3% в год. Средний темп роста коэффициента за пять лет составил по Сибирскому федеральному округу 4%, по Томской области – 3,3%. При этом в 2014 г. в Сибирском федеральном округе и Томской области наблюдалось незначительное снижение данного показателя.

Темп роста коэффициента демографической нагрузки на конец 2014 г. за счет лиц старше трудоспособного возраста по Российской Федерации в целом и Томской области в частности идентичны; в абсолютных показателях коэффициент демографической нагрузки в Российской Федерации больше на 57 человек. Коэффициент демографической нагрузки за счет пожилых по Сибирскому федеральному округу имеет промежуточное положение между данными по Российской Федерации и Томской области (табл. 2).

Соотношение лиц моложе трудоспособного возраста к людям старше трудоспособного возраста в общем объеме нетрудоспособного населения Российской Федерации оставалось неизменным на протяжении 5 лет и составляло 42/58 соответственно. По Томской области и Сибирскому федеральному округу данное соотношение также не изменялось – 46/54. Следовательно, демографическая нагрузка на трудоспособное население Российской Федерации, Сибирского федерального округа и Томской области на протяжении всего анализируемого периода увеличивалась в большей степени за счет лиц старшего поколения.

Исходя из вышеизложенного, ситуация по демографической нагрузке в Томской области является наиболее благоприятной в сравнении с показателями по России и Сибирскому федеральному округу, однако при этом вектор демографического старения на территории Томской области идентичен общероссийскому.

Как известно, старение населения может происходить в результате снижения показателей рождаемости без принципиальных изменений показателей средней про-

Таблица 2

**Динамика коэффициента демографической нагрузки за счет лиц старше трудоспособного возраста в 2010–2014 гг.**

Территория	Коэффициент демографической нагрузки (лиц старше трудоспособного возраста на 1 тыс. человек трудоспособного возраста)				
	2010	2011	2012	2013	2014
Российская Федерация	362	372	384	397	412
Сибирский федеральный округ	330	261	355	369	384
Томская область	310	314	330	342	355

Таблица 3

**Динамика общего коэффициента смертности в 2010–2014 гг.**

Территория	Число умерших на 1 тыс. человек населения				
	2010	2011	2012	2013	2014
Российская Федерация	14,2	13,5	13,3	13,0	13,1
Сибирский федеральный округ	14,2	13,7	13,7	13,3	13,2
Томская область	12,6	12,2	11,9	11,7	11,7

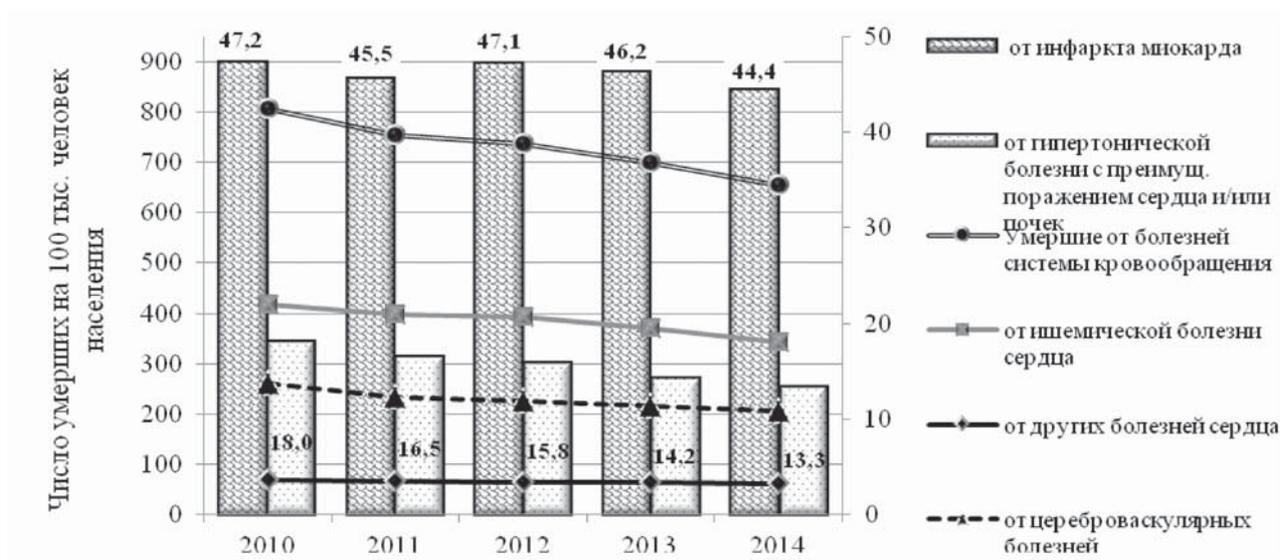


Рис. 3. Динамика коэффициентов смертности от болезней системы кровообращения населения Российской Федерации 2010–2014 гг.

должительности жизни (старение “снизу”) или в результате увеличения средней продолжительности жизни на фоне снижающихся показателей смертности и относительно низких, но стабильных показателей рождаемости.

Изучение коэффициентов смертности показало, что начиная с 2010 г. на территории Российской Федерации ежегодно уменьшалось количество смертельных случаев при одновременном увеличении численности населения. Так, в абсолютных величинах в 2014 г. количество смертельных случаев составило 1878039, что на 150477 меньше показателя 2010 г.

При сравнительном анализе общих коэффициентов смертности территорий разного уровня отмечена позитивная динамика как на территории Российской Федерации, так и Сибирского федерального округа, Томской области (табл. 3). Лишь в 2014 г. в Российской Федерации наблюдался незначительный рост на 0,1%. В Сибирском федеральном округе отмечалось снижение показателя на 1% к базовому году. В Томской области в 2013–2014 гг. произошла некоторая стагнация коэффициента. Несмотря на это, в 2014 г. Томская область со значением общего коэффициента смертности 11,7 в российском рейтинге из 85 региональных образований занимала 22 позицию.

Анализ смертности по причинам смерти в Российской Федерации показал, что лидирующую позицию в 2010–2014 гг., как и в предыдущие годы, занимала смертность от болезней системы кровообращения (БСК) – от 56,8% в 2010 г. до 50,1% в 2014 г. от общего числа умерших.

Второе ранговое место по убыванию значения принадлежит смертности от новообразований (в 2014 г. – 15,5%), для которой также характерна тенденция снижения уровня как в абсолютных, так и в относительных величинах. Показатель смертности от внешних причин в общей структуре смертности занимал в 2013–2014 гг.

третье место – 9,9%. Следующими в рейтинге в порядке убывания следуют смертность от болезней органов пищеварения, болезней органов дыхания, от инфекционных и паразитарных болезней.

Коэффициент смертности от БСК за период 2010 г. по 2014 г. снизился на 18,9% (минус 152,5 на 100 тыс. населения). Средний ежегодный темп убыли показателя составил 5%.

При детальном анализе статистических данных о причинах смертности на территории Российской Федерации установлено, что 52–53% летальных исходов от заболеваний органов кровообращения можно отнести на счет ишемической болезни сердца (ИБС) при устойчивом темпе убыли показателя за последние пять лет (–5,1%; –1,1%; –6,1%; –7,3% соответственно).

В свою очередь смертность от инфаркта миокарда (ИМ) отличается разнонаправленной по значимости динамикой. С одной стороны, наблюдается снижение числа умерших с 67407 человек в 2010 г. до 63855 человек в 2014 г. при ежегодном уменьшении темпа роста коэффициента в 2010–2014 гг. (самая большая убыль отмечена в 2014 г. – минус 3,9%). С другой стороны, произошло увеличение доли смертности от ИМ в общем объеме смертей от ИБС с 11,3% в 2010 г. до 13% в 2014 г. (рис. 3).

Следует обратить внимание на то, что доля смертельных исходов от гипертонической болезни (ГБ) с поражением либо без поражения органов-мишеней в рамках БСК составляет не более 2,2%. Также необходимо отметить, что с 2010 по 2014 гг. наблюдается устойчивая тенденция снижения коэффициента смертности от ГБ – максимальный темп убыли зафиксирован в 2013 г. – 10,1%; уменьшение абсолютного числа умерших к базовому (2010) году на 25,6%.

В свою очередь, анализ коэффициентов смертности от БСК трудоспособного населения обнаруживает, что значение показателя по Томской области (144,4‰) зна-

чительно ниже показателя по Российской Федерации ( $165,1^{\circ}/_{\text{oooo}}$ ) и СФО ( $171,2^{\circ}/_{\text{oooo}}$ ). Коэффициент смертности от ИБС в Томской области ( $79,3^{\circ}/_{\text{oooo}}$ ) соотносится с уровнем смертности по Российской Федерации ( $78,2^{\circ}/_{\text{oooo}}$ ). В то же время в Сибирском федеральном округе коэффициент смертности от ИБС значительно выше общероссийского – 92,3 на 100 тыс. населения.

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ показал, что Томская область за последние пять лет характеризуется увеличением численности населения и устойчивой положительной динамикой естественного движения населения, снижением показателей смертности населения, в том числе от БСК.

Однако изменение структуры населения в сторону старших возрастных групп, устойчивое доминирование БСК среди причин смерти определяют необходимость мероприятий по совершенствованию лекарственной помощи гериатрическим пациентам кардиологического профиля. Учитывая обычную для людей пожилого и старческого возраста полиморбидность, необходимо отметить возрастающую значимость вопросов рационального использования лекарственных препаратов с позиции безопасности и клинической эффективности фармакотерапии. Не менее важной составляющей являются экономические аспекты лекарственной помощи, что особенно актуально в современных условиях, характеризующихся противоречием между повышением спроса на медицинские услуги для людей пожилого и старческого возраста и ограниченным финансированием российского здравоохранения с повсеместным внедрением программ по его оптимизации на всех уровнях функционирования.

### Литература

1. Гостищев В.К., Глаголев Н.С. Медико-социальные аспекты и тенденции в старении населения России и других европейских стран // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 26, № 11(182). – С. 186–190.
2. Демографический ежегодник России. 2015 [Электронный ресурс] : статистический сборник. – М. : Росстат, 2015. – 263 с. – URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1137674209312](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1137674209312) (дата обращения: 05.06.2016).

3. Ёлшина И.А. Демографические аспекты населения Северо-Востока России // Национальные интересы: Приоритеты и безопасность. – 2012. – № 16. – С. 55–59.
4. Медик В.А., Юрьев В.К. Общественное здоровье и здравоохранение : учебник. – М. : Проффессионал, 2009. – 432 с.
5. Об утверждении плана мероприятий по реализации III этапа Концепции демографической политики [Электронный ресурс]. – URL: <http://government.ru/docs/22743/> (дата обращения: 05.06.2016).
6. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2015 [Электронный ресурс] : статистический сборник. – М. : Росстат, 2015. – 1266 с. – URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1138623506156](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1138623506156) (дата обращения: 05.06.2016).
7. Российский статистический ежегодник. 2015 [Электронный ресурс] : статистический сборник. – М. : Росстат, 2015. – 728 с. – URL: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc\\_1135087342078](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078) (дата обращения: 05.06.2016).
8. Русановский В.А., Блинова Т.В., Былина С.Г. Сдвиги в возрастной структуре населения России: оценка межрегиональных и гендерных различий // Вестник СГСЭУ. – 2014. – № 3(52). – С. 71–78.
9. Статистический ежегодник Томской области за 2014 год [Электронный ресурс] / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Томской области. – URL: [http://tmsk.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_ts/tmsk/ru/publications/official\\_publications/electronic\\_versions/](http://tmsk.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/tmsk/ru/publications/official_publications/electronic_versions/) (дата обращения: 05.06.2016).
10. Указ Президента Российской Федерации “Об утверждении концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года” от 09.10.2007 г. [Электронный ресурс] / Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации. – URL: <http://www.rosmintrud.ru/ministry/programs/6> (дата обращения: 05.06.2016).

Поступила 04.07.2016

### Сведения об авторах

**Девальд Инна Владимировна**, специалист по фармакоэкономическим вопросам Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: [devald@cardio-tomsk.ru](mailto:devald@cardio-tomsk.ru).

**Каракулова Елена Владимировна**, докт. фарм. наук, профессор ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

E-mail: [kaf.farm.fpk@ssmu.ru](mailto:kaf.farm.fpk@ssmu.ru).

# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 378.4:929

## У ИСТОКОВ ТОМСКОЙ ШКОЛЫ МОРФОЛОГОВ-ЭНДОКРИНОЛОГОВ: К БИОГРАФИИ ПРОФЕССОРА СЕРГЕЯ ГЕОРГИЕВИЧА ЧАСОВНИКОВА (1871–1920)

С.А. Некрылов<sup>1</sup>, С.Ф. Фоминых<sup>1</sup>, С.В. Логвинов<sup>2</sup><sup>1</sup>Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования  
"Национальный исследовательский Томский государственный университет"<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Сибирский государственный  
медицинский университет" Министерства здравоохранения России, Томск  
E-mail: san\_hist@sibmail.com

## AT THE ORIGINS OF TOMSK SCHOOL OF MORPHOLOGY AND ENDOCRINOLOGY: BIOGRAPHY OF PROFESSOR SERGEY G. CHASOVNIKOV (1871–1920)

S.A. Nekrylov<sup>1</sup>, S.F. Fominykh<sup>1</sup>, S.V. Logvinov<sup>2</sup><sup>1</sup>National Research Tomsk State University<sup>2</sup>Siberian State Medical University, Tomsk

Представлена биография известного отечественного гистолога Сергея Георгиевича Часовникова, отражен его вклад в развитие отечественной гистологии. Дан краткий обзор его научной, учебной, лечебной и общественной деятельности.

**Ключевые слова:** история отечественной гистологии, история медицинского факультета Томского государственного университета, история Сибирского государственного медицинского университета, профессор С.Г. Часовников.

The article presents the biography of the famous Russian histologist Sergey G. Chasovnikov and his contribution to the development of Russian histology. The author gives a brief review of his scientific, educational, medical, and social activities.

**Key words:** history of Russian histology, history of the Faculty of Medicine of Tomsk State University, history of Siberian State Medical University, Professor S.G. Chasovnikov.

В сентябре 2016 г. исполняется 145 лет со дня рождения одного из виднейших представителей томской морфологии, известного своими научными работами в области морфологии органов эндокринной системы и кроветворения профессора С.Г. Часовникова.

Сергей Георгиевич Часовников родился 23 сентября (5 октября) 1871 г. в семье священника Георгия Виссарионовича Часовникова, протоиерея тюремной в г. Саратове церкви, члена Епархиального Попечительства о бедных духовного звания.

С.Г. Часовников окончил медицинский факультет Московского университета со степенью лекаря с отличием

(1895). Среди его учителей были выдающиеся представители медицинской науки России. Среди них профессора гистологи А.И. Бабухин, И.Ф. Огнев, основатель московской школы дерматовенерологов А.И. Поспелов, основатель русской педиатрической школы Н.Ф. Филатов, пионер гигиены в России Ф.Ф. Эрисман, хирург П.И. Дьяконов и др.

После окончания Московского университета с 1 февраля 1896 г. С.Г. Часовников был оставлен сверхштатным помощником прозектора при гистологическом кабинете, которым заведовал в то время профессор И.Ф. Огнев.

1 ноября 1896 г. С.Г. Часовников был назначен сверх-

штатным лаборантом кафедры гистологии и физиологии Варшавского университета, которой руководил профессор Александр Александрович Колосов.

В 1903–1905 гг. одновременно С.Г. Часовников преподавал гистологию в Варшавском ветеринарном институте.

В 1900 г. в совете медицинского факультета Варшавского университета С.Г. Часовников защитил диссертацию «О строении и функциональных изменениях клеток поджелудочной железы» на степень доктора медицины.

С декабря 1901 г. по январь 1902 г. С.Г. Часовников принимал участие в работе XI съезда русских врачей и естествоиспытателей, проходившего в Санкт-Петербурге.

С 1902 г. по 1909 г. С.Г. Часовников – университетский врач Варшавского университета.

С декабря 1909 г. по январь 1910 г. С.Г. Часовников принимал участие в работе XII съезда русских врачей и естествоиспытателей, проходившего в Москве.

Избрание С.Г. Часовникова Советом Императорского Томского университета на должность профессора первоначально не было утверждено Министерством Народного Просвещения, так как он не удовлетворял требованиям для назначения на профессорские должности, а именно С.Г. Часовников не состоял ни приват-доцентом университета, ни преподавателем другого высшего учебного заведения.

Ректор Томского университета профессор И.А. Базанов сделал запрос в Варшавский ветеринарный институт, выяснив, что С.Г. Часовников в течение 2 лет с 1903 по 1905 гг. преподавал гистологию в этом учебном заведении. Совет медицинского факультета Томского университета и Совет Томского университета приняли решение на этом основании рекомендовать С.Г. Часовникова для назначения на должность экстраординарного профессора и ходатайствовать перед Министром Народного Просвещения о сокращении для С.Г. Часовникова требуемого законом трехлетнего преподавательского стажа.

2 апреля 1912 г. высочайшим приказом по гражданскому ведомству С.Г. Часовников был назначен экстраординарным профессором по кафедре гистологии и эмбриологии Императорского Томского университета.

В 1913–1916 гг. – секретарь медицинского факультета Императорского Томского университета. С.Г. Часовников вынужден был оставить этот пост в связи с прогрессирующим туберкулезом.

18 апреля 1916 г. высочайшим приказом по гражданскому ведомству С.Г. Часовников был назначен ординарным профессором по кафедре гистологии и эмбриологии Императорского Томского университета.

Кроме того, С.Г. Часовников состоял преподавателем гистологии на Сибирских высших женских курсах (с 1912 г. и до слияния последних с Томским университетом в 1920 г.).

С.Г. Часовников читал курс гистологии и эмбриологии и пользовался большой популярностью у студентов как блестящий лектор. В ходе лекций особое внимание уделял демонстрации готовых микроскопических препаратов, коллекция которых в Томском университете, благодаря его усилиям, была значительно пополнена.

Гистологический кабинет Томского университета размещался в 6 комнатах на 2-м этаже главного корпуса. Были подведены газ, электричество и водопровод. Кабинет располагал всем необходимым не только для практического преподавания гистологии и эмбриологии, но и проведения научных исследований.

С.Г. Часовников занимался цитогистологией и продолжил исследования, начатые его учителем, русским гистологом и физиологом, профессором Московского университета А.И. Бабухиным. Основные работы С.Г. Часовникова посвящены изучению гистофизиологии органов эндокринной системы (поджелудочная железа, тимус, гипофиз и др.). Существовавшие ранее разрозненные данные, полученные на основании ограниченного набора гистологических методов, им были значительно расширены в методическом плане с целью более глубокого познания морфологии и выполняемой органами функции. Морфологические исследования позволили ему отнести эпителиальные клетки в железах к эндокринным органам. При изучении желез внутренней секреции он, также как и А. Вейль (1915), выделил вторую группу органов, которые ранее рассматривались как экзокринные: поджелудочная железа и половые железы. В процессе изучения эндокринных желез С.Г. Часовников пришел к выводу, что от эпителиального строения несколько обособленно стоят такие органы, как задняя доля гипофиза и мозговое вещество надпочечников. Изучая экзокринный отдел поджелудочной железы не только как гистолог, но и как цитофизиолог, проанализировал процесс образования секрета в панкреацитах, определил роль комплекса Гольджи и митохондриального аппарата. В период активной секреторной деятельности ему удалось увидеть не только перестройку структур комплекса Гольджи, но и его смещение к апикальному полюсу панкреацита. Изучая эндокринные железы, С.Г. Часовникову с помощью умело поставленных экспериментов удалось раскрыть их функцию и увязать с клиникой при заболеваниях. Им было высказано предположение о наличии в щитовидной железе секреторных клеток с иной функцией. Позднее эндокринологами было доказано существование в щитовидной железе парафолликулярных эндокриноцитов. В томский период он исследовал строение и функции гигантских клеток миелиной ткани (мегакариоциты), изучая особенности строения и значение нейронов вегетативной нервной системы. Наряду с этим он продолжил изучать эндокринные железы.

С.Г. Часовников обладал даром художника и изготовил многие десятки иллюстраций, сотни гистологических препаратов, в т.ч. и для практических занятий студентов. Под его руководством выполнили диссертационные и поисковые работы А.П. Альбицкий, В.С. Левит, А.Н. Обросов, А.Г. Савиных, С.И. Тимофеев и др. С.Г. Часовников привлек к преподавательской деятельности А.Д. Тимофеевского, Н.Н. Пискунова и др.

В 1916 г. С.Г. Часовников оформил перевод в Киевский университет, но задержался с отъездом из-за начавшейся в стране революции.

Высоко эрудированный ученый, он отличался трудоспособностью. Читал и писал на 3 языках.

Умер С.Г. Часовников 26 сентября 1920 г. после тяже-

лой болезни и был похоронен в Томске на ныне не существующем кладбище женского Иоанно-Предтеченского монастыря.

Был женат на дочери надворного советника Евгении Федоровне Богословской (?–1919). Имел 4 детей. Сын С.Г. Часовникова, Константин (1898–1918), был подпоручиком 1-го Сиб. том. кавалерийского дивизиона, погиб во время Гражданской войны. Другой сын, Николай (1896–1936), окончил Томский университет (1920), был профессорским стипендиатом, затем преподавателем кафедры гистологии Томского университета, с 1930 г. – заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии Омского медицинского института, с 1934 г. – профессор кафедры гистологии Харьковского университета. Под редакцией последнего в 1921 г. был издан труд С.Г. Часовникова “Лекции о работе желез со внутренней секрецией: гистологическое строение этих органов в связи с данными физиологии и патологии” (ИТУ. 1921. Кн. 71). Третий сын Ростислав (1904–?), окончил Томский университет, работал штатным ординатором терапевтической клиники ТГУ, в 1930 г. переехал в Омск. Дочь Татьяна (1901–?).

С.Г. Часовников был награжден орденом Святого Станислава II ст. (1916), орденом Святой Анны III ст. (1913), орденом Святого Станислава III ст. (1910), серебряной медалью в память Священного Коронования их Императорских Величеств и светло-бронзовой медалью в память 300-летия царствования Дома Романовых. Чин (до 1917 г.): статский советник (1916).

#### Основные научные труды С.Г. Часовникова:

1. Über die stabchenformigen Zentralkörperchen bei den Insekten // Archiv für mikroskopische Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bonn. 1913. Bd. 81.
2. Über Becher-und Flimmerepithelzellen und ihre Beziehungen zueinander (Zur Morphologie und Physiologie der Zentralkörperchen) // Ibid. 1914. Bd. 84.
3. К вопросу о микрофизиологии щитовидной железы и об отношении этого органа к эпителиальным тельцам // Известия Императорского Томского университета. 1915. Кн. 61.
4. Побочные ядра, эргастоплазмы и их отношение к митохондриям в железистых клетках // Известия Императорского Томского университета. 1916. Кн. 64.
5. К вопросу о путях вещественного обмена клеток. Томск, 1919.
6. О строении и физиологической роли гигантских клеток (мегакариоцитов) в органах кроветворения: Автореферат // Известия Томского университета. 1921. Кн. 71.
7. К вопросу о гибели лимфоцитов в кроветворных органах // Известия Томского университета. 1921. Кн. 71.
8. К вопросу о путях вещественного обмена клеток Голь-

джиевские сети, их значение и отношение к др. составным частям клетки // 1921. Кн. 71.

*Работа выполнена при поддержке гранта Правительства РФ П 220 в рамках проекта "Человек в меняющемся мире. Проблемы идентичности и социальной адаптации в истории и современности", № 14.B25.31.0009*

#### Литература

1. Государственный архив Томской области (ГАТО). – Ф. 102. – Оп. 9. – Д. 616.
2. ГАТО. – Ф. 102. – Оп. 12. – Д. 101.
3. Знамя Революции (Томск). – 1920. 28 сент.
4. Хлопков А.М. С.Г. Часовников // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1959. – Т. 36, № 1.
5. Рыжов А.И. Основатель томской школы морфологов-эндокринологов профессор Сергей Георгиевич Часовников // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 1997. – № 3–4.
6. Рыжов А.И., Логвинов С.В., Герасимов А.В. К 110-летию кафедры гистологии и эмбриологии Сиб. мед. ун-та (1888–1998) // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 1999. – Т. 14, № 1–2.
7. Логвинов С.В., Рыжов А.И., Малиновская И.С. Кафедра гистологии, эмбриологии и цитологии // Страницы истории лечебного (медицинского) факультета Сибирского государственного медицинского университета (1888–2008) / под ред. С.В. Логвинова, И.С. Малиновской, С.А. Некрылова. – Томск, 2008.
8. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): биографический словарь / С.Ф. Фоминых, С.А. Некрылов, М.В. Грибовский, Г.И. Мендрина, А.И. Венгеровский, В.В. Новицкий. – 2-е изд., испр. и доп. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2014. – Т. 2.

*Поступила 13.09.2016*

#### Сведения об авторах

**Некрылов Сергей Александрович**, докт. истор. наук, профессор кафедры современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: san\_hist@sibmail.com.

**Фоминых Сергей Федорович**, докт. истор. наук, профессор, заведующий кафедрой современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.

E-mail: sergei.fominyh1940@mail.ru.

**Логвинов Сергей Валентинович**, докт. мед. наук, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

## СОВЕТСКИЙ ПЕРИОД ЖЕЛЕЗНОДОРОЖНОЙ МЕДИЦИНЫ (1917–1990)

О.А. Карпова

НУЗ Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО "РЖД"  
E-mail: o.a.karpova2409@yandex.ru

## SOVIET PERIOD OF RAILWAY MEDICINE (1917–1990)

О.А. Karpova

Non-Governmental Health Agency Departmental Hospital at the Station of Barnaul JSC "Russian Railways"

В статье описано развитие материальной и научной базы железнодорожной медицины с 1917 до 1990 гг. Прослежена неразрывная связь отраслевого здравоохранения с развитием и эксплуатацией железнодорожного транспорта СССР. Отображены особенности оказания медицинской помощи работникам железнодорожного транспорта.

**Ключевые слова:** история, железнодорожная медицина, железнодорожное здравоохранение, медицинская помощь, работники железнодорожного транспорта, железные дороги.

The paper describes the development of material and scientific basis for railway medicine during the period of 1917–1990. The linkage of industry-associated healthcare with the development and operation of railway transport in the USSR is presented. The features of delivering medical aid for the railway employees are demonstrated.

**Key words:** history, railway medicine, railway healthcare, medical aid, railway employees, railways.

На протяжении всей своей истории железнодорожные предприятия являлись градообразующими и способствовали развитию территорий, на которых располагались, превращая мелкие станции в крупные промышленные центры. Железнодорожная медицина росла и развивалась вместе с железными дорогами России. Железнодорожные врачи организовывали систему здравоохранения в сотнях населенных пунктов, где железнодорожные больницы являлись ведущими, а зачастую и единственными оказывающими медицинскую помощь не только железнодорожникам, но и всему населению.

Железнодорожное здравоохранение выстраивалось по производственно-территориальному принципу с охватом всех направлений деятельности и быта железнодорожников: на путях, подвижном составе, цехах, по месту жительства. Врачи изучали условия труда, образа жизни своих пациентов, активно занимались профилактикой болезней.

За многолетний период развития отраслевого здравоохранения основными направлениями его деятельности стали: медицинское обеспечение безопасности движения; оказание медицинской помощи работникам железнодорожного транспорта, транспортным строителям, членам их семей, ветеранам и пенсионерам железнодорожного транспорта; пассажирам в пути следования и на вокзалах; при ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций на железнодорожном транспорте.

Влияние человеческого фактора на безопасность движения поездов трудно переоценить, поэтому изучение исторических аспектов железнодорожной медицины имеет архиважное значение для эффективной работы и транспорта, и здравоохранения страны в целом.

Несмотря на большую специфичность и стратегичес-

кую важность для безопасности страны железнодорожной медицины, специальная подготовка врачей по данному направлению в вузах, последипломном образовании не проводится, поэтому изучение истории оказания медицинской помощи на железнодорожном транспорте всегда было и остается актуальным.

За свою историю железнодорожная медицина прошла несколько этапов: от зарождения, выделения в самостоятельную науку до советского и современного периодов.

Наиболее интенсивным этапом развития железнодорожного здравоохранения является советский период его истории.

Советская железнодорожная медицина продолжила традиции оказания медицинской помощи работникам железнодорожного транспорта и членам их семей, заложенным со времени начала строительства Российских железных дорог. К моменту становления советской власти в России железнодорожное население в 3 000 000 человек обслуживало 143 железнодорожных больницы на 5 729 коек, 580 врачебных амбулаторий, 2 000 фельдшерско-акушерских пунктов. Здравоохранение железнодорожного транспорта имело материально-техническую и кадровую бедность, но мощную медико-санитарную организацию.

Советский этап развития железнодорожной медицины начинается с учреждения медицинским отделом Военно-революционного комитета в ноябре 1917 г. врачебной коллегии Наркомата путей сообщения (НКПС). Медотдел обеспечивал необходимый уровень медико-санитарного обслуживания на железных дорогах РСФСР. В январе 1918 г. коллегия НКПС вошла в состав Совета врачебных коллегий при Совнарком РСФСР, а в июле в Народном Комиссариате здравоохранения РСФСР был со-

здан медико-санитарный отдел путей сообщения, который обеспечивал борьбу с эпидемиями инфекционных заболеваний (Цфасман А.З., 2009.).

В послереволюционные годы и в период гражданской войны дезорганизация промышленности и сельского хозяйства, нехватка продовольствия затрудняли работу железнодорожного транспорта. А в 1919 г. эпидемия сыпного тифа привела к временной остановке пассажирских перевозок на некоторых железных дорогах страны. Постановлением Совета Рабочей и Крестьянской обороны от 6 декабря 1919 г. “О проведении санитарной недели чистоты” по всей сети дорог и Декрета СНК РСФСР о санитарно-пропускных пунктах на вокзалах Москвы создаются изоляционно-пропускные пункты с койками для инфекционных больных, баклаборатории, дезпоезда и санлечучки. Их силами осуществлялась очистка и дезинфекция всего подвижного состава, вокзалов, путей на остановочных пунктах. Все эти мероприятия в государственном масштабе привели к снижению регистрируемой на железнодорожном транспорте заболеваемости такими особоопасными инфекциями, как сыпной и возвратный тиф (Сабилев В.М. с соавт., 1992).

Наращивание ресурсов железнодорожной медицины продолжается, несмотря на гражданскую войну и разруху, увеличивается количество врачей, оборудования и медикаментов, открываются новые больницы, инфекционные отделения и бараки, создаются санитарные районы. В 1921 г. коечный фонд составлял 18 000.

Со спадом инфекционной заболеваемости медицинская помощь железнодорожникам, членам их семей становится плановой.

В 1924 г. на транспорте открываются амбулатории со специализированными врачебными приемами: зубо-врачебные, детские и женские консультации. Развиваются вспомогательные службы: клиничко-диагностические, рентгеновские и физиотерапевтические отделения. Расширяется коечный фонд, проводится его специализация. Развертывается сеть учреждений по борьбе с социально значимыми заболеваниями (противотуберкулезные и кожно-венерологические диспансеры и кабинеты).

Наиболее важным разделом врачебно-санитарной службы на транспорте является медицинское обеспечение безопасности движения. Первым регламентирующим документом являются утвержденные в 1922 г. Наркомздравом и НКПС “Правила врачебного освидетельствования лиц, поступающих на железнодорожную и водную службу”.

Государственный санитарный контроль на железнодорожном транспорте впервые регламентируется приказом НКПС и Наркомздрова № 1600 от 19 апреля 1923 г. “О порядке работы санитарных органов транспорта” (Каськов Ю.Н., 2013).

Индустриализация страны потребовала значительно увеличения строительства эксплуатируемых железных дорог. Это привело к увеличению за первую пятилетку численности работников железнодорожного транспорта и транспортных строителей в три раза. Для улучшения качества медицинской помощи с учетом специфики труда железнодорожников 28 апреля 1931 г. Совнарком СССР постановил: выделить из системы Наркомздрова

Врачебно-санитарное управление НКПС СССР, преобразованное впоследствии в Главное врачебно-санитарное управление (Главсанупр).

За предвоенный период железнодорожное здравоохранение получило большое развитие: на всех дорогах интенсивно строились новые больницы, поликлиники, стали организовываться медицинские пункты, комнаты матери и ребенка на вокзалах. В 1940 г. на железнодорожном транспорте уже действовало 430 больниц и родильных домов на 34 600 коек, 1 933 амбулаторно-поликлинических учреждения, 831 здравпункт на всех депо, заводах и мастерских дорог, 206 комнат матери и ребенка, 166 медпунктов на вокзалах, 465 санитарных участков, 238 санитарно-гигиенических лабораторий, значительное количество санпропускников, дезотрядов, вагонов-дезкамер и бань. Главным направлением работы здравпунктов, поликлиник и амбулаторий становится оздоровление условий труда, быта работников, снижение производственного травматизма и заболеваемости. Усилился предупредительный и санитарный надзор на железнодорожных объектах.

К началу Великой Отечественной войны врачебно-санитарная служба железных дорог СССР выросла в мощную организацию санитарных и лечебных учреждений, профилактическая деятельность которых обеспечила снижение заболеваемости с временной утратой трудоспособности.

В годы Отечественной войны 1941–1945 гг. помимо лечебной работы наиболее важным направлением деятельности врачебно-санитарной службы НКПС была противоэпидемическая защита, предотвратившая распространение инфекционных заболеваний по железнодорожным путям и тем самым не допустившая возникновения эпидемий по стране в целом. Для реализации противоэпидемических задач были созданы санитарно-контрольные пункты (СКП), располагались они по путям следования эвакуации населения. Персонал СКП занимался осмотром проходящих эшелонов и изоляцией выявленных инфекционных больных (Сорокин О.Н. с соавт., 2000).

Значительный урон материальному потенциалу железнодорожного здравоохранения нанесла Великая Отечественная война. Было разрушено 210 больниц и родильных домов, 464 амбулатории и поликлиники, разграблено и уничтожено 733 зубо-врачебных, 294 физиотерапевтических, 174 рентгеновских кабинета, 298 лабораторий. Восстановление разрушенных на оккупированных территориях объектов железнодорожного здравоохранения началось еще до окончания войны, и уже в 1946 г. сеть железнодорожных ЛПУ превысила довоенную мощность больниц на 12%, а здравпунктов – на 20% (Атьков О.Ю., Цфасман А.З., 2004.).

В 50–60-х гг. интенсивно развивалась по производственно-цеховому принципу амбулаторно-поликлиническая помощь, вводились новые специальности, шло дальнейшее совершенствование медицинского обслуживания железнодорожников и членов их семей, значительно снижались травматизм и заболеваемость с временной утратой трудоспособности.

С открытием в мае 1925 г. Центральной научно-ис-

следовательской лаборатории по изучению профессиональных болезней на транспорте, были заложены основы научной и практической отраслевой гигиены. Переименованная в 1934 г. в Центральную научно-исследовательскую лабораторию гигиены и эпидемиологии НКПС, в 1960 г. была преобразована во Всесоюзный научно-исследовательский институт. ВНИИЖГ продолжил изучение, разработку и внедрение санитарно-гигиенического благополучия на железнодорожном транспорте, безопасности пассажирских и грузовых перевозок, условий труда работников железнодорожного транспорта.

В разные годы лабораторию и институт железнодорожной гигиены возглавляли: профессора М.Я. Лукомский, Л. В. Громашевский, С.Ф. Казанский, П.Н. Матвеев, А.А. Прохоров, кандидаты медицинских наук А.В. Бордюков, Ю.Н. Коршунов, санитарные врачи И.И. Могилевский, В.А. Иванов (Капцов В.А. с соавт., 2000).

В 1965 г. вводятся предрейсовые медицинские осмотры локомотивных бригад – важная составляющая медицинского обеспечения безопасности движения на железнодорожном транспорте. Предрейсовым медицинским осмотрам подвергаются машинисты, помощники машинистов локомотивных бригад, заступающие на работу.

На протяжении всей истории транспортной медицины стоял вопрос о взаимоотношениях с общей медициной. Железнодорожная медицина и здравоохранение, с одной стороны, – это неотъемлемая часть общей медицины; с другой стороны, – это самостоятельная часть со своей значительной спецификой, как научной, так и практической. Еще в период ее становления русские железнодорожные врачи, проделав большую работу, сумели доказать необходимость самостоятельности железнодорожной медицины как отдельного раздела.

Системное преподавание железнодорожной медицины началось с образования в 1987 г. кафедры “железнодорожной медицины” во Всесоюзном институте повышения квалификации МПС. Организатором и бессменным руководителем кафедры является А.З. Цфасман – заслуженный деятель науки, академик Российской академии транспорта, профессор, доктор медицинских наук (Сибилев В.М. с соавт., 1990; Сорокин О.Н., 2000).

В 70–90-х гг. улучшилась материально-техническая база стационаров и поликлиник, увеличился общий коечный фонд, открыты крупные клинические больницы со специализированными отделениями. К концу советского периода в системе МПС СССР из 671 больницы было 7 Централных (на 500 – 930 мест), далее убывающие по частоте дорожные больницы на 500 – 700 мест, имевшие специализированные отделения, современную лечебно-диагностическую базу. В общей структуре больниц было 17 туберкулезных, 30 педиатрических, 4 роддома, единичные психиатрические и инфекционные стационары, 17% имели статус клинических, и являлись научно-практическими и организационно-методическими базами лечебно-санитарных служб железных дорог. Объединенные вместе с поликлиниками отделенческие и узловые больницы на 120–300 мест оказывали специализированную медицинскую помощь. В узловых больницах находилось около 30% всех коек, в более чем 1 300 амбулаторно-поликлинических учреждениях работало 120000 медработ-

ников, 48 000 врачей. Санитарно-противоэпидемиологическую работу вели 360 СЭС (Атьков О.Ю., Цфасман А.З., 2004.).

Любую историю делают люди. Первым начальником медико-санитарного отдела путей сообщения Народного комиссариата здравоохранения с 1918 по 1931 гг. был М.Г. Тракман. Трансанупром (1931–1942 гг.) заведовали М.М. Щербаков (1931–1933), В.М. Мухин (1933–1936), К.М. Стацинский (1936–1937), М.В. Топалова (1937), М.В. Рукавишников (1937–1938), В.Г. Пашковский (1938–1942). В военное и первое послевоенное время Главное лечебно-санитарное управление возглавлял А.Н. Соколов (1942–1946). Далее Лечебно-санитарным управлением МПС последовательно руководили В.Н. Захарченко (1946–1947), Н.И. Ермолов (1947–1949), В.Н. Захарченко (1949–1949), А.А. Сергеев (1949–1962), Н.Д. Лежнев (1962–1974), С.Ф. Мельник (1974–1981). С 1981 г. по конец описываемого периода начальником Главсанупра МПС был В.М. Сибилев (Атьков О.Ю., Цфасман А.З., 2007).

Советский период в истории железнодорожного здравоохранения является самым интенсивным: бурный рост промышленности и сельского хозяйства привели к потребности в строительстве железных дорог и увеличению железнодорожного населения и, как следствие, железнодорожных медицинских учреждений. К концу периода лечебно-санитарная служба железных дорог СССР выросла в мощную организацию санитарных и лечебных учреждений с большим материальным и научным потенциалом для обеспечения медицинской безопасности движения поездов, оказания лечебно-диагностической и профилактической деятельности по производственному принципу, что привело к оздоровлению условий труда, быта работников железнодорожного транспорта, снижению производственного травматизма и заболеваемости, усилению санитарного надзора на железнодорожном транспорте.

Складывавшаяся десятилетиями система железнодорожного здравоохранения именно потому вошла важнейшей составной частью в организм единой государственной системы, что всегда была нужна тем, кто своим трудом обеспечивал жизнедеятельность железных дорог России.

Здравоохранение отрасли, располагая достаточной концентрацией сил и средств, и сейчас способно обеспечивать устойчивую работу железнодорожного транспорта.

Несмотря на то, что железнодорожный транспорт является отраслью, определяющей национальную и экономическую безопасность страны, в литературе имеются редкие и очень давние упоминания по истории, развитию и совершенствованию оказания медицинской помощи работникам железнодорожного транспорта. Это делает необходимым и очень актуальным дальнейшее изучение этого направления здравоохранения.

## Литература

1. Сорокин О.Н., Кривуля С.Д., Цфасман А.З. Вопросы истории железнодорожной медицины. – М. : РАПС, 2000. – С. 269.

2. Железнодорожная медицина : руководство в 3 т. // под ред. Сибилева В.М., Коршунова Ю.Н., Цфасмана А.З. – М., 1990. – Т. 1. – С. 18–34.
3. Железнодорожная медицина : энциклопедия / ред. О.Ю. Атьков, А.З. Цфасман. – М. : Медицина, 2007. – С. 195–238.
4. Атьков О.Ю., Цфасман А.З. История железнодорожной медицины. – М. : Изд-во МЦНМО, 2004. – С. 62–90.
5. Капцов В.А., Суворов В.С., Прохоров А.А. Медицина на железнодорожном транспорте // Гигиена и санитария. – 2000. – № 2. – С. 3–6.
6. Каськов Ю.Н. Научное обоснование и реализация системы приоритетных мер по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия на железнодорожном транспорте в условиях административной реформы : дис. ... докт. мед. наук. – М., 2013. – С. 34–39.
7. Цфасман А.З. Курс железнодорожной медицины : руководство для последипломного образования железнодорожных врачей. – М. : Репроцентр, 2009. – С. 26–39.
8. Сабилев В.М., Сорокин О.Н., Прохоров А.А. и др. Здравоохранение на железнодорожном транспорте и в транспортном строительстве. – М., 1992. – 29 с.
9. Сорокин О.Н., Кудрин В.А., Прохоров А.А. История здравоохранения на железнодорожном транспорте в России // Пробл. соц. гигиены и история медицины. – 2000. – № 6. – С. 55–56.

*Поступила 28.01.2016*

### **Сведения об авторе**

**Карпова Ольга Анатольевна**, канд. мед. наук, врач дерматовенеролог НУЗ Отделенческая клиническая больница на станции Барнаул ОАО «РЖД», главный внештатный специалист по дерматовенерологии Региональной дирекции медицинского обеспечения на Западно-Сибирской железной дороге.  
Адрес: 656015, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20.  
E-mail: o.a.karpova2409@yandex.ru.

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ

### Авторские права и ответственность

Настоящие Правила разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации.

Автор(ы), направляя статью в редакцию, поручает редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в электронном виде и в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Авторами.

### Условия публикации статьи

1. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях договор расторгается и статья снимается с публикации (все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»). Соблюдение норм научной этики является обязательным требованием для всех авторов.
2. Статьи, претендующие на публикацию, должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором, а также выводы; соответствовать правилам оформления.
3. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется электронная версия материалов и 1 экземпляр статьи в машинописном виде. Текст должен быть вычитан и подписан автором, который несет ответственность за научно-теоретический уровень публикуемого материала.
4. Прием статей в очередной номер журнала заканчивается за 1,5 месяца до его выхода.

### Технические требования к оформлению статьи

#### 1. Текст

- Статья должна быть набрана в формате doc или rtf и представлена в редакцию в виде файла, а также в печатном виде.
- Название файла (папки) должно содержать Ф.И.О. автора и название статьи.
- Объем оригинальной статьи не должен превышать 10–12 страниц, заметок из практики – 4–5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц, формата А4, включая иллюстрации. Нумерация страниц обязательна.
- Текст должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт

– «Times New Roman», размер шрифта – 14, цвет-авто (черный), масштаб – 100%, смещение и кернинг отсутствуют, анимация не используется.

- Параметры страницы: все поля – по 2 см со всех сторон, выравнивание по ширине страницы.
  - При обработке материала используется система единиц СИ. Сокращения (аббревиатуры) допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.
  - Структура статьи: 1) УДК; 2) название (заглавными буквами); 3) инициалы и фамилия автора (авторов); 4) место работы автора (авторов) с указанием города. Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке. Далее через 2 межстрочных интервала излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) и ключевые слова (не более 10–12 слов или словосочетаний) на русском языке. Ниже (через 2 межстрочных интервала) приводятся резюме и ключевые слова на английском языке. Далее через 2 интервала печатается основной текст статьи в соответствии с общепринятой структурой для публикаций данного направления.
  - Для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материал и методы, Результаты и обсуждение, Заключение, Выводы, Литература. Каждый элемент статьи должен быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. В разделе «Материал и методы» обязательно указание на неукоснительное соблюдение международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных в процессе выполнения научной работы, а также наличие заполненного информированного согласия у всех пациентов, включенных в клинические исследования. В конце статьи в обязательном порядке размещается информация о наличии/отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и/или написании статьи. Если конфликта интересов нет, то следует указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».
- #### 2. Иллюстрации
- При наличии в статье таблиц, рисунков и формул в тексте должны содержаться ссылки на их нумерацию в круглых скобках.

- Таблицы должны иметь заголовки, расположенные над верхней границей, а каждый рисунок – подпись, указание авторства или источник заимствования.
- Таблиц должно быть не более 3–4. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и “шапку” таблицы. Каждая таблица печатается с номером и названием, которые выравниваются по левому краю.
- Все графические изображения (рисунки, графики, схемы, фотографии) именуется как рисунки и имеют сквозную нумерацию.
- Рисунки размещаются в рамках рабочего поля непосредственно в тексте статьи. Кроме того, рисунки, изготовленные в любом графическом редакторе, присылаются отдельным файлом в одном из графических форматов: GIF, JPEG, BMP, TIFF.
- Иллюстрации к статье должны быть даны с разрешением 300 dpi или 2000 x 3000 пикселей.
- Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Каждый рисунок должен иметь последовательную нумерацию и подрисуючную подпись.
- Таблицы и схемы должны быть хорошо читаемы. Максимальный размер рисунка, таблицы или схемы 170 x 240 мм.

### 3. Ссылки

- Подстраничные примечания не допускаются.
- Ссылки в тексте на цитируемую литературу даются в квадратных скобках. В конце статьи приводится библиографический список, оформленный по ГОСТу 7.0.5.2008 (<http://protect.gost.ru/>), сначала работы отечественных авторов, затем – иностранных. В тексте статьи библиографические ссылки обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках [1, 2, 3] в соответствии с нумерацией в списке литературы. Рекомендуется цитировать в оригинальных статьях не более 15, а в обзорах – 60 источников.

Примеры оформления литературы:

*Статьи:*

Идов Э.М., Белов В.А., Кальной П.С. Современное состояние проблемы реконструктивных операций на митральном клапане у пациентов с патологией соединительной ткани (обзор литературы) // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2010. – № 1. – С. 28–31.

Ahmad R.M., Gilinov A.M., Mc Carthy P.M. et al. Annular geometry and motion in human ischemic mitral regurgitation. Novel assessment with three-dimensional echocardiography and computer reconstruction // Ann. Thorac. Surg. – 2004. – Vol. 78. – No 6. – P. 2063–2068.

*Монографии:*

Шиллер Н.Б., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография, 2-е изд. – М.: Практика, 2005. – 344 с.

Jenkins C.D. Psychosocial and behavioral factors. – Philadelphia: Saunders, 1983. – 87 p.

*Материалы конференций:*

Шмелева В.М., Гуржий А.А., Рыбакова Л.П. Оксидантный "стресс" – основа эндотелиальной дисфункции

при гипергомоцистеинемии // Клиническая гемостазиология и реология в сердечно-сосудистой хирургии: сб. матер. III Всерос. науч. конф. – М., 2007. – С. 262–263.

*Авторефераты диссертаций:*

Шахнович П.Г. Связь маркеров внутриклеточных инфекций с функцией эндотелия и факторами сердечно-сосудистого риска у больных артериальной гипертензией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2005. – 23 с.

*Электронный ресурс:*

Ahmad O.B., Boschi-Pinto C., Lopez A.D. et al. Age Standardization Of Rates: A New Who Standard [Electronic resource] // GPE Discussion Paper Series. – URL: <http://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf> (дата обращения 09.06.2013).

### 4. Сведения об авторах (на русском и английском языках)

- Фамилия, имя, отчество.
- Ученая степень.
- Ученое звание.
- Место учебы, работы (полностью).
- Должность.
- Полный почтовый служебный адрес и E-mail.
- Номер служебного телефона (не публикуется).
- E-mail.

Отдельно указываются контакты автора, с которым редакция будет вести переписку: фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон (желательно сотовый), адрес электронной почты.

Последняя страница машинописного экземпляра статьи собственноручно подписывается всеми авторами. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание и перевод своей статьи редакции; подтверждает, что материал не публиковался в других изданиях; а также гарантирует соблюдение международных принципов Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных, которые были включены в исследование.

### Порядок представления и рецензирования рукописей

1. К рассмотрению принимаются статьи, оформленные в строгом соответствии с установленными правилами подачи материалов для публикации.
2. Авторы в течение 7 дней получают уведомление о получении статьи. В случае невыполнения требований статья может быть возвращена на доработку.
3. Редакционная коллегия и редакция обеспечивают рецензирование всех материалов, поступающих в "портфель" журнала, с целью их экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.
4. Редколлегия оставляет за собой право отклонить статью или вернуть ее на доработку. Если статья не удовлетворяет требованиям (по тематике, научному

- уровню, новизне, глубине исследования, а также формальной стороне), автору направляется мотивированный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.
5. Автору отправляется уведомление как в случае положительной, так и в случае отрицательной рецензии.
  6. Доработанный вариант статьи направляется рецензенту на повторное рецензирование.
  7. Редакция оставляет за собой право производить редакционные изменения, не искажающие основное содержание статьи.
  8. Взгляды автора и редколлегии могут не совпадать, в этом случае может быть сделано подстрочное примечание к статье.
  9. Рецензирование статей осуществляется бесплатно. Плата с авторов взимается только за редакционно-полиграфические услуги. Все статьи размещаются в открытом доступе.
  10. Статьи печатаются в порядке очередности их поступления в редакцию. Если статья направляется автору на доработку, то датой поступления статьи считается дата возвращения доработанной статьи.
  11. В одном номере журнала не может быть опубликовано более двух статей одного автора.
  12. Рецензии хранятся в архиве редакции в течение 5 лет, вместе с оригиналами статей.
  13. Рукописи статей и магнитные носители авторам не возвращаются.
  14. Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.
  15. Публикация статей осуществляется в соответствии с заключенными с авторами договорами.

#### Авторская этика

1. Отделять оригинальные данные и гипотезы от данных и гипотез других авторов, а также ваших собственных ранее опубликованных данных. Пользоваться ссылками. При свободном цитировании и пересказе своими словами ссылаться на источник. При дослов-

ном цитировании текста заключать его в кавычки, иначе он будет расцениваться как плагиат.

2. Редакция оставляет за собой право отказать в публикации статьи, если в ней превышен допустимый порог цитирования (в том числе и самоцитирования) – свыше 20% от общего объема материала, а также при нарушении авторских прав других авторов.

#### Условия публикации статей в Сибирском медицинском журнале

Публикации в журнале со 2-го полугодия 2010 г. платные, стоимость одной страницы рукописи статьи – 200 рублей. В случае положительного решения о принятии статьи в печать автору высылается квитанция на оплату. При поступлении денег статья включается в ближайший номер журнала. Бесплатно публикуются только статьи аспирантов, если автор один, и им предоставлена справка с места учебы. Взнос за публикацию статьи перечисляется на счет НИИ кардиологии.

При оплате указываются Ф.И.О., цель платежа.

Платежные реквизиты НИИ кардиологии  
ИНН 7019011979  
КПП 701745006  
р/с 40501810500002000002 в ОТДЕЛЕНИИ ТОМСК  
г. ТОМСК  
к/с отсутствует  
Лицевой счет: УФК по Томской области (НИИ кардиологии л/с 20656В74030)  
БИК 046902001  
ОКПО 01895186690002  
ОКВЭД 73.10  
ОГРН 1027000861568  
ОКТМО 69701000  
КБК 0000000000000000180 (целевой взнос для публикации статьи в журнале "Сибирский медицинский журнал")

#### СТАТЬИ АСПИРАНТОВ ПУБЛИКУЮТСЯ БЕСПЛАТНО

Журнал "Сибирский медицинский журнал" включен в Перечень ВАК рецензируемых научных изданий (29.12.2015), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук (Отрасль науки: 14.00.00 – Медицинские науки) по следующим специальностям:

- 14.01.00 – клиническая медицина;
- 14.02.00 – профилактическая медицина;
- 14.03.00 – медико-биологические науки;
- 14.04.00 – фармацевтические науки.

Помимо указанных специальностей традиционно публикуются статьи и по истории медицины, учитывая историческое прошлое журнала, который был основан в 1922 году и являлся одним из первых научно-практических медицинских изданий на территории Сибири и Дальнего Востока.



Подписной индекс в каталоге Роспечать 20232  
Территория распространения: РФ, страны СНГ, зарубежные страны  
Журнал включен в систему Российского индекса научного цитирования

**Выпускающие редакторы:**

И.А. Трубачева  
О.М. Рудникович

**Номер готовили:**

Я.Д. Анфиногенова  
Н.Н. Исаева

**На первой странице обложки** помещен портрет известного отечественного гистолога, профессора  
**Сергея Георгиевича Часовникова** (1871–1920)

При перепечатке материалов из Сибирского медицинского журнала ссылка на источник обязательна.  
Редакция не имеет возможности возвращать рукописи, дискеты и CD.  
Ответственность за достоверность сведений в рекламе и объявлениях несет рекламодатель.

**Оригинал-макет выполнен Издательством “СТТ”**

Россия, 634028, г. Томск, пр. Ленина 15<sup>Б</sup>-1  
Тел.: (3822) 421-455  
E-mail: stt@sttonline.com

Формат 60x90/8. Тираж 500 экз.  
Отпечатано с электронного файла.  
Бумага Select. Гарнитура GaramondNarrowC.  
**Отпечатано:** Издательство “СТТ” и полиграфические партнеры,  
г. Томск, 634028, пр. Ленина 15<sup>Б</sup>-1. Заказ № 601.