

# СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 32

**3'2017**

## УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Главный редактор –  
Р. С. Карпов, д-р мед. наук,  
профессор, академик РАН**

**Заместители главного редактора –  
С. В. Попов, д-р мед. наук,  
профессор, академик РАН  
Ю. Б. Лишманов, д-р мед. наук,  
профессор, чл.-корр. РАН**

Г. В. Артамонова, д-р мед. наук, профессор (Кемерово)  
С. А. Афанасьев, д-р мед. наук, профессор (Томск)  
А. В. Врублевский, д-р мед. наук (Томск)  
А. А. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск)  
Н. П. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск)  
А. П. Дергилев, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск)  
А. В. Евтушенко, д-р мед. наук (Томск)  
В. В. Калюжин, д-р мед. наук, профессор (Томск)  
И. А. Ковалев, д-р мед. наук, профессор (Москва)  
С. А. Некрылов, д-р истор. наук, профессор (Томск)  
И. В. Осипова, д-р мед. наук, профессор (Барнаул)  
А. Н. Репин, д-р мед. наук, профессор (Томск)  
В. В. Рябов, д-р мед. наук (Томск)  
А. Н. Сумин, д-р мед. наук (Кемерово)  
И. А. Трубачева, д-р мед. наук (Томск)  
В. В. Удут, д-р мед. наук, профессор (Томск)

## 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)  
И. Жанг ((Shi Jiazhuang City, Китай)  
А. М. Караськов (Новосибирск, Россия)  
Ю. Г. Кжышковска (Гейдельберг, Германия)  
Франтишек Колар (Прага, Чешская Республика)  
С. И. Колесников (Иркутск, Россия)  
В. А. Кузнецов (Тюмень, Россия)  
Нэвин Нанда (Бирмингем, США)  
Фаусто Пинто (Лиссабон, Португалия)  
В. П. Пузырев (Томск, Россия)  
В. А. Труфакин (Новосибирск, Россия)  
С. Ф. Фоминых (Томск, Россия)  
Е. Л. Чойнзонов (Томск, Россия)  
Е. В. Шляхто (Санкт-Петербург, Россия)  
Ян Янушек (Прага, Чешская Республика)

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Рег. номер: ПИ №ФС77-42013 от 17 сентября 2010 г.

Входит в перечень изданий, рекомендованных ВАК РФ (редакция 2015 г.) для публикации результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук.

Дата выхода в свет 24.11.2017 г.

Цена – свободная.

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://cardiotomsk.elpub.ru>

# THE SIBERIAN MEDICAL JOURNAL

SCIENTIFIC-PRACTICAL REVIEWED JOURNAL

VOL. 32

3'2017

## FOUNDER AND PUBLISHER:

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

## EDITORIAL STAFF

### Editor-in-Chief –

**R. S. Karpov, MD, PhD, Professor,  
Member of the Russian Academy of Sciences**

### Deputy Editors-in-Chief –

**S. V. Popov, MD, PhD, Professor,  
Member of the Russian Academy of Sciences**

**Yu. B. Lishmanov, MD, PhD, Professor, Corresponding  
Member of the Russian Academy of Sciences**

G. V. Artamonova, MD, PhD, Prof. (Kemerovo)  
S. A. Afanasiev, MD, PhD, Prof. (Tomsk)  
A. V. Vrublevsky, MD, PhD (Tomsk)  
A. A. Garganeyeva, MD, PhD, Prof. (Tomsk)  
N. P. Garganeyeva, MD, PhD, Prof. (Tomsk)  
A. P. Dergilev, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk)  
A. V. Evtushenko, MD, PhD (Tomsk)  
V. V. Kalyuzhin, MD, PhD, Prof. (Tomsk)  
I. A. Kovalev, MD, PhD, Prof. (Moscow)  
S. A. Nekrylov, PhD, Prof. (Tomsk)  
I. V. Osipova, MD, PhD, Prof. (Barnaul)  
A. N. Repin, MD, PhD, Prof. (Tomsk)  
V. V. Ryabov, MD, PhD (Tomsk)  
A. N. Sumin, MD, PhD (Kemerovo)  
I. A. Trubacheva, MD, PhD (Tomsk)  
V. V. Udut, MD, PhD, Prof. (Tomsk)

## 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)  
Yi Zhang (Shi Jiazhuang City, China)  
A. M. Karaskov (Novosibirsk, Russia)  
Yu. G. Kzhyshkowska (Heidelberg, Germany)  
Frantisek Kolar (Prague, Czech Republic)  
S. I. Kolesnikov (Irkutsk, Russia)  
V. A. Kuznetsov (Tyumen, Russia)  
Navin C. Nanda (Birmingham, USA)  
Fausto J. Pinto (Lisbon, Portugal)  
V. P. Puzyrev (Tomsk, Russia)  
V. A. Trufakin (Novosibirsk, Russia)  
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 Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (ROSKOMNADZOR). 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 2015) for publication of investigations' results.

Date of issue 24.11.2017.

Free price.

The journal is established in 1922.

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

Electronic version and archive of the Journal are available at:  
<http://cardiotomsk.elpub.ru>

## СОДЕРЖАНИЕ CONTENTS

## От редакции 6 Editorial

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

## REVIEWS AND LECTURES

- А. В. Крылатов, В. Ю. Серебров, О. Е. Ваизова, Е. Ю. Дьякова** 7  
Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (Часть I)
- И. С. Бессонов, В. А. Кузнецов** 14  
Хроническая ишемическая болезнь сердца при поражении ствола левой коронарной артерии: современное состояние проблемы и методы лечения
- Т. А. Атабеков, С. И. Сазонова, Р. Е. Баталов, С. В. Попов** 22  
Предикторы развития желудочковых тахиаритмий у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами
- В. В. Евтушенко, И. С. Макогончук, А. В. Евтушенко** 29  
Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий
- Д. К. Шишкова, Е. А. Овчаренко, В. И. Ганюков, А. В. Нохрин, Ю. А. Кудрявцева** 35  
Применение стентов для коррекции врожденных пороков сердца
- Е. Д. Баздырев, О. М. Поликутина, Н. А. Каличенко, Ю. С. Слепынина, Е. Г. Учасова, О. Л. Барбараш** 43  
Показатели системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и патологией респираторной системы
- Н. И. Рюмшина, С. Е. Пекарский, П. И. Лукьяненко, Е. А. Вусик, В. Ф. Мордовин, В. Ю. Усов** 50  
Оценка влияния почечных кист на степень снижения артериального давления после проведения ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертензией. Двухгодичный контроль
- Е. В. Горбунова, Д. Ю. Седых, О. С. Крестова, И. А. Брюханова** 56  
Эффективность обучающей программы у пациентов с инфарктом миокарда при анализе медико-социальных факторов приверженности к лечению
- А. V. Krylatov, V. Yu. Serebrov, O. E. Vaizova, E. Yu. Dyakova**  
Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part I)
- I. S. Bessonov, V. A. Kuznetsov**  
Left Main Coronary Artery Disease: Current Status and Management
- T. A. Atabekov, S. I. Sazonova, R. E. Batalov, S. V. Popov**  
Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Coronary Heart Disease and Implantable Cardioverter-Defibrillators
- V. V. Evtushenko, I. S. Makogonchuk, A. V. Evtushenko**  
Rules and Principles of Patient Selection for Surgical Treatment of Acquired Heart Diseases Complicated by Atrial Fibrillation
- D. K. Shishkova, E. A. Ovcharenko, V. I. Ganyukov, A. V. Nokhrin, Yu. A. Kudryavtseva**  
Stents as an Option for the Correction of Congenital Heart Disease
- E. D. Bazdyrev, O. M. Polikutina, N. A. Kalichenko, Yu. S. Slepynina, E. G. Uchasova, O. L. Barbarash**  
Indicators of Systemic Inflammation in Patients with Coronary Artery Disease and Respiratory Pathology
- N. I. Ryumshina, S. E. Pekarskyj, P. I. Luk'yanenok, E. A. Vusik, V. F. Mordovin, V. Yu. Usov**  
Evaluation of the Influence of Renal Cysts on the Level of Arterial Pressure Reduction After Renal Denervation in Patients with Resistant Hypertension. The Biennial Inspection
- E. V. Gorbunova, D. Yu. Sedykh, O. S. Krestova, I. A. Bryukhanova**  
Efficiency of Training Program in Patients with Myocardial Infarction in Analyzing the Medical and Social Factors of Adherence to Treatment

**Г. А. Ефимочкин, М. В. Борисков, К. О. Барбухатти, М. Л. Кандинский, В. А. Порханов**  
 Результаты применения модифицированного «закрытого» метода реимплантации коронарных артерий при артериальном переключении

60 **G. A. Efimochkin, M. V. Boriskov, K. O. Barbukhatti, M. L. Kandinskiy, V. A. Porkhanov**  
 Results of Application of the Modified “Closed” Method for Reimplantation of Coronary Arteries in Arterial Switch Operation

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

**HELP TO PHYSICIAN**

**Б. Н. Козлов, Г. Г. Насрашвили, Д. С. Панфилов, М. С. Кузнецов, С. Л. Михеев, В. М. Шипулин**  
 Метод альтернативной канюляции при протезировании аортального клапана у пациента с «фарфоровой аортой». Клинический случай

67 **B. N. Kozlov, G. G. Nasrashvili, D. S. Panfilov, M. S. Kuznecov., S. L. Miheev, V. M. Shipulin**  
 Alternative Method of Cannulation for Aortic Valve Replacement in Patient with Porcelain Aorta. Clinical Case

**ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH**

**С. А. Афанасьев, Э. Ф. Муслимова, Ю. А. Нащечкина, П. О. Никонов, Ю. В. Роговская, Е. Н. Большасов, С. И. Твердохлебов**  
 Сравнительная оценка возможности заселения клеточного материала в матрицы, изготовленные методами электроспиннинга и аэродинамического формирования в турбулентном газовом потоке

71 **S. A. Afanasiev, E. F. Muslimova, Yu. A. Nashchekina, P. O. Nikonov, Yu. V. Rogovskaya, E. N. Bol'basov, S. I. Tverdokhlebov**  
 Comparative Assessment of the Possibility of Cellular Material Collection to Matrixes Obtained by Methods of Electrospinning and Aerodynamic Formation in a Turbulent Gas Flow

**Н. И. Карпович, А. Р. Вагнер, М. И. Бахметьева, М. Л. Белянин, Н. В. Савелло, В. Ю. Усов**  
 Количественное планирование нейтрон-захватной терапии по данным кинетики комплексов Gd (III) при магнитно-резонансной томографии

77 **N. I. Karpovich, A. R. Wagner, M. I. Bakhmetyeva, M. L. Belyanin, N. V. Savello, V. Yu. Usov**  
 Quantitative Planning of Neutron Capture Therapy According to the Kinetics Data of Gd (III) Complexes with Magnetic Resonance Imaging

**А. М. Лазицкая, Н. В. Чмелевская, Е. А. Илларионова, А. К. Давыдов**  
 Анализ комбинированных сочетаний флуоксетина и психотропных лекарственных средств методом микроколоночной жидкостной хроматографии

83 **A. M. Lazitskaya, N. V. Chmelevskaya, E. A. Illarionova, A. K. Davydov**  
 Analysis of Combinations of Fluoxetine and Psychotropic Drugs by the Method of Microcolumn Liquid Chromatography

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**

**SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING**

**О. Л. Барбараш, В. В. Кашгалап, И. С. Быкова, А. Д. Эрлих (от имени участников регистра РЕКОРД-3)**  
 Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в российских стационарах. Результаты регистра РЕКОРД-3

88 **O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap, I. S. Bykova, A. D. Ehrlich**  
 Approaches to Diagnosis and Treatment of Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in Russian Hospitals. RECORD-3 Registry Data

**Е. В. Акимова, Е. И. Гакова, М. М. Каюмова, А. М. Акимов, Е. Ю. Фролова**  
 Компоненты метаболического синдрома и стресс на рабочем месте у мужчин открытой городской популяции

95 **E. V. Akimova, E. I. Gakova, M. M. Kayumova, A. M. Akimov, E. Yu. Frolova**  
 Components of the Metabolic Syndrome and Stress in the Workplace in Men, the Urban Population

**О. Ю. Кутумова, Т. В. Россиева**  
 Оптимизация структуры статистической формы № 68, отражающей деятельность Центров здоровья регионов Сибирского федерального округа

100 **O. Yu. Kutumova, T. V. Rossieva**  
 Optimization of the Structure of Statistical Form No. 68 Characterizing the Activities of Health Centers of Siberian Federal District

**Е. Н. Образцова, Л. А. Агаркова, Н. Я. Несветайло**  
 Основные принципы и алгоритм управления качеством в акушерской медицинской помощи

104 **E. N. Obraztsova, L. A. Agarkova, N. Ya. Nesvetaylo**  
 Main Quality Management Principles and Algorithms in Obstetric Care

**ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**

**HISTORY OF MEDICINE**

- Ю. П. Никитин** 108 **Yu. P. Nikitin**  
Как была создана кардиологическая служба  
в Новосибирске Establishment of Cardiology Service in Novosibirsk
- С. Д. Батоев** 111 **S. D. Batoev**  
Оспопрививание в Забайкальском казачьем войске  
The Smallpox Vaccination of Transbaikalian Regular Cossack  
Army
- С. Ф. Фоминых, Г. И. Мендрина, С. А. Некрылов** 117 **S. F. Fominykh, G. I. Mendrina, S. A. Nekrylov**  
Из истории томской школы педиатров:  
к биографии А. Ф. Смышляевой (1907–1975) From the History of the Tomsk Pediatrics – to the Biography  
of Aleksandra F. Smyshlyayeva (1907–1975)

**ЮБИЛЕИ**

**ANNIVERSARY**

- О. Я. Васильцева** 120 **O. Ya. Vasil'tseva**  
К юбилею учителя  
(80-летие академика РАН Р. С. Карпова) The Teacher's Anniversary  
(80<sup>th</sup> Anniversary of the Academician of RAS R. S. Karpov)
- К 70-летию Валерия Павловича Пузырева 123 **V. P. Puzyrev: The 70<sup>th</sup> Anniversary**

**К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ** 125

**INFORMATION FOR AUTHORS**



## ОТ РЕДАКЦИИ

Глубокоуважаемые читатели!

Представляем вашему вниманию третий номер журнала «Сибирский медицинский журнал» за 2017 год. Надеемся, что опубликованные в номере статьи послужат источником новых идей, станут поводом для оживленных профессиональных дискуссий и основанием для дальнейших научных поисков и совершенствования существующей медицинской практики.

Мы стремимся сделать наш журнал современным, конкурентоспособным, интересным и соответствующим новым требованиям. В этой связи хочу обратить ваше внимание на нововведения, которые произошли в журнале с момента выхода предыдущего номера. В соответствии с решением ВАК от 15 июня 2017 г. № 1-пл/1 ВАК совместно с Департаментом аттестации научных и научно-педагогических работников Минобрнауки России проводит оценку деятельности рецензируемых научных изданий, включенных в текущий Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Анализ стартовал с заполнения Анкеты, разработанной Ассоциацией научных редакторов и издателей (далее — АНРИ) и принятой ВАК в качестве основного источника информации о деятельности журнала и его показателях. Наш журнал также включился в этот процесс. Анкетирование показало сильные и слабые стороны в работе издания. По его результатам уже сейчас проведен ряд важных мероприятий. В частности, претерпели определенные изменения составы редакционной коллегии и редакционного совета Сибирского медицинского журнала. С этого номера каждой научной статье присваивается DOI (Digital Object Identifier, уникальный цифровой идентификатор

статьи в системе CrossRef). Официальный сайт журнала теперь расположен по адресу <http://cardiotomsk.elpub.ru>. Отправку статей в журнал важно осуществлять через электронную редакцию на указанном сайте. Серьезные изменения произошли и в правилах для авторов, актуальная версия которых представлена в конце этого номера, а также на сайте издания. Отмечу лишь некоторые позиции: увеличился объем англоязычного фрагмента статьи; библиографические ссылки предоставляются на двух языках (Литература/References), если оригинал источника литературы не является англоязычным; формируется структурированное резюме статьи; в обязательном порядке указывается отсутствие/наличие конфликта интересов и его суть и ряд других моментов.

Все вышеизложенные изменения продиктованы жизненной необходимостью. Надеюсь на ваше понимание и призываю в публикациях, направляемых в редакцию, неукоснительно придерживаться новых правил по оформлению статей.

Буду благодарен вам за обратную связь, замечания, суждения и конструктивные предложения, направленные на улучшение нашего издания.

*С уважением,*

*главный редактор,  
научный руководитель*

*Научно-исследовательского института кардиологии,  
Томский национальный исследовательский  
медицинский центр Российской академии наук,  
академик РАН  
Р. С. Капнов*

## ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ/REVIEWS AND LECTURES

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13  
УДК 616.12-008.318+616.839+663.99

### КАННАБИНОИДЕРГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА (ЧАСТЬ I)

А. В. Крылатов<sup>1\*</sup>, В. Ю. Серебров<sup>2, 3</sup>, О. Е. Ваизова<sup>3</sup>, Е. Ю. Дьякова<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Российская Федерация

<sup>4</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

Установлено, что у наркотизированных животных каннабиноиды вызывают продолжительную гипотензию и брадикардию, которые являются следствием стимуляции СВ1-рецепторов. Эндогенные каннабиноиды не участвуют в регуляции частоты сердечных сокращений и артериального давления у интактных животных. Исследования, выполненные на больных ишемической болезнью сердца, показали, что марихуана может провоцировать приступ стенокардии. Установлено, что каннабиноиды вызывают продолжительную гипотензию и брадикардию, которым могут предшествовать транзиторная тахикардия и гипертензия, связанные с активацией ваниллоидных TRPV1 рецепторов. Продолжительная гипотензия — результат прямого действия каннабиноидов на артерии.

**Ключевые слова:** эндогенные каннабиноиды, сердце

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Крылатов А. В., Серебров В. Ю., Ваизова О. Е., Дьякова Е. Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть I) // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13

### CANNABINOIDERGIC REGULATION OF FUNCTIONAL STATE OF HEART (PART I)

A. V. Krylatov<sup>1</sup>, V. Yu. Serebrov<sup>2, 3</sup>, O. E. Vaizova<sup>3</sup>, E. Yu. Dyakova<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

<sup>4</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

It was found that cannabinoids in anesthetized animals cause prolonged hypotension and bradycardia, which are the result of the stimulation of the CB1 receptor. The endogenous cannabinoids are not involved in the regulation of heart rate and blood pressure in intact animals. Studies carried out in patients with coronary heart disease have shown that marijuana can cause angina. It is established that cannabinoids induce prolonged hypotension and bradycardia, which may be preceded by transient tachycardia and hypertension associated with activation of the vanilloid TRPV1 receptor. Prolonged hypotension is a result of direct action of cannabinoids on the arteries.

**Keywords:** endogenous cannabinoids, heart

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Krylatov A. V., Serebrov V. Yu., Vaizova O. E., Dyakova E. Yu. Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part I) // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13

### Эндогенная каннабиноидная система

В 1965 г. два израильских фармаколога выделили действующее начало конопли *Cannabis sativa* —  $\Delta^9$ -тетрагидроканнабиол ( $\Delta^9$ -ТТК) [1]. Прошло 25 лет, прежде чем был открыт центральный каннабиноидный рецептор (CB1) и его структура была идентифицирована, а сам рецептор был клонирован [2]. Рецептор CB1 сопряжен с  $G_{i/o}$ -белками и широко представлен в головном мозге [2, 3]. Указанный рецептор обнаружен в миокарде взрослых крыс [4, 5] и мышей [6]. В 1993 г. был идентифицирован и клонирован периферический каннабиноидный рецептор (CB2) [7]. Названный рецептор также сопряжен с  $G_{i/o}$ -белками и экспрессируется иммунными клетками в селезенке [8–10]. Этот рецептор также был найден в неонатальных кардиомиоцитах крыс [11] и в левом желудочке (ЛЖ) у взрослых мышей [6]. Активация CB1- и CB2-рецепторов способствует ингибированию аденилатциклазы, потенциал-зависимых  $Ca^{2+}$ -каналов и обеспечивает стимуляцию митоген-активируемой протеинкиназы и фосфолипазы C [3, 8]. Установлено, что у человека CB1- и CB2-рецепторы экспрессируются в ткани ЛЖ сердца примерно в равном количестве [12].

В 1999 г. в некоторых ядрах головного мозга человека был обнаружен орфановый G-белок-сопряженный рецептор, состоящий из 319 аминокислот [13]. Этот рецептор был назван GPR55. Позже было установлено, что GPR55 является рецептором каннабиноидов и экспрессируется в стволе головного мозга, лобной коре головного мозга, стриатуме, гипоталамусе, мозжечке и гиппокампе [14]. Позже GPR55 был обнаружен в периферических органах, таких как надпочечники, селезенка, тонкая и подвздошная кишка. Следовые количества мРНК GPR55 были найдены в других органах, в сердце GPR55 не обнаружен [14]. Рецептор GPR55 отличается от других СВ-рецепторов сродством к СВ-лигандам. Он обладает высоким сродством к CP55940, анандамиду,  $\Delta^9$ -ТТК, пальмитоилэтаноламиду и HU-210, но имеет низкую аффинность к антагонисту CB1-рецепторов SR141716 и не взаимодействует с CB1-, CB2-агонистом WIN55212-2 [14]. Рецептор GPR55 сопряжен с  $G_{\alpha 13}$ -белком и не взаимодействует с  $G_i$ - и  $G_q$ -белками [14].

В 1992 г. W.A. Devane и соавт. открыли первый эндогенный каннабиноид N-arachidonoyl ethanolamine (анандамид) [15]. Группа профессора R. Mechoulam обнаружила, что 2-арахидоноилглицерол (2-АГ) также является эндогенным каннабиноидом [16], и в 2001 г. эта группа нашла эндоканнабиноид 2-арахидонилглицерил эфир (ноладин-эфир) [17]. Другой эндоканнабиноид, олеамид, был идентифицирован в 2004 г. [18]. Затем последовало открытие N-арахидоноил-L-серина [19] и RVD-гемопрессина [20]. Помимо них следует упомянуть дигомо- $\gamma$ -линоилэтаноламид, виродгамин, докозагексаеноилэтаноламид, эйкозапентаеноилэтаноламид, докозатетраеноилэтаноламид, N-архидоноилдопамин, пальмитоилэтаноламид, N-олеилдопамин [21]. Эндогенные каннабиноиды идентифицированы в миокарде [22–24]. По всей видимости, они синтезируются *in situ*. Источ-

ник циркулирующих в крови каннабиноидов неизвестен. При эндотоксическом шоке таким источником являются тромбоциты и макрофаги [25]. Возможно, что циркулирующие в крови эндоканнабиноиды оказывают влияние на функциональное состояние сердца. Каннабиноиды относятся к аутокоидам, т.е. они действуют на те клетки, которые их синтезируют (аутокринная регуляция), или на соседние клетки (паракринная регуляция) [26].

Большинство из перечисленных эндогенных каннабиноидов взаимодействуют с СВ-рецепторами в наномолярном диапазоне [21]. Они, видимо, являются физиологическими регуляторами СВ-рецепторов. Олеамид, N-олеилдопамин, пальмитоилэтаноламид взаимодействуют с CB1- и CB2-рецепторами в микромолярном диапазоне [21], поэтому представляется маловероятным, чтобы они регулировали состояние каннабиноидных рецепторов в физиологических условиях. Некоторые исследователи по этой причине называют их каннабиноид-подобными соединениями [27]. Вместе с тем, как мы отмечали выше, пальмитоилэтаноламид проявляет высокое сродство к GPR55-рецептору. Большинство каннабиноидов взаимодействуют с CB1- и CB2-рецепторами, исключением является ноладин-эфир, который проявляет высокое сродство только к CB1-рецептору, но не к CB2-рецептору [27]. Ряд эндогенных каннабиноидов проявляют высокое сродство к GPR55-рецептору [21]; так,  $EC_{50}$  (endogenous cannabinoid  $_{50}$ ) для анандамида, 2-АГ, ноладин-эфира и виродгамина соответствует 18, 3, 10 и 12 нМ [21]. Некоторые эндоканнабиноиды (анандамид, N-архидоноилдопамин) проявляют высокое сродство к ваниллоидным рецепторам (transient receptor potential vanilloid-1, TRPV1), поэтому их называют эндованиллоидами [27]. Другие эндоканнабиноиды (анандамид, N-архидоноилдопамин, пальмитоилэтаноламид) взаимодействуют с peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  и - $\gamma$  (PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ ) [28]. Следовательно, кардиоваскулярные эффекты эндоканнабиноидов могут быть обусловлены стимуляцией TRPV1, PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ .

Неотъемлемыми звеньями эндогенной каннабиноидной системы являются: ферменты, которые синтезируют и гидролизуют каннабиноиды; белки, осуществляющие их обратный захват [27]. В синтезе каннабиноидов участвуют несколько ферментов, для многих каннабиноидов существует несколько альтернативных путей синтеза [27]. Анализ путей синтеза каннабиноидов выходит за рамки данной статьи. Гидролиз большинства каннабиноидов осуществляет фермент fatty acid amide hydrolase (FAAH), исключение составляет 2-АГ, который гидролизуется моноацилглицероллипазой [27]. Белки-переносчики, осуществляющие обратный захват каннабиноидов, пока не идентифицированы. Их наличие в организме подтверждается существованием целой группы «фармакологических инструментов», которые нарушают обратный захват каннабиноидов [27]. Предполагается, что таким переносчиком является fatty acid binding protein 5 (FABP-5) [27].

Все исследования кардиоваскулярных эффектов каннабиноидов можно условно разделить на два этапа:

(1) до появления селективных антагонистов СВ-рецепторов (70-е и 80-е гг. XX в.); (2) после появления селективных антагонистов СВ-рецепторов в 90-е гг. XX в. Именно в таком хронологическом порядке будет проводиться анализ данных литературы. Кроме того, будут рассмотрены результаты экспериментов на «нокаутированных» животных с делецией генов, кодирующих СВ-рецепторы. Будут проанализированы данные экспериментов с использованием препаратов, повышающих уровень эндогенных каннабиноидов.

### Кардиоваскулярные эффекты $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола

В 1968 г. в ходе исследования, выполненного на добровольцах, было показано, что внутривенное введение агониста СВ1- и СВ2-рецепторов  $\Delta^9$ -ТТК вызывает тахикардию [28]. Способность  $\Delta^9$ -ТТК вызывать тахикардию у человека была подтверждена другими исследователями [29, 30]. В экспериментах на ненаркотизированных собаках было показано, что внутривенное введение  $\Delta^9$ -ТТК индуцирует умеренную брадикардию, которая при увеличении дозы каннабиноида сменяется выраженной тахикардией [31]. У наркотизированных собак внутривенное введение  $\Delta^9$ -ТТК способствует снижению сердечного выброса (минутный объем) [32]. Способность  $\Delta^9$ -ТТК индуцировать тахикардию при внутривенном введении здоровым добровольцам была подтверждена М. Perez-Reyes и соавт. [33, 34]. Между тем у наркотизированных пентобарбиталом собак внутривенное введение  $\Delta^9$ -ТТК способствовало снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), сердечного выброса, силы сокращений правого желудочка [35]. Перечисленные эффекты носили дозозависимый характер. Способность  $\Delta^9$ -ТТК индуцировать тахикардию у человека была подтверждена в более позднем исследовании [36]. Таким образом, у ненаркотизированных собак и бодрствующих добровольцев  $\Delta^9$ -ТТК вызывал тахикардию, а у наркотизированных собак — брадикардию. Однако, согласно данным турецких физиологов,  $\Delta^9$ -ТТК при подкожном введении ненаркотизированным крысам вызывает брадикардию [37]. По данным М.Д. Adams и соавт. [38], у наркотизированных крыс  $\Delta^9$ -ТТК при внутривенном введении вызывает брадикардию. Результаты исследований В. Нипе и соавт. [39] указывают на то, что каннабиноид  $\Delta^8$ -ТТК ( $\Delta^8$ -тетрагидроканнабинол, содержащийся в конопле) вызывает снижение ЧСС у ненаркотизированных крыс. Согласно данным Е. Friedman и соавт. [44], после внутривенного введения  $\Delta^9$ -ТТК бодрствующим и наркотизированным собакам отмечается снижение ЧСС. Снижение ЧСС после внутривенного введения названного каннабиноида наркотизированным собакам отмечали и другие исследователи [41]. В 1980 г. Р. Stark и Р.В. Dews [42] опубликовали результаты своих экспериментов на ненаркотизированных кроликах и макаках-резусах. Внутривенное введение  $\Delta^8$ -ТТК вызывало снижение ЧСС у кроликов, не влияло на ЧСС у макак, но снижало у них артериальное давление (АД). По данным Н. Kawasaki и соавт. [43], у свободно подвижных крыс  $\Delta^9$ -ТТК при внутривенном введении вызывал

брадикардию. Эксперименты по хроническому введению морфина и  $\Delta^9$ -ТТК показали, что к анальгетическому и брадикардическому действию обоих препаратов у крыс формируется перекрестная толерантность [40]. Поскольку морфин не взаимодействует с СВ-рецепторами, а  $\Delta^9$ -ТТК не взаимодействует с опиоидными рецепторами, можно предположить, что морфин и  $\Delta^9$ -ТТК взаимодействуют на уровне внутриклеточных сигнальных путей или же  $\Delta^9$ -ТТК является либератором эндогенных опиоидов, а морфин либератором эндогенных каннабиноидов. Нельзя исключить взаимную трансактивацию опиоидных и каннабиноидных рецепторов [45]. Названная гипотеза нуждается в экспериментальной проверке.

Выше речь шла главным образом о том, как  $\Delta^9$ -ТТК влияет на ЧСС. I. Caverio и соавт. [46] решили исследовать, как влияет названный каннабиноид на насосную функцию сердца у наркотизированных пентобарбиталом собак в условиях постоянного сердечного ритма, который обеспечивали с помощью электростимуляции предсердий. Оказалось, что в этих условиях внутривенное введение  $\Delta^9$ -ТТК способствует уменьшению сердечного выброса, ударного объема, давления, развиваемого ЛЖ, скорости сокращения ЛЖ [46]. Одновременно авторы зафиксировали уменьшение венозного возврата, как они полагают, за счет депонирования крови в селезенке. Снижение сердечного выброса, увеличение сопротивления и давления в легочных артериях после внутривенного введения  $\Delta^9$ -ТТК наркотизированным собакам отмечали В.С. Jandhyala и А.Т. Nared [41].

В вышеперечисленных исследованиях участвовали здоровые добровольцы, что не позволяет судить о том, как влияет  $\Delta^9$ -ТТК на функциональное состояние сердца у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В какой-то мере ответить на этот вопрос может исследование, выполненное в США в 1974 г. [47]. На 10 добровольцах, больных ишемической болезнью сердца (ИБС), изучали эффект курения марихуаны и плацебо на толерантность к физическим нагрузкам. Использовали велоэргометр при постоянной нагрузке. Критерием прекращения эксперимента была депрессия сегмента ST или появление загрудинных болей. Об аритмиях авторы ничего не сообщают. Время нагрузки в контроле составляло  $244 \pm 16$  с, в группе плацебо —  $220 \pm 14$  с, в группе марихуаны —  $129 \pm 13$  с ( $p < 0,001$ ). Величина депрессии сегмента ST была идентичной во всех группах. Кроме того, без физической нагрузки марихуана вызывала достоверное увеличение ЧСС на 30% — с 70 до 100 уд./мин ( $p < 0,001$ ), систолическое АД увеличивалось со 119 до 129 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), диастолическое АД с 81 до 87 мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ), произведение систолического АД  $\times$  ЧСС/1000 — с 8,578 до 2,978 ( $p < 0,001$ ). Авторы полагают [47], что каннабиноиды увеличивают потребность миокарда в кислороде за счет повышения ЧСС и частично за счет увеличения АД, что в конечном итоге приводит к снижению толерантности к физической нагрузке у пациентов с ИБС.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют, что  $\Delta^9$ -ТТК вызывает тахикардию у человека

и у ненаркотизированных собак. У наркотизированных собак  $\Delta^9$ -ТГК способствует появлению брадикардии. У наркотизированных и бодрствующих крыс названный каннабиноид способствует снижению ЧСС, брадикардия отмечается и у ненаркотизированных кроликов. Почему реакция сердечно-сосудистой системы на  $\Delta^9$ -ТГК у различных видов существенно различается, неизвестно. Кроме того, эксперименты *in vivo* свидетельствуют, что  $\Delta^9$ -ТГК оказывает отрицательный инотропный эффект. Исследования, выполненные на больных ИБС, показали, что марихуана может провоцировать приступ стенокардии. Хотя ни в одной из перечисленных выше работ авторы не использовали антагонисты СВ-рецепторов, есть основания полагать, что эти эффекты связаны с активацией СВ-рецепторов, поскольку нет данных *in vivo* экспериментов, которые говорили бы о том, что  $\Delta^9$ -ТГК может активировать рецепторы, отличные от СВ-рецепторов.

### Кардиоваскулярные эффекты каннабиноидов, отличных от $\Delta^9$ -тетрагидроканнабинола

Девяностые годы прошлого столетия характеризовались синтезом агонистов, антагонистов СВ-рецепторов и открытием эндогенных каннабиноидов. Однако, несмотря на эти открытия, количество публикаций, посвященных кардиоваскулярным эффектам каннабиноидов, отличных от  $\Delta^9$ -ТГК, сравнительно невелико. У ненаркотизированных макак-резусов было отмечено снижение ЧСС после внутривенного введения  $\Delta^9$ -ТГК и каннабиноида WIN55212, селективный СВ1-антагонист SR141716 устранял эту брадикардию [48]. Инъекция одного SR141716 не влияла на сердечный ритм. В 1996 г. были опубликованы результаты экспериментов с каннабиноидом (-)-11-ОН- $\Delta^8$ -tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl (HU-210) [49]. Этот препарат по сродству к СВ1- и СВ2-рецепторам в десятки раз превосходит эндогенные каннабиноиды и в 500 раз превосходит  $\Delta^9$ -ТГК [50]. Выяснилось, что HU-210 вызывает брадикардию и гипотензию у наркотизированных пентобарбиталом и ненаркотизированных крыс [49]. Авторы полагают, что в действии HU-210 на сердечно-сосудистую систему следует различать две фазы: раннюю (1 ч) и позднюю (через 1 ч после инъекции). В 1997 г. K.D. Lake и соавт. [51] в опытах на крысах, наркотизированных уретаном, установили, что каннабиноиды (HU-210,  $\Delta^9$ -ТГК, анандамид) вызывают гипотензию и брадикардию. По способности снижать ЧСС и АД каннабиноиды распределяются следующим образом: HU-210 >  $\Delta^9$ -ТГК > анандамид [51]. Уменьшение ЧСС было отмечено после применения агониста СВ1- и СВ2-рецепторов WIN55212 у макак-резусов [48]. Кардиоваскулярные эффекты каннабиноидов не проявлялись в условиях блокады СВ1-рецепторов селективным антагонистом СВ1-рецепторов SR141716. Авторы заключили, что указанные эффекты каннабиноидов связаны с активацией СВ1-рецепторов [48, 51]. Ранее нами было показано, что агонисты СВ-рецепторов при внутривенном введении наркотизированным крысам вызывают брадикардию, которая достигает максимума через 15 мин

после инъекции каннабиноидов [52]. В работе мы использовали следующие агонисты СВ1-, СВ2-рецепторов: HU-210 (0,1 мг/кг), анандамид (2,5 мг/кг), метанандамид (2,5 мг/кг, синтетический энзиморезистентный аналог анандамида). Кроме того, мы применяли селективный агонист СВ1-рецепторов arachidonylcyclopropylamide (АСРА, 0,125 мг/кг). Все использованные нами каннабиноиды вызывали снижение ЧСС, наиболее выраженный эффект оказывал HU-210. Селективный антагонист СВ1-рецепторов SR141716 полностью устранял HU-210-индуцированную брадикардию, в то время как селективный антагонист СВ2-рецепторов SR144528 не влиял на снижение ЧСС после инъекции HU-210 [52]. Сами антагонисты СВ-рецепторов не влияли на сердечный ритм. Этот факт говорит о том, что у интактных животных эндоканнабиноиды не регулируют сердечный ритм.

Установлено, что внутривенное введение наркотизированным крысам анандамида, метанандамида, капсаицина (агонист TRPV1 рецепторов) вызывает кратковременную гипотензию и брадикардию (I фаза), затем следуют кратковременный подъем АД и возвращение ЧСС к норме (II фаза) [53]. После этого анандамид (1 мг/кг) и метанандамид (0,3 мг/кг), но не капсаицин, вызывают долговременную брадикардию и гипотензию (III фаза). Первую фазу связывают с активацией сенсорных нервов n. vagus (рефлекс Bezold-Jarisch) [52]. Первая и вторая фазы не проявляются в условиях блокады TRPV1 рецепторов капсазепином. Антагонист СВ1-рецепторов SR141716 устранял III фазу. Следовательно, кардиоваскулярные эффекты эндогенного каннабиноида анандамида могут быть следствием активации ваниллоидных и СВ1-рецепторов. Несколько иные данные были получены в экспериментах на ненаркотизированных крысах [54]. Анандамид при внутривенном введении (75 и 750 мкг/кг) вызывал транзиторную (30 с) гипертензию и тахикардию, аналогичную вышеупомянутой II фазе. В дозе 2,5 мг/кг анандамид также вызывал кратковременную гипертензию, но тахикардия сменялась транзитной брадикардией, которая исчезала при блокаде М-холинорецепторов атропином, что говорит об участии n. vagus и барорефлекторной природе брадикардии [54]. Третью фазу авторам не удалось зафиксировать. Гемодинамические эффекты анандамида (3 мг/кг) сохранялись в условиях блокады СВ1-рецепторов препаратом AM 251 [54]. Таким образом, названные эффекты, по всей видимости, были следствием активации TRPV1 рецепторов. Для того чтобы оценить роль TRPV1 рецепторов в гемодинамических эффектах, были выполнены эксперименты на обычных мышах и «нокаутированных» особях с делецией гена, кодирующего TRPV1 рецептор (TRPV1<sup>-/-</sup>) [55]. Наркотизированным мышам внутривенно вводили анандамид (20 мг/кг). У мышей TRPV1<sup>+/+</sup> изменения гемодинамики носили трехфазный характер [41], как и у крыс [53]. У мышей TRPV1<sup>-/-</sup> отсутствовали I и II фазы. Третья фаза была идентичной в обеих группах, во время этой фазы было зафиксировано не только снижение АД и ЧСС, но и уменьшение сердечного выбро-

са [55]. Внутривенная инфузия здоровым добровольцам агониста CB1-рецепторов Org 28611 вызывала транзиторное увеличение ЧСС без изменения АД [56], т.е. реакция сердечно-сосудистой системы была аналогична той, которая наблюдалась при применении  $\Delta^9$ -ТТК.

Гипотензия, по всей видимости, является результатом прямого действия каннабиноидов на сосуды, поскольку эксперименты с изолированными артериями свидетельствуют, что каннабиноиды вызывают вазорелаксацию [57, 58].

Таким образом, каннабиноиды вызывают продолжительную гипотензию и брадикардию, которым могут предшествовать транзиторная тахикардия и гипертензия, которые связаны с активацией TRPV1 рецепторов. Гипотензия и брадикардия являются следствием стимуляции CB1-рецепторов. Эндогенные каннабиноиды не участвуют в регуляции ЧСС и АД у интактных животных.

### Заключение

Представленные данные свидетельствуют, что  $\Delta^9$ -ТТК вызывает тахикардию у человека и у ненаркотизированных собак. У наркотизированных собак  $\Delta^9$ -ТТК способствует появлению брадикардии. У наркотизированных и бодрствующих крыс этот каннабиноид способствует снижению ЧСС, брадикардия отмечается и у ненаркотизированных кроликов. Почему реакция сердечно-сосудистой системы на  $\Delta^9$ -ТТК у различных видов существенно различается, неизвестно. Кроме того, эксперименты *in vivo* свидетельствуют, что  $\Delta^9$ -ТТК оказывает отрицательный инотропный эффект. Исследования, выполненные на больных ИБС, показали, что марихуана может провоцировать приступ стенокардии. Установлено, что каннабиноиды вызывают продолжительную гипотензию и брадикардию, которым могут предшествовать транзиторная тахикардия и гипертензия, которые связаны с активацией TRPV1 рецепторов. Гипотензия и брадикардия являются следствием стимуляции CB1-рецепторов. Эндогенные каннабиноиды не участвуют в регуляции ЧСС и АД у интактных животных.

### Литература/References

- Mechoulam R., Gaoni Y. Hashish — IV. The isolation and structure of cannabinolic cannabidiolic and cannabigerolic acids // *Tetrahedron*. — 1965. — Vol. 21, No. 5. — P. 1223–1229.
- Matsuda L.A., Lolait S.J., Brownstein M.J. et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA // *Nature*. — 1990. — Vol. 346, No. 6284. — P. 561–564.
- Howlett A.C., Blume L.C., Dalton G.D. CB1 cannabinoid receptors and their associated proteins // *Curr. Med. Chem.* — 2010. — Vol. 17, No. 14. — P. 1382–1393.
- Bonz A., Laser M., Küllmer S. et al. Cannabinoids acting on CB1 receptors decrease contractile performance in human atrial muscle // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 41, No. 4. — P. 657–664.
- Wagner J.A., Hu K., Karcher J. et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism promotes remodeling and cannabinoid treatment prevents endothelial dysfunction and hypotension in rats with myocardial infarction // *Br. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 138, No. 7. — P. 1251–1258.
- Wang P.F., Jiang L.S., Bu J. et al. Cannabinoid-2 receptor activation protects against infarct and ischemia/reperfusion heart injury // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2012. — Vol. 59, No. 4. — P. 301–307.
- Munro S., Thomas K.L., Abu-Shaar M. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids // *Nature*. — 1993. — Vol. 365, No. 6441. — P. 61–65.
- Dalton G.D., Bass C.E., Van Horn C.G., Howlett A.C. Signal transduction via cannabinoid receptors // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*. — 2009. — Vol. 8, No. 6. — P. 422–431.
- Galiegue S., Mary S., Marchand J. et al. Expression of central and peripheral cannabinoid receptors in human immune tissues and leukocyte subpopulations // *Eur. J. Biochem.* — 1995. — Vol. 232, No. 1. — P. 54–61.
- Onaivi E.S., Ishiguro H., Gong J.P. et al. Endocannabinoids and the cardiovascular system in health and disease. In: *Endocannabinoids* // Pertwee, Roger G. (Ed.), *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2015. — No. 231. — P. 393–422.
- Shmist Y.A., Goncharov I., Eichler M. et al. Delta-9-tetrahydrocannabinol protects cardiac cells from hypoxia via CB2 receptor activation and nitric oxide production // *Mol. Cell. Biochem.* — 2006. — Vol. 283, No. 1–2. — P. 75–83.
- Weis F., Beiras-Fernandez A., Sodian R. et al. Substantially altered expression pattern of cannabinoid receptor 2 and activated endocannabinoid system in patients with severe heart failure // *J. Mol. Cell. Cardiol.* — 2010. — Vol. 48, No. 6. — P. 1187–1193.
- Sawzdargo M., Nguyen T., Lee D.K. et al. Identification and cloning of three novel human G protein-coupled receptor genes GPR52,  $\psi$ GPR53 and GPR55: GPR55 is extensively expressed in human brain // *Brain Res. Mol. Brain Res.* — 1999. — Vol. 64, No. 2. — P. 193–198.
- Ryberg E., Larsson N., Sjögren S. et al. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor // *Br. J. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 152, No. 7. — P. 1092–1101.
- Devane W.A., Hanus L., Breuer A. et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor // *Science*. — 1992. — Vol. 258, No. 5090. — P. 1946–1949.
- Mechoulam R., Ben-Shabat S., Hanuš L. et al. Identification of an endogenous 2-monoglyceride, present in canine gut, that binds to cannabinoid receptors // *Biochem. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 50, No. 1. — P. 83–90.
- Hanus L., Abu-Lafi S., Frider E. et al. 2-arachidonoyl glyceryl ether, an endogenous agonist of the cannabinoid CB1 receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2001. — Vol. 98, No. 7. — P. 3662–3665.
- Leggett J.D., Aspley S., Beckett S.R. et al. Oleamide is a selective endogenous agonist of rat and human CB1 cannabinoid receptors // *Br. J. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 141, No. 2. — P. 253–262.
- Milman G., Maor Y., Abu-Lafi S. et al. N-arachidonoyl L-serine, an endocannabinoid-like brain constituent with vasodilatory properties // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2006. — Vol. 103, No. 7. — P. 2428–2433.
- Gomes I., Grushko J.S., Golebiewska U. et al. Novel endogenous peptide agonists of cannabinoid receptors // *FASEB J.* — 2009. — Vol. 23, No. 9. — P. 3020–3029.
- Pertwee R.G. Endocannabinoids and their pharmacological actions. In: *Endocannabinoids* // Pertwee Roger G. (Ed.), *Handb. Exp. Pharmacol.* — 2015. — No. 231. — P. 1–37.
- Holman E.A., Guijarro A., Lim J., Piomelli D. Effects of acute stress on cardiac endocannabinoids, lipogenesis, and inflammation in rats // *Psychosom. Med.* — 2014. — Vol. 76, No. 1. — P. 20–28.
- Tuma R.F., Steffens S. Targeting the endocannabinoid system to limit myocardial and cerebral ischemic and reperfusion injury // *Curr. Pharm. Biotechnol.* — 2012. — Vol. 13, No. 1. — P. 46–58.
- Wagner J.A., Abesser M., Harvey-White J., Ertl G. 2-Arachidonoyl-glycerol acting on CB1 cannabinoid receptors mediates delayed cardioprotection induced by nitric oxide in rat isolated hearts // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 47, No. 5. — P. 650–655.
- Varga K., Wagner J.A., Bridgen D.T., Kunos G. Platelet- and macrophage-derived endogenous cannabinoids are involved in endotoxin-induced hypotension // *FASEB J.* — 1998. Vol. 12, No. 11. P. 1035–1044.

26. Cabral G.A., Ferreira G.A., Jamerson M.J. Endocannabinoids and the immune system in health and disease. In: Endocannabinoids // Pertwee Roger G. (Ed.) Handb. Exp. Pharmacol. — 2015. — No. 231. — P. 185–211.
27. Cascio M.G., Marini P. Biosynthesis and fate of endocannabinoids. In: Endocannabinoids // Pertwee Roger G. (Ed.), Handb. Exp. Pharmacol. — 2015. — No. 231. — P. 39–58.
28. Hollister L.E., Richards R.K., Gillespie H.K. Comparison of tetrahydrocannabinol and synhexl in man // Clin. Pharmacol. Ther. — 1968. — Vol. 9, No. 6. — P. 783–791.
29. Domino E.F. Neuro-psychologic studies of marihuana. Some synthetic and natural THC derivates in animals and man // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1971. — No. 191. — P. 166–191.
30. Malit L.A., Johnstone R.E., Bourke D.I. et al. Intravenous  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol: Effects on ventilatory control and cardiovascular dynamics // Anesthesiology. — 1975. — Vol. 42, No. 6. — P. 666–673.
31. Dewey W.L., Jenkins J., O'Rourke T., Harris L.S. The effect of chronic administration of trans- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on behavior and the cardiovascular system of dogs // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. — 1972. — Vol. 198, No. 1. — P. 118–131.
32. Cavero I., Ertel R., Buckley J.P., Jandhyala B.S. Effects of (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol on regional blood flow in anesthetized dogs // Eur. J. Pharmacol. — 1972. — Vol. 20, No. 3. — P. 373–376.
33. Perez-Reyes M., Timmons M.C., Lipton M.A. et al. Intravenous injection in man of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and 11-OH- $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol // Science — 1972. — Vol. 177, No. 49. — P. 633–635.
34. Perez-Riyes M., Timmons M.C., Davis K.H., Wall E.M. A comparison of the pharmacological activity in man of intravenously administered  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, cannabiniol, and cannabidiol // Experientia. — 1973. — Vol. 29, No. 11. — P. 1368–1369.
35. Cavero I., Buckley J.P., Jandhyala B.S. Hemodynamic and myocardial effects of (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol in anesthetized dogs // Eur. J. Pharmacol. — 1973. — Vol. 24, No. 2. — P. 243–251.
36. Gorelick D.A., Goodwin R.S., Schwilke E. et al. Tolerance to effects of high-dose oral  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol and plasma cannabinoid concentrations in male daily cannabis smokers // J. Anal. Toxicol. — 2013. — Vol. 37, No. 1. — P. 11–16.
37. Kaymakalan S., Sivil S. Lack of tolerance to the bradycardic effect of D9-trans-tetrahydrocannabinol in rats // Pharmacology. — 1974. — Vol. 12, No. 4–5. — P. 290–295.
38. Adams M.D., Chait L.D., Earnhardt J.T. Tolerance to the cardiovascular effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol in the rat // Br. J. Pharmacol. — 1976. — Vol. 56, No. 1. — P. 43–48.
39. Hine B., Torrelío M., Gershon S. Analgesic, heart rate, and temperature effects of D8-THC during acute and chronic administration to conscious rats // Pharmacology — 1977. — Vol. 15, No. 1. — P. 65–72.
40. Hine B. Morphine and D9-tetrahydrocannabinol: two-way cross tolerance for antinociceptive and heart-rate responses in the rat // Psychopharmacology. — 1985. — Vol. 87, No. 1. — P. 34–38.
41. Jandhyala B.S., Hamed A.T. Pulmonary and systemic hemodynamic effects of delta9-tetrahydrocannabinol in conscious and morphine-chloralose-anesthetized dogs: anesthetic influence on drug action // Eur. J. Pharmacol. — 1978. — Vol. 53, No. 1. — P. 63–68.
42. Stark P., Dews P.B. Cannabinoids. II. Cardiovascular effects // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1980. — Vol. 214, No. 1. — P. 131–138.
43. Kawasaki H., Watanabe S., Ueki S. Effects of chronic administration of delta 9-tetrahydrocannabinol on the cardiovascular system, and pressor and behavioral responses to brain stimulation in freely moving rats // Eur. J. Pharmacol. — 1980. — Vol. 65, No. 1. — P. 63–69.
44. Friedman E., Gershon S., Hine B., Torrelío M. Cardiovascular effects of D9-tetrahydrocannabinol in conscious and anesthetized dogs // Br. J. Pharmacol. — 1977. — Vol. 59, No. 4. — P. 561–563.
45. Маслов Л.Н., Хедрик Дж.П., Мешоулам Р. и др. Роль транс-активации рецепторов в кардиопротекторных эффектах прекодиционирования и посткодиционирования // Рос. физиол. журн. — 2012. — Т. 98, № 3. — С. 305–317.
46. Cavero I., Lokhandwala M.F., Buckley J.P., Jandhyala B.S. The effect of (-)- $\Delta^9$ -trans-tetrahydrocannabinol on myocardial contractility and venous return in anesthetized dogs // Eur. J. Pharmacol. — 1974. — Vol. 29, No. 1. — P. 74–82.
47. Aronow W.S., Cassidy J. Effect of marihuana and placebo-marihuana smoking on angina pectoris // N. Engl. J. Med. — 1974. — Vol. 291, No. 2. — P. 65–67.
48. Vivan J.A., Kishioka S., Butelman E.R. et al. Analgesic, respiratory and heart rate effects of cannabinoid and opioid agonists in rhesus monkeys: antagonist effects of SR 141716A // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1998. — Vol. 286, No. 2. — P. 697–703.
49. Vidrio H., Sanchez-Salvatori M.A., Medina M. Cardiovascular effects of (-)-11-OH-D8-tetrahydrocannabinol-dimethylheptyl in rats. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 1996. — Vol. 28, No. 2. P. 332–336.
50. Pertwee R.G. Pharmacology of cannabinoid receptor ligands // Curr. Med. Chem. — 1999. — Vol. 6, No. 8. — P. 635–664.
51. Lake K.D., Compton D.R., Varga K., Martin B.R., Kunos G. Cannabinoid-induced hypotension and bradycardia in rats is mediated by CB1-like cannabinoid receptors // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1997. — Vol. 81, No. 3. — P. 1030–1037.
52. Krylatov A.V., Maslov L.N., Ermakov S.Yu. et al. Significance of cardiac cannabinoid receptors in regulation of cardiac rhythm, myocardial contractility, and electrophysiologic process in heart // Biol. Bull. — 2007. — Vol. 34, No. 1. — P. 28–35.
53. Malinowska B., Kwolek G., Gothert M. Anandamide and methanandamide induce both vanilloid VR1- and cannabinoid CB1 receptor-mediated changes in heart rate and blood pressure in anaesthetized rats // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 2001. — Vol. 364, No. 6. — P. 562–569.
54. Gardiner S.M., March J.E., Kemp P.A., Bennett T. Complex regional haemodynamic effects of anandamide in conscious rats // Br. J. Pharmacol. — 2002. — Vol. 135, No. 8. — P. 1889–1896.
55. Pacher P., Batkai S., Kunos G. Haemodynamic profile and responsiveness to anandamide of TRPV1 receptor knock-out mice // J. Physiol. — 2004. — Vol. 558, Pt. 2. — P. 647–657.
56. Zuurman L., Passier P.C., de Kam M. et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects of the intravenously administered CB1 receptor agonist Org 28611 in healthy male volunteers // J. Psychopharmacol. — 2009. — Vol. 23, No. 6. — P. 633–644.
57. Stanley C.P., Hind W.H., Tufarelli C., O'Sullivan S.E. Cannabidiol causes endothelium-dependent vasorelaxation of human mesenteric arteries via CB1 activation // Cardiovasc. Res. — 2015. — Vol. 107, No. 4. — P. 568–578.
58. AlSuleimani Y.M., Hiley C.R. The GPR55 agonist lysophosphatidylinositol relaxes rat mesenteric resistance artery and induces  $Ca^{2+}$  release in rat mesenteric artery endothelial cells // Br. J. Pharmacol. — 2015. — Vol. 172, No. 12. — P. 3043–3057.
59. O'Sullivan S.E. Endocannabinoids and the cardiovascular system in health and disease. In: Endocannabinoids // Pertwee, Roger G. (Ed.), Handb. Exp. Pharmacol. — 2015. — Vol. 231. — P. 393–422.

Поступила 18.01.2017

### Сведения об авторах

**Крылатов Андрей Владимирович\***, канд. мед. наук, лаборант-исследователь лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: Maslov@cardio-tomsk.ru.

**Серебров Владимир Юрьевич**, докт. мед. наук, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики Сибирского государственного медицинского университета, профессор кафедры биотехнологии и органической химии Института высоких технологий Национального исследовательского Томского политехнического университета.  
Адреса: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2; 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.  
E-mail: serebrov@ssmu.ru.

**Ваизова Ольга Евгеньевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета.  
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: vaizova@mail.ru.

**Дьякова Елена Юрьевна**, докт. мед. наук, профессор кафедры спортивно-оздоровительного туризма, спортивной физиологии и медицины факультета физической культуры Национального исследовательского Томского государственного университета.  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.  
E-mail: adyakova@yandex.ru.

## ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА ПРИ ПОРАЖЕНИИ СТВОЛА ЛЕВОЙ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

И. С. Бессонов\*, В. А. Кузнецов

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук, Тюмень, Российская Федерация

Обзорная статья посвящена описанию современных тенденций в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов со стенозом ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Представлена клиничко-морфологическая характеристика ИБС при поражении ствола ЛКА, описаны особенности и преимущества различных методов реваскуляризации в сравнении с медикаментозной терапией у этой категории больных, проанализированы возможности чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в сравнении с коронарным шунтированием (КШ).

**Ключевые слова:** ствол левой коронарной артерии, чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Бессонов И. С., Кузнецов В. А. Хроническая ишемическая болезнь сердца при поражении ствола левой коронарной артерии: современное состояние проблемы и методы лечения // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 14–21. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-14-21

## LEFT MAIN CORONARY ARTERY DISEASE: CURRENT STATUS AND MANAGEMENT

I. S. Bessonov\*, V. A. Kuznetsov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russian Federation

The review article describes the current trends in the treatment of coronary artery disease (CAD) in patients with left main coronary artery stenosis (LMCA). The article shows the clinical and morphological characteristics of CAD in patients with LMCA stenosis, and describes the benefits of revascularization. Safety and efficacy of percutaneous coronary intervention versus coronary bypass surgery grafting were analyzed using up-to-date evidence base.

**Keywords:** left main coronary, percutaneous coronary interventions, coronary artery bypass grafting

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Bessonov I. S., Kuznetsov V. A. Left Main Coronary Artery Disease: Current Status and Management // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 14–21. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-14-21

### Клиничко-морфологическая характеристика ИБС у пациентов с поражением ствола ЛКА

Стеноз ствола ЛКА является наиболее опасной локализацией атеросклеротического поражения в коронарном русле. При правом типе коронарного кровообращения через ствол ЛКА поступает 75% крови, участвующей в кровоснабжении миокарда левого желудочка. При левом типе коронарного кровообращения этот показатель достигает 100% [1, 2]. Поражение ствола ЛКА, по данным различных авторов, встречается в 3–7% случаев при проведении плановой коронароангиографии [3]. Окклюзионное поражение ствола ЛКА при коронарографии встречается достаточно редко. Так, по результатам анализа 22735 коронароангиографий, окклюзия ствола ЛКА была выявлена лишь у 25 пациентов (0,1% случаев) [4].

Теоретически стеноз ствола ЛКА, благодаря проксимальной локализации и большому диаметру сосуда, является благоприятным для проведения ЧКВ. Однако в реальности существует несколько важных анатомических

особенностей, играющих ключевую роль при выборе метода лечения. Прежде всего, изолированное поражение ствола ЛКА встречается редко и составляет от 6 до 15% всех случаев. При этом от 60 до 80% пациентов имеют многососудистое поражение коронарного русла [5, 10]. В большинстве случаев при многососудистом поражении проведение КШ потенциально обеспечивает более полную реваскуляризацию в сравнении с ЧКВ. Анатомически выделяют три сегмента ствола ЛКА: устьевой, средний (тело ствола ЛКА) и дистальный сегмент [2]. В большинстве случаев (от 40 до 94%) поражение в стволе ЛКА имеет дистальную локализацию и носит бифуркационный характер [5, 10]. Известно, что при бифуркационном и трифуркационном поражении проведение ЧКВ ассоциируется с увеличением частоты рестенозов [11].

Было отмечено, что частота поражения ствола ЛКА увеличивается с возрастом. Так, по данным бинарной логистической регрессии, с увеличением возраста на каждый год жизни вероятность определения гемодина-

мически значимого стеноза ствола ЛКА увеличивалась на 5% (ОШ=1,05, 95% ДИ 1,04–1,06,  $p < 0,001$ ) [12]. Несмотря на установленную возрастную закономерность увеличения частоты поражения ствола ЛКА, пациенты в российской популяции были значительно моложе (медиана возраста — 56 [52, 61] лет в сравнении с американской популяцией больных, где медиана возраста была 64 [58, 70] года) [5, 12].

### Медикаментозная терапия в сравнении с реваскуляризацией у пациентов с поражением ствола ЛКА

Первые исследования, сравнивающие эффективность КШ и медикаментозной терапии у пациентов, показали, что выживаемость пациентов после хирургического лечения была значительно выше. За 15 лет наблюдения медиана выживаемости для пациентов группы КШ составила 13,3 года, а для группы медикаментозной терапии — 6,6 года [13]. По данным метаанализа, включающего исследования, проведенные в период с 1972 по 1984 гг., за 10 лет наблюдения было установлено, что проведение КШ ассоциировалось со снижением смертности [14]. Результаты этих исследований легли в основу современных рекомендаций, которые относят выполнение КШ у пациентов с поражением ствола ЛКА к классу рекомендаций IA [15]. Необходимо отметить, что на сегодняшний день не существует ни одного рандомизированного исследования, оценивающего эффективность КШ или ЧКВ в сравнении с медикаментозной терапией. В клинических исследованиях, продемонстрировавших преимущество КШ, пациенты принимали медикаментозную терапию, не соответствующую современным стандартам лечения. Так, в исследованиях, проводимых в 1970 г., на которых основаны современные рекомендации, были не доступны такие классы препаратов, как статины и  $\beta$ -блокаторы, а аспирин не назначался так широко, как требуют современные стандарты лечения этих больных [14]. Несмотря на это современные данные реальной клинической практики демонстрируют значительное преимущество проведения реваскуляризации у пациентов с поражением ствола ЛКА [3].

В последние годы несколько групп исследователей из России, Европы и США сообщили о собственных результатах КШ у пациентов с поражением ствола ЛКА [16, 19]. Суммарно в эти исследования было включено более 11000 пациентов. Средняя госпитальная летальность составила 2,8%, а 30-дневная летальность — от 3 до 4,2%. По данным наиболее крупного регистра, включающего более 5000 пациентов с поражением ствола ЛКА, уровень госпитальной летальности составил 3% [17]. Также было показано, что выполнение КШ сопровождалось двухлетней выживаемостью от 94 до 95% [18, 19].

Несмотря на преимущества проведения реваскуляризации, некоторые пациенты с поражением ствола ЛКА лечатся консервативно. Среди основных причин невыполнения реваскуляризации, после выявления гемодинамически значимого поражения ствола ЛКА, выделяют

такие, как отказ пациента от КШ, высокий операционный риск и истонченные нативные коронарные артерии [20, 21]. Было показано, что отказ пациента является причиной невыполнения КШ более чем в половине всех случаев [3].

Важным вопросом, требующим внимания в лечении пациентов с вновь выявленным стенозом ствола ЛКА, является продолжительность периода ожидания до выполнения реваскуляризации. В работе A.S.C. Rocha и соавт. среди 56 пациентов с поражением ствола ЛКА, находящихся на листе ожидания КШ, у 7 определялись неблагоприятные кардиальные события (6 инфарктов миокарда и 1 смерть) [22]. Стратификация пациентов по экстренности выполнения КШ не позволила предотвратить смертность в период ожидания операции. Так, в исследовании J. F. Legare и соавт., несмотря на стратификацию пациентов по экстренности операции, среди 561 пациента четверо больных с поражением ствола ЛКА умерли, ожидая КШ [23]. При этом все случаи смерти были зафиксированы среди пациентов, где необходимость выполнения операции рассматривалась как «не срочная». Так, только среди пациентов с поражением ствола ЛКА, где медиана выполнения КШ составляла не более 7 дней, за время ожидания операции летальные случаи не определялись.

Таким образом, на сегодняшний день наличие стеноза ствола ЛКА является абсолютным показанием к проведению коронарной реваскуляризации. Учитывая положительное влияние реваскуляризации на выживаемость, несомненно, что такой фактор, как отказ от операции, необходимо минимизировать, обстоятельно объясняя пациенту преимущества реваскуляризации. Очевидна необходимость обеспечения контроля всех этапов дополнительных обследований и проведения реваскуляризации у пациентов с поражением ствола ЛКА в максимально короткие сроки.

### ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА

Впервые баллонная ангиопластика ствола ЛКА была выполнена Gruntzig в 1979 г. После этого в 1989 г. Hartzler и соавт. сообщили о результатах вмешательства у 129 пациентов [24]. Госпитальная летальность составила 10%, а по данным трехлетнего наблюдения — 64%. Кроме того, зачастую баллонная ангиопластика осложнялась диссекцией артерии. Учитывая лучшие результаты КШ, от этого метода было решено отказаться. Однако с появлением коронарных стентов возможности ЧКВ при поражении ствола ЛКА были пересмотрены. В период с 1999 по 2003 гг. был опубликован ряд исследований, суммарно включающих более 1100 пациентов, посвященных применению стандартных металлических стентов у пациентов со стенозом ствола ЛКА [25, 27]. Уровень госпитальной летальности составил от 0 до 14%, при этом частота повторной реваскуляризации была от 0 до 20%. В среднем, по данным двухлетнего наблюдения, уровень смертности составил 17% (от 3 до 31%), а частота повторной реваскуляризации — 29% (от 15 до 34%). Некоторые авторы указывали на более

благоприятный прогноз у пациентов низкого риска (молодой возраст, нормальная сократительная функция левого желудочка, локализация поражения в устье или теле ствола ЛКА). У этой категории пациентов уровень годичной летальности составлял от 3,4% [27] до 7% [26], а по данным трехлетнего наблюдения, не превышал 7,4% [25]. Однако уровень повторной реваскуляризации даже у данной категории пациентов находился в диапазоне от 28 до 32%. Кроме того, пациенты низкого риска характеризовались хорошими результатами и после КШ. Например, годичная летальность среди 504 пациентов низкого риска после КШ, включенных в исследование SoS, составила всего 0,8% [28]. На основании этих данных Американской коллегией кардиологов/Американской ассоциацией сердца было не рекомендовано выполнение ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА, вне зависимости от локализации стеноза и риска выполнения КШ (класс рекомендаций III) [29].

Внедрение в клиническую практику стентов с антипролиферативным покрытием позволило значительно улучшить результаты ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА. При использовании стентов с антипролиферативным покрытием было продемонстрировано значительное уменьшение количества рестенозов и частоты повторной реваскуляризации [9, 10, 30–34]. В исследовании Erglis и соавт. при применении стентов, покрытых паклитакселем, уровень рестеноза за 6 мес. составил 6%, в то время как в группе голометаллических стентов этот показатель равнялся 22%. При низком уровне рестеноза не было необходимости в проведении повторной реваскуляризации, следовательно, снижалась частота основных неблагоприятных кардиальных событий (13,2 и 30% соответственно,  $p < 0,001$ ) [21]. В регистре DELFT была продемонстрирована высокая частота успеха процедуры, а также клинический эффект использования стентов с антипролиферативным покрытием за 3 года наблюдения [21]. В метаанализе, включающем более 10000 пациентов, было показано, что выполнение ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА с использованием стентов с антипролиферативным покрытием характеризовалось лучшей выживаемостью и снижением частоты основных неблагоприятных кардиальных событий, включающих смерть, инфаркт миокарда и повторную реваскуляризацию, в сравнении со стандартными голометаллическими стентами [35].

В последнее время показания к стентированию ствола ЛКА значительно расширились. Так, было показано, что при современном уровне развития эндоваскулярных методов стентирование ствола ЛКА может безопасно выполняться в клинике, не имеющей кардиохирургической поддержки [36, 40]. Однако это справедливо для клиник с высоким объемом ежегодно выполняемых ЧКВ и наличием операторов высокой квалификации.

При проведении ЧКВ на стволе ЛКА большое внимание уделяется использованию дополнительных методов визуализации, позволяющих более точно определить тяжесть поражения. К таким методам, прежде всего, от-

носятся внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография. Использование этих методик позволяет стратифицировать пациентов и качественно выполнить ЧКВ. Нередко ангиографическая диагностика поражения в стволе ЛКА может быть затруднена в силу анатомических особенностей. При этом прямая визуализация стенки сосуда в режиме реального времени, проводимая при использовании ВСУЗИ, позволяет получить более полное представление о характере и степени выраженности атеросклеротического поражения [41, 42]. Несмотря на то, что использование ВСУЗИ дает представление лишь об анатомических особенностях сосуда без физиологической оценки, применение этого метода в большинстве случаев позволяет принять верное и аргументированное решение о необходимости реваскуляризации при пограничных стенозах [43]. Также важной точкой приложения метода ВСУЗИ является оценка результатов стентирования [42]. Появляется возможность оценить степень раскрытия стента, прилегание к стенке сосуда (аппозицию), проконтролировать полное покрытие стентом атеросклеротической бляшки. Важна возможность точной количественной оценки результата стентирования, что снижает вероятные ошибки субъективного анализа. Применение оптической когерентной томографии в дополнение к преимуществам ВСУЗИ позволяет более точно оценить диаметр сосуда, а также выявить краевую диссекцию и малаппозицию после имплантации стента [44].

Несмотря на то, что проблему рестенозов, возникающих после имплантации голометаллических стентов, практически удалось решить, некоторые исследователи отмечали увеличение частоты поздних тромбозов после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием. Из наиболее вероятных причин этого феномена выделяют нарушение эндотелизации поверхности покрытого антипролиферативным агентом стента [45] и неатеросклероз [46]. Необходимо отметить, что практически все случаи тромбоза стента ствола ЛКА имеют летальный исход. Наличие потенциального протромботического субстрата после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием диктует необходимость длительного приема двойной антиагрегантной терапии, включающей клопидогрель и аспирин. Длительность двойной антиагрегантной терапии после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием должна составлять, по меньшей мере, год [24]. Несмотря на отсутствие доказательств, многие исследователи предлагают прием двойной антиагрегантной терапии неопределенно длительное время для пациентов высокого риска после имплантации стентов с антипролиферативным покрытием. Однако в исследовании Park и соавт. было показано, что продолжение приема двойной антиагрегантной терапии более года в сравнении с монотерапией аспирином не сопровождалось снижением частоты основных неблагоприятных кардиальных событий [47]. С другой стороны, преждевременное прекращение приема клопидогреля у пациентов с поражением ствола

ЛКА ассоциируется с четырехкратным увеличением риска развития инфаркта миокарда и смертности [29]. Несмотря на появление новых групп антиагрегантных препаратов (prasugrel, ticagrelor), в настоящее время не существует доказательной базы по эффективности и безопасности применения этих лекарств при проведении ЧКВ у пациентов с поражением ствола ЛКА. Также возможные преимущества применения блокаторов  $\text{P}_2\text{Y}_{12}$  рецепторов тромбоцитов, низкомолекулярных гепаринов, прямого ингибитора тромбина требуют изучения в рандомизированных исследованиях.

Таким образом, использование ЧКВ в лечении ИБС у пациентов с поражением ствола ЛКА является относительно безопасным и эффективным методом. Значительное расширение возможностей эндоваскулярных интервенций произошло благодаря внедрению в клиническую практику стентов с антипролиферативным покрытием, что значительно снизило уровень рестенозов. Однако длительная эндотелизация стента и возможный неоатеросклероз потенциально опасны в плане развития тромбозов стента. Это обуславливает необходимость строгого соблюдения стандартов приема двойной дезагрегантной терапии, включающей клопидогрель и аспирин.

### ЧКВ в сравнении с КШ у пациентов с поражением ствола ЛКА

Эффективность и безопасность ЧКВ в сравнении с КШ у пациентов с поражением ствола ЛКА изучались в нескольких нерандомизированных исследованиях и регистрах [6–8, 49–51]. Было показано, что выполнение ЧКВ у этой категории пациентов является оправданным, а результаты в большинстве случаев сопоставимы с КШ. Однако пациенты, включенные в эти исследования, существенно отличались по клиническим характеристикам, типу использованных стентов и подходам к выполнению ЧКВ. Проведение КШ ассоциировалось с худшими непосредственными результатами, с большим количеством госпитальных осложнений, преимущественно за счет увеличения частоты перипроцедуральных инфарктов, инсультов и смертности. При этом отдаленные результаты по таким показателям, как инфаркт миокарда и летальность, в большинстве случаев были сопоставимы, однако частота повторной реваскуляризации зачастую была выше в группе ЧКВ.

В настоящее время в доступной литературе встречаются результаты 3 метаанализов, сравнивающих ЧКВ и КШ у пациентов с поражением ствола ЛКА [52, 54]. В представленные метаанализы были включены 2905, 3773 и 5479 пациентов с поражением ствола ЛКА. По данным одно-, трех- и пятилетнего наблюдения, разницы по частоте инфаркта миокарда, инсульта и смерти в сравниваемых группах не было выявлено, в то время как частота повторной реваскуляризации была выше в группе ЧКВ. Результаты десятилетнего наблюдения были опубликованы Park и соавт., при этом риск развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности был сопоставим в группе пациентов, которым имплантировались голометаллические стен-

ты и выполнялось КШ ( $\text{OR}=0,92$ ; 95% ДИ 0,55–1,53,  $p=0,74$ ). Также в этом исследовании было отмечено, что за 5 лет наблюдения выживаемость в группе пациентов, которым имплантировались стенты с антипролиферативным покрытием и выполнялось КШ, не отличалась ( $\text{OR}=0,83$ ; 95% ДИ 0,34–2,07,  $p=0,7$ ). Однако вероятность повторной реваскуляризации также была выше среди пациентов, которым выполнялись ЧКВ как с использованием голометаллических стентов ( $\text{OR}=10,34$ ; 95% ДИ 4,61–23,18,  $p<0,001$ ), так и стентов с антипролиферативным покрытием ( $\text{OR}=6,22$ ; 95% ДИ 2,26–17,14,  $p<0,001$ ) [55].

В настоящее время существует 6 рандомизированных клинических исследований, сравнивающих результаты ЧКВ и КШ у пациентов с поражением ствола ЛКА [56, 59]. Главным ограничением исследования LE MANS явилось наличие неспецифической конечной точки (изменение фракции выброса левого желудочка) [57]. По данным годичного наблюдения, в сравниваемых группах не было выявлено различий по улучшению функционального класса стенокардии напряжения. Однако улучшение функции левого желудочка было более выражено в группе, где проводились ЧКВ ( $p=0,04$ ), в сравнении с группой, где проводилось КШ ( $p=0,85$ ). Годичная выживаемость без основных неблагоприятных кардиальных событий не отличалась между группами ЧКВ и КШ (71,2 и 75,5% соответственно,  $p=0,29$ ). По данным трехлетнего наблюдения, по этому показателю в сравниваемых группах также не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий (53,9 и 56,6%,  $p=0,47$ ). Необходимо подчеркнуть, что в данном исследовании не было отмечено случаев тромбоза стента. Возможно, это связано с преимущественным использованием техники “Provisional T”-стентирования, предусматривающей имплантацию одного стента.

В исследовании Boudriot и соавт. был включен 201 пациент с поражением ствола ЛКА [56]. По данным годичного наблюдения, комбинированной конечной точки, включающей смерть, инфаркт миокарда, инсульт и повторную реваскуляризацию, достигли 13,9% пациентов группы КШ и 19% пациентов группы, где выполнялись ЧКВ ( $p=0,19$ ). Несмотря на то, что частота повторной реваскуляризации была выше в группе пациентов, где проводились ЧКВ (14 против 5,9%), эти различия были статистически незначимы ( $p=0,35$ ). Было отмечено, что частота достижения комбинированной конечной точки была выше среди пациентов с дистальной локализацией бляшки в сравнении с устьевой или локализацией в теле ствола ЛКА (ЧКВ: 18 против 1%; КШ: 8,9 против 5%).

В рандомизированное исследование PRECOMBAT в период с 2004 по 2009 гг. было включено 1454 пациента [59]. При этом в группы ЧКВ и КШ было рандомизировано по 300 пациентов с поражением ствола ЛКА. По данным годичного наблюдения, результаты в группе КШ были лучше. Так, частота достижения комбинированной конечной точки (смерть, инфаркт миокарда, инсульт, повторная реваскуляризация) в группе КШ составила 6,7 против 8,7% для группы, где проводились ЧКВ ( $p=0,01$ ).

Однако за 2 года наблюдения по этому показателю в сравниваемых группах не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий (8,1 и 12,2% соответственно,  $p=0,12$ ). Тем не менее частота повторной реваскуляризации была выше в группе пациентов, где проводились ЧКВ (9 и 4,2% соответственно,  $p=0,02$ ).

В исследовании SYNTAX были оценены результаты ЧКВ и КШ у 1800 пациентов. Из них 903 пациента были рандомизированы в группу КШ, а 897 пациентов — в группу ЧКВ. При этом пациенты с поражением ствола ЛКА в группе КШ составили 33,7%, а в группе ЧКВ — 34,6% ( $p=0,7$ ). Все пациенты были стратифицированы по тяжести поражения коронарного русла с использованием специальной шкалы, предложенной в этом исследовании. В зависимости от количества баллов по шкале SYNTAX больные были разделены на 3 категории. Клинические исходы оценивались в подгруппах в зависимости от степени тяжести поражения коронарного русла. По данным трехлетнего наблюдения, у пациентов с поражением ствола ЛКА и низкой или средней степенью тяжести поражения коронарного русла (количество баллов по шкале SYNTAX  $<32$ ) частота достижения комбинированной конечной точки, включающей смерть, инфаркт миокарда, инсульт и повторную реваскуляризацию, не отличалась в группах, где проводились ЧКВ и выполнялось КШ (количество баллов SYNTAX 0–22: 18 против 23%,  $p=0,33$ ; количество баллов SYNTAX 22–32: 23,4 против 23,4%,  $p=0,9$ ). Однако среди пациентов с тяжелым поражением коронарного русла (количество баллов по шкале SYNTAX  $\geq 33$ ) частота достижения комбинированной конечной точки была выше у пациентов после ЧКВ (37,3 против 21,2%,  $p=0,003$ ). Во многом это связано с увеличением частоты повторной реваскуляризации у этих пациентов (27,7 против 9,2%,  $p<0,001$ ). Похожие результаты были получены по данным пятилетнего наблюдения. Так, у пациентов с поражением ствола ЛКА и низким количеством баллов по шкале SYNTAX (0–22) частота достижения комбинированной конечной точки статистически не различалась между группами ЧКВ и КШ (30,4 и 31,5% соответственно,  $p=0,74$ ). У пациентов со средним количеством баллов по шкале SYNTAX (22–32) также не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий (32,7 и 32,3% соответственно,  $p=0,88$ ). Однако в группе пациентов с тяжелым поражением коронарного русла ( $\geq 33$ ) результаты в группе ЧКВ были значительно хуже (46,5 и 29,7% соответственно,  $p=0,003$ ) [58].

Однако наибольший интерес для анализа представляют результаты исследований EXEL и NOBLE, опубликованные практически одновременно в 2016 г. [27, 60]. Дело в том, что данные, полученные в этих исследованиях, в некоторых аспектах являются прямо противоположными.

В исследовании EXEL в 131 клиническом центре было включено 1905 пациентов с низким или средним ( $\geq 32$ ) риском по шкале SYNTAX. Пациенты были рандомизированы на проведение ЧКВ (стенды, покрытые эверолимузом, Xience (Abbott Vascular)) и КШ в соотношении 1:1.

За 3 года наблюдения частота достижения первичной конечной точки, включающей смерть, инсульт или повторный инфаркт миокарда, не различалась в сравниваемых группах (15,4 и 14,7%,  $p=0,98$ ). По частоте смертности также не было выявлено различий (8,2 и 5,9%,  $p=0,11$ ). При этом частота повторной реваскуляризации была статистически значимо выше в группе пациентов после ЧКВ (12,9 против 7,6%,  $p<0,001$ ).

В исследовании NOBLE в 31 клиническом центре был включен 1201 пациент, была проведена рандомизация на ЧКВ (первые 10% пациентов были стентированы с использованием стентов, покрытых сиролимузом, Cypher (Johnson & Johnson), последующие — с использованием стентов, покрытых Biolimus A9, BioMatrix Flex, BioSensors) и КШ в соотношении 1:1. По данным пятилетнего наблюдения, после проведения КШ комбинированная конечная точка, включающая в себя смерть, инфаркт миокарда, повторную реваскуляризацию и инсульт, достигалась статистически значимо реже (19 и 29%,  $p=0,0066$ ). Несмотря на то, что различий по частоте смертности не было выявлено (12% ЧКВ и 9% КШ,  $p=0,77$ ), частота повторного инфаркта миокарда (7 и 2%,  $p=0,004$ ), повторной реваскуляризации (16 и 10%,  $p=0,032$ ) и инсульта (5 и 2%,  $p=0,073$ ) была выше у пациентов после ЧКВ. Совершенно необъяснимым является тот факт, что преимущества КШ в достижении комбинированной конечной точки были характерны только для пациентов с низким количеством баллов ( $\leq 22$ ) по шкале SYNTAX (30% ЧКВ и 16% КШ,  $p=0,003$ ). При этом у пациентов со средним и высоким количеством баллов по шкале SYNTAX различий в достижении комбинированной конечной точки между группами ЧКВ и КШ не было выявлено, что противоречит всем имеющимся на сегодняшний день данным.

Предполагалось, что опубликование результатов исследований EXEL и NOBLE прольет свет на многочисленные аспекты выбора оптимальной стратегии реваскуляризации, а также улучшит наше понимание роли и механизмов стратификации риска пациентов со стенозом ствола ЛКА. Несмотря на достаточно серьезную критику методов проведения исследования NOBLE в сравнении с исследованием EXEL (длительный период набора, редкое использование ВСУЗИ, меньшее число клинических центров), полученные противоречивые результаты не позволяют сделать однозначные выводы о роли ЧКВ в лечении пациентов с поражением ствола ЛКА. Несомненно, для более полного представления о безопасности и эффективности ЧКВ в сравнении с КШ у пациентов со стенозом ствола ЛКА необходим более длительный период наблюдения (10 лет и более). В настоящее время Европейским обществом кардиологов совместно с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов проведение ЧКВ рекомендовано у пациентов с поражением ствола ЛКА с количеством баллов по шкале SYNTAX менее 22 (класс рекомендаций IA) и с количеством баллов по шкале SYNTAX от 22 до 32 (класс рекомендаций IIA) [15]. Вероятно, данные исследований EXEL и NOBLE приведут к пересмотру существующих рекомендаций.

Несмотря на существующие противоречия в результатах двух самых крупных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты ЧКВ и КШ у пациентов со стенозом ствола, несомненно, что решение о выборе оптимального метода реваскуляризации должно приниматься кардиокомандой в составе кардиолога, кардиохирурга и рентгенэндоваскулярного хирурга. В ходе дискуссии на конгрессе ТСТ 2016, где впервые были доложены результаты исследований EXEL и NOBLE, все эксперты были единодушны во мнении, что при возможности выполнения обоих методов реваскуляризации члены кардиокоманды должны побеседовать с пациентом и его семьей, объяснить современное состояние проблемы, имеющиеся противоречия в результатах клинических исследований и только после этого совместно с пациентом принять взвешенное решение о предпочтительном методе лечения.

### Литература/References

1. Бокерия Л.А., Бершвили И.И. Хирургическая анатомия венечных артерий. — М.: Изд-во НЦССХ РАМН, 2003. — 297 с.
2. Apostolidou E., Kaliseti D., Logani S. et al. Myocardial revascularization in patients with left main coronary disease // *J. Invasive Cardiol.* — 2013. — Vol. 25, No. 4. — P. 201–207.
3. Кузнецов В.А., Бессонов И.С., Зырянов И.П. и др. Клинико-функциональная характеристика и лечение пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии в реальной клинической практике // *Кардиология.* — 2014. — Т. 54, № 1. — С. 55–60.
4. Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Колунин Г.В., Криночкин Д.В., Семухин М.В., Панин А.В., Бухвалов В.А., Бессонов И.С., Горбатенко Е.А., Марьянских Л.В. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2010620075, зарегистрировано в Реестре базы данных 1 февраля 2010 г.
5. Бессонов И.С. Клинико-функциональная характеристика и лечение ишемической болезни сердца у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Тюмень, 2013. — 24 с.
6. Chieffo A., Morici N., Maisano F. et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis a single-center experience // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, No. 21. — P. 2542–2547.
7. Chieffo A., Morici N., Maisano F. et al. Percutaneous treatment with drug-eluting stent implantation versus bypass surgery for unprotected left main stenosis a single-center experience // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113, No. 21. — P. 2542–2547.
8. Lee M.S., Kapoor N., Jamal F. et al. Comparison of coronary artery bypass surgery with percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, No. 4. — P. 864–870.
9. Park S.J., Kim Y.H., Lee B.K. et al. Sirolimus-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2005. — Vol. 45, No. 3. — P. 351–356.
10. Valgimigli M., van Mieghem C.A., Ong A.T. et al. Short- and long-term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease insights from the Rapamycin-Eluting and Taxus Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital Registries (RESEARCH and T-SEARCH) // *Circulation.* — 2005. — Vol. 111, No. 11. — P. 1383–1389.
11. Valgimigli M., Malagutti P., Rodriguez-Granillo G.A. et al. Distal left main coronary disease is a major predictor of outcome in patients undergoing percutaneous intervention in the drug-eluting stent era: an integrated clinical and angiographic analysis based on the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) and Taxus-Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (T-SEARCH) registries // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, No. 8. — P. 1530–1537.
12. Giannoglou G.D., Antoniadis A.P., Chatzizisis Y.S. et al. Prevalence of narrowing  $\geq$  50% of the left main coronary artery among 17,300 patients having coronary angiography // *Am. J. Cardiol.* — 2006. — Vol. 98, No. 9. — P. 1202–1205.
13. Caracciolo E.A., Davis K.B., Sopko G. et al. Comparison of surgical and medical group survival in patients with left main coronary artery disease long-term CASS experience // *Circulation.* — 1995. — Vol. 91, No. 9. — P. 2325–2334.
14. Yusuf S., Zucker D., Passamani E. et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration // *Lancet.* — 1994. — Vol. 344, No. 8922. — P. 563–570.
15. Windecker S., Kolh P., Alfonso F. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.* — 2014. — P. ehv278.
16. Бокерия Л.А., Мерзляков В.Ю., Ключников И.В. и др. Реваскуляризация миокарда при поражении ствола левой коронарной артерии // *Грудная и серд.-сосуд. хир.* — 2005. — Т. 6. — С. 45–50.
17. Jonsson A., Hammar N., Nordquist T. et al. Left main coronary artery stenosis no longer a risk factor for early and late death after coronary artery bypass surgery—an experience covering three decades // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2006. — Vol. 30, No. 2. — P. 311–317.
18. Lu J.C.Y., Grayson A.D., Pullan D.M. On-pump versus off-pump surgical revascularization for left main stem stenosis: risk adjusted outcomes // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 80, No. 1. — P. 136–142.
19. Yeatman M., Caputo M., Ascione R. et al. Off-pump coronary artery bypass surgery for critical left main stem disease: safety, efficacy and outcome // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2001. — Vol. 19, No. 3. — P. 239–244.
20. De Lorenzo A., Tura B., Bassan F. et al. Outcomes of patients with left main coronary artery disease undergoing medical or surgical treatment: a propensity-matched analysis // *Coronary artery disease.* — 2011. — Vol. 22, No. 8. — P. 585–589.
21. Michels M., Caliskan K., Ong A.T. et al. Drug-eluting stent-supported percutaneous coronary intervention in high risk patients refused cardiac surgery // *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* — 2005. — Vol. 1, No. 2. — P. 181–185.
22. Rocha A.S.C., Silva P.R.D. Can patients with left main coronary artery disease wait for myocardial revascularization surgery? // *Arquivos brasileiros de cardiologia.* — 2003. — Vol. 80, No. 2. — P. 191–203.
23. Legare J.F., MacLean A., Buth K.J. et al. Assessing the risk of waiting for coronary artery bypass graft surgery among patients with stenosis of the left main coronary artery // *Can. Med. Assoc. J.* — 2005. — Vol. 173, No. 4. — P. 371–375.
24. O'Keefe J.H., Hartzler G.O., Rutherford B.D. et al. Left main coronary angioplasty: early and late results of 127 acute and elective procedures // *Am. J. Cardiol.* — 1989. — Vol. 64, No. 3. — P. 144–147.
25. Park S.J., Park S.W., Hong M.K. et al. Long-term (three-year) outcomes after stenting of unprotected left main coronary artery stenosis in patients with normal left ventricular function // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91, No. 1. — P. 12–16.
26. Silvestri M., Barragan P., Sainsous J. et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2000. — Vol. 35, No. 6. — P. 1543–1550.
27. Tan W.A., Tamai H., Park S.J. et al. Long-term clinical outcomes after unprotected left main trunk percutaneous revascularization in 279 patients // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104, No. 14. — P. 1609–1614.

28. Zhang Z., Mahoney E.M., Spertus J.A. et al. The impact of age on outcomes after coronary artery bypass surgery versus stent-assisted percutaneous coronary intervention: one-year results from the Stent or Surgery (SoS) trial // *Am. Heart J.* — 2006. — Vol. 152, No. 6. — P. 1153–1160.
29. Smith S.C., Feldman T.E., Hirshfeld J.W. et al. ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI writing committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47, No. 1. — P. e1–e121.
30. Батыралиев Т.А. Стентирование “незащищенного” ствола левой коронарной артерии: осложнения при 3-летнем наблюдении // *Кардиология.* — 2009. — Т. 47, № 2. — С. 22–26.
31. Зырянов И.П., Кузнецов В.А., Бессонов И.С. и др. Особенности коронарного стентирования у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии // *Патология кровообращения и кардиохирургия.* — 2009. — № 4. — С. 54–57.
32. Самко А.Н., Батыралиев Т.А., Першуков И.В. и др. Роль клинических и ангиографических факторов в результатах применения в реальной клинической практике стандартных стентов и стентов, выделяющих лекарства, у больных с поражением незащищенного основного ствола левой коронарной артерии // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии.* — 2009. — № 18. — С. 55–60.
33. Erglis A., Narbutė I., Kumsars I. et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 50, No. 6. — P. 491–497.
34. Meliga E., Garcia-Garcia H.M., Valgimigli M. et al. Longest available clinical outcomes after drug-eluting stent implantation for unprotected left main coronary artery disease: the DELFT (Drug Eluting stent for Left main) Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol. 51, No. 23. — P. 2212–2219.
35. Pandya S.B., Kim Y.H., Meyers S.N. et al. Drug-eluting versus bare-metal stents in unprotected left main coronary artery stenosis: a meta-analysis // *JACC: Cardiovasc. Interventions.* — 2010. — Vol. 3, No. 6. — P. 602–611.
36. Бессонов И.С., Зырянов И.П., Кузнецов В.А. и др. Чрескожные коронарные вмешательства у пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии: опыт клиники, не имеющей кардиохирургической поддержки // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии.* — 2013. — № 33. — С. 8–14.
37. Зырянов И.П., Кузнецов В.А., Бессонов И.С. и др. Опыт коронарного стентирования пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии в клинике без кардиохирургической поддержки // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии.* — 2009. — № 19. — С. 25–26.
38. Зырянов И.П., Кузнецов В.А., Бессонов И.С. и др. Коронарное стентирование пациентов с поражением ствола левой коронарной артерии в клинике без кардиохирургической поддержки // *Международ. журн. интервенц. кардиоангиологии.* — 2011. — № 24. — С. 46–47.
39. Cheng H.Y., Wang K.T., Lin W.H. et al. Percutaneous Coronary Intervention for Left Main Coronary Artery Disease A Single Hospital Experience without On-Site Cardiac Surgery // *Acta Cardiologica Sinica.* — 2015. — Vol. 31, No. 4. — P. 267.
40. Zyrianov I., Bessonov I., Kuznetsov V. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with percutaneous coronary intervention without onsite cardiac surgical backup // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surgery.* — 2011. — Vol. 12. — Suppl. 1. — P. S85.
41. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П. и др. Роль внутрисосудистого ультразвукового исследования в реальной клинической практике: опыт тюменского кардиологического центра // *Эндоваск. хирургия.* — 2015. — № 2. — С. 78–82.
42. Mintz G.S., Weissman N.J. Intravascular ultrasound in the drug-eluting stent era // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, No. 3. — P. 421–429.
43. Кузнецов В.А., Ярославская Е.И., Зырянов И.П., Бессонов И.С. и др. Внутрисосудистые ультразвуковые исследования у пациентов с пограничными поражениями ствола левой коронарной артерии по данным ангиографии // *Мед. визуализация.* — 2015. — № 1. — С. 48–53.
44. Fujino Y., Bezerra H.G., Attizzani G.F. et al. Frequency-domain optical coherence tomography assessment of unprotected left main coronary artery disease a comparison with intravascular ultrasound // *Catheterization and Cardiovasc. Interventions.* — 2013. — Vol. 82, No. 3. — P. E173–E183.
45. Joner M., Finn A.V., Farb A. et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48, No. 1. — P. 193–202.
46. Park S.J., Kang S.J., Virmani R. et al. In-stent neoatherosclerosis: a final common pathway of late stent failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59, No. 23. — P. 2051–2057.
47. Grines C.L., Bonow R.O., Casey D.E. et al. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 49, No. 6. — P. 734–739.
48. Park S.J., Park D.W., Kim Y.H. et al. Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents // *N. Engl. J. Medicine.* — 2010. — Vol. 362, No. 15. — P. 1374–1382.
49. Seung K.B., Park D.W., Kim Y.H. et al. Stents versus coronary-artery bypass grafting for left main coronary artery disease // *N. Engl. J. Medicine.* — 2008. — Vol. 358, No. 17. — P. 1781–1792.
50. Wu X.F., Chen Y., Liu H. et al. Comparison of long-term (4-year) outcomes of patients with unprotected left main coronary artery narrowing treated with drug-eluting stents versus coronary-artery bypass grafting // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105, No. 12. — P. 1728–1734.
51. Zyrianov I., Bessonov I., Kuznetsov V. Comparison of coronary artery bypass surgery, percutaneous drug-eluting stent implantation, and medical therapy for unprotected left main coronary artery disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 62. — Issue 18. — Suppl. 1. — P. B128.
52. Lee M.S., Yang T., Dhoot J. et al. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105, No. 8. — P. 1070–1075.
53. Naik H., White A.J., Chakravarty T. et al. A meta-analysis of 3,773 patients treated with percutaneous coronary intervention or surgery for unprotected left main coronary artery stenosis // *JACC: Cardiovasc. Interventions.* — 2009. — Vol. 2, No. 8. — P. 739–747.
54. Zheng S., Zheng Z., Hou J. et al. Comparison between drug-eluting stents and coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: a meta-analysis of two randomized trials and thirteen observational studies // *Cardiology.* — 2011. — Vol. 118, No. 1. — P. 22–32.
55. Park D.W., Kim Y.H., Yun S.C. et al. Long-term outcomes after stenting versus coronary artery bypass grafting for unprotected left main coronary artery disease: 10-year results of bare-metal stents and 5-year results of drug-eluting stents from the ASAN-MAIN (ASAN Medical Center-Left MAIN Revascularization) Registry // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 56, No. 17. — P. 1366–1375.
56. Boudriot E., Thiele H., Walther T. et al. Randomized comparison of percutaneous coronary intervention with sirolimus-eluting stents versus coronary artery bypass grafting in unprotected left main stem stenosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 57, No. 5. — P. 538–545.

57. Buszman P.E., Kiesz S.R., Bochenek A. et al. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization // J. Am. Coll. Cardiol. — 2008. — Vol. 51, No. 5. — P. 538–545.
58. Mohr F.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial // Lancet. — 2013. — Vol. 381, No. 9867. — P. 629–638.
59. Park S.J., Kim Y.H., Park D.W. et al. Randomized trial of stents versus bypass surgery for left main coronary artery disease // N. Engl. J. Medicine. — 2011. — Vol. 364, No. 18. — P. 1718–1727.
60. Makikallio T., Holm N., Lindsay M. Percutaneous coronary angioplasty versus coronary artery bypass grafting in treatment of unprotected left main stenosis (NOBLE): a prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial // Lancet. — 2016. — URL: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32052-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32052-9) (дата обращения 20.12.2016).
61. Stone G., Sabik J., Serruys P. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease // N. Engl. J. Medicine. — 2016 [Electronic resource] DOI: 10.1056/NEJMoa1610227.
62. Oviedo C., Maehara A., Mintz G.S. et al. Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations where is the plaque really located? // Circulation: Cardiovasc. Interventions. — 2010. — Vol. 3, No. 2. — P. 105–112.

*Поступила 27.12.2016*

### Сведения об авторах

**Бессонов Иван Сергеевич\***, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, врач отделения рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения № 1 Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: Ivan\_Bessnv@mail.ru.

**Кузнецов Вадим Анатольевич**, докт. мед. наук, профессор, руководитель научного отдела инструментальных методов исследования заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: kuznets@cardio.tmn.ru.

## ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ЖЕЛУДОЧКОВЫХ ТАХИАРИТМИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ИМПЛАНТИРОВАННЫМИ КАРДИОВЕРТЕРАМИ-ДЕФИБРИЛЯТОРАМИ

Т. А. Атабеков\*, С. И. Сазонова, Р. Е. Баталов, С. В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Данная обзорная статья посвящена выявлению новых предикторов развития желудочковых тахикардий (ЖТА). Установка имплантируемого кардиовертера-дефибрилятора (ИКД) пациентам с факторами риска является одним из основных способов профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) в результате возникновения ЖТА. В то же время показано, что срабатывания данного устройства на протяжении 5 лет наблюдения регистрируются лишь у 15–25% больных. В связи с тем, что установка ИКД ассоциирована с госпитализацией и инфекционно-воспалительными осложнениями, существует необходимость совершенствования стратификации риска и поиска новых прогностических маркеров ВСС и ЖТА, для того чтобы уменьшить количество нерационально имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов и снизить необоснованные затраты на госпитализацию и оперативное вмешательство. В связи с этим актуален поиск новых предикторов развития ЖТА. Перспективным в этом направлении является выявление перфузионных нарушений миокарда по данным сцинтиграфии с таллием-199, нарушения симпатической иннервации миокарда, оцененные сцинтиграфией с метайодбензилгуанидином (МИБГ), меченым йодом-131, а также определение уровня потенциальных биохимических маркеров фиброза миокарда, таких как галектин-3 и ST2.

**Ключевые слова:** имплантируемый кардиовертер-дефибрилятор, внезапная сердечная смерть, желудочковые тахикардии, сцинтиграфия миокарда, МИБГ, таллий-199, галектин-3, ST2

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Атабеков Т. А., Сазонова С. И., Баталов Р. Е., Попов С. В. Предикторы развития желудочковых тахикардий у пациентов с ишемической болезнью сердца и имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 22–28. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-22-28

## PREDICTORS OF VENTRICULAR TACHYARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE AND IMPLANTABLE CARDIOVERTER-DEFIBRILLATORS

T. A. Atabekov\*, S. I. Sazonova, R. E. Batalov, S. V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

This review article is devoted to the identification of new predictors of the development of ventricular tachyarrhythmias (VA). The implantable cardioverter-defibrillator (ICD) in patients with the presence of risk factors is one of the main ways to prevent sudden cardiac death (SCD) due to VA. At the same time, data of 5 years of follow-up show that such kind of device is effective only in 15–25% of patients. For the reason that ICD implantation is associated with hospitalization and infection complications, there is a need to improve risk stratification and search for new prognostic markers of SCD and VA in order to reduce the number of inefficiently implanted ICDs and to reduce the costs of surgical intervention. In this regard, it is relevant to search for new predictors of VA development. In this field, it is promising to detect the disturbances of myocardial perfusion based on scintigraphy with thallium-199, to diagnose myocardial sympathetic innervation disorders by scintigraphy with iodine-131-labeled meta-iodine-benzylguanidine (MIBG), and to determine the levels of potential biochemical markers of myocardial fibrosis such as galectin-3 and ST2.

**Keywords:** implantable cardioverter-defibrillator, sudden cardiac death, ventricular arrhythmias, myocardial scintigraphy, MIBG, thallium-199, galectin-3, ST2

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Atabekov T. A., Sazonova S. I., Batalov R. E., Popov S. V. Predictors of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients with Coronary Heart Disease and Implantable Cardioverter-Defibrillators // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 22–28. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-22-28

В современной кардиологии существует парадокс: несмотря на значительный прогресс, достигнутый в лечении ишемической болезни сердца (ИБС), больные коронарной патологией умирают внезапно примерно в половине случаев, а среди всех причин, приводящих к ВСС, ИБС составляет 80% [1], только 20% связаны с другими заболеваниями сердца (кардиомиопатии, первичные каналопатии, миокардиты, врожденные и приобретенные пороки сердца и аномалии развития коронарного русла) [2]. В Российской Федерации частота ВСС составляет 450–600 тысяч человек ежегодно, в США этот показатель колеблется от 200 до 450 тысяч в год [3]. Наиболее часто ВСС регистрируется в течение первого года после развития инфаркта миокарда (ИМ) [4].

Как известно, основной причиной ВСС являются жизнеугрожающие, или злокачественные ЖТА, в частности, устойчивая желудочковая тахикардия (ЖТ) и фибрилляция желудочков (ФЖ), способные привести к острому нарушению гемодинамики, вплоть до летального исхода [5]. В связи с этим изучение взаимосвязи ЖТА и ВСС, в особенности у пациентов с ИБС, вызывает особый интерес ученых всего мира и является одной из актуальных проблем современной кардиологии.

Согласно современным представлениям, этиология и патогенез ЖТА у больных ИБС предполагают взаимодействие множества факторов [1].

Несмотря на оптимальную медикаментозную терапию и успешное хирургическое лечение, больные, перенесшие ИМ, имеют повышенный риск развития ЖТА, возникающих вследствие электрической нестабильности миокарда на фоне острой ишемии либо в результате реализации механизма re-entry в области постинфарктного рубца, который обуславливает электрическую неоднородность миокарда. Кроме того, выделяют пусковые факторы ЖТА — электролитные, метаболические, нейрогуморальные нарушения, вегетативная дисфункция, прием антиаритмических препаратов, физическая нагрузка и др. Именно комбинация триггерных факторов и уязвимого миокарда способна привести к развитию жизнеугрожающих ЖТА [6].

Поскольку развитие ЖТА напрямую связано с острой или хронической ИБС, хирургическая или интервенционная реваскуляризация жизнеспособного (гибернированного) миокарда, позволяющая улучшить электрическую стабильность кардиомиоцитов, является первым этапом профилактики ВСС [7]. Однако у постинфарктных пациентов жизнеугрожающие нарушения ритма сердца могут быть устранены реваскуляризацией миокарда только в том случае, если они провоцируются ишемией [7].

В связи с этим следующим этапом профилактики ВСС является имплантация устройств с функциями контроля ритма сердца и дефибриллятора — ИКД. Неоценимое влияние ИКД на риск развития ВСС доказано по результатам серии крупных рандомизированных исследований, среди которых можно выделить исследования MADIT I и II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial), AVID (Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrilla-

tor), SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) и ряд других. Метаанализ данных всех исследований показал снижение показателя смертности от всех причин на 25%.

В то же время два исследования CABG-Patch и DINA-MIT не продемонстрировали успеха ИКД-терапии [6].

По данным F. Merchant и соавт., среди 24203 пациентов с ИКД в общей сложности у 16930 (67%) пациентов устройства не наносили шоки в течение первых 5 лет после установки [8]. При этом в большей степени ИКД не срабатывал у тех пациентов, которым аппарат был установлен с целью первичной профилактики ВСС. В исследовании у двух третей пациентов с ИКД не было разряда в течение первого срока службы устройства [8]. Среди пациентов, получивших ИКД-терапию в течение первого срока службы устройства, суммарный коэффициент срабатываний в течение 5 лет до смены ИКД составил менее 50%, а среди пациентов без ИКД-терапии аналогичный показатель составил менее 25% [8].

Отбор больных для первичной профилактики ВСС (пациенты с повышенным риском) проводится на основании стратификации риска и анализа прогностических маркеров ВСС.

Существуют различные факторы риска развития ЖТА в структуре ВСС. Поскольку причиной ВСС преимущественно является ИБС, то, соответственно, риск ЖТА будет зависеть и от факторов риска ИБС.

К доказанным факторам риска относят: возраст, мужской пол, курение, употребление алкоголя, диабет, гиподинамию, ожирение, гипертоническую болезнь, гипертрофию левого желудочка (ЛЖ), дислипидемию, перенесенный ИМ, дисфункцию ЛЖ и хроническую сердечную недостаточность (ХСН), эпизод ЖТ, ЖТА при структурно-измененном миокарде желудочков, электрические маркеры (вариабельность ритма, альтернация Т-волны, барорефлекторная чувствительность) [9].

Также выделяют и потенциальные (новые) маркеры риска ВСС, такие как: митохондриальные дефекты, нейрогуморальные биохимические маркеры, биохимические маркеры воспаления и повреждения, генетические факторы, перфузионные нарушения [10, 11].

Уже более двух десятилетий поиски исследователей во всем мире направлены на выявление предикторов ЖТА при ИБС. Также был предложен маркер риска при ишемии миокарда, такой как индукция ЖТ при программируемой стимуляции желудочков [9]. Однако, несмотря на многообещающие результаты первых исследований, ни один из этих прогностических маркеров не оказался полезным для клинической практики [12]. Единственным предиктором, для которого подтверждена стойкая связь с риском развития жизнеугрожающих ЖТА после перенесенного ИМ и дисфункции ЛЖ, является фракция выброса [13]. Несмотря на то, что фракция выброса ЛЖ не является точным и хорошо воспроизводимым клиническим параметром, она используется вместе с классификацией сердечной недостаточности, предложенной Нью-Йоркской ассоциацией кардиологов для определения

показаний к имплантации кардиовертера-дефибриллятора в качестве первичной профилактики ВСС [14].

Фракция выброса (ФВ) ЛЖ служит своеобразной точкой отсчета для стратификации риска злокачественных аритмий. ФВ ЛЖ 35% или менее является основным показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора у постинфарктных больных, согласно современным международным рекомендациям [6].

По результатам крупного рандомизированного исследования VALIANT, ФВ ЛЖ оказывает наибольшее влияние на риск развития ВСС в течение первых 6 месяцев после острого ИМ [15]. В то же время рандомизированное исследование DINAMIT, в которое были включены пациенты в ранние сроки после ИМ, не выявило улучшения выживаемости в течение 30 месяцев после установки ИКД [16]. Этот парадокс указывает на несовершенство существующих подходов к первичной профилактике ВСС в отношении постинфарктных больных. Объяснение, вероятно, кроется в изменчивости факторов риска по прошествии времени после ИМ и изменении клинического состояния больного [17].

Таким образом, несмотря на очевидную значимость, изолированное применение определения ФВ для отбора пациентов для установки ИКД не приводит к желаемому результату. Число срабатываний в этой группе больных остается относительно небольшим, тогда как абсолютное число случаев ВСС остается высоким в группе больных с относительно сохраненной функцией ЛЖ.

**ЖТА при структурно-измененном миокарде желудочков.** Формирование условий для возникновения феномена re-entry в миокарде желудочков, в виде зон замедленного проведения, участков мышцы сердца, неоднородных по величине рефрактерных периодов, обычно связано со значительными патологическими изменениями в миокарде. Вот почему ЖТА в подавляющем большинстве случаев осложняет течение тяжелых заболеваний сердца, таких как ИБС, особенно при наличии постинфарктных рубцов и хронической аневризмы ЛЖ. Риск возникновения жизнеугрожающих ЖТА, при которых желудочковая экстрасистолия (ЖЭ) выступает в качестве провоцирующего фактора, зависит, прежде всего, от характера и степени тяжести основной сердечной патологии [6]. Так, у пациентов с рубцовыми изменениями миокарда и нормальными показателями ФВ ЛЖ, имеющих по данным холтеровского мониторирования ЭКГ всего лишь 10 одиночных ЖЭ за один час, риск развития фатальных ЖТА повышается в 4 раза [6]. При наличии нарушений сократительной функции миокарда с ФВ ЛЖ ниже 40% у данной категории пациентов степень риска возрастает еще в 4 раза [13]. Увеличение количества ЖЭ приводит к еще большему повышению риска развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС [2].

**Перенесенная внезапная остановка кровообращения или эпизод ЖТ.** Наиболее серьезным фактором риска развития ВСС является наличие эпизода остановки кровообращения в анамнезе. По данным J. Bigger, риск ВСС у этой категории пациентов в течение года составля-

ет 30–50%. Эти данные были подтверждены в исследованиях, посвященных использованию ИКД в целях вторичной профилактики ВСС (AVID, CASH, CIDS).

**Инвазивное электрофизиологическое исследование (ЭФИ).** Программированная стимуляция желудочков призвана выявить уязвимый миокард, способный в ответ на провоцирующие стимулы запустить устойчивую ЖТ или ФЖ. Однако соответствует ли такая реакция миокарда во время ЭФИ возможному развитию событий в будущем — остается не вполне ясным. Ранние исследования по изучению прогностического значения ЭФИ у пациентов после ИМ имели противоречивые результаты [6].

За последнее десятилетие проведено несколько рандомизированных исследований (MUSTT, MADIT II), показавших невысокое прогностическое значение инвазивного ЭФИ у больных ИБС и с низкой ФВ ЛЖ [18]. Согласно последнему пересмотру рекомендаций American College of Cardiology Foundation/American Heart Association по имплантации антиаритмических устройств, индукция устойчивой, гемодинамически значимой ЖТ или ФЖ при ЭФИ является показанием для установки ИКД у пациентов, имеющих синкопе неясного генеза в анамнезе (класс I, уровень доказанности B), а также у постинфарктных больных с ФВ ЛЖ 40% или менее и неустойчивой ЖТ (класс I, уровень доказанности B) [19].

**Анализ интервала QT.** Доказано, что удлинение интервала QT крайне опасно в отношении возникновения жизнеугрожающих ЖТА и чаще всего обусловлено врожденными аномалиями ионных каналов или приемом медикаментозных препаратов, удлиняющих потенциал действия кардиомиоцитов. Отмечено, что удлинение QT у больных ИБС также связано с повышенным риском развития злокачественных аритмий. В исследовании S.S. Chugh и соавт. увеличение продолжительности корригированного QT, не зависящее от приема препаратов, повышало риск ВСС у больных ИБС почти в 5 раз [9].

**Вариабельность сердечного ритма (ВСР).** Увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) является независимым фактором риска развития ЖТА. Взаимосвязь высокой ЧСС и риска развития ЖТА отмечается как у лиц с диагностированным ранее заболеванием сердца, так и без него, вне зависимости от индекса массы тела и уровня физической активности. Причина этой взаимосвязи до конца неизвестна. Одним из объяснений является уменьшение активности парасимпатической нервной системы. Исследования W. Kannel и соавт. свидетельствуют о том, что в мужской популяции относительный риск общей смертности у пациентов среднего возраста в течение 5 лет наблюдения был выше в 2,1 раза (ДИ 1,4–3,0) в случаях, когда показатель стандартного отклонения NN-интервала был менее 20 мс, в сравнении с лицами, сопоставимыми по возрасту, у которых величина стандартного отклонения NN-интервала составляла 20–39 мс.

**Барорефлекторная чувствительность.** Снижение ВСР и барорефлекторной чувствительности (БРЧ) связано с увеличенным уровнем смертности у больных, перенесших острый ИМ. В частности, именно эти законо-

мерности изучались в исследовании ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction), включившем 1284 пациента, в сроки через 28 месяцев после перенесенного острого ИМ с последующим наблюдением в течение 21 месяца. Первичной конечной точкой стала смертность от сердечно-сосудистых причин, ВСС специально не анализировали. Низкие показатели ВСР и БРЧ явились мощными предикторами сердечной смерти, независимо от ФВ ЛЖ и наличия спонтанных ЖТА. Однако следует отметить, что у больных с дилатационной кардиомиопатией аномальные показатели ВСР и БРЧ не явились предикторами ВСС [20].

**Альтернатива Т-волны.** Впервые взаимосвязь между альтернативой Т-волны и ЖТ была описана D.S. Rosenbaum и соавт. В дальнейшем значимость этого показателя в отношении развития жизнеугрожающих аритмий и ВСС была продемонстрирована в целом ряде работ, в которых исследовались пациенты после перенесенного ИМ [21]. Опубликованы результаты годичного наблюдения, подтвердившие высокую отрицательную и низкую положительную прогностическую ценность метода — 97 и 9% соответственно [22].

**Нейрогуморальные биохимические маркеры.** По сей день поиск биохимического маркера, способного указывать на предрасположенность больного к злокачественной аритмии, вызывает немалый интерес. Маркеры перегрузки миокарда (мозговой натрийуретический пептид — brain type natriuretic peptide (BNP) и его неактивный аналог — NT-proBNP) доказали свою эффективность не только в отношении диагностики острой перегрузки сердца, но также в отношении прогноза летальности при ХСН, бессимптомной дисфункции ЛЖ, стабильной стенокардии, а также после острого ИМ [23]. Что касается прогноза ВСС и ЖТА, было опубликовано несколько небольших исследований. Согласно крупному метаанализу этих работ (более 4500 пациентов), повышенный уровень BNP (или NT-proBNP) служит маркером ВСС у широкого круга больных без ИКД и злокачественных ЖТА после имплантации устройства [23]. У пациентов без ИКД BNP/NT-proBNP повышал риск ВСС почти в 4 раза, при имеющемся заболевании сердца риск возрастал более чем в 4,5 раза. У пациентов с имплантированными антиаритмическими устройствами наблюдалось более чем двукратное увеличение риска эффективных разрядов при значениях BNP/NT-proBNP. Значимость уровня NT-proBNP для прогноза ВСС продемонстрировало крупное популяционное исследование Cardiovascular Health Study [23], по результатам которого повышенный уровень NT-proBNP значимо коррелировал с ВСС независимо от клинических характеристик и других факторов риска.

Перспективным направлением в отношении биохимических маркеров является определение уровня продуктов обмена коллагена. Прогностическая значимость этих показателей была выявлена у пациентов с неинфекционной кардиомиопатией. Определялись следующие сывороточные маркеры фиброза: С-терминальный пропептид коллагена типа 1, С-терминальный телопептид

коллагена типа 1, матриксная металлопротеиназа 1, тканевый ингибитор матриксной металлопротеиназы 1 для выявления эффективных разрядов ИКД у 70 пациентов с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) [24]. Согласно гипотезе авторов, уровень этих маркеров в периферической крови способен отразить степень фиброза миокарда и, соответственно, готовность его к злокачественным аритмиям.

**Потенциальные биохимические маркеры.** Галектин-3 — это β-галактозид-связывающий белок с молекулярной массой 26 кДа, принадлежащий к семейству галектинов и состоящий из более чем десяти белков. Галектин-3 состоит из С-концевого углеводного распознающего домена и концевых аминокислотных tandemных повторов. Галектин-3 в норме распространен в эпителии многих органов и различных клетках воспалительного инфильтрата, включая макрофаги, а также в дендритных клетках и клетках Купфера. Экспрессия этого лектина повышается при воспалении, пролиферации клеток, дифференцировке клеток и при трансактивации вирусными протеинами.

Растворимый ST2 — новый биомаркер, интегрирующий воспаление, фиброз и сердечный стресс, был включен в руководство ACCF/AHA 2013 г. для аддитивной стратификации риска у пациентов с острой и хронической СН [25]. ST2 является членом семейства рецепторов интерлейкина 1, секретируется в кровообращение и функционирует как рецептор для интерлейкина 33, ингибируя передачу сигналов интерлейкина 33. Концентрация ST2 в крови увеличивается при различных заболеваниях, таких как воспалительные заболевания и болезни сердца, и считается ценным прогностическим маркером в обоих случаях [26].

Прогностическое значение ST2 также оценивали у пациентов с острым коронарным синдромом, у некоторых из которых развился ИМ. По результатам работы S. Sabatine и соавт. в 2008 г., в которой приняли участие более чем 1200 пациентов с острым коронарным синдромом и ИМ с подъемом сегмента ST, было показано, что ST2 имеет высокое прогностическое значение для оценки риска смертности в течение 30 дней после развития события. Результаты исследования, опубликованного D. Eggars и соавт. в 2010 г., в котором принял участие 401 больной с острым коронарным синдромом, подтвердили, что при развитии ИМ без подъема ST сегмента концентрация ST2 повышается в течение раннего периода и является независимым прогностическим фактором. ST2 может быть использован для оценки риска смертности в течение одного года.

Однако в другом исследовании ST2 не улучшал долгосрочное прогнозирование сердечно-сосудистых событий, включая СН или смертность от всех причин [27].

В связи с этим актуальным является дальнейшее исследование прогностической ценности этих потенциальных биохимических маркеров.

**Нарушение симпатической иннервации миокарда.** Другим фактором, играющим важную роль

в развитии ЖТА у пациентов с ИБС, может оказаться нарушением симпатической активности миокарда. В связи с тем, что нервная система сердца является важнейшей мишенью терапии сердечно-сосудистых заболеваний, актуальна задача ее визуализации, с оценкой плотности рецепторов и их способности связываться с различными агентами. Этим требованиям отвечают радионуклидные диагностические методы — однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронная эмиссионная томография, которые, помимо выполнения своих основных задач в кардиологии — оценки перфузии, метаболизма и жизнеспособности миокарда, на протяжении последних 30 лет интенсивно развиваются в направлении нейровизуализации.

Наиболее изученным радиофармпрепаратом (РФП) является МИБГ, меченный йодом-131. МИБГ является аналогом норадреналина, но в отличие от него МИБГ не метаболизируется моноаминоксидазой и катехол-О-метилтрансферазой и не проявляет стимулирующего действия на адренорецепторы. Изображения миокарда, полученные с помощью МИБГ, отражают специфический нейрональный активный захват — симпатическую активность миокарда. Показано, что зоны локального нарушения симпатической активности являются потенциально аритмогенными [28].

В последние годы интенсивно исследуется значение сцинтиграфии с МИБГ в прогнозе ВСС [13, 29]. Так, в исследовании ADMIRE-HF было продемонстрировано, что соотношение сердце/средостение (Н/М) <1,6 при выполнении сцинтиграфии миокарда с МИБГ является независимым предиктором в оценке риска ВСС при сердечной недостаточности [30]. В другом клиническом исследовании было установлено, что у пациентов с сердечной недостаточностью (ФВ менее 40%) размер дефекта накопления МИБГ является более значимым в прогнозе ВСС, чем соотношение Н/М [31].

М. J. Voogers и соавт. [31] выполнили сцинтиграфию с МИБГ у 116 пациентов, которым планировалась имплантация ИКД. Авторами было показано, что размер дефекта накопления этого РФП на отсроченных изображениях позволяет прогнозировать последующие срабатывания ИКД. Соотношение Н/М при этом не имело самостоятельного прогностического значения.

Р. Nachamovitch и соавт. в 2015 г. [32] получили другие данные. Было установлено, что соотношение Н/М обратно пропорционально смертности, но не позволяет определить группу пациентов, у которых в последующем будут происходить срабатывания ИКД. Примечательно, что в этом исследовании не была сопоставлена прогностическая ценность соотношения Н/М и нарушения региональной иннервации миокарда.

Таким образом, на сегодняшний день показана возможность использования ОЭКТ с МИБГ в прогнозе ВСС, однако неопределенной в этом плане остается значимость отдельных сцинтиграфических показателей.

Среди неинвазивных методов диагностики нарушения кровоснабжения миокарда в настоящее время наи-

более чувствительными остаются радионуклидные методы. Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда с кардиотропными РФП обеспечивают оценку перфузии на клеточном уровне, поскольку указанные РФП проникают через мембрану интактных кардиомиоцитов и удерживаются в них. Данный метод остается «золотым стандартом» в диагностике преходящей ишемии миокарда, обусловленной как коронарогенными, так и некоронарогенными причинами.

Особый интерес представляет собой сцинтиграфия миокарда с изотопами таллия (199Тl или 201Тl), физико-химические свойства которого близки к ионам калия [33]. Механизм аккумуляции данного изотопа в миокарде обусловлен активным трансмембранным переносом с помощью Na/K-АТФ-зависимого насоса [33]. Поскольку включение таллия в миокард пропорционально кровотоку, его используют для оценки состояния микроциркуляции сердечной мышцы. Кроме того, указанный РФП применяется для определения областей ишемизированного, но жизнеспособного миокарда, путем оценки отсроченных изображений, на которых становятся видны зоны с замедленным метаболизмом кардиомиоцитов [34–36]. В связи с тем, что гибернированный миокард является потенциально аритмогенным субстратом, результаты сцинтиграфии с таллием могут являться дополнительным предиктором возникновения ЖТА у пациентов с факторами риска ВСС. На сегодняшний день исследования, посвященные данному вопросу, единичны [37].

## Заключение

Таким образом, последние исследования эффективности ИКД, в особенности у группы лиц с первичной профилактикой ВСС, свидетельствуют о том, что традиционные критерии отбора недостаточны для выявления группы пациентов с высоким риском развития ЖТА после имплантации устройств. В связи с этим актуальным на данный момент является поиск новых предикторов развития ЖТА. Выполненный нами анализ современной литературы показал, что перспективными и наименее изученными в этом плане являются биохимические маркеры фиброза и воспаления, вариабельность сердечного ритма, показатели симпатической иннервации миокарда по данным сцинтиграфии с МИБГ, а также наличие областей сниженного метаболизма сердечной мышцы, которые могут иметь место, несмотря на реваскуляризацию, и служить аритмогенным субстратом.

## Литература/References

1. Lopera G., Huikuri H.V., Makikallio T.H. et al. Ischemic sudden death: critical analysis of risk markers // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2010. — Vol. 53(4). — P. 568–574.
2. Zipes D., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death-executive summary // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 1064–1108.
3. Priori S.G., Blomstrom-Lundqvist C., Mazzanti A. et al. Task force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* — 2001. — Vol. 22. — P. 1374–1450.
4. Бокерия О.Л., Биниашвили М.Б. Внезапная сердечная смерть и ишемическая болезнь сердца // *Анн. аритмологии.* — 2013. — № 10(2). — С. 69–79.
5. Carsten W.I. Mechanisms of sudden cardiac death // *Indian Heart J.* — 2014. — Vol. 66. — P. 10–17.
6. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти // *Рос. кардиол. журн.* — 2016. — № 7(135). — С. 5–86.
7. Lee M.S., Yang T., Dhoot J. et al. Meta-analysis of clinical studies comparing coronary artery bypass grafting with percutaneous coronary intervention and drug-eluting stents in patients with unprotected left main coronary artery narrowings // *Am. J. Cardiol.* — 2010. — Vol. 105(8). — P. 1070–1075.
8. Merchant F.M., Jones P., Wehrenberg S. et al. Incidence of defibrillator shocks after elective generator exchange following uneventful first battery life // *J. Am. Heart Assoc.* — 2014. — Vol. 3. — P. 1–7.
9. Chugh S.S., Reinier K. Determinants of prolonged Q-T interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon sudden unexpected death study // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 663–670.
10. Чернова А.А., Никулина С.Ю., Третьякова С.С. и др. Генетические аспекты этиологии синдрома слабости синусового узла // *Анн. аритмологии.* — 2013. — № 10(1). — С. 15–22.
11. Scott P.A., Barry J., Roberts P.R. et al. Brain natriuretic peptide for the prediction of sudden cardiac death and ventricular arrhythmias: A meta-analysis // *Eur. J. Heart Failure.* — 2009. — Vol. 11. — P. 958–966.
12. Induction of ventricular fibrillation rather than ventricular tachycardia predicts tachyarrhythmia recurrences in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and implantable cardioverter defibrillator for secondary prophylaxis / Rolf S. [et al.] // *Europace.* — 2009 Mar. — Vol. 11(3). — P. 289–296.
13. Moss A.J., Zareba W., Hall W.J. et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 877–883.
14. Громова О.И., Александрова С.А., Макаренко В.Н. и др. Современные предикторы жизнеугрожающих аритмий // *Креат. кардиология.* — 2012. — № 2. — С. 30–46.
15. Pfeffer M.A., John J.V., McMurray et al. Valsartan, Captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 1893–1906.
16. Dorian P., Hohnloser S.H., Thorpe K.E. et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patients with recent myocardial infarction: insights from the defibrillation in acute myocardial infarction trial (DINAMIT) // *Circulation.* — 2010. — Vol. 122(25). — P. 2645–2652.
17. Piccini J.P., Zhang M., Pieper K. et al. Predictors of sudden cardiac death change with time after myocardial infarction: results from the VALIANT trial // *Eur. Heart J.* — 2010. — Vol. 31. — P. 211–221.
18. Голухова Е.З. Внезапная сердечная смерть. Меняют ли результаты рандомизированных исследований наши представления о возможных предикторах и путях профилактики? // *Креат. кардиол.* — 2008. — № 1. — С. 7–24.
19. Tracy C.M., Epstein A.E., Darbar D. et al. 2012 ACCF/AHA/HRS focused update of the 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines // *Circulation.* — 2012. — Vol. 126. — P. 1–17.
20. Ghuran A., Reid F., La Rovere M.T. et al. Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (the autonomic tone and reflexes after myocardial infarction substudy) // *Am. J. Cardiol.* — 2002. — Vol. 89(2). — P. 184–190.
21. Ikeda T., Yoshino H., Sugi K. et al. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction: results of a collaborative cohort study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 48. — P. 2268–2274.
22. Costantini O., Hohnloser S.H., Kirk M.M. et al. The ABCD (Alternans Before Cardioverter Defibrillator) Trial: strategies using T-wave alternans to improve efficiency of sudden cardiac death prevention // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 53. — P. 471–479.
23. Patton K.K., Sotoodehnia N., DeFilippi C. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the cardiovascular health study // *Heart Rhythm.* — 2011. — Vol. 8. — P. 228–233.
24. Kanoupakis E.M., Manios E.G., Kallergis E.M. et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2753–2759.
25. Mueller T., Dieplinger B. Soluble ST2 and galectin-3: what we know and don't know analytically // *EJIFCC.* — 2016. — Vol. 27(3). — P. 224–237.
26. Dieplinger B., Mueller T. Soluble ST2 in heart failure // *Clin. Chim. Acta.* — 2015. — Vol. 443. — P. 57–70.
27. Hughes M.F., Appelbaum S., Havulinna A.S. et al. ST2 may not be useful predictor for incident cardiovascular events, heart failure and mortality // *Heart.* — 2014. — Vol. 100. — P. 1715–1721.
28. Bax J.J., Kraft O., Buxton A.E. et al. 123I-mIBG scintigraphy to predict inducibility of ventricular arrhythmias on cardiac electrophysiology testing: a prospective multicenter pilot study // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* — 2008. — Vol. 1(2). — P. 131–140.
29. Nakajima K., Scholte A.J., Nakata T. et al. Cardiac sympathetic nervous system imaging with 123I-meta-iodobenzylguanidine: Perspectives from Japan and Europe // *J. Nucl. Cardiol.* — 2017. — P. 1–9.
30. Jacobson A.F., Senior R., Cerqueira M.D. et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2212–2221.
31. Boogers M.J., Borleffs C.J., Henneman M.M. et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123I-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2769–2777.
32. Hachamovitch R., Nutter B., Menon V. et al. Predicting risk versus predicting potential survival benefit using 123I-mIBG imaging in patients with systolic dysfunction eligible for implantable cardiac defibrillator implantation: analysis of data from the prospective ADMIREHF study // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* — 2015. — Vol. 8(12). — P. 1–12.
33. Fujita K., Kasama S., Kurabayashi M. Serial dual single-photon emission computed tomography of thallium-201 and iodine-123 beta-methyliodophenyl pentadecanoic acid scintigraphy can predict functional recovery of patients with coronary artery disease after coronary artery bypass graft surgery // *Nucl. Med. Commun.* — 2015. — Vol. 36(2). — P. 148–155.
34. Henzlova M.J., Duvall W.L. TI-201 dosing for CZT SPECT: More new information // *J. Nucl. Cardiol.* — 2017. — P. 1–3.

35. Kurisu S., Sumimoto Y., Ikenaga H. et al. Comparison of 8-frame and 16-frame thallium-201 gated myocardial perfusion SPECT for determining left ventricular systolic and diastolic parameters // Heart Vessels. — 2016. — P. 1–6.
36. Mori H., Isobe S., Sakai S. et al. Microvascular obstruction on delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging after acute myocardial infarction, compared with myocardial (201) Tl and (123)I-BMIPP dual SPECT findings // Eur. J. Radiol. — 2015. — Vol. 84(8). — P. 1516–1524.
37. Hussein A.A., Niekoop M., Dilsizian V. et al. Hibernating substrate of ventricular tachycardia: a three-dimensional metabolic and electro-anatomic assessment // J. Interv. Card. Electrophysiol. — 2017 Apr. — Vol. 48(3). — P. 247–254.

*Поступила 19.05.2017*

### **Сведения об авторах**

**Атабеков Тариель Абдилазимович\***, аспирант, врач-хирург отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

E-mail: kgma1011@mail.ru.

**Сазонова Светлана Ивановна**, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории радионуклидных методов исследования НИИ кардиологии.

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

E-mail: sazonova\_si@mail.ru.

**Баталов Роман Ефимович**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

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

**Попов Сергей Валентинович**, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, директор НИИ кардиологии, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции НИИ кардиологии.

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

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

## ПРАВИЛА И ПРИНЦИПЫ ОТБОРА ПАЦИЕНТОВ НА ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИОБРЕТЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННЫХ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

В. В. Евтушенко\*, И. С. Макогончук, А. В. Евтушенко

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

В данной статье приводится обзор современных рекомендаций и принципов отбора пациентов с приобретенной патологией сердца, осложненной фибрилляцией предсердий (ФП), на хирургическое лечение. Проведен анализ эффективности различных способов лечения ФП у таких пациентов, а также современных критериев отбора данной категории больных на операцию. Так, медикаментозное лечение пациентов с ФП малоэффективно, а при наличии пороков сердца и ишемической болезни сердца (ИБС), требующих хирургической коррекции, еще и нецелесообразно. Предпочтение в данном случае следует отдать хирургическому лечению основной патологии с одномоментной хирургической коррекцией ФП. Показано, что при выборе тактики вмешательства важно учитывать не только наличие самой патологии, но и исходное функциональное состояние элементов проводящей системы сердца. Так, наличие у пациентов с длительно персистирующей ФП исходной дисфункции синусового узла (ДСУ) статистически значительно увеличивает вероятность имплантации пациенту искусственного водителя ритма и пролонгирует его нахождение в палате интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** длительно персистирующая фибрилляция предсердий, радиочастотная процедура «Лабиринт», дисфункция синусового узла

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Евтушенко В. В., Макогончук И. С., Евтушенко А. В. Правила и принципы отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 29–34. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34

## RULES AND PRINCIPLES OF PATIENT SELECTION FOR SURGICAL TREATMENT OF ACQUIRED HEART DISEASES COMPLICATED BY ATRIAL FIBRILLATION

V. V. Evtushenko\*, I. S. Makogonchuk, A. V. Evtushenko

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

The present article provides an overview of the latest guidelines and the principles of selecting the patients with acquired heart diseases complicated by atrial fibrillation (AF) for surgical treatment. The effectiveness of various methods of AF treatment in such patients is analyzed. The criteria for selecting patients of this group for an operation are described. The use of antiarrhythmic drugs in patients with AF is ineffective and even inappropriate in cases of valvular heart disease and coronary artery disease requiring surgical correction. Surgical treatment of the main heart pathology and concomitant AF ablation in these patients is preferable. When choosing tactics of intervention, it is necessary to consider not only the presence of the pathology itself, but also the baseline functional state of the elements of cardiac conduction system. The presence of initial sinus node dysfunction in patients with long-lasting persistent AF significantly increases the probability of pacemaker implantation and prolongs a patient's stay in the intensive care unit.

**Keywords:** long-lasting persistent atrial fibrillation, radiofrequency maze procedure, sinus node dysfunction

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Evtushenko V. V., Makogonchuk I. S., Evtushenko A. V. Rules and Principles of Patient Selection for Surgical Treatment of Acquired Heart Diseases Complicated by Atrial Fibrillation // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 29–34. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-29-34

ФП — частое осложнение многих заболеваний сердечно-сосудистой системы, ведущую роль среди которых играют ишемическая болезнь и пороки сердца. В популяции ее распространенность приближается к эпидемиологическим пропорциям и повышается с 0,7% в возрастной группе 55–59 лет до 17,8% у людей 85 лет и старше [1]. При ФП нарушается архитектура предсердия, происходят сложные изменения в структуре и электрофизиологии клеток, так называемое «структурное и электрическое ремоделирование» [2, 3]. В основе нынешних взглядов на механизмы возникновения ФП лежат классические работы J. Cox (1991) и M. Haissaguerre (1998). На сегодняшний день общепризнано, что в процессе развития ФП от первых ее пароксизмов до хронической формы постепенно утрачивается роль триггерного механизма запуска аритмии [4] и возрастает роль множественных микроцентрири в ее возникновении и поддержании [5, 6].

ФП по своей сути является наджелудочковой тахикардией, характеризующейся некоординированной электрической активностью предсердий с последующим ухудшением их сократительной функции. Она имеет следующие особенности:

1. Абсолютно нерегулярные интервалы R-R («абсолютная» аритмия).
2. Отсутствие отчетливых зубцов P.
3. Длительность предсердного цикла (если определяется), т.е. интервал между двумя возбуждениями предсердий, обычно изменчивая и составляет <200 мс (>300 в мин) [Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств, 2013; с. 383].

ФП осложняет течение как приобретенных, так и врожденных пороков сердца, а также ИБС. При этом возникновение ФП ухудшает состояние пациента как минимум на один функциональный класс, усугубляя проявления недостаточности кровообращения, и влечет за собой высокий риск тромбоэмболических осложнений (до 25% всех инсультов), значительно увеличивая вероятность их возникновения (в 5 раз) [8, 9]. Кроме того, ФП ухудшает результаты хирургического лечения ИБС и пороков сердца, достоверно снижая кровоток по маммарокоронарному шунту с  $44,3 \pm 26,2$  мл/мин до  $26,2 \pm 20,7$  мл/мин; по аутовенозному аортокоронарному шунту — с  $39,7 \pm 15,6$  мл/мин до  $33,3 \pm 14,3$  мл/мин [10], пролонгирует в среднем на 2,2 суток пребывание больных в палате интенсивной терапии, увеличивает срок госпитализации, снижает качество жизни, приводит к увеличению на 5,2% риска развития жизнеопасных аритмий, таких как желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков [11, 12, 13, 49].

Непосредственные затраты, связанные с ФП, составили 0,9–2,4% от общего бюджета здравоохранения Великобритании в 2000 г. и почти удвоились за последние 5 лет [14, 47].

## Особенности и проблемы ведения пациентов с ФП

Основными проблемами ведения пациентов с ФП являются следующие:

- кардиоверсия: высокая частота повторения (75%);
- антиаритмические препараты: побочные эффекты;
- антиаритмические препараты: риск внезапной смерти;
- антикоагулянтная терапия: отсутствие полной эффективности, кровотечения (0,5–2,8%).

Даже в последнее время медикаментозная терапия ФП отличается крайне низкой эффективностью: более чем в 50% ФП рецидивирует по прошествии одного года лечения, и до 84% случаев рецидив наблюдается к концу второго года лечения. Кроме того, лечение пациентов с ФП связано с высокими экономическими затратами [13, 15], поэтому наиболее эффективным считается хирургическое лечение ФП (рис. 1).

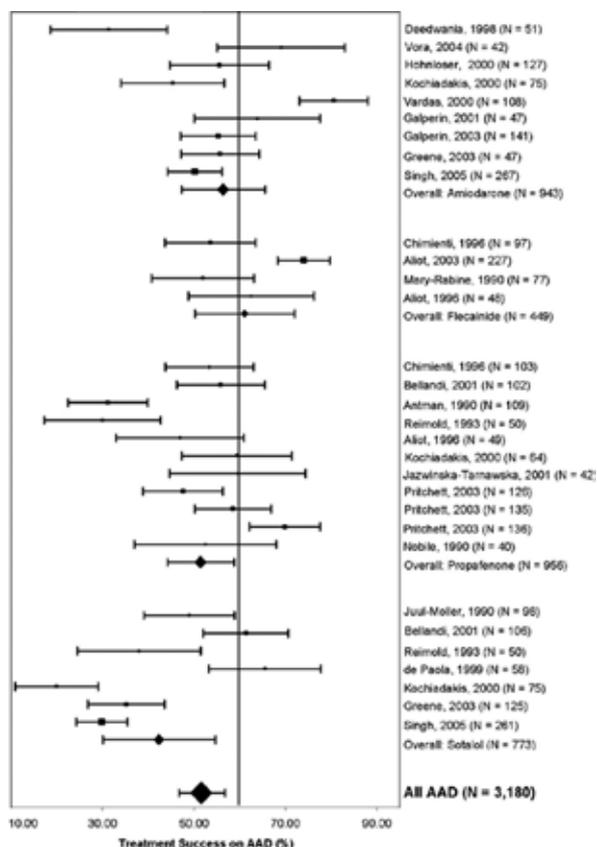


Рис. 1. Эффективность медикаментозной терапии при ФП (метаанализ; H. Calkins et al., 2009)

Кроме того, наличие у пациента структурной патологии сердца (пороки, ИБС), осложнением которой является ФП, делает медикаментозное лечение аритмии нецелесообразным. Основным в такой ситуации является хирургический метод лечения, заключающийся в коррекции структурной патологии сердца и сочетанном хирургическом лечении ФП.

В соответствии с рекомендациями по лечению ФП, выпущенными Европейской ассоциацией кардиологов

в содружестве с Европейской ассоциацией кардиоторакальных хирургов (EACTS), наличие у пациента бессимптомного порока сердца при сопутствующей ФП требует хирургической коррекции. Так, ранняя хирургия патологии митрального клапана показана при выраженной регургитации, сохранной фракции выброса и впервые возникшей ФП даже при отсутствии симптомов. Вальвулотомия должна быть рассмотрена у асимптомных пациентов с выраженным митральным стенозом и впервые возникшей ФП [17].

В соответствии с данными рекомендациями, предпочтение должно быть отдано хирургическим методам лечения ФП. При этом выбор тактики вмешательства по поводу аритмии также должен быть регламентирован. Так, катетерную абляцию ФП следует рассматривать как терапию первой линии для предотвращения рецидивирующей ФП и улучшения симптомов у отдельных пациентов с симптоматической пароксизмальной формой ФП в качестве альтернативы антиаритмической лекарственной терапии с учетом выбора пациента, пользы и риска (класс IIa, уровень доказательности C) [17]. При неудачных попытках эндокардиальной абляции рекомендовано выполнять эпикардиальную абляцию через миниторакотомию либо торакоскопически, однако решение о таком вмешательстве должно приниматься коллегиально (концепция Heart Team; класс IIa, уровень доказательности B) [17]. При первичном вмешательстве операция «Лабиринт» также может быть рассмотрена с учетом опыта хирурга и хирургического центра (класс IIa, уровень доказательности C) [17]. В тех случаях, когда пациенту планируется хирургическое вмешательство на сердце, целесообразно рассмотреть возможность сопутствующего одномоментного выполнения процедуры «Лабиринт» на открытом сердце (класс IIa, уровень доказательности A) [17]. При бессимптомном течении ФП, но при планировании хирургического вмешательства на сердце также возможно одномоментное выполнение изоляции легочных вен либо процедуры «Лабиринт» (класс IIb, уровень доказательности C) [17].

Отдельным вопросом является необходимость закрытия ушка левого предсердия у пациентов, оперированных по поводу ФП. Тромбоэмболии, которые являются грозным и зачастую фатальным осложнением ФП, статистически значимо ухудшают исход заболевания, требуют значительных социальных и экономических затрат на лечение и реабилитацию пациентов [18, 45, 46]. Так, выполнение полного объема процедуры «Лабиринт» на открытом сердце предусматривает удаление ушек обоих предсердий, однако существуют и другие методы закрытия ушка левого предсердия — перевязка, ушивание эпикардиально либо эндокардиально. Проведение эпикардиальной абляции ФП через мини-доступы существенно затрудняет окклюзию ушка ЛП, однако разработаны устройства, представляющие собой клипаторы либо степлеры, позволяющие выполнить данную процедуру. Другим путем развития подобных устройств являются эндоваскулярные окклюдеры (например, Watchman,

Boston Scientific) [18], однако до сих пор они не показали существенного преимущества своего применения по сравнению с пероральными непрямыми антикоагулянтами [19]. При этом сопоставимые с приемом антикоагулянтов результаты достигаются либо превышением размера окклюдера от нормативного [20], либо назначением двойной дезагрегантной терапии после имплантации окклюдера [21].

Последние клинические исследования показали, что закрытие ушка левого предсердия не имеет статистически значимого различия по количеству системных тромбоэмболий в послеоперационном периоде у пациентов с риском развития ФП по сравнению с пациентами, у которых закрытие ушка не выполнялось. Однако в данном исследовании не было показано, есть ли позитивный эффект при закрытии ушка ЛП у тех пациентов, которые страдают длительно персистирующей ФП [22].

### **Особенности хирургического лечения длительно персистирующей ФП у пациентов с приобретенной патологией сердца**

К хирургическим методам лечения ФП относятся изоляция левого предсердия, процедура «коридор», операции «Лабиринт I-III» и их модификации. Основное значение имеют операция «Лабиринт III» и ее модификации (радиочастотный «Лабиринт», криомодификация «Лабиринта» и пр.), т.к. они обеспечивают контрактильную функцию обоих предсердий и предсердный вклад в сердечный выброс, что играет существенную роль в предотвращении развития сердечной недостаточности [23]. Главным условием эффективности хирургических методов лечения длительно персистирующей ФП является трансмуральность повреждения миокарда предсердий, однако классическая методика выполнения «разрезов», которая обеспечивает трансмуральность, сложна, длительна по времени и повышает риск кровотечения. В связи с этим все большее внимание хирургов уделяется альтернативным методам выполнения этого вмешательства, однако они не всегда позволяют добиться гарантированной трансмуральности повреждения, что влечет за собой рецидивы ФП [24].

Повышение эффективности хирургического лечения ФП является важным фактором профилактики сердечной недостаточности в послеоперационном периоде [25, 26, 27, 39, 49, 50, 55, 57].

Ряд исследователей придают большое значение в патогенезе сердечной недостаточности ремоделированию камер сердца, в частности, левого предсердия. Увеличение левого предсердия не только нарушает электрическую функцию предсердия, но и изменяет механическую (транспортную), что усугубляется присоединением нарушений ритма [28, 50, 51, 52, 53, 54, 58].

Сохранение активной систолы предсердий является очень важным аспектом хирургического лечения ФП, т.к. предсердный вклад в сердечный выброс может составлять до 40% всего ударного объема [25, 39, 56, 57].

В настоящее время большинство клиницистов рассматривают увеличенное левое предсердие как значимый фактор риска при хирургическом лечении больных с митральным пороком сердца [29, 33], тем не менее механизмы дилатации левого предсердия до сих пор до конца не выяснены.

Несмотря на то, что увеличение левого предсердия рассматривается как неблагоприятный фактор в прогнозе развития сердечной недостаточности, К. Yamanaka и соавт. считают, что сохранение ушка левого предсердия после процедуры «Лабиринт» играет значимую роль в повышении предсердного вклада в сердечный выброс. В своем исследовании они изучали 2 группы пациентов: первая группа — с пороками митрального клапана и ФП, вторая — с ИБС и синусовым ритмом. Пациентам первой группы было выполнено вмешательство на митральном клапане, также была сделана радиочастотная процедура «Лабиринт», а пациентам второй группы было выполнено аортокоронарное шунтирование без радиочастотного вмешательства на предсердиях. По данным мультиспиральной компьютерной томографии, объем левого предсердия в первой группе оказался выше, чем во второй ( $28,8 \pm 54,6$  мл против  $105,3 \pm 36,1$  мл в группе пациентов после коронарного шунтирования), а фракция выброса левого предсердия составила  $16,1 \pm 7,0\%$ , что значительно ниже, чем  $26,8 \pm 8,7\%$  в группе с коронарным шунтированием. Между тем максимальный объем ушка левого предсердия в первой группе был значительно больше ( $16,9 \pm 7,3$  мл против  $8,4 \pm 4,7$  мл), но фракция выброса ушка ( $34,1 \pm 12,8\%$  против  $36,1 \pm 7,4\%$ ) была сопоставима в обеих группах, таким образом, вклад ушка левого предсердия является значимым, особенно у пациентов, перенесших РЧ-процедуру «Лабиринт», т.к. показатели сократимости левого предсердия в целом у них хуже [34].

Другим важным аспектом в патогенезе прогрессирующей сердечной недостаточности у кардиохирургических пациентов в послеоперационном периоде является ДСУ. При этом ДСУ может возникать у пациентов как следствие хирургического вмешательства в связи с нарушением кровообращения или самих элементов проводящей системы сердца, так и развиваться после хирургической коррекции ФП, вследствие угнетения функции синусового узла длительно существующей ФП. В работе М. Pasic et al. (1999 г.) показано, что после проведения хирургического лечения ФП «Лабиринт» по способу J. Cox (Cox J. L. et al., 1991) в раннем послеоперационном периоде часто встречаются брадиаритмии, что связано с частичной денервацией сердца [35]. У части больных эти брадиаритмии проходят через несколько месяцев, что авторы связывают с реиннервацией сердца [35, 40, 41]. Однако нельзя с уверенностью проводить прогноз восстановления синусового ритма достаточной частоты у таких больных в связи с тем, что на фоне существующей до операции ФП функция синусового узла остается неизвестной [27, 48]. Описан способ прогнозирования успешного восстановления синусового ритма после процедуры «Лабиринт», связанный с дооперационным исследованием электрокардиограмм в стан-

дартных и грудных отведениях, заключающийся в анализе f-волны. Восстановление нормального синусового ритма возможно при наличии амплитуды f-волны более  $0,1$  мВ [30, 36]. Данный метод тем не менее позволяет не оценить физиологическое состояние синусового узла до операции, а лишь прогнозировать восстановление нормальной контрактильной активности предсердий. Это не позволяет сделать достоверный прогноз о восстановлении нормальной функции синусового узла после процедуры «Лабиринт» [35, 42, 43, 48, 59].

Группой авторов был разработан алгоритм отбора пациентов на хирургическое лечение приобретенной патологии сердца, осложненной ФП, заключающийся в анализе данных интраоперационного ЭФИ — времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ), скорректированного времени восстановления функции синусового узла (КВВФСУ). Для этого была разработана технология, суть которой в том, что пациентам за 7 дней до вмешательства отменялись препараты, влияющие на автоматизм и проводимость сердца, затем интраоперационно проводилось чреспищеводное ультразвуковое исследование сердца для исключения внутрисердечного тромбоза. При отсутствии тромбов в полостях сердца выполняли электроимпульсную терапию, затем с использованием мобильного электрофизиологического комплекса проводили эпикардальное ЭФИ [27]. Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что при исходно скомпрометированной функции синусового узла не стоит ожидать в послеоперационном периоде эффекта от хирургического лечения ФП у таких больных, т.к. всем пациентам, у которых была выявлена исходная дисфункция синусового узла и было выполнено хирургическое лечение ФП, в послеоперационном периоде имплантированы искусственныеводители ритма в связи с сохраняющейся ДСУ. Кроме того, учитывая изначальную тяжесть состояния таких пациентов, в ряде случаев является нецелесообразным увеличение времени искусственного кровообращения для предотвращения таких осложнений, как гемолиз, воздушная эмболия и системный воспалительный ответ. Если ФП не оказывает выраженного отрицательного эффекта на гемодинамику пациента, то имеет смысл ограничиться профилактикой тромбоэмболических осложнений в дополнение к основному этапу операции и медикаментозным контролем частоты желудочковых сокращений [25, 27].

## Заключение

Таким образом, можно говорить о том, что при отборе пациентов на хирургическое лечение приобретенной патологии сердца одним из главных критериев принятия решения может явиться ФП. Это в первую очередь касается бессимптомных и малосимптомных пациентов. При выборе способа лечения ФП предпочтение следует отдавать хирургическим методам, потому что медикаментозное лечение ФП малоэффективно. Интервенционное лечение можно рассматривать как метод выбора, однако предпочтение следует отдать эпикардальной торакоскопической абляции, а в случае вмешательства по

поводу пороков сердца или ИБС методом выбора однозначно является процедура «Лабиринт» в полном виде или ее вариациях, при этом способ воздействия на миокард остается на усмотрение хирурга. Сохраняющаяся в послеоперационном периоде ФП существенно ухудшает показатели гемодинамики и может отрицательно сказаться на статусе пациента. Тем не менее не следует забывать, что ДСУ у пациентов после хирургического лечения ФП также несет в себе негативные последствия для гемодинамики, а сохранение ее в течение длительного периода времени требует имплантации искусственного водителя ритма, что также влечет за собой определенный риск инфекционных и эмболических осложнений, особенно у пациентов с имплантированными протезами клапанов и другими внутрисердечными конструкциями [37, 38]. Повышение эффективности хирургического лечения ФП и снижение количества осложнений является актуальной проблемой современной хирургической аритмологии.

### Литература/References

- Geeringa J.H., van der Kuip D.A., Hofman A. et al. Prevalence, incidence and lifetime risk atrial fibrillation: the Rotterdam study // *Eur. Heart J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 949–953.
- Allessie M., Ausma J., Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation // *Cardiovasc. Res.* — 2002. — Vol. 54. — P. 230–246.
- Shirohita-Takeshita A., Brundel B.J.J.M., Nattel S. Atrial fibrillation: basic mechanisms, remodeling and triggers // *J. Interv. Card. Electrophysiol.* — 2005. — Vol. 13. — P. 181–193.
- Haissaguerre M. et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339(10). — P. 659–666.
- Moe G.K. On the multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation // *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* — 1962. — Vol. 140. — P. 183–188.
- Cox J.L., Boineau J.P., Schuessler R.B. et al. From fisherman to fibrillation: an unbroken line of progress // *Ann. Thorac. Surg.* — 1994. — Vol. 58. — P. 1269–1273.
- Клинические рекомендации ВНОА по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению имплантируемых антиаритмических устройств, 2013.
- Bially D., Lehmann M., Schumacher D. et al. Hospitalization for arrhythmias in the United States: importance of atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 41A.
- Johnson W.D., Ganjoo A.K., Stone C.D. et al. The left atrial appendage: our most lethal human attachment! Surgical implications // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2000. — Vol. 17. — P. 718–722.
- Shin H. et al. Effects of Atrial Fibrillation on Coronary Artery Bypass Graft Flow // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2003. — Vol. 23(2). — P. 175–178.
- Almassi G.H., Schowalter T., Nicolosi A.C. et al. Atrial fibrillation after cardiac surgery: a major morbid event? // *Ann. Surg.* — 1997. — Vol. 226. — P. 501–513.
- D'Amato T.A., Savage E.B., Wiechmann R.J. et al. Reduced incidence of atrial fibrillation with minimally invasive direct coronary artery bypass // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70. — P. 2014–2116.
- Valderrama A.L., Dunbar S.B., Mensah G.A. Atrial fibrillation: public health implications // *Am. J. Prev. Med.* — 2005 Dec. — Vol. 29(5), Suppl 1. — P. 75–80.
- Wolowacz S.E., Samuel M., Brennan V.K. et al. The cost of illness of atrial fibrillation: a systematic review of the recent literature // *Europace.* — 2012. — Vol. 13. — P. 1375–1385.
- Ezekowitz M.D., Netrebko P.I. Anticoagulation in management of atrial fibrillation // *Curr. Opin. Cardiol.* — 2003. — Vol. 18(1). — P. 26–31.
- Calkins H., Reynolds M.R., Spector P. et al. Treatment of atrial fibrillation with antiarrhythmic drugs or radiofrequency ablation // *Circulation.* — 2009. — No. 2. — P. 349–361.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.* — 2016. — Vol. 37. — P. 2893–2962 [Electronic resource] — doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Bergmann M.W. LAA occluder device for stroke prevention: Data on WATCHMAN and other LAA occluders // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2017 Aug. — Vol. 27(6). — P. 435–446 [Electronic resource] — doi: 10.1016/j.tcm.2017.03.006.
- Holmes D.R., Jr., Kar S., Price M.J. et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 64. — P. 1–12.
- Meincke F., Schmidt-Salzmann M., Kreidel F. et al. New technical and anticoagulation aspects for left atrial appendage closure using the WATCHMAN(R) device in patients not taking warfarin // *EuroIntervention.* — 2013. — No. 9. — P. 463–468.
- Reddy V.Y., Mobius-Winkler S. et al. Left Atrial Appendage Closure With the Watchman Device in Patients With a Contraindication for Oral Anticoagulation: The ASAP Study (ASA Plavix Feasibility Study With Watchman Left Atrial Appendage Closure Technology) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2013. — Vol. 61. — P. 2551–2556.
- Melduni R.M. et al. Impact of LAA Closure during Cardiac Surgery // *Circulation.* — 2016 [Electronic resource] — doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021952.
- Евтушенко А.В., Князев М.Б., Шипулин В.М. и др. Хирургическое лечение фибрилляции предсердий у пациентов с врожденными и приобретенными пороками сердца по материалам Томского НИИ кардиологии // *Сиб. мед. журн. (Томск).* — 2005. — № 2. — С. 79–85.
- Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А. и др. Пути оптимизации достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при радиочастотном воздействии // *Вестн. аритмологии.* — 2007. — № 48. — С. 15–21.
- Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А. и др. Определение концепции повышения эффективности отдаленных результатов радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» на основании опыта двухсот операций // *Вестн. аритмологии.* — 2012. — № 69. — С. 5–11.
- Евтушенко В.В., Евтушенко А.В., Петлин К.А. и др. Анатомо-физиологическая оценка роли различных атриотомических доступов при хирургических вмешательствах на митральном клапане в развитии наджелудочковых брадиаритмий в послеоперационном периоде // *Клинич. физиология кровообращ.* — 2008. — № 4. — С. 39–44.
- Евтушенко А.В., Евтушенко В.В., Петлин К.А. и др. Перспективы восстановления функции синусового узла у пациентов после хирургического лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий // *Сиб. мед. журн. (Томск).* — 2014. — Т. 29, № 3. — С. 73–80.
- Abhayaratna W. et al. Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 2357–2363.
- Kawazoe K. et al. Surgical treatment of giant left atrium combined with mitral valvular disease. Plication procedure for reduction of compression to the left ventricle, bronchus and pulmonary parenchyma // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1983. — Vol. 85. — P. 885–892.
- Немков А.С., Сидорчук А.В. Нарушения сердечного ритма после протезирования митрального клапана // *Вестн. хирургии.* — СПб., 2009. — Т. 168, № 1. — С. 21–26.
- Matsuda H. The causes of prolonged postoperative respiratory care in mitral valve disease with a giant left atrium // *Kyobu Geka.* — 1990. — Vol. 43(3). — P. 102–110.
- Bertoli D., Filorizzo G. An unusual cardiomegaly: the giant left atrium // *Clin. Cardiol.* — 1998. — Vol. 21(12). — P. 918.
- Scherer M. et al. Left atrial size reduction improves the sinus rhythm conversion rate after radiofrequency ablation for con-

- tinuous atrial fibrillation in patients undergoing concomitant cardiac surgery // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 54. — P. 34–38.
34. Yamanaka K., Sekine Y., Nonaka M. et al. Left atrial appendage contributes to left atrial booster function after the maze procedure: quantitative assessment with multidetector computed tomography // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2010. — Vol. 38(3). — P. 361–365.
  35. Pasic M., Musci M., Siniawski H. et al. The Cox MAZE III procedure: parallel normalization of sinus node dysfunction, improvement of atrial function, and recovery of the cardiac autonomic nervous system // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 118. — P. 287–296.
  36. Hyung Gon Je et al. Risk factors analysis on failure of maze: mid-term results // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2009. — Vol. 36. — P. 272–279.
  37. Nery P.B., Fernandes R., Nair G.M. et al. Device-related infection among patients with pacemakers and implantable defibrillators: incidence, risk factors, and consequences // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2010 July. — Vol. 21, No. 7. — P. 786–790.
  38. Johansen J.B., Jørgensen O.D., Møller M. et al. Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population-based cohort study of 46299 consecutive patients // *Eur. Heart J.* — 2011 April. — Vol. 32, No. 8. — P. 991–998.
  39. Benussi S., Galanti A., Zerbi V. et al. Electrophysiologic efficacy of irrigated bipolar radiofrequency in the clinical setting // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2010. — Vol. 139(5). — P. 1131–1136.
  40. Chang H.-Y., Lin Y.-J., Lo L.-W. et al. Sinus node dysfunction in atrial fibrillation patients: the evidence of regional atrial substrate remodeling // *Europace.* — 2013. — Vol. 15. — P. 205–211.
  41. Elvan A., Wylie K., Zipes D.P. Pacing induced chronic atrial fibrillation impairs sinus node function in dogs // *Circulation.* — 1996. — Vol. 94(11). — P. 2953–2960.
  42. Fareh S., Villemaire C., Nattel S. Importance of refractoriness heterogeneity in the enhanced vulnerability to atrial fibrillation induction caused by tachycardia-induced electrical remodeling // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 2202–2209.
  43. Gomes J., Kang P. Coexistence of sick sinus rhythm and atrial flutter-fibrillation // *Circulation.* — 1981. — Vol. 63. — P. 80–86.
  44. Halperin J.L., Hart R.G. Atrial fibrillation and stroke: new ideas, persisting dilemmas // *Stroke.* — 1988. — Vol. 19. — P. 937–941.
  45. Blackshear J.L., Odell J.A. Appendage obliteration to reduce stroke in cardiac surgical patients with atrial fibrillation // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — Vol. 61. — P. 755–759.
  46. Szekely P. Systemic Embolism and Anticoagulant Prophylaxis in Rheumatic Heart Disease // *Br. Med. J.* — 1964. — No. 1. — P. 1209–1212.
  47. Furberg C.D., Psaty B.M., Manolio T.A. et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study) // *Am. J. Cardiol.* — 1994. — Vol. 74. — P. 236–241.
  48. Lee J.M.S., Kalman J.M. Sinus node dysfunction and atrial fibrillation: two sides of the same coin? // *Europace.* — 2013. — Vol. 15. — P. 161–162.
  49. Moretti M., Fabris E., Morosin M. et al. Prognostic significance of atrial fibrillation and severity of symptoms of heart failure in patients with low gradient aortic stenosis and preserved left ventricular ejection fraction // *Am. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 114. — P. 1722–1728.
  50. Messika-Zeitoun D., Bellamy M., Avierinos J.F. et al. Left atrial remodelling in mitral regurgitation — methodologic approach, physiological determinants, and outcome implications: a prospective quantitative Doppler-echocardiographic and electron beam-computed tomographic study // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1773–1781.
  51. Calvo N., Bisbal E., Guiu E. et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation // *Int. J. Cardiol.* — 2013. — Vol. 168. — P. 4093–4097.
  52. Edner M., Caidahl K., Bergfeldt L. et al. Prospective study of left ventricular function after radiofrequency ablation of atrioventricular junction in patients with atrial fibrillation // *Br. Heart J.* — 1995. — Vol. 74. — P. 261–267.
  53. Gertz Z.M., Raina A., Saghy L. et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 1474–1481.
  54. Ring L., Dutka D.P., Wells F.C. et al. Mechanisms of atrial mitral regurgitation: insights using 3D transoesophageal echo // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging* — 2014. — Vol. 15. — P. 500–508.
  55. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2012. — Vol. 42. — P. S1–44.
  56. Melo J.Q., Neves J., Adragão P. When and how to report results of surgery on atrial fibrillation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1997. — Vol. 12(5). — P. 739–744.
  57. Peretto G., Durante A., Limite L.R. et al. Postoperative Arrhythmias after Cardiac Surgery: Incidence, Risk Factors, and Therapeutic Management // *Cardiol. Res. Pract.* — 2014. — No. 1. — P. 615–627.
  58. Teh A.W., Kistler P.M., Lee G. et al. Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 232–238.
  59. Yeh Y.H., Burstein B., Qi X.Y. et al. Funny current downregulation and sinus node dysfunction associated with atrial tachyarrhythmia: a molecular basis for tachycardia-bradycardia syndrome // *Circulation.* — 2009. — Vol. 119. — P. 1576–1585.

Поступила 19.09.2017

### Сведения об авторах

**Евтушенко Владимир Валериевич\***, канд. мед. наук, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: evtushenko.vladimir@gmail.com.

**Макогончук Иван Сергеевич**, аспирант 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: makogon4ukivan@yandex.ru.

**Евтушенко Алексей Валерьевич**, 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: ave@cardio-tomsk.ru.

## ПРИМЕНЕНИЕ СТЕНТОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА

Д. К. Шишкова\*, Е. А. Овчаренко, В. И. Ганюков, А. В. Нохрин, Ю. А. Кудрявцева

«Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
Кемерово, Российская Федерация

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют почти половину врожденных аномалий у пациентов педиатрической группы. Существующие методики хирургической коррекции ВПС нельзя назвать удовлетворительными. Стентирование является классическим примером малоинвазивных вмешательств, позволяющих решить вопросы, связанные с лечением врожденных пороков развития сердечно-сосудистой системы. В обзоре литературы рассмотрены некоторые формы ВПС, коррекция которых проводится методом стентирования, а также представлены перспективы применения биодegradуемых стентов.

**Ключевые слова:** врожденные пороки сердца, стенты, тетрада Фалло, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, стеноз легочных вен

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Шишкова Д. К., Овчаренко Е. А., Ганюков В. И., Нохрин А. В., Кудрявцева Ю. А. Применение стентов для коррекции врожденных пороков сердца // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 35–42. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-35-42

## STENTS AS AN OPTION FOR THE CORRECTION OF CONGENITAL HEART DISEASE

D. K. Shishkova\*, E. A. Ovcharenko, V. I. Ganyukov, A. V. Nokhrin, Yu. A. Kudryavtseva

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Congenital heart disease (CHD) accounts for nearly a half of the congenital anomalies in pediatric patients. However, the available methods of surgical correction for CHD are inefficient. Stenting as a minimally invasive procedure and an efficient intervention has been suggested as a promising method for CHD treatment. This review discusses the efficacy of stenting in patients with distinct forms of CHD.

**Keywords:** congenital heart disease, stents, Fallot tetralogy, coarctation of the aorta, pulmonary artery stenosis, pulmonary vein stenosis

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Shishkova D. K., Ovcharenko E. A., Ganyukov V. I., Nokhrin A. V., Kudryavtseva Yu. A. Stents as an Option for the Correction of Congenital Heart Disease // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 35–42. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-35-42

### Введение

ВПС приводят к высокой инвалидизации и смертности среди детей, особенно первого года жизни [1, 2]. Согласно мировой статистике, ежегодно на 1000 родившихся приходится 4–12 детей с ВПС [2]. В 2014 г. ВПС составили 44,4% всех врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений, представляющих отдельный класс болезней [1]. Около 50% детей с ВПС без оказания высококвалифицированной медицинской помощи погибают в период новорожденности и еще 25% — в первый год жизни [1].

В то же время современный уровень клинико-инструментальной диагностики и развития сердечно-сосудистой хирургии позволяет своевременно диагностировать

ВПС в 97% случаев [3]. Однако, несмотря на существенный прогресс оказываемой хирургической помощи, в группе детей раннего возраста прогноз коррекции ВПС не всегда утешительный [1]. Это связано, прежде всего, с исходной тяжестью самих пороков, с развитием глубоких гемодинамических изменений, а также с неоднозначностью тактики лечения. По-прежнему остаются высокими показатели госпитальной летальности после открытой операции у новорожденных в тяжелом соматическом состоянии [1]. Так, например, недоношенность ребенка в случае цианотических ВПС еще больше повышает риск периоперационной смерти. Отдельно стоит отметить частоту осложнений в случаях двухэтапных вмешательств, которая, по данным разных авторов, со-

ставляет до 23% [4]. Таким образом, текущие подходы к лечению ВПС нельзя назвать удовлетворительными, что требует поиска методов лечения, предназначенных для широкого применения.

Альтернативным подходом в лечении таких пациентов могут выступить методы интервенционной кардиологии — малоинвазивные вмешательства, классическим примером которых является стентирование. Коррекция ВПС методом стентирования открыла новые пути для решения вопросов, связанных с лечением врожденных пороков, а также с возможностью транскатетерной замены легочного клапана [5]. Данное направление берет свое начало с момента первой баллонной коронарной ангиопластики, выполненной А. Gruentzig в 1977 г. В 1986–1987 гг. в клиническую практику вошли металлические стенты, а в дальнейшем и стенты с лекарственным покрытием, снижающие частоту рестенозов [6]. Новая эра в развитии стентов связана с развитием биодegradуемых полимеров [7, 8, 9]. На сегодняшний день уже представлены первые результаты, подтверждающие эффективность данной технологии [8, 10, 11], однако вопрос о ее повсеместном внедрении остается открытым ввиду недостаточного объема клинических данных, доказывающих ее безопасность в отдаленном периоде. Тем не менее использование биодegradуемых полимеров представляет собой интерес в плане прикладного использования при коррекции ВПС у детей ввиду отсутствия необходимости отложенного извлечения стентов из таких материалов.

Несмотря на общую классификацию ВПС, каждый из пороков обладает особенностями, которые при углубленном изучении требуют их самостоятельного рассмотрения. По этой причине ниже приведены некоторые нозологические формы ВПС, при которых выполняется стентирование.

### Тетрада Фалло

Тетрада Фалло (ТФ) — цианотический ВПС, который успешно поддается коррекции у доношенных новорожденных и пациентов с нормальными росто-весовыми показателями в 3–6 мес. жизни, с небольшой кардиохирургической летальностью до 5,03–6,11% [1]. Тем не менее данный порок по-прежнему остается широко распространенным и составляет приблизительно 15% всех ВПС [12]. Основными особенностями данного порока являются его многовариантная анатомия, многокомпонентность нарушений и исходная тяжесть, которые требуют точной предоперационной диагностики с индивидуальным выбором тактики лечения [13]. Имеется несколько анатомических форм ТФ, с различными вариантами клинического течения, что обусловлено уровнем нарушения оттока крови от правого желудочка (ПЖ). Наиболее неблагоприятной формой ТФ является анатомическое сочетание «небольшого» левого желудочка (ЛЖ) (индекс КДО ЛЖ/площадь поверхности тела  $\leq 26$  мл/м<sup>2</sup>) и гипоплазии ствола и ветвей легочной артерии (ЛА) с критической обструкцией выводного отдела ПЖ — ВОПЖ [14]. Пациенты с данной формой ТФ требуют

этапного кардиохирургического подхода, направленного на развитие легочного артериального русла и ЛЖ. В большинстве случаев пациентам с бессимптомным развитием ТФ выполняют одноэтапную радикальную коррекцию в раннем младенческом возрасте, как правило, между 2 и 6 мес. [13]. В то же время для пациентов с выраженной симптоматикой операция по коррекции ТФ проходит в два этапа: шунтирование и последующая полная коррекция. В качестве паллиативной коррекции используют методику наложения модифицированного Блелок–Тауссиг шунта (МБТШ) или же дозированную трансаннулярную пластику ВОПЖ. Обе методики доказали свою эффективность, однако сопровождаются высокой летальностью в раннем послеоперационном периоде, которая составляет 10–20% [14]. Неудовлетворительные результаты использования МБТШ или дозированной трансаннулярной пластики ВОПЖ в качестве этапной коррекции таких пациентов обосновали поиск и совершенствование других методик. В 90-х гг. прошлого столетия были разработаны и внедрены методики рентгенэндоваскулярной баллонной вальвулопластики, стентирования голометаллическим стентом открытого артериального протока. Методика рентгенэндоваскулярной баллонной вальвулопластики имеет достаточно высокий процент рестеноза клапана ЛА, он составляет от 25–35%, что значительно снижает эффективность процедуры [14]. Применение методики стентирования открытого артериального протока (ОАП) ограничено, что связано с извитостью ОАП. Удаление стента из ОАП в момент второго этапа — радикальной коррекции ТФ — значительно усложняет операцию и требует реконструкции аорты.

В ряде случаев имплантация стента в ВОПЖ может быть выгодной альтернативой паллиативному хирургическому вмешательству и позволяет добиться восстановления необходимого уровня насыщения крови кислородом. В 1997 г. J. Gibbs опубликовал данные о первой успешной процедуре стентирования ВОПЖ у ребенка с ТФ и тромбозом ранее наложенного МБТШ [15]. В 2008 г. P. Druzek сообщил об успешном стентировании ВОПЖ у трехмесячного ребенка с ТФ и приступом цианоза [16]. Метод стентирования ВОПЖ с умеренным расширением легочного клапана может адекватно способствовать возобновлению тока крови, насыщению крови кислородом и увеличению просвета ЛА [12]. У детей с массой тела до 10 кг может быть использован метод радиочастотной перфорации атрезии легочного ствола с последующей имплантацией стента в ВОПЖ [17]. В ходе данной процедуры используют периферические стенты, применяемые в хирургии «взрослых» сосудистых нарушений [18], вследствие того, что их рабочий диаметр достигает 12 мм. У новорожденных могут использоваться коронарные стенты [19]. Клиническая эффективность такой методики подтверждена не только у детей с массой тела до 10 кг [20], но и у недоношенных детей с ТФ [21]. Важно отметить, что при дальнейшей необходимости хирургической замены кондуитом извлечение стента не представляет проблемы для хирурга как в позиции ВОПЖ, так

и в проксимальной позиции ЛА [20]. Безусловным преимуществом данного малоинвазивного метода является отсутствие спаек, возникающих как результат торако- и стернотомии в случаях применения открытого вмешательства, что упрощает последующий хирургический доступ.

В случае тяжелых форм ТФ стентирование артериального протока на первом (паллиативном) этапе является наименее инвазивной стратегией, позволяющей отсрочить второй (хирургический) этап коррекции, что особенно ценно для пациентов высокого риска [22]. Помимо прочего, стентирование является альтернативой хирургической реоперации детей с острыми осложнениями системно-легочного анастомоза. С этой целью в большинстве случаев используют непокрытые баллон-расширяемые коронарные стенты [23].

Краткосрочные результаты имплантации стентов обнадеживают, однако долгосрочный эффект их применения при ТФ остается малоизученным [24]. Стоит отметить, что основные осложнения, связанные с рестенозом стента [20] и повреждением интимы при изъятии стента для конечной пластики сосуда, актуальны для данного подхода и являются существенным ограничением его применения [24].

### Коарктация аорты

Коарктация аорты (КоА) является врожденным сегментарным сужением аорты различной степени, локализованным на любом участке в области дуги, перешейка, нижнего грудного или брюшного отделов. Как правило, КоА располагается в области нисходящей части грудного отдела аорты, дистальнее левой подключичной артерии, где происходит соединение с артериальным протоком. Частота порока составляет от 4 до 6% всех случаев ВПС [25]. Эта патология может сочетаться с ОАП, двустворчатым аортальным клапаном, дефектом межжелудочковой перегородки и пороками развития митрального клапана [26]. Клиническая картина варьирует от сердечно-сосудистой недостаточности у грудных детей после закрытия протока до бессимптомной гипертензии у взрослых. В случае если диагноз «нативная коарктация» не установлен сразу, у пациентов в детстве развивается артериальная гипертензия, и впоследствии большинство больных не доживают до 50 лет.

В качестве альтернативных методов лечения КоА, помимо резекции анастомоза конец в конец и других методов хирургической коррекции, выступает и стентирование. На сегодняшний день основными показаниями к имплантации стента являются: 1) большая протяженность сегмента КоА, 2) гипоплазия дуги аорты, 3) КоА со смещением проксимального и дистального сегментов аорты, 4) повторная КоА или аневризма после ранее перенесенного хирургического вмешательства или баллонной ангиопластики [11]. Кроме того, процедура стентирования необходима в случаях, когда не может быть выполнена резекция конец в конец, например, у больных старше 8 лет [25].

Ряд исследований демонстрирует, что стентирование позволяет добиться удовлетворительных результатов в большинстве случаев: снижается градиент давления (менее 10 мм рт. ст.) или снижается обструкция (более 90%) по результатам ангиографии, как в ближайший, так и в отдаленный периоды [25, 27–29]. Показатель успешности имплантации достигает 98,6%, при этом совокупный объем осложнений не превышает 11,7% [25]. Кроме того, имплантация стента в КоА применяется для профилактики диссекции и разрыва аорты. Стенты также имплантируют при осложнениях баллонной ангиопластики [25, 30].

В целом следует отметить, что стентирование при КоА на сегодняшний день можно считать рутинной процедурой, описанной во множественных отдельных клинических случаях, регистрах отдельных клиник, ретроспективных исследованиях и проспективных регистрах. Более того, согласно полученным результатам, складывается мнение о преимуществе эндоваскулярной коррекции с использованием стентов [29]. Тем не менее нет полноценного понимания эффективности данного метода относительно классического хирургического подхода, что требует проведения проспективных рандомизированных исследований.

### Стеноз легочной артерии

Стеноз ЛА характеризуется нарушением оттока крови из ПЖ в малый круг кровообращения. Данная врожденная аномалия встречается в 5–8% всех случаев ВПС [1]. Зачастую формирование стенозов происходит на месте анастомозов ЛА с различными типами кондуитов, а также после радикальной или гемодинамической коррекции сложных ВПС. По данным некоторых авторов, деформация и сужение ветви ЛА после наложения анастомоза по Блелоку–Тауссиг наблюдается в 6,9–20% случаев [31]. Формирование стеноза после хирургических вмешательств происходит в результате склеротических и спайчных процессов в области хирургических манипуляций на ветвях ЛА, которые препятствуют нормальному росту сосуда.

Основная опасность при выраженном стенозе ЛА заключается в риске возникновения тяжелой гипертензии ПЖ, приводящей к аритмии, сердечной недостаточности и смерти [31]. Данная патология успешно корректируется хирургическим путем [32] в случае поражения проксимального отдела ЛА, однако в других случаях одним из эффективных вариантов является эндоваскулярная коррекция при помощи стентирования [33]. Первый в мире стент Palmaz был разработан фирмой Johnson & Johnson Interventional Systems (США) в 1987 г. для лечения ВПС, в том числе и при обструктивной патологии ЛА. На сегодняшний день для эндопротезирования ЛА применяются стенты Palmaz, Palmaz–Genesis (J&J, США), CP и Covered CP-стент (NuMed, Canada) [31].

Стентирование ЛА позволяет добиться существенно лучших отдаленных результатов и осуществлять последующую баллонную дилатацию без необходимости замены и извлечения ранее имплантированного стента

[34]. Несмотря на то, что на сегодняшний день стентирование легочного ствола не является золотым стандартом, множество публикаций демонстрируют хорошие среднесрочные и отдаленные клинические результаты [34, 35]. В связи с этим подобный подход широко вошел в клиническую практику как приоритетный метод лечения стеноза ЛА [30]. Так, например, в 2005 г. было проведено исследование, авторы которого описывали результаты имплантации 60 СР-стентов, из которых 17 были установлены в ЛА. В результате градиент систолического давления уменьшился в среднем с 33 до 5 мм рт. ст. Несмотря на то, что СР-стенты являются более мягкими и низкопрофильными, авторы отмечают, что вероятность возникновения осложнений при стентировании уменьшается [36].

Различные осложнения стентирования, включающие смещение стента, тромбоз, отслойку интимы с последующей обструкцией сосуда, разрыв сосуда, аневризму и другие, возникают в 4–5% случаев [35]. Количество рестенозов в случае изолированного стентирования легочного ствола составляет от 1,5 до 7% [34, 35]. Двумя основными причинами рестенозов являются гиперплазия интимы и ограничение потенциала роста ЛА [20, 37]. Существует мнение, что механизм развития рестеноза заключается в специфической реакции эндотелия и гладкомышечных клеток на повреждение в результате имплантации стента. Это подтверждается наблюдениями, показывающими, что рестеноз происходит в короткие сроки после катетеризации [37]. Также было показано, что ряд пороков сердца (ТФ, наличие больших аорто-легочных коллатеральных артерий, врожденная артериопатия) увеличивает риск рестеноза в связи с нарушением структуры сосудистой стенки. Таким пациентам необходим тщательный мониторинг давления в ПЖ или контроль за неравномерным распределением легочного кровотока после имплантации стента [37].

При затрудненном чрескожном доступе к ЛА, который вызван комплексом анатомических факторов или механикой клапана ЛА и ограничивает использование малоинвазивного подхода, успешно используют метод гибридных операций — с интраоперационной имплантацией стента под визуальным, флюороскопическим либо эндоскопическим контролем [38]. В сравнении с классическими хирургическими методами интраоперационное стентирование ЛА также выигрывает по степени инвазивности за счет существенного сокращения длительности времени сердечно-легочного шунтирования [39]. Кроме того, его преимуществом является отсутствие требований к высокотехнологичному оснащению операционной, так как имплантация стента может быть проведена под визуальным контролем.

Таким образом, стентирование ЛА является безопасным и эффективным методом, несмотря на достаточно высокую частоту рестенозов. При необходимости с осложнениями можно справляться путем повторной дилатации стента.

## Стеноз легочных вен

Стеноз легочных вен (ЛВ) представляет собой патологическое сужение просвета сосуда, связанное с нарушением развития общей ЛВ на поздней стадии эмбрионального периода, вследствие чего происходит застой в малом круге кровообращения. Распространенность данного порока развития составляет 1,7% на 100 тысяч детей младше двух лет [40].

Стеноз обычно располагается в месте соединения ЛВ и левого предсердия или в любом месте вдоль вены [40]. Стеноз ЛВ приводит к увеличению обратного давления проксимальнее стеноза, увеличивая приток крови к легочным сосудам [41]. С течением времени развивается легочная гипертензия. Для таких пациентов характерна повышенная чувствительность к инфекциям. У большинства пациентов при стенозе одной ЛВ симптомов не наблюдается, однако вероятность их развития увеличивается, когда стенозу подвергается более чем одна вена. Клинически значимой степенью стеноза ЛВ с негативным прогнозом считается уменьшение просвета сосуда более чем на 70% [42].

Причиной стеноза может быть как врожденная аномалия, так и предшествующее хирургическое вмешательство [43]. Ввиду крайне негативного долгосрочного прогноза таких пациентов основным методом лечения является наложение хирургического бесшовного анастомоза сегментов ЛВ [44], при этом лишь 50% пациентов не требуется повторная операция в течение пяти лет, даже если они выживают [23]. Стеноз ЛВ успешно поддается коррекции при помощи стентирования при ВПС, после трансплантации легких и после метода изоляции ЛВ [45], однако зачастую все равно необходима повторная операция [46].

Многообещающие результаты были получены при использовании стентов с лекарственным покрытием: в частности, была показана эффективность стентов с покрытием сиролимусом в ряде наблюдений [47], однако из-за большого диаметра ЛВ стенты с лекарственным покрытием часто слишком малы для стентирования данной позиции [48]. В связи с этим чаще всего используют голометаллические стенты для желчных протоков. В случае непроходимости сосудистой системы может быть использован метод хирургической имплантации стента [46]. Тем не менее, согласно клиническим данным, эффективность стентирования остается крайне низкой [46], вследствие чего данный метод по отношению к стенозу ЛВ следует рассматривать исключительно как паллиативный, предшествующий последующему хирургическому лечению.

## Перспективы применения биodeградируемых стентов при ВПС

Эффективность использования стентирования в коррекции ВПС у детей по-прежнему остается спорной. Одни авторы выступают в защиту данного подхода [58], другие — остаются приверженцами «старой школы» от-

крытых инвазивных вмешательств [29]. Одним из наиболее перспективных вариантов следует считать метод гибридных операций, сочетающий преимущества обоих подходов [38]. Основным лимитирующим фактором широкого распространения таких вмешательств является отсутствие полномасштабных рандомизированных исследований в сравнительном аспекте относительно классической хирургии. Также остаются нерешенными проблемы неспособности стентов адаптироваться к диаметру и геометрии сосуда при условии его соматического роста [28] и рестеноза ввиду пролиферации неоинтимы [20].

Проблемы, связанные с ростом сосудов, как правило, ограничивают имплантацию стента тем детям, у которых существует возможность последовательного расширения сосудов до достижения взрослого возраста [5]. Паллиативная имплантация стента у детей младшего возраста, при которой максимальный размер стента не охватывает полного роста сосудов, в конечном счете приводит к фиксированной обструкции сосудов, за пределами которой катетерное вмешательство не может помочь [49]. В таких случаях необходима хирургическая коррекция либо с удалением стентированной области, либо с продольным расщеплением стента с последующей хирургической пластикой.

Решить проблему рестенозов стентов могли бы стенты с лекарственным покрытием, которые доказали свою эффективность в лечении ИБС за счет более низкой частоты сердечной смерти, инфаркта миокарда и тромбоза стента по сравнению с голометаллическими стентами [7]. Существующие клинические данные позволяют предположить, что для пациентов с ТФ, наличием больших коллатеральных артерий или артериопатией использование лекарственных стентов может быть ценной альтернативой [37]. Однако, наряду с положительным эффектом от применения стентов с лекарственным покрытием, имеется и ряд негативных последствий, связанных с действием полимера и препаратов покрытия, входящих в их состав [37]. Главным фактором развития поздних тромбозов стентов с лекарственным покрытием является их замедленная эндотелизация. Также следует отметить, что радиальная жесткость стентов нарушает вазомоторную функцию сосуда, что тоже может являться одним из факторов, усугубляющих воспалительный ответ. Еще одним недостатком используемых стентов на основе сплавов металлов является их хрупкость, впоследствии приводящая к разрушению балок. Хотя данная поломка в ряде случаев носит бессимптомный характер и не является критической, в отдельных ситуациях, особенно для стентов, имплантированных в шунт, это может приводить к эмболизации [50].

Наиболее перспективным решением, направленным на устранение основных ограничений стентирования, следует считать биодеградируемые стенты [9, 51]. В качестве материала для таких стентов используют металл с контролируемыми характеристиками коррозионного разложения или гидролизуемые полимеры.

Поиски биодеградируемого металлического стента, который мог бы преодолеть ограничения, связанные с ростом детского организма, привели к использованию сплавов магния, который широко используется в терапевтических целях благодаря его антитромботическому эффекту [52]. В результате постепенной деградаци в течение детского возраста стойки стента превращаются в мягкую кальций-фосфатную желеобразную массу, оказывающую во взрослом возрасте лишь минимальное механическое воздействие на стенку сосуда. Успешное применение данного типа стентов было продемонстрировано как в эксперименте на животных, так и на примере сосудистых поражений нижних конечностей взрослых пациентов [53, 54]. В то же время стоит отметить, что технология биодеградируемых стентов на основе металлов, подвергаемых коррозии, не нашла широкого применения в коррекции ВПС, и в литературе отсутствуют публикации клинического применения после описания первого случая в 2005 г.

Пожалуй, самым актуальным трендом на сегодняшний день следует считать биодеградируемые стенты на основе полимолочной кислоты (ПМК) и ее модификаций [8, 10, 55]. ПМК (polylactic acid, PLA) и ее форма поли-L-лактид (poly-L-lactide, PLLA) являются биодеградируемым, биосовместимым, термопластичным алифатическим полиэфиром. В природных условиях срок разложения составляет от 2 мес. до 2 лет. Использование стента из ПМК потенциально не мешает дальнейшему росту артерии и реконструкции сосудистой стенки, в отличие от классического стентирования, благодаря чему методика может быть оправданной. Внутрисосудистое стентирование конструкциями из ПМК позволяет создать каркас сосуда, который уплотняет стенку сосуда и обеспечивает основу для ровного роста неоинтимы [5]. После растворения стента восстанавливается биомеханика, через 60 мес. в месте имплантации формируется однородный эндотелиальный слой, при этом сохраняется вазомоторная функция [56]. Дополнительным преимуществом стентов данного типа является возможность включения в состав полимера антипролиферативных препаратов — сиролимус, эверолимус или паклитаксел. Несмотря на всю привлекательность данного метода, необходимо отметить, что стенты на основе ПМК исходно имеют меньшую радиальную жесткость [57], чем металлические стенты, что существенно сказывается в отношении доставочной системы. Тем не менее на сегодняшний день уже опубликованы исследования как *in vitro*, так и на животных [9], а также первые клинические случаи [51], рассматривающие возможность применения биодеградируемых стентов в коррекции ВПС.

Хотелось бы остановиться на исследовании McCrossan В. А., в котором описывается имплантация биодеградируемых стентов на основе ПМК детям в трех клинических случаях. Первый случай — девочка (вес 3,0 кг; возраст 11 дней) рождена с общим артериальным стволом. Данный порок на 6 день жизни прошел коррекцию 12 мм гомографтом Contegra. По результатам ангиографии под-

твердилось значительное улучшение кровоснабжения в правой ЛА по всей ее длине. Второй клинический случай — 8-летний мальчик с легочной атрезией, дефектом межжелудочковой перегородки, с крупными аортопульмональными коллатеральными артериями и с наличием правой дуги аорты (синдром Ди Георга). Третий клинический случай — 3-месячный ребенок (вес 4,1 кг) с ассоциацией VACTERL. Разумным объяснением применения биодеградируемых стентов при коррекции ВПС у детей является обеспечение наилучших условий увеличения просвета стеноза по сравнению с ангиопластикой, чтобы в дальнейшем было возможно катетерное вмешательство, а также отсутствие проблем, связанных с ограничением роста сосуда в диаметре (данная ситуация возникает при установке голометаллических стентов). Первый и третий клинические случаи подходят для установки биодеградируемых сосудистых стентов, в то время как при ангиопластике произойдет заворачивание сосуда из-за внешнего давления со стороны ВОПЖ [51].

Таким образом, на сегодняшний день использование биодеградируемых стентов носит скорее экспериментальный, нежели прикладной характер в аспекте клинического применения в лечении ВПС, однако первые положительные результаты позволяют прогнозировать кардинальное изменение стратегии лечения в будущем. Об этом косвенно свидетельствует опыт использования биодеградируемых стентов в лечении смежных медицинских патологий. Так, уже доступны 10-летние результаты имплантации первого биодеградируемого коронарного стента [10], кроме того, в краткосрочном и среднесрочном периоде успешность выполнения вмешательства достигает 100% при отсутствии ресоил-эффекта, поломки стентов и рестенозов. В то же время при коронарном стентировании биодеградируемые стенты не демонстрируют принципиальных преимуществ в сравнении со стентами с лекарственным покрытием новых поколений [11]. Потребуется значительное время на получение доказательной базы, основанной на рандомизированных исследованиях, чтобы убедиться в преимуществах данной технологии относительно открытого оперативного вмешательства.

## Литература/References

1. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г. Сердечно-сосудистая хирургия — 2014. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2015. — 226 с.
2. Lethal B., Helfrich S., Fischer J.E. et al. Psychological adjustment and quality of life in children and adolescents following open-heart surgery for congenital heart disease: a systematic review // *BMC Pediatrics*. — 2009. — Vol. 9. — P. 6.
3. Лукьянова И.С., Труба Я.П., Медведенко Г.Ф. и др. Аномалии дуги аорты: проблемы пренатальной и постнатальной тактики // *Перинатология и педиатрия*. — 2015. — № 2(62). — С. 16–21.
4. Michel-Behnke I., Akintuerk H., Thul J. et al. Stent implantation in the ductus arteriosus for pulmonary blood supply in congenital heart disease // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2004. — Vol. 61, No. 2. — P. 242–252.
5. Hascoëta S., Baruteau A., Jalal Z. et al. Stents in paediatric and adult congenital interventional cardiac catheterization // *Arch. Cardiovasc. Disease*. — 2014. — Vol. 107. — P. 462–475.
6. Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E. et al. Randomized study with the sirolimus-coated BX Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions: a randomized comparison of a sirolimus eluting stent with a standard stent for coronary revascularization // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 346. — P. 1773–1780.
7. Насонова М.В., Глушкова Т.В., Борисов В.В. и др. Биосовместимость и структурные особенности матриц на основе биодеградируемых полимеров // *Клеточные технологии в биологии и медицине*. — 2015. — № 3. — С. 160–166.
8. Bungler C.M., Grabow N., Sternberg K. et al. Biodegradable Stent Based on Poly(L-Lactide) and Poly(4-Hydroxybutyrate) for Peripheral Vascular Application: Preliminary Experience in the Pig // *J. Endovasc. Ther.* — 2007. — Vol. 14. — P. 725–733.
9. Veeram Reddy S.R., Welch T.R., Wang J. et al. A novel design biodegradable stent for use in congenital heart disease: mid-term results in rabbit descending aorta // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2015. — Vol. 85, No. 4. — P. 629–639.
10. Nishio S., Kosuga K., Igaki K. et al. Long-term (N10 years) clinical outcomes of first-in-human biodegradable poly-L-lactic acid coronary stents: Igaki-Tamai stents // *Circulation*. — 2012. — Vol. 125. — P. 2343–2353.
11. Sahu R., Rao P.S. Transcatheter stent therapy in children: An update // *Pediatr. Therapeut.* — 2012. — Vol. 5.
12. Haas N.A., Laser T.K., Moysich A. et al. Stenting of the right ventricular outflow tract in symptomatic neonatal tetralogy of Fallot // *Cardiol. Young.* — 2014. — Vol. 24. — P. 369–373.
13. Fraise A. Stenting the paediatric heart // *Heart*. — 2009. — Vol. 95. — P. 100–101.
14. Бокерия Л.А., Ким А.И., Махачев О.А. и др. Результаты хирургической коррекции тетрады Фалло у детей первого года жизни // *Детские болезни сердца и сосудов*. — 2005. — № 3. — С. 52–57.
15. Gibbs J.L., Uzun O., Blackburn M.E. et al. Right ventricular outflow stent implantation: an alternative to palliative surgical relief of infundibular pulmonary stenosis // *Heart*. — 1997. — Vol. 77. — P. 176–179.
16. Dryżek P., Mazurek-Kula A., Moszura T., Sysa A. Right ventricle outflow tract stenting as a method of palliative treatment of severe tetralogy of Fallot // *Cardiology J.* — 2008. — Vol. 15, No. 4. — P. 376–379.
17. Walsh M.A., Lee K.J., Chaturvedi R. et al. Radiofrequency perforation of the right ventricular outflow tract as a palliative strategy for pulmonary atresia with ventricular septal defect // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2007. — Vol. 69. — P. 1015–1020.
18. Forbes T.J., Rodriguez-Cruz E., Amin Z. et al. The Genesis stent: A new low-profile stent for use in infants, children, and adults with congenital heart disease // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2003. — Vol. 59, No. 3. — P. 406–414.
19. Ashwath R., Gruenstein D., Siwik E. Percutaneous stent placement in children weighing less than 10 kilograms // *Pediatr. Cardiol.* — 2008. — Vol. 29. — P. 562–567.
20. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры // *Рос. кардиол. журн.* — 2012. — № 6(98). — С. 91–95.
21. Laudito A., Bandisode V.M., Lucas J.F. et al. Right ventricular outflow tract stent as a bridge to surgery in a premature infant with tetralogy of Fallot // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81. — P. 44–746.
22. Coe J.Y., Olley P.M. A novel method to maintain ductus arteriosus patency // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1991. — Vol. 18. — P. 837–841.
23. Peters B., Ewert P., Berger F. The role of stents in the treatment of congenital heart disease: Current status and future perspectives // *Ann. Pediatr. Cardiol.* — 2009. — Vol. 2, No. 1. — P. 3–23.

24. Gray R.G., Minich L.L., Weng H.Y. et al. Effect of endovascular stenting of right ventricle to pulmonary artery conduit stenosis in infants with hypoplastic left heart syndrome on stage II outcomes // *Am. J. Cardiol.* — 2012. — Vol. 110. — P. 118–123.
25. Forbes T.J., Kim D.W., Du W. et al. Comparison of surgical, stent, and balloon angioplasty treatment of native coarctation of the aorta: an observational study by the CCISC (Congenital Cardiovascular Interventional Study Consortium) // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2011. — Vol. 58. — P. 2664–2674.
26. Тарасов Р.С., Каргамян Э.С., Ганюков В.И., Сизова И.Н. Транскатетерная коррекция дефекта межпредсердной перегородки у детей различных возрастных групп // *Рос. кардиол. журн.* — 2013. — № 3(101). — С. 40–44.
27. Krasemann T., Bano M., Rosenthal E., Qureshi S.A. Results of stent implantation for native and recurrent coarctation of the aorta—follow-up of up to 13 years // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2011. — Vol. 78. — P. 405–412.
28. Mohan U.R., Danon S., Levi D. et al. Stent implantation for coarctation of the aorta in children // *JACC Cardiovasc. Interv.* — 2009. — Vol. 2. — P. 877–883.
29. Rao P.S. Stents in the Management of Heart Disease in Children // *Pediatr. Therapeut.* — 2013. — Vol. 3. — P. 120.
30. Holzer R.J., Gauvreau K., Kreutzer J. et al. Balloon angioplasty and stenting of branch pulmonary arteries: adverse events and procedural characteristics: results of a multi-institutional registry // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2011. — Vol. 4. — P. 287–296.
31. Алякян Б.Г., Пурсанов М.Г., Сандодзе Т.С. Стентирование при сужениях и гипоплазиях легочных артерий у больных с врожденными пороками сердца // *Детские болезни сердца и сосудов.* — 2008. — № 4. — С. 8–15.
32. Monge M.C., Mainwaring R.D., Sheikh A.Y. et al. Surgical reconstruction of peripheral pulmonary artery stenosis in Williams and Alagille syndromes // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2013. — Vol. 145. — P. 476–481.
33. Law M.A., Shamszad P., Nugent A.W. et al. Pulmonary artery stents: long-term follow-up // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2010. — Vol. 75. — P. 757–764.
34. Ing F.F., Grifka R.G., Nihill M.R., Mullins C.E. Repeat dilation of intravascular stents in congenital heart defects // *Circulation.* — 1995. — Vol. 92. — P. 893–897.
35. McMahon C.J., El Said H.G., Vincen J.A. et al. Refinements in the implantation of pulmonary arterial stents: Impact on morbidity and mortality of the procedure over the last two decades // *Cardiol. Young.* — 2002. — Vol. 12. — P. 445–452.
36. Ewert P., Shubert B., Peters B. et al. Stenosis of pulmonary arteries and caval veins, and Fontan anastomosis in children and adults: an evaluation of 60 stents in 53 patients // *Heart.* — 2005. — Vol. 91. — P. 948–953.
37. Hallbergson A., Lock J.E., Marshall A.C. Frequency and risk of in-stent stenosis following pulmonary artery stenting // *Am. J. Cardiol.* — 2014. — Vol. 113. — P. 541–545.
38. Hjortdal V.E., Redington A.N., de Leval M.R., Tsang V.T. Hybrid approaches to complex congenital cardiac surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2002. — Vol. 22. — P. 885–890.
39. Bacha E.A., Marshall A.C., McElhinney D.B., del Nido P.J. Hybrid pediatric cardiac surgery // *Pediatr. Cardiol.* — 2005. — Vol. 26, No. 4. — P. 315–322.
40. Drossner D.M., Kim D.W., Maher K.O., Mahle W.T. Pulmonary vein stenosis: Prematurity and associated conditions // *Pediatrics.* — 2008. — Vol. 122. — P. 656–661.
41. Holcomb R., Tyson R.W., Dunbar Ivy D. et al. Congenital pulmonary venous stenosis presenting as persistent pulmonary hypertension of the newborn // *Pediatr. Pulmonol.* — 1999. — Vol. 28. — P. 301–306.
42. Purerfellner H., Aichinger J., Martinek M. et al. Incidence, management, and outcome in significant pulmonary vein stenosis complicating ablation for atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* — 2004. — Vol. 93. — P. 1428–1431.
43. Latson L.A., Prieto L.R. Congenital and acquired pulmonary vein stenosis // *Circulation.* — 2007. — Vol. 115. — P. 103–108.
44. Hammel J.M., Hunt P.W., Abdullah I., Duncan K.F. “Closed-vein” technique for primary sutureless repair of anomalous pulmonary venous connection // *Ann. Thorac. Surg.* — 2012. — Vol. 94, No. 3. — P. 1021–1022.
45. Doucet K.M., Labinaz M., Chandy G. et al. Pulmonary hypertension due to fibrosing mediastinitis treated successfully by stenting of pulmonary vein stenoses // *Canadian J. Cardiology.* — 2015. — Vol. 31, No. 4. — P. 548.e5–548.e7.
46. Balasubramanian S., Marshall A.C., Gauvreau K. et al. Outcomes after stent implantation for the treatment of congenital and postoperative pulmonary vein stenosis in children // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2012. — Vol. 5. — P. 109–117.
47. Bromberg-Marin G., Tsimikas S., Mahmud E. Treatment of recurrent pulmonary vein stenoses with endovascular stenting and adjuvant oral sirolimus // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2007. — Vol. 69. — P. 362–368.
48. De Potter T.J., Schmidt B., Chun K.R. et al. Drug-eluting stents for the treatment of pulmonary vein stenosis after atrial fibrillation ablation // *Europace.* — 2011. — Vol. 13. — P. 57–61.
49. Zartner P., Cesnjevar R., Singer H., Weyand M. First successful implantation of a biodegradable metal stent into the left pulmonary artery of a preterm baby // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* — 2005. — Vol. 66, No. 4. — P. 590–594.
50. Breinholt J.P., Nugent A.W., Law M.A. et al. Stent fractures in congenital heart disease // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2008. — Vol. 72. — P. 977–982.
51. McCrossan B.A., McMahon C.J., Walsh K.P. First reported use of drug-eluting bioabsorbable vascular scaffold in congenital heart disease // *Catheter Cardiovasc. Interv.* — 2015. — Vol. 87, No. 2. — P. 324–328.
52. Ravn H.B. Pharmacological effects of magnesium on arterial thrombosis: mechanisms of action? // *Magnes. Res.* — 1999. — Vol. 12. — P. 191–199.
53. Di Mario C., Griffiths H., Goktekin O. et al. Drug-eluting bioabsorbable magnesium stent // *J. Interv. Cardiol.* — 2004. — Vol. 17. — P. 391–395.
54. Peeters P., Bosiers M., Verbist J. et al. Preliminary results after application of absorbable metal stents in patients with critical limb ischemia // *J. Endovasc. Ther.* — 2005. — Vol. 12. — P. 1–5.
55. Zamiri P., Kuang Y., Sharma U. et al. The biocompatibility of rapidly degrading polymeric stents in porcine carotid arteries // *Biomaterials.* — 2010. — Vol. 31. — P. 7847–7855.
56. Губкин С.В. Современные стенты // *Мед. журн.* — 2014. — № 1. — С. 139–141.
57. Pauck R.G., Reddy B.D. Computational analysis of the radial mechanical performance of PLLA coronary artery stents // *Med. Eng. Phys.* — 2015. — Vol. 37, No. 1. — P. 7–12.
58. Алякян Б.Г., Ким А.И., Пурсанов М.Г. и др. Отдаленные результаты гибридного стентирования коарктации аорты у пациента с массой тела 4,0 кг со сложным врожденным пороком сердца // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* — 2015. — № 1. — С. 47–50.
59. Silingardi R., Lauricella A., Coppi G. et al. Midterm results of endovascular treatment of superficial femoral artery disease with biodegradable stents: single-center experience // *J. Vasc. Interv. Radiol.* — 2015. — Vol. 26, No. 3. — P. 374–381.
60. Синьков М.А., Ганюков В.И. Эффективность первичного чрескожного коронарного вмешательства у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и сопутствующим мультифокальным атеросклерозом // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* — 2013. — № 3. — С. 57–61.

Поступила 07.04.2017

### Сведения об авторах

**Шишкова Дарья Кирилловна\***, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: shishkovadk@gmail.com.

**Овчаренко Евгений Андреевич**, канд. техн. наук, старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: ov.eugene@gmail.com.

**Ганюков Владимир Иванович**, докт. мед. наук, заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: ganuvi@kemcardio.ru.

**Нохрин Андрей Валерьевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории кардиоваскулярного биопротезирования Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: nokhrin\_av@rambler.ru.

**Кудрявцева Юлия Александровна**, докт. биол. наук, заведующая отделом экспериментальной и клинической кардиологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, ул. Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: kudrua@kemcardio.ru.

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ CLINICAL INVESTIGATIONS

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-43-49  
УДК 616.12-005.4+616.24]-07

## ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ПАТОЛОГИЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ

Е. Д. Баздырев<sup>1\*</sup>, О. М. Поликутина<sup>1</sup>, Н. А. Каличенко<sup>2</sup>, Ю. С. Слепынина<sup>1</sup>, Е. Г. Учасова<sup>1</sup>, О. Л. Барбараш<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер имени академика Л. С. Барбараша, Кемерово, Российская Федерация

Цель исследования: оценить выраженность системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в сочетании с заболеваниями респираторной системы.

Материал и методы. Пациенты с ИБС разделены на 3 группы в зависимости от наличия заболеваний респираторной системы и вентиляционных нарушений. Исследование респираторной функции легких включало спирометрию, бодиплетизмографию и определение диффузионной способности (Dlco). Оценка лабораторных маркеров неспецифического воспаления в сыворотке крови заключалась в определении уровня интерлейкина-12, -1β, фактора некроза опухоли — α, матриксной металлопротеиназы-9, С-реактивного белка.

Результаты. У пациентов, не имевших анамнестических и инструментальных признаков поражения респираторной системы, выявлены наименьшие концентрации всех анализируемых показателей воспаления; максимальные концентрации маркеров воспаления в сыворотке крови наблюдались у пациентов, имеющих признаки обструктивных нарушений. Выраженность неспецифического воспаления коррелировала со степенью сердечной недостаточности, скоростными и объемными параметрами дыхания (FEV1, FVC, TLC, RV), а также и Dlco.

Заключение. Сочетание ИБС с патологией легких как с обструктивными нарушениями, так и без вентиляционных нарушений обуславливает более высокий уровень маркеров системного воспаления.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, респираторная патология, диффузионная способность легких, маркеры воспаления, цитокины

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Баздырев Е. Д., Поликутина О. М., Каличенко Н. А., Слепынина Ю. С., Учасова Е. Г., Барбараш О. Л. Показатели системного воспаления у пациентов с ишемической болезнью сердца и патологией респираторной системы // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 43–49. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-43-49

## INDICATORS OF SYSTEMIC INFLAMMATION IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND RESPIRATORY PATHOLOGY

E. D. Bazdyrev<sup>1\*</sup>, O. M. Polikutina<sup>1</sup>, N. A. Kalichenko<sup>2</sup>, Yu. S. Slepynina<sup>1</sup>, E. G. Uchasova<sup>1</sup>, O. L. Barbarash<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. acad. L. S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation

**Aim.** To estimate the severity of systemic inflammation in subjects with coronary artery disease (CAD) coexisting with respiratory system diseases.

**Subjects and methods.** Subjects with CAD were divided into three groups depending on the presence of respiratory system diseases and ventilation disorders. Respiratory pulmonary function tests included spirometry, body plethysmography, and estimation of diffusing capacity (Dlco). The assessment of laboratory markers of nonspecific inflammation in blood serum included determination of the levels of interleukin-12, interleukin-1 $\beta$ , tumor necrosis factor- $\alpha$ , matrix metalloproteinase-9, and C-reactive protein.

**Results.** Subjects who had no anamnestic and instrumental signs of respiratory system damage revealed the lowest concentrations of all the analyzed inflammatory indicators; maximum concentrations of inflammatory markers in blood serum were observed in subjects who had symptoms of obstructive disorders. Severity of nonspecific inflammation correlated with the degree of heart failure, speed and volume parameters of respiration (FEV1, FVC, TLC, RV), as well as with Dlco.

**Conclusion.** The coexistence of CAD and lung diseases both with obstructive abnormalities and without ventilation disorders caused higher levels of systemic inflammatory markers.

**Keywords:** coronary artery disease, respiratory pathology, diffusing lung capacity, inflammatory markers, cytokines

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Bazdyrev E. D., Polikutina O. M., Kalichenko N. A., Slepynina Yu. S., Uchasova E. G., Barbarash O. L. Indicators of Systemic Inflammation in Patients with Coronary Artery Disease and Respiratory Pathology // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 43–49. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-43-49

## Введение

Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и патологии респираторной системы обусловлено рядом общих звеньев патогенеза. В настоящее время признана важная роль воспалительных механизмов в развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА), а также многих ССЗ, в том числе атеросклероза, сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца [1]. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что в основе ХОБЛ лежит длительно текущий воспалительный процесс, который затрагивает все структуры легочной ткани (бронхи, бронхиолы, альвеолы, легочные сосуды). На ранних стадиях заболевания воспалительный процесс имеет локальный характер, а при прогрессировании локальное воспаление приобретает системный характер [2].

Кроме этого, воспаление в настоящее время рассматривается в качестве ведущей причины развития и прогрессирования системного атеросклероза, а также основных клинических проявлений этой патологии [3, 4]. Ряд воспалительных маркеров (белки острой фазы, молекулы адгезии, цитокины и др.) рассматривается в качестве предикторов сердечно-сосудистого риска даже у практически здоровых лиц [5]. Еще одним объединяющим звеном ИБС и ХОБЛ является активация оксидативного стресса и дисфункция эндотелия [2].

Таким образом, в основе взаимного отягощения при коморбидности респираторной патологии и ИБС лежит общность многих факторов риска и звеньев патогенеза. Однако до сих пор дискутируется вопрос о степени связи выраженности проявлений неспецифического воспаления с респираторной дисфункцией у пациентов, сочетающих ИБС и различные по степени тяжести проявления бронхообструктивной патологии.

Цель исследования: оценить выраженность системного воспаления у пациентов с ИБС и сопутствующей респираторной патологией в зависимости от наличия бронхообструктивного синдрома.

## Материал и методы

Проанализированы данные 662 пациентов с ИБС, поступивших в клинику Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (ФГБНУ НИИ КПССЗ) в период 2010–2012 гг. для проведения планового коронарного шунтирования (КШ). До включения в исследование пациенты подписывали информированное согласие установленной формы, одобренной локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИ КПССЗ. Медиана среднего возраста включенных пациентов составила 59 лет (55,0; 64,0), большинство — 466 (70,4%) — пациенты мужского пола. Среди обследованных лиц артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у 612 (92,4%), сахарный диабет (СД) — у 162 (24,5%), ранее перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) — у 504 (76,1%), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) — у 30 (4,5%) пациентов.

Всем пациентам, независимо от указаний на наличие в анамнезе сопутствующей патологии легких, проводилось исследование, включавшее спирометрию, бодиплетизмографию и определение диффузионной способности легких. Оценка респираторной функции исследуемых групп осуществлялась в несколько этапов. Первый этап заключался в сборе анамнеза, согласно которому были выделены группы с наличием и отсутствием в анамнезе патологии респираторной системы. Исходно из 662 пациентов с ИБС отягощенный респираторный анамнез, подтвержденный после проведения исследования бронхолегочной системы и консультации пульмонолога, был выявлен у 74 (11,2%) пациентов, у 46 (6,2%) пациентов ранее был верифицирован хронический бронхит. У 26 (3,5%) пациентов, в соответствии с критериями «Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ» (GOLD, 2009), имело место стабильное течение (ремиссия) ХОБЛ I–III стадий [I стадия — 10 (38,5%); II стадия — 12 (46,1%); III стадия — 4 (15,4%)], у 2 (2,7%) больных была контролируемая БА.

В ходе работы оценивались индексы курения — индекс курящего человека (ИК) и индекс пачка/лет (ИПЛ). ИК вычисляется как количество выкуренных в день сигарет, умноженное на число месяцев в году, которые человек курил. Индекс пачка/лет рассчитывался как число выкуренных сигарет за сутки, умноженное на длительность курения в годах.

Следующий этап обследования включал проведение спирометрии. Для верификации диагноза ХОБЛ спирометрия проводилась с фармакологическим тестированием для определения обратимости нарушений бронхиальной проходимости. У пациентов с ХОБЛ данный тест был отрицательным, в среднем по группе через 15 мин после последней ингаляции Сальбутамола прирост объема форсированного выдоха за первую секунду (FEV1) составил 7,8% (3,2; 10,4) и 90 мл (34,9; 112,3).

В ходе проведения теста определялись и оценивались постбронходилатационные значения: форсированная жизненная емкость легких (FVC), FEV1, индекс Тиффно (FEV1/FVC). Далее оценивали результаты бодиплетизмографии с последующим определением жизненной емкости легких (SVC), общей емкости легких (TLC), внутригрудного объема (TGV) и остаточного объема легких (RV). Кроме того, определяли Dlco методом однократной задержки дыхания. При проведении данного исследования рассчитывалась Dlco, скорректированная по уровню гемоглобина (Dlco cor).

Все исследования респираторной функции легких проводились по общепринятому стандарту, с соблюдением периодов воздержания приема бронхолитической терапии. Исследования были проведены на бодиплетизмографе EliteDI-220v (Medical Graphics Corporation, США). Интерпретацию результатов осуществляли на основании отклонений полученных величин от должных значений.

В качестве маркеров системного воспаления были анализированы интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), -12 (ИЛ-12), фактор некроза опухоли —  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), матриксная металлопротеиназа-9 (MMP-9) и С-реактивный белок (CRP) в сыворотке крови. Концентрацию маркеров воспаления оценивали иммуноферментным методом с помощью наборов PLATINUM ELISA (eBioscience, Вена, Австрия) — коэффициент вариации (КВ) 3,5–8,6% для ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12 — 4,6–8,9% и 4,2–7,6% — TNF- $\alpha$  и ELISA kit hMMP-9 (R&D Systems, Миннеаполис, США), КВ — 2,0–3,9%. Концентрацию CRP определяли с помощью высокочувствительного спектрофотометрического метода с использованием стандартных тест-систем Thermo Fisher Scientific на биохимическом анализаторе Konelab-30i (Ванга, Финляндия).

Обследованные пациенты принимали стандартную терапию, состоящую из антиагрегантов — 636 (96,1%), статинов — 293 (44,3%), бета-адреноблокаторов — 629 (95%), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента — 575 (86,9%). Из 26 пациентов с ранее установленной ХОБЛ и хроническим бронхитом, имеющих обструктивные нарушения различной степени выраженности, лечение получали лишь 10 (38,5%), терапия в большинстве случаев не соответствовала современным

стандартам, несмотря на то, что уровень FEV1 у данных пациентов был в пределах 44–78% от должного. При этом пациенты получали лишь терапию короткодействующими бронхолитиками в режиме «по требованию».

Пациенты с БА получали базисную комбинированную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) и В2-агонистами пролонгированного действия. Доза ИГКС по беклометазону дипропионату была средней (200–400 мкг/сутки). Потребность в В2-агонистах короткого действия была не более 3 доз в день.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Гипотеза о нормальном распределении проверялась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Все показатели имели закон распределения, отличный от нормального, поэтому описательные статистики были представлены в виде медианы (Me) и межквартильного расстояния (25%; 75%) (Me (Lq; Uq)). При анализе различий количественных признаков в двух группах был использован непараметрический критерий — U-тест Манна-Уитни. При сравнении средних уровней показателей в трех группах применялся критерий Крускала-Уоллиса. Для анализа связей между признаками использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем статистической значимости считался  $p=0,05$ .

## Результаты

Проведение всем 662 пациентам с ИБС исследований функции легких, сопоставление данных инструментальных исследований с клиникой и анамнезом позволило впервые верифицировать ХОБЛ в соответствии с критериями (GOLD, 2009) у 222 из 588 пациентов, не имевших указаний в анамнезе на заболевания бронхолегочной системы (БЛС). Таким образом, в целом у 296 (44,7%) пациентов тщательная оценка клинических проявлений, анамнеза и показателей спирометрии, бодиплетизмографии и исследования Dlco позволила выявить сопутствующую патологию БЛС, причем у 248 (37,5%) — наличие бронхообструктивного синдрома.

Учитывая гетерогенность имеющейся у пациентов сопутствующей патологии БЛС, в зависимости от наличия бронхообструктивного синдрома, пациенты были разделены на 3 группы. В I группу были включены 48 (7,2%) больных с патологией БЛС без выявленных обструктивных нарушений вентиляционной функции легких; II группу составили 248 (37,5%) пациентов с заболеванием легких, имеющих различную выраженность обструкции дыхательных путей; в III группу вошли 366 (55,3%) пациентов без заболеваний и инструментальных признаков поражения респираторной системы.

В результате сравнительного анализа (табл. 1) было установлено, что группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), распространенности и длительности ССЗ (АГ, стенокардии), а также по функциональному классу (ФК) стенокардии и хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика пациентов с ИБС в зависимости от наличия патологии БЛС (Ме (Lq; Uq))**

Клинико-anamnestические факторы	I группа n=48 (7,2%)	II группа n=248 (37,5%)	III группа n=366 (55,3%)	p
Средний возраст (лет)	59,0 (54,0; 62,0)	59,0 (54,0; 65,0)	59,0 (55,0; 64,0)	
Мужчины (n, %)	29 (60,4)	181 (72,9)	256 (69,9)	
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28,4 (25,6; 31,9)	27,4 (23,7; 30,1)	28,2 (25,8; 30,8)	
ИПЛ	216,0 (180,0; 240,0)	239,0 (170,0; 240,0)	202,0 (180,0; 240,0)	p <sub>1-2</sub> =0,008 p <sub>2-3</sub> =0,001
ИК	30,0 (12,0; 43,0)	30,0 (20,0; 40,0)	26,3 (15,0; 40,0)	p <sub>1-3</sub> =0,001 p <sub>2-3</sub> =0,001
Наличие АГ (n, %)	45 (93,7)	227 (91,5)	338 (92,4)	
Средний ФК стенокардии	2,5 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	3,0 (2,0; 3,0)	
Перенесенный ИМ в анамнезе (n, %)	37 (77,1)	195 (78,6)	264 (72,1)	p <sub>2-3</sub> =0,039
Средний ФК ХСН	2,0 (2,0; 2,0)	2,0 (2,0; 3,0)	2,0 (2,0; 3,0)	
Наличие СД 2-го типа в анамнезе (n, %)	12 (25,0)	93 (37,5)	84 (22,9)	p <sub>1-2</sub> =0,009 p <sub>2-3</sub> =0,007
Перенесенное ОНМК в анамнезе (n, %)	2 (4,2)	36 (14,5)	10 (2,7)	p <sub>1-2</sub> =0,002 p <sub>2-3</sub> =0,001

Обращает на себя внимание более высокая распространенность ранее перенесенного ИМ и ОНМК, а также СД у пациентов, имеющих obstructивные нарушения вентиляционной функции легких (пациентов II группы), что соответствует данным ранее проведенных международных исследований [6, 7].

При анализе основных показателей спирометрии, бодиплетизмографии и определения Dlco было установлено, что пациенты анализируемых групп имели ряд различий (табл. 2).

Таблица 2

**Показатели спирометрии, бодиплетизмографии, трансфер-фактора для оксида углерода пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей патологии БЛС (Ме (Lq; Uq))**

Показатели	I группа n=48 (7,2%)	II группа n=248 (37,5%)	III группа n=366 (55,3%)	p
FVC (%)	93,0 (84,0; 100,0)	91,5 (84,0; 102,0)	95,0 (87,0; 104,0)	
FEV1 (%)	91,0 (82,0; 100,0)	90,0 (83,0; 98,0)	96,0 (85,0; 106,0)	p <sub>2-3</sub> =0,004
FEV1/FVC (%)	75,0 (69,0; 77,0)	74,0 (70,0; 78,0)	77,0 (72,0; 81,0)	p <sub>1-3</sub> =0,018 p <sub>2-3</sub> =0,001
SVC (%)	94,5 (86,0; 104,0)	95,0 (87,0; 104,0)	98,0 (89,0; 106,0)	
TGV (%)	102,0 (85,0; 118,0)	101,0 (90,5; 122,5)	98,0 (87,0; 116,0)	
TLC (%)	100,0 (90,5; 111,0)	94,0 (90,0; 107,0)	100,0 (94,0; 110,0)	p <sub>1-2</sub> =0,034
RV (%)	99,0 (73,0; 119,0)	103,0 (83,0; 139,0)	101,0 (84,0; 124,0)	
Dlco cor (%)	77,5 (64,0; 89,0)	71,0 (53,0; 84,0)	82,0 (67,0; 99,0)	p <sub>1-2</sub> =0,037 p <sub>1-3</sub> =0,004 p <sub>2-3</sub> =0,046

Примечание: Dlco cor — диффузионная способность легких, скорректированная по уровню гемоглобина; FEV1 — объем форсированного выдоха за первую секунду; FEV1/FVC — индекс Тиффно; FVC — форсированная жизненная емкость легких; RV — остаточный объем легких; SVC — жизненная емкость легких; TGV — внутригрудной объем; TLC — общая емкость легких.

Необходимо отметить, что уровень Dlco cor был ниже должных значений у пациентов с респираторной патологией (I и II группа), причем статистически более низкий его уровень был у пациентов, имевших obstructию дыхательных путей (77,5 против 71,0%).

При анализе маркеров воспаления было выявлено (табл. 3), что пациенты, не имевшие анамнестических и инструментальных признаков поражения респираторной системы (III группа), характеризовались наименьшими концентрациями всех анализируемых показателей, а максимальные концентрации выявлялись у пациентов,

имевших признаки обструктивных нарушений (II группа). При сравнении показателей неспецифического воспаления между пациентами, имевшими патологию БЛС (I и II группа), выявлено, что маркеры воспаления были выше у пациентов II группы, за исключением уровня ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-12, где статистически значимых различий не наблюдалось.

Таблица 3

**Уровень в плазме крови лабораторных маркеров воспаления у пациентов с ИБС в зависимости от наличия сопутствующей патологии БЛС (Me (Lq; Uq))**

Показатели	I группа n=48 (7,2%)	II группа n=248 (37,5%)	III группа n=366 (55,3%)	p
ИЛ-1 $\beta$ (пг/мл)	1,109 (0,065; 2,226)	1,225 (1,209; 2,42)	0,611 (0,059; 1,915)	p <sub>1,3</sub> =0,034 p <sub>2,3</sub> =0,021
ИЛ-12 (пг/мл)	121,0 (76,09; 174,0)	132,1 (96,85; 204,96)	112,3 (55,82; 163,04)	p <sub>1,3</sub> =0,006 p <sub>2,3</sub> =0,021
TNF- $\alpha$ (пг/мл)	61,25 (25,57; 107,58)	74,03 (34,3; 153,95)	55,58 (13,58; 73,76)	p <sub>1,2</sub> =0,027 p <sub>1,3</sub> =0,010 p <sub>2,3</sub> =0,040
CRP (мг/л)	2,07 (1,1; 4,66)	2,37 (1,13; 4,37)	1,90 (1,0; 4,21)	p <sub>1,2</sub> =0,024 p <sub>2,3</sub> =0,032
MMP-9 (нг/мл)	270,88 (181,2; 428,3)	322,95 (198,7; 454,25)	261,50 (165,6; 470,4)	p <sub>1,2</sub> =0,001 p <sub>2,3</sub> =0,001

Примечание: ИЛ-12 — интерлейкин 12; ИЛ-1 $\beta$  — интерлейкин 1 $\beta$ ; CRP — С-реактивный белок; TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли —  $\alpha$ ; MMP-9 — матриксная металлопротеиназа-9.

Так, концентрация CRP у пациентов с бронхообструктивным поражением была на 12,6% выше, чем у пациентов с поражением БЛС без бронхообструкции, имеющихотягощенный респираторный анамнез, и на 19,8% выше у пациентов с изолированной ИБС. Аналогичная тенденция прослеживалась и при анализе различий уровней MMP-9 и TNF- $\alpha$ .

В результате проведения корреляционного анализа был выявлен ряд связей между концентрацией маркеров воспаления и параметрами дыхания. Так, у пациентов без бронхообструктивного синдрома (I группа) выявлена только связь между уровнем Dlco и CRP ( $r=-0,71$ ,  $p=0,012$ ), уровнем FVC и MMP-9 ( $r=-0,64$ ,  $p=0,019$ ), в то время как у пациентов с обструктивными расстройствами функции легких (II группа) наблюдалась связь между SVC и MMP-9 ( $r=-0,79$ ,  $p=0,001$ ), RV и TNF- $\alpha$  ( $r=0,86$ ,  $p=0,005$ ), RV и MMP-9 ( $r=0,8$ ,  $p=0,014$ ), TLC и TNF- $\alpha$  ( $r=0,76$ ,  $p=0,017$ ). Однако следует отметить, что и у пациентов, не имевших признаков патологии респираторной системы (III группа), выявлена связь между FEV1 и TNF- $\alpha$  ( $r=-0,78$ ,  $p=0,02$ ).

Кроме этого, в целом среди всех обследованных пациентов выявлены корреляции ФК ХСН с маркерами воспаления: ИЛ-1 $\beta$  ( $r=0,44$ ,  $p=0,025$ ), TNF- $\alpha$  ( $r=0,56$ ,  $p=0,018$ ), MMP-9 ( $r=0,75$ ,  $p=0,001$ ). Уровень CRP и MMP-9 имел аналогичную связь с индексом пачка-лет (ИПЛ) курения (CRP  $r=0,68$ ,  $p=0,024$ ; MMP-9  $r=0,72$ ,  $p=0,037$ ) и индексом курения (ИК) (CRP  $r=0,58$ ,  $p=0,002$ ; MMP-9  $r=0,65$ ,  $p=0,002$ ).

### Обсуждение

Результаты тщательного клинико-анамнестического и углубленного инструментального исследования ре-

спираторной системы у пациентов со стабильной ИБС, проведенного перед плановым КШ, позволили прийти к выводу, с одной стороны, о высокой частоте коморбидности ИБС и патологии БЛС, в том числе ХОБЛ, с другой, о гиподиагностике этого коморбидного состояния. Так, патология респираторной системы в группе обследованных со стабильной стенокардией выявлена практически у половины пациентов (44,7%). При этом лиц с впервые диагностированными заболеваниями оказалось в 3 раза больше, чем с известным и отягощенным респираторным анамнезом. Среди пациентов, имевших заболевания респираторной системы, большинство (83,8%) имели неблагоприятный — обструктивный тип вентиляционных расстройств. У пациентов данной группы чаще наблюдались в анамнезе ИМ, ОНМК и СД. В ранее проведенных исследованиях также указывается, что пациенты с сопутствующей ХОБЛ имеют существенно старший возраст, большую степень ожирения, большую тяжесть миокардиальной дисфункции и другие атрибуты высокого сердечно-сосудистого риска [8, 9].

В настоящем исследовании показано, что пациенты с сопутствующей обструктивной патологией легких имеют и более высокие показатели неспецифического воспаления — ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-12, TNF- $\alpha$ , MMP-9 и CRP. Кроме того, степень выраженности неспецифического воспаления коррелировала со степенью интенсивности курения, а также с показателями, характеризующими скоростные, объемные параметры дыхания (FEV1, FVC, TLC, RV) и способность альвеолярно-капиллярной мембраны (АКМ) к газообмену (Dlco cor).

Важно подчеркнуть, что нарушение функции внешнего дыхания у пациентов с ИБС может наблюдаться неза-

висимо от присоединения заболевания респираторной системы, а маркеры респираторной дисфункции могут быть независимыми предикторами неблагоприятного прогноза даже при отсутствии у пациента сопутствующей бронхолегочной патологии [10, 11]. Механизмы такой закономерности связаны, прежде всего, с проявлениями недостаточности кровообращения и степенью ее выраженности. Так, обструктивные расстройства связывают с застоем в легочных сосудах, приводящим к отеку слизистой оболочки бронхов, избыточной секреции и пассивному сдавлению бронхов накопившейся внесосудистой легочной жидкостью. Все перечисленные изменения ведут к утолщению АКМ, нарушению диффузии газов, а также к раннему экспираторному закрытию дыхательных путей и гиперинфляции [12]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что даже у здоровых лиц степень снижения FEV1 и повышения концентрации CRP может рассматриваться в качестве маркера последующего риска развития ССЗ и СД [11]. Данный факт позволяет предполагать, что активность системной воспалительной реакции, свойственная пациенту с атеросклерозом, может оказывать самостоятельное влияние на респираторную систему, меняя ее основные функции.

Таким образом, у пациента с атеросклерозом воспалительная реакция реализует не только эффекты, ответственные за эволюцию атеросклеротической бляшки, но и системные, проявлением которых могут быть дисфункция эндотелия и, как следствие, такие системные эффекты, как дисфункция респираторной системы.

Однако наличие коморбидной патологии — ИБС и ХОБЛ — является фактором взаимного отягощения. Местная и системная воспалительная реакция, свойственная ХОБЛ, является атрибутом не только нарушения функции БЛС, но и потери мышечной массы и развития кахексии, а также остеопороза, нормоцитарной анемии, СД, усугубляя течение сопутствующих заболеваний, таких как ИБС, сердечная недостаточность [13]. Ранее показано, что у пациентов с ИБС и сопутствующей ХОБЛ имеет место более тяжелая степень поражения коронарных артерий по сравнению с пациентами с изолированной ИБС, они уравнены при этом по исходным основным факторам сердечно-сосудистого риска [8]. В ряде исследований показано, что возможной причиной таких различий могут выступать более выраженная воспалительная реакция, проявления оксидативного стресса и дисфункция эндотелия, свойственная пациентам с сопутствующей ХОБЛ [14].

Еще одним фактором, оказывающим негативное влияние на изучаемые показатели, является курение. Результаты настоящего исследования подтвердили известную закономерность — пациенты с наличием сопутствующей бронхолегочной патологии имеют более высокий ИПЛ и ИК по сравнению с пациентами без сопутствующей патологии. Курящим пациентам свойственна и более выраженная воспалительная реакция, на что ранее было указано и другими исследователями [15]. Факт курения является общим фактором риска развития ХОБЛ и многих ССЗ [9].

Установлено, что курение способно не только инициировать оксидативный стресс и дисфункцию эндотелия, но и самостоятельно поддерживать воспалительный процесс, однонаправленно воздействуя и на респираторную, и на кардиоваскулярную системы [16].

## Заключение

Среди пациентов с ИБС, поступающих для проведения планового КШ, патология респираторной системы выявляется у 44,7%. Причем пациентов с ранее не диагностированными заболеваниями респираторной системы оказалось в 3 раза больше, чем пациентов с отягощенным респираторным анамнезом (33,5 и 11,2% соответственно). Пациенты с сопутствующей патологией БЛС ассоциированы с более высокой распространенностью ИМ, ОНМК, СД.

Сочетание заболеваний БЛС (независимо от нарушения вентилиционной функции) с ИБС характеризуется более высокими концентрациями маркеров системного воспаления.

Повышение маркеров неспецифического воспаления ассоциировано с повышением ФК ХСН, курением, снижением ряда скоростных, объемных параметров дыхания (FEV1, FVC, TLC, RV), а также способности АКМ к газообмену (Dlco cor).

## Литература/References

1. Зыков К.А., Агапова О.Ю. Комбинированная бронхолитическая терапия бронхиальной астмы у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией // *Consilium medicum*. — 2011. — № 3. — С. 75–80.
2. Провоторов В.М., Будневский А.В., Семенкова Г.Г. и др. Провоспалительные цитокины при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // *Клинич. медицина*. — 2015. — № 2. — С. 5–9.
3. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Некоторые аспекты патогенеза атеросклероза // *Атеросклероз и дислипидемии*. — 2011. — № 1. — С. 48–56.
4. Liaudet L., Rosenblatt-Velin N. Role of innate immunity in cardiac inflammation after myocardial infarction // *Front Biosci. (Schol Ed.)*. — 2013. — No. 5. — P. 86–104.
5. Качковский М.А., Рагозина Е.Ю. Оценка системной воспалительной реакции при остром инфаркте миокарда: современное состояние проблемы // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. — 2013. — № 9(6). — С. 690–697.
6. Айсанов З.Р., Козлова Л.И., Калманова Е.Н. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких и сердечно-сосудистые заболевания: опыт применения формотерола // *Пульмонология*. — 2006. — № 2. — С. 68–71.
7. Van Weel C., Schellevis F.G. Comorbidity and guidelines: conflicting interests // *Lancet*. — 2006. — No. 367. — P. 550–551.
8. Зафираки В.К., Скалецкий К.В., Ставечук Т.В. и др. Особенности коронарного атеросклероза у больных с сочетанием стабильной стенокардии напряжения и хронической обструктивной болезни легких // *Кубанский научн. мед. вестн.* — 2014. — № 3. — С. 53–58.
9. Куценко М.А., Чучалин А.Г. Парадигма коморбидности: синтропия ХОБЛ и ИБС // *Рос. мед. журн.* — 2014. — № 5. — С. 389–392.
10. Баздырев Е.Д., Байракова Ю.В., Казачек Я.В. и др. Патология респираторной системы у пациентов с ишемической болезнью сердца // *Сиб. мед. журн. (Иркутск)*. — 2012. — № 112(5). — С. 46–50.

11. Назаров Б.М., Зыков К.А., Ратова Л.Г. и др. Нужна ли спирометрия при сердечно-сосудистых заболеваниях? // Системные гипертензии. — 2013. — № 2. — С. 69–74.
12. Каменская О.В., Клиникова А.С., Ломиворотова В.В. и др. Риск развития осложнений при коронарном шунтировании с учетом эффективности легочной вентиляции // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2015. — № 19(3). — С. 68–73.
13. Global initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary diseases. NHLBI/WHO workshop report. Last updated 2009. URL: <http://goldcopd.org/> (дата обращения 20.10.2015).
14. Ахминеева Ф.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В. и др. Корреляционные взаимосвязи между показателями системного воспаления и маркерами эндотелиальной дисфункции при коморбидных состояниях // Сиб. мед. журн. (Иркутск). — 2013. — № 7. — С. 64–67.
15. Сметнева Н.С., Викентьева В.В., Завьялова С.А. и др. Роль воспалительных факторов в развитии сердечно-сосудистой патологии при хронической обструктивной болезни легких // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 3. — С. 162–166.
16. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Глифанов Е.А. и др. Роль матричных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких // Тихоокеанский мед. журн. — 2011. — № 2. — С. 9–13.

*Поступила 16.01.2017*

## Сведения об авторах

**Баздырев Евгений Дмитриевич\***, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: edb624@mail.ru.

**Поликутина Ольга Михайловна**, докт. мед. наук, заведующая лабораторией ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: ompol@rambler.ru.

**Каличенко Надежда Анатольевна**, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии Кемеровского областного клинического кардиологического диспансера имени академика Л. С. Барбараша.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: ms.kalichenko@mail.ru.

**Слепынина Юлия Сергеевна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов диагностики Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: Yulia42@rambler.ru.

**Учасова Евгения Геннадиевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: evg.uchasova@yandex.ru.

**Барбараш Ольга Леонидовна**, докт. мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: olb61@mail.ru.

## ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПОЧЕЧНЫХ КИСТ НА СТЕПЕНЬ СНИЖЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ. ДВУХГОДИЧНЫЙ КОНТРОЛЬ

Н. И. Рюмшина\*, С. Е. Пекарский, П. И. Лукьяненко, Е. А. Вусик, В. Ф. Мордовин, В. Ю. Усов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

Цель: изучить влияние кист почек на эффект по снижению артериального давления (АД) у пациентов с резистентной артериальной гипертонией (РАГ) после проведения ренальной денервации (РД).

Материал и методы. Обследовано 33 пациента с РАГ. Возраст пациентов — от 36 до 73 лет, средний возраст —  $57,8 \pm 8,75$  лет. АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) —  $137-210/57-148$  мм рт. ст. Исследование почек с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводилось исходно до проведения РД и по достижению контрольных точек в 6, 12 и 24 мес. МРТ проводилась в лаборатории магнитно-резонансной томографии НИИ кардиологии на магнитно-резонансном томографе Titan Vantage фирмы Toshiba со сверхпроводящим магнитом с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Протокол МРТ-исследования включал T2ВИ, T1ВИ и в режиме подавления сигнала от жира в коронарных проекциях; T2ВИ, T1ВИ в аксиальных проекциях, T-SLIP режим в аксиальной проекции с возможностью построения 3D-изображения для визуализации почечных артерий (ПА) (МР-ангиография). Также использовался режим контрастного усиления, T1ВИ в аксиальной и коронарной проекциях после введения контрастного вещества. В качестве контрастного препарата–парамагнетика использовался Омнискан (0,5) (пр-ва «Никомед»), внутривенное введение выполнялось в дозе 0,2 мл на 1 кг массы тела.

Результаты. При обработке данных дооперационного МРТ-исследования было обнаружено, что у половины пациентов (16 человек) имеются кистозные изменения почек. При этом у 70% из них был положительный эффект, и АД снизилось на 10 и более мм рт. ст. Однако у 30% произошло увеличение АД, а значит, отрицательный результат от РД, в то время как среди пациентов, не имеющих кистозных изменений в почках, ухудшение состояния наблюдалось у одного пациента — 8%, у 15% АД осталось примерно на том же уровне, или было незначительное уменьшение цифр АД, у 77% был выраженный положительный эффект, а снижение АД было на 20 и более мм рт. ст.

Выводы. Имеется тенденция к большему антигипертензивному эффекту от РД у пациентов без кистозных изменений в почках.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография почек, кисты почек, ренальная денервация, резистентная артериальная гипертония

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Рюмшина Н. И., Пекарский С. Е., Лукьяненко П. И., Вусик Е. А., Мордовин В. Ф., Усов В. Ю. Оценка влияния почечных кист на степень снижения артериального давления после проведения ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией. Двухгодичный контроль // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 50–55. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-50-55

## EVALUATION OF THE INFLUENCE OF RENAL CYSTS ON THE LEVEL OF ARTERIAL PRESSURE REDUCTION AFTER RENAL DENERVATION IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION. THE BIENNIAL INSPECTION

N. I. Ryumshina\*, S. E. Pekarskyj, P. I. Luk'yanenok, E. A. Vusik, V. F. Mordovin, V. Yu. Usov

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

Aim. We evaluated the influence of renal cysts on the efficiency of reduction of arterial pressure in patients with treatment-resistant hypertension after renal denervation.

Materials and Methods. A total of 33 patients (aged  $57.8 \pm 8.75$  years) with treatment-resistant hypertension were included. All patients underwent radiofrequency ablation (RFA) of the sympathetic nerves of renal arteries. The average level of arterial pressure was as high as  $137-210/57-148$  mm Hg according to 24-h monitoring. MRI studies were performed using MRI scanner "Titan Vantage" (by Toshiba Medical Ltd., 1.5 T) in T1-W and T2-W spin-echo models. After this, the intravenous contrast enhancement was carried out (with 0.5 M solution, 0.2 ml/Kg), with subsequently repeated acquisition of T1-weighted spin-echo images 3-5 min after contrast injection, employing exactly the same protocols as before enhancement.

Results. Preoperative images demonstrated cysts in kidneys in half of patients (16 individuals). Positive effect (the arterial pressure decreased by 10 mm Hg) was observed in 70% of them. However, in 30% of population, the arterial pressure

increased. Among the patients without cysts in the kidneys, negative effect was observed in 8% only, and positive effect was found in 77% of patients (arterial pressure decreased by over 20 mm Hg).

Conclusion. There is a statistically significant trend towards a greater antihypertensive effect of renal denervation in patients without cystic changes in the renal parenchyma (cortex). Thus, MRI is of prognostic value for prediction of renal denervation efficacy.

**Keywords:** magnetic resonance imaging of the kidneys, renal cysts, renal denervation, resistant hypertension

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Ryumshina N. I., Pekarskyj S. E., Luk'yanenok P. I., Vusik E. A., Mordovin V. F., Usov V. Yu. Evaluation of the Influence of Renal Cysts on the Level of Arterial Pressure Reduction After Renal Denervation in Patients with Resistant Hypertension. The Biennial Inspection // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 50–55. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-50-55

## Введение

Общеизвестно, что почки являются важным органом, оказывающим влияние на множество процессов в нашем организме. Для диагностики проводится МРТ почек — одна из самых часто выполняемых методик исследования в урологии. При МРТ-исследовании почек мы получаем анатомическую картину (наличие, форма, размер, положение, кортико-медуллярная дифференциация), а также многие патологические состояния, такие как деформация чашечно-лоханочной системы, кисты, конкременты, сосудистые конфликты, новообразования, склеротические изменения и т.д. МРТ является высокоэффективным методом выявления и характеристики любых кистозных структур. Это связано со способностью метода выявлять жидкость на основании различий МР-сигнала, связанных с длинными значениями  $T_1$  и  $T_2$ , присущими воде. Если в содержимом кисты имеется белок или кровь, отмечаются соответствующие изменения характеристик МР-сигнала от содержимого кисты. Простые (солитарные) кисты почек очень хорошо видны при МРТ, и даже мелкие кисты (2–3 мм) выявляются при помощи этого метода без каких-либо затруднений. МРТ позволяет получить точную информацию о размерах кисты, ее местоположении и соотношении с соседними структурами. Оценку МР-картины при этом, по общему мнению, лучше проводить на T2ВИ, это более демонстративно. При поликистозе на МР-томограммах четко определяются множественные кисты в обеих почках различного размера, которые, как и солитарные кисты, имеют ровные четкие контуры. Как правило, почки увеличены в размерах, имеют неровный контур, деформированную чашечно-лоханочную систему. Встречаются случаи множественных кистозных изменений одной почки, которая имеет такой же вид, как при поликистозе, но вторая почка не изменена. Эту форму часто называют мультикистозом или мультикистозной дисплазией [1].

Патология почек является одним из этиопатогенетических факторов формирования АГ. В данной статье мы пытались изучить именно кистозные изменения почек, а также их влияние на течение РАГ и эффективность лечения РД.

## Материал и методы

Обследовано 33 пациента с РАГ, находящихся на лечении в отделении артериальных гипертензий НИИ кар-

диологии г. Томска. Средний возраст пациентов —  $57,8 \pm 8,75$  лет. Цифры АД по данным СМАД — 137–210/57–148 мм рт. ст. МРТ выполнялась в лаборатории магнитно-резонансной томографии НИИ кардиологии на магнитно-резонансном томографе Titan Vantage фирмы Toshiba со сверхпроводящим магнитом с индукцией магнитного поля 1,5 Т. Исследование проходило в положении пациента лежа на спине с использованием встроенных и наружных 4- и 8-канальных квадратурных катушек для всего тела. Протокол МРТ-исследования включал T2ВИ, T1ВИ и в режиме подавления сигнала от жира в коронарных проекциях; T2ВИ, T1ВИ в аксиальных проекциях, T-SLIP режим в аксиальной проекции с возможностью построения 3D-изображения для визуализации ПА (МР-ангиография). Также использовался режим контрастного усиления, T1ВИ в аксиальной и коронарной проекциях после введения контрастного вещества. В качестве контрастного препарата–парамагнетика использовался Омнискан (0,5) (пр-ва «Никомед»), внутривенное введение выполнялось в дозе 0,2 мл на 1 кг массы тела. На основании диагноза и показаний к операции этим пациентам была проведена РД симпатических сплетений артерий почек. МРТ почек проводилась исходно до проведения РД и по достижению контрольных точек в 6, 12 и 24 мес. Для описания МР-картины кистозного поражения почек мы пользовались известной классификацией, предложенной М. А. Bosniak (1986), который выделил 4 класса кист на основании радиологических данных.

- I. Простые доброкачественные кисты, имеющие правильную форму, ровные стенки и гомогенное содержимое.
- II. Кисты размером менее 3 см в диаметре, с 1 или 2 перегородками; единичными кальцификатами в стенках или перегородках.
- III. Кисты с толстыми, неоднородными стенками; неравномерной кальцификацией; единичные пристеночные дополнительные структуры.
- IV. Гетерогенные кистозные структуры с толстыми, накапливающими контрастный препарат стенками, имеющие дополнительные солидные включения [2].

В настоящее время классификация модифицирована, и введена еще одна категория IIF (follow-up) — кисты с четким ровным контуром, некоторой неоднородностью содержимого, могут содержать тонкие перегородки, незначительно утолщенные стенки, иметь минимальное

усиление тонкостенной перегородки. К этой же категории относятся гиперденсивные кисты, расположенные интратрениально, размерами более 3 см в диаметре, но не накапливающие контрастный препарат [3, 4].

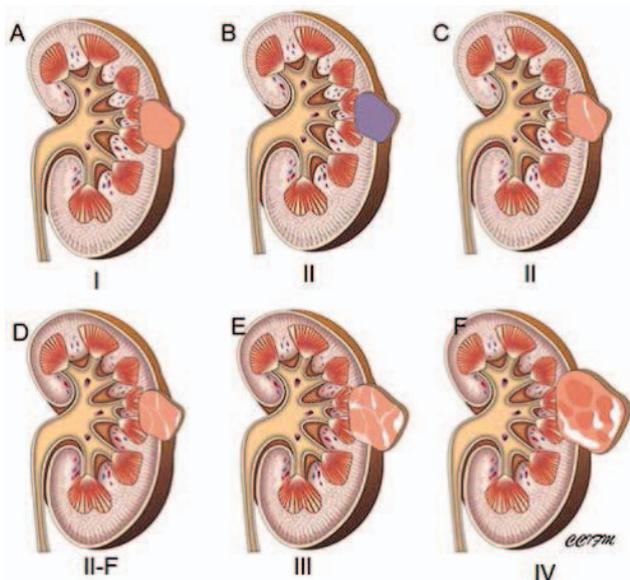


Рис. 1. Схематическое изображение основных обнаруживаемых критериев по Bosniak при кистозных поражениях почек. А: Класс I. В and С: Класс II, гиперденсивность на В. D: Класс II-F. E: Класс III. F: Класс IV [5]

В процессе выполнения работы неукоснительно соблюдались международные принципы Хельсинкской декларации и всех этических стандартов по защите людей и животных, а также имеются в наличии заполненные информированные согласия у всех пациентов, включенных в исследование.

Обработка изображений проводилась с помощью специализированного программного обеспечения E-film. Проводился подсчет кист в обеих почках на всех срезах во фронтальной проекции в режиме T2ВИ (рис. 2).

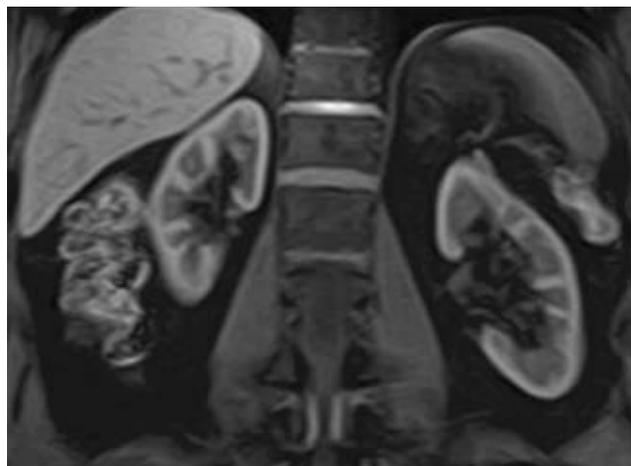


Рис. 2. Типичная МР-картина анатомически интактной почки у пациента с медикаментозно-резистентной АД. T2ВИ во фронтальной проекции на уровне синусов почек. Толщина среза 7 мм

В результате подсчета сформировались две группы — пациенты с интактными почками и пациенты, имеющие почечные кисты (рис. 3а и 3б).

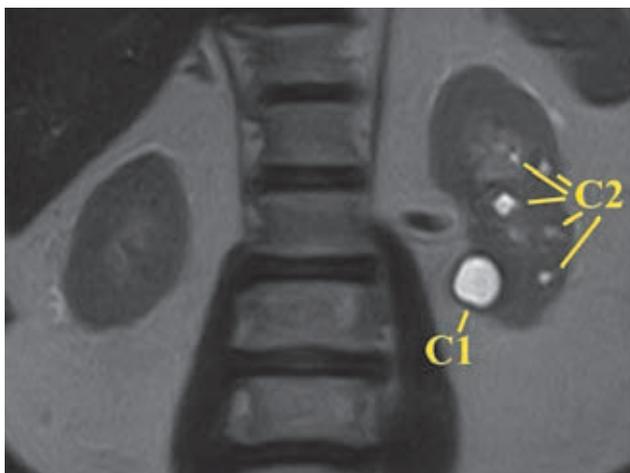


Рис. 3а

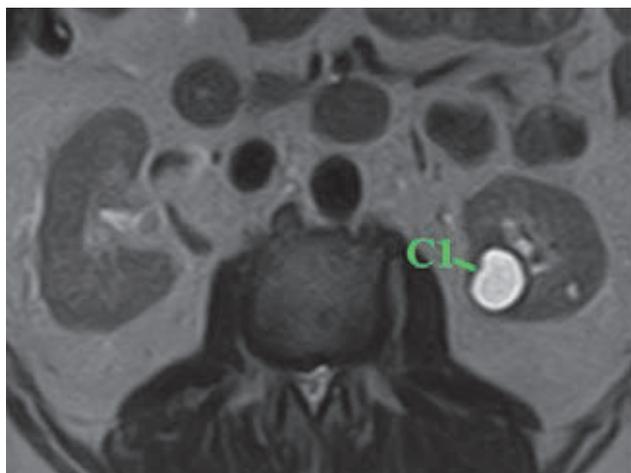


Рис. 3б

Рис. 3. Типичная картина поликистоза почек при медикаментозно-резистентной АД. T2ВИ во фронтальной проекции на уровне синусов почек (а) и аксиальной проекции на уровне L3 поясничного позвонка (б). Толщина среза 7 мм. C1 — крупная краевая киста, C2 — мелкие кисты

В последней группе проводилось деление на двусторонний поликистоз, двусторонние кисты, правосторонние кисты и левосторонние кисты (рис. 4а и 4б).

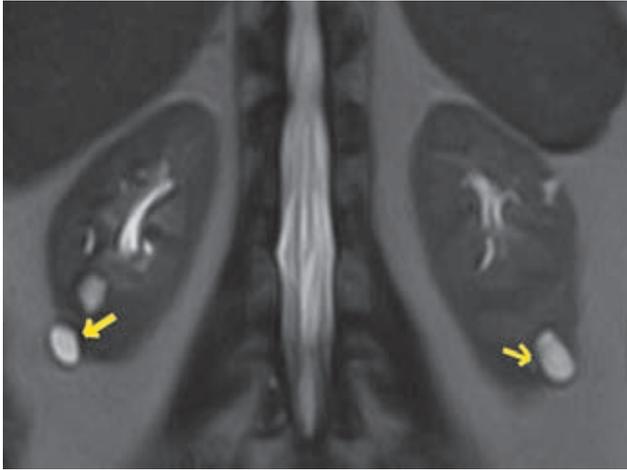


Рис. 4а

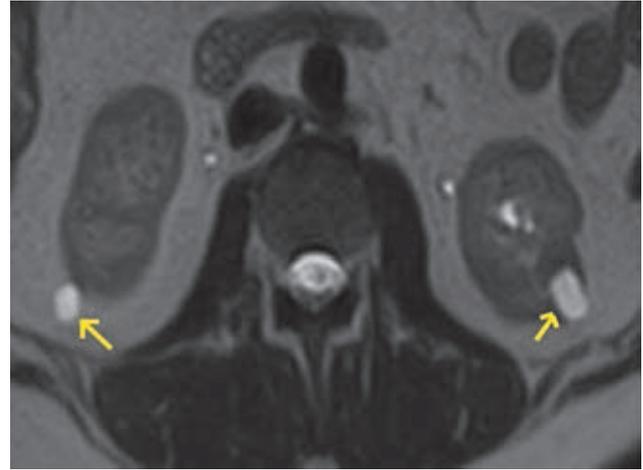


Рис. 4б

Рис. 4. Типичная картина двустороннего кистозного поражения почек у пациента с медикаментозно-резистентной АГ. T2ВИ во фронтальной плоскости (а) на уровне синусов почек, и аксиальной плоскости (б) на уровне L3 поясничного позвонка. Толщина среза 0,66 см. Стрелками указаны единичные кисты в нижних полюсах обеих почек

## Результаты

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе STATISTICA 10.0 (StatSoft). Для проверки закона распределения был использован критерий согласия Колмогорова-Смирнова. Так как распределение изучаемых признаков согласовалось с нормальным законом, для определения статистической значимости был использован параметрический t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. При обработке результатов дооперационного МРТ-исследования было обнаружено, что у половины пациентов (16 человек) имеются в той или иной степени кистозные изменения почек, а именно: двусторонний поликистоз — у 2 человек, кисты в обеих почках — у 4 человек, только в правой почке — у 7 человек, только в левой почке — у 3 человек. Все кистозные

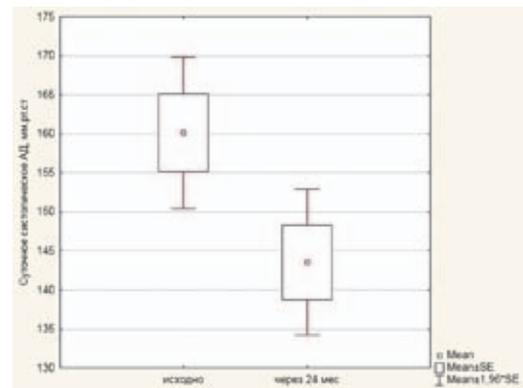


Рис. 5. Изменение показателей суточного САД после РД симпатических сплетений ПА при интактных почках

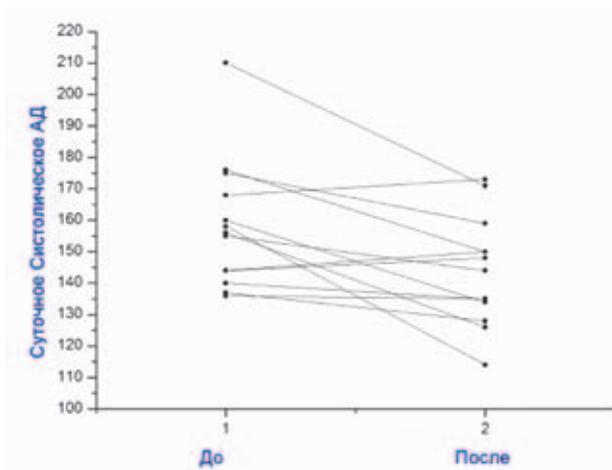


Рис. 6а

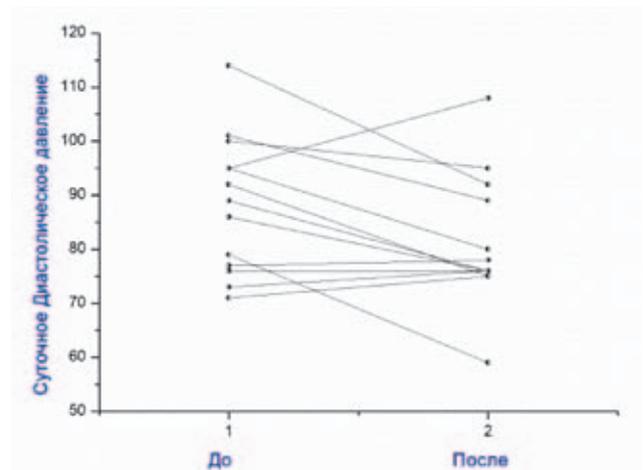


Рис. 6б

Рис. 6. Изменение показателей суточного САД (а) и ДАД (б) после РД симпатических сплетений ПА при наличии кист в почках

изменения относились к первому классу по классификации Bosniak. Из начального числа пациентов (33) были исключены 7 человек. Двое не дожили до годовичного контроля, 5 человек не явились на назначенную госпитализацию по достижении 2 лет после РД. Нами был проведен сравнительный анализ влияния почечных кист на эффект воздействия РД на снижение АД по данным СМАД по достижении двухгодичного контроля. Оказалось, что снижение АД в группе с интактными почками было статистически значимо (САД —  $p=0,02$ ; ДАД —  $p=0,047$ ), в то время как в группе с почечными кистами статистически значимого снижения АД не произошло (САД —  $p=0,113$ ; ДАД —  $p>0,241$ ). Ниже в качестве примера приведено графическое изображение разницы САД после РД ПА у пациентов без почечных кист (рис. 5).

При этом среди пациентов с кистами в почках у 70% (9/13) был положительный эффект, и АД снизилось на 10 и более мм рт. ст. Однако у 30% (4/13) произошло увеличение АД. Среди пациентов, не имеющих кистозных изменений в почках, ухудшение состояния наблюдалось у одного пациента — 8%, у 15% (2/13) АД осталось примерно на том же уровне, или было незначительное уменьшение цифр АД, у 77% (10/13) был выраженный положительный эффект, а также было снижение АД на 20 и более мм рт. ст. (рис. 6).

### Обсуждение

Широко известна тесная взаимосвязь между АГ и почками. Формируется так называемый «порочный круг», и порой при длительном течении заболевания бывает невозможно выяснить, что было первично — развитие АГ или почечная патология [6]. Высокое давление вызывает поражение почек, а состояние почек напрямую оказывает влияние на уровень АД, поэтому невозможно качественно снизить АД у пациента с какой-либо патологией почек [7]. Мы выяснили, что у половины включенных в наше исследование пациентов в почках есть киста(ы). Проанализировав исходные и достигнутые к двум годам значения АД, мы обнаружили, что у пациентов с почечными кистами АД снижается менее чем на 20 мм рт. ст. Из этого следует, что, согласно современной физиологии, не устраняется возможная причина повышенного АД, и «порочный круг» продолжает запускать гипертензивный процесс снова и снова.

Довольно часто приводятся данные о неправильной постановке диагноза РАГ, потому что не была выявлена патология почек. В таких случаях более корректным является диагноз вторичной (ренопаренхиматозной) формы АГ, которая является следствием патологии почек. Они составляют 2–5% среди всех форм АГ. У лиц с хроническими заболеваниями почек частота возникновения АГ в среднем составляет 60% и зависит от характера патологии почек, достигая 87% при диабетической нефропатии, 74% — при поликистозах почек, 63% — при хронических пиелонефритах (ХП), 62% — при хронических интерстициальных нефропатиях, 54% — при гломерулонефритах.

Симптоматические АГ, связанные с поражением почек, становятся широко распространенной причиной рефрактерного к медикаментозной терапии течения АГ. По результатам зарубежных исследований, распространенность РАГ при хронических заболеваниях почек достигает 20–50%, что связывают с комплексными и многофакторными механизмами, участвующими в патогенезе АГ при этой патологии [8]. При проведении МРТ почек у пациентов с РАГ наличие кист является довольно частой диагностической находкой. Среди пациентов, включенных в наше исследование, у половины были обнаружены почечные кисты.

В зависимости от размера кисты могут оказывать компрессию на корковый и мозговой слои почки, а также на ПА. Как следствие, функции почки изменяются. Согласно современной физиологии, механизмом долгосрочного повышения АД является увеличение наполнения эластической сердечно-сосудистой системы за счет изменения функции почек. Перенастройка функции почек на поддержание большого объема циркулирующей жидкости обеспечивает устойчивое повышение АД, благодаря закону Франка-Старлинга — автоматического повышения сократительной активности сердца пропорционально увеличению его конечного диастолического наполнения [9].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), анатомически локализованная преимущественно в почках, является важнейшим патогенетическим звеном формирования АГ. Секреция ренина регулируется несколькими механизмами, не являющимися взаимноисключающими, среди которых симпатическая нервная система, стимулирующая секрецию ренина в результате активации  $\beta$ -адренорецепторов почечного нерва [6]. Основываясь на этом, была разработана методика радиочастотной транслюминальной денервации ветвей симпатических нервов, идущих вдоль ПА. В современной кардиологии РД является одним из самых обсуждаемых методов лечения РАГ. Результаты исследований широко представлены как в отечественной, так и в зарубежной литературе [10–12]. По достижении контрольной точки (2 года) мы проводили повторное МРТ-исследование почек. Среди пациентов, включенных в наше исследование, встречалась лишь первая категория кист почек по классификации Bosniak. Но несмотря на свое простое строение, даже такие кисты препятствовали эффективному снижению АД у больных с РАГ. Конечно, необходима более крупная выборка пациентов и более длительный период наблюдения за их состоянием. Но даже на основании наших начальных данных выявлена достоверная тенденция к существенно большему эффекту РД на снижение АД у пациентов с интактными почками. При подтверждении нашего мнения можно будет с уверенностью вносить изменения в протокол лечения больных РАГ и сначала осуществлять корректировку почечной патологии, а затем уже при необходимости проводить оперативное вмешательство.

**Литература/References**

1. Аляев Ю.Г., Сеницын В.Е., Григорьев Н.А. Магнитно-резонансная томография в урологии. Научно-практическое издание. — М.: Практическая медицина, 2005. — 272 с.
2. Bosniak M.A. The current radiological approach to renal cysts // Radiology. — 1986. — Vol. 158. — P. 1–10.
3. Серегин А.В., Борзцовская В.В. Дифференциальная диагностика жидкостных заболеваний почек (обзор литературы) // Онкоурология. — 2012. — № 1. — С. 102–108.
4. Thomas F. Whelan. Guidelines on the management of renal cyst disease // Can. Urol. Assoc. J. — 2010. — Vol. 4(2). — P. 98–99.
5. Muglia V.F., Westphalen A.C. Bosniak classification for complex renal cysts: history and critical analysis // Radiol. Bras. — 2014 — Vol. 47(6). — P. 368–373.
6. Костюкевич О.И. Артериальная гипертензия и почки: вместе навеки? Можно ли разорвать порочный круг? РМЖ // Кардиология. — 2010. — Т. 18, № 22. — С. 1332–1337.
7. Теплова Н.В., Люсов В.А. и др. Нефрогенные факторы формирования резистентности к антигипертензивной терапии у больных первичной артериальной гипертензией // Рац. фармакотерапия в кардиологии. — 2015. — Т. 11(6). — С. 590–594.
8. Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертензия и почки // Consilium Medicum. — 2015. — № 10. — С. 8–12.
9. Пекарский С.Е. Малотравматичная анатомически оптимизированная симпатическая денервация почек для лечения больных резистентной артериальной гипертензией: автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Томск, 2015. — 53 с.
10. Чичкова Т.Ю., Мамчур С.Е. Ренальная денервация: обзор // Акт. вопросы артериал. гипертензии. — 2016. — С. 101–109.
11. Krum H., Schlaich M., Sobotka P. Renal sympathetic nerve ablation for treatment-resistant hypertension // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2013. — Vol. 76, № 4. — P. 495–503.
12. Kandzari D.E. et al. Catheter-Based Renal Denervation for Resistant Hypertension: Rationale and Design of the SYMPLECTIC HTN-3 Trial // Clin. Cardiol. — 2012. — Vol. 35, Is. 9. — P. 528–535.

*Поступила 20.02.2017*

**Сведения об авторах**

**Рюмшина Надежда Игоревна\***, 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: n.rumshina@list.ru.

**Пекарский Станислав Евгеньевич**, докт. мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

**Мордовин Виктор Федорович**, докт. мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

**Лукьяненко Павел Иванович**, докт. мед. наук, заведующий кабинетом МРТ Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

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

**Вусик Елена Александровна**, старшая медицинская сестра кабинета МРТ 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.

**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: mritomsk@yandex.ru.

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОБУЧАЮЩЕЙ ПРОГРАММЫ У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПРИ АНАЛИЗЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ЛЕЧЕНИЮ

Е. В. Горбунова<sup>1,2\*</sup>, Д. Ю. Седых<sup>1</sup>, О. С. Крестова<sup>2</sup>, И. А. Брюханова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кемеровский областной клинический диспансер имени академика Л. С. Барбараша, Кемерово, Российская Федерация

Цель исследования: оценить эффективность обучающей программы у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) с учетом медико-социальных факторов формирования приверженности к лечению. Обследовано 92 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST, средний возраст  $65,5 \pm 6,8$  лет, после выписки из стационара, они наблюдались у кардиологов поликлиники Кемеровского кардиологического диспансера. Оценивалась приверженность к лечению по методике С. В. Давыдова до проведения обучения и после завершения школы. Ведущими причинами снижения приверженности к лечению у пациентов с ИМ явились недостаточный уровень медико-социальной информированности, неудовлетворенность режимом назначенной терапии. На фоне обучающей программы в 3 раза уменьшилось выявление негативных факторов формирования приверженности, в 1,5 раза увеличилась распространенность позитивных факторов. На 45,8% увеличилась медико-социальная информированность, на 45,7% — удовлетворенность режимом назначенной терапии и на 37,1% — удовлетворенность результатами проводимой терапии. Интегральный показатель приверженности к лечению пациентов с повторным ИМ до проведения обучения составил  $+4,39 \pm 0,09$  балла, соответствовал умеренно положительному комплайнсу; по завершении обучающей программы регистрировалось двукратное увеличение приверженности к лечению ( $+8,11 \pm 1,23$  балла;  $p=0,0000$ ). Обучающая программа для пациентов с ИМ, построенная на принципе преемственности стационарного и амбулаторного этапов ведения больных, способствует повышению приверженности к лечению при увеличении медико-социальной адаптированности и информированности пациентов, удовлетворенности пациентов режимом и результатами проводимой терапии.

**Ключевые слова:** обучающая программа, инфаркт миокарда, приверженность к лечению

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Горбунова Е. В., Седых Д. Ю., Крестова О. С., Брюханова И. А. Эффективность обучающей программы у пациентов с инфарктом миокарда при анализе медико-социальных факторов приверженности к лечению // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 56–59. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-56-59

## EFFICIENCY OF TRAINING PROGRAM IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN ANALYZING THE MEDICAL AND SOCIAL FACTORS OF ADHERENCE TO TREATMENT

E. V. Gorbunova<sup>1,2\*</sup>, D. Yu. Sedykh<sup>1</sup>, O. S. Krestova<sup>2</sup>, I. A. Bryukhanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo Regional Clinical Cardiology Dispensary n.a. acad. L.S. Barbarash, Kemerovo, Russian Federation

Purpose. We aimed to estimate the efficiency of a training program in patients with myocardial infarction taking into account the medical and social factors of formation of adherence to treatment. We examined 92 patients with myocardial infarction (MI) with ST-segment elevation, mean age of  $65.5 \pm 6.8$  years, who were discharged from hospital and followed-up by the cardiologists of the Kemerovo Cardiology Dispensary. We estimated the adherence to treatment using S.V. Davydova method prior to and after a completion of the training. The leading reasons for reduced adherence to treatment in patients with MI were insufficient level of medical and social awareness and dissatisfaction with the regimen of the prescribed therapy. On the background of the training program a detection of negative factors of adherence formation decreased 3 times and the prevalence of positive factors increase 1.5 times. Medical and social awareness increased by 45.8%; a satisfaction with the regimen of the prescribed therapy increased by 45.7%; and a satisfaction with the results of the conducted

therapy increased by 37.1%. The integral indicator of the adherence to treatment in patients with a recurrent MI prior to the training scored  $+4.39 \pm 0.09$  and corresponded to a moderate positive compliance. On completion of the training program, a double increase in the adherence to treatment was registered (score  $+8.11 \pm 1.23$ ;  $p=0.0000$ ). The training program for the patients with MI based on the principle of continuity of inpatient and outpatient stages of patients' management improves the adherence to treatment at an increase in medical and social adaptation and awareness of patients, their satisfaction with the regimen and the results of the conducted therapy.

**Keywords:** teaching program, myocardial infarction, adherence to treatment

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Gorbunova E. V., Sedykh D. Yu., Krestova O. S., Bryukhanova I. A. Efficiency of Training Program in Patients with Myocardial Infarction in Analyzing the Medical and Social Factors of Adherence to Treatment // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 56–59. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-56-59

## Введение

В настоящее время разработаны и внедрены обучающие программы для пациентов с хроническими заболеваниями, включая сердечно-сосудистую патологию [1], главной целью которых является повышение приверженности к лечению, способствующей улучшению прогноза и качества жизни. Приверженность к выполнению врачебных рекомендаций тесно связана со знаниями пациента о болезни, собственным восприятием здоровья и преимуществ, получаемых от лечения и изменения образа жизни [2]. Для оценки эффективности терапевтического обучения недостаточно оценить уровень знаний больных о заболевании, необходимо определять и приверженность к лечению.

В ряде работ изучались медико-социальные факторы комплайенса с помощью методики количественной оценки приверженности к лечению [4, 5]. Однако не оценивалась эффективность обучения в данном аспекте у пациентов с ИМ.

Цель исследования: оценить эффективность обучающей программы у пациентов с ИМ с учетом медико-социальных факторов формирования приверженности к лечению.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 92 пациента с ИМ с подъемом сегмента ST, средний возраст  $65,5 \pm 6,8$  лет (36 женщин и 56 мужчин). У всех пациентов при госпитализации проводилась ангиопластика со стентированием инфарктзависимой коронарной артерии, назначалась стандартная медикаментозная терапия. Исследование соответствует этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». Включенными в исследование пациентами подписано информированное согласие на участие в исследовании.

После выписки из стационара больные с ИМ наблюдались у кардиологов поликлиники Кемеровского кардиологического диспансера. Среди обследуемых преобладали пациенты со специальным образованием (61,9%). Среднее образование имело место у 15,3% пациентов, высшее и неполное высшее образование — у 10,9 и 8,7% соответственно (табл. 1).

Таблица 1

### Социально-демографическая характеристика больных с ИМ

Показатели	Обследуемые (n=92)	
Средний возраст, лет	65,5±6,8	
Пол	женский	36 (39,1%)
	мужской	56 (60,9%)
Образование	начальное	3 (3,2%)
	среднее	14 (15,3%)
	специальное	57 (61,9%)
	неполное высшее	8 (8,7%)
	высшее	10 (10,9%)
Социальный статус	работающие	71 (77,2%)
	пенсионеры	44 (47,8%)
	инвалиды	11 (12,0%)

Все пациенты прошли обучающую программу, которая основана на преемственности стационарного и амбулаторного этапов ведения больных с ИМ. Первый урок обучающей программы проводился в инфарктном отделении, главной целью которого было повышение мотивации пациентов к дальнейшему динамическому наблюдению на амбулаторном этапе врачами-кардиологами в течение первого года после ИМ, в дальнейшем — участковыми терапевтами при регулярном контроле кардиолога. Последующие занятия в школе больных с ИМ проводились в течение одного месяца в поликлинике кардиодиспансера, где рассматривались основные вопросы повышения информированности пациентов о своем заболевании, факторах риска сердечно-сосудистых событий, обсуждались основные вопросы медикаментозной, физической и психологической реабилитации.

Пациентам до обучения и после завершения школы проводилось анкетирование по методике С. В. Давыдова (2000), суть которого заключалась в вычислении интегрального показателя приверженности к лечению (ИППкЛ) с учетом выраженности силы влияния факторов, характеризующих готовность индивидуума следовать рекомендациям врача. Методика представляла собой анкетный опросник, включающий девять оценочных шкал, каждая из которых предназначена для оценки силы влияния соответствующего ей фактора комплайенса в диапазоне от -2 до +2 баллов. При суммировании полученных числовых значений девяти шкал определялся ИППкЛ [4].

Анализ данных проводился при помощи пакета Statistica, версия 6.1, компании StatSoft, Inc (США). При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение (M) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ).

Различия количественных показателей оценивались с помощью критерия Вилкоксона. При оценке различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим применением  $\chi^2$  Пирсона. Критическим уровнем статистической значимости принималось 0,05.

### Результаты и обсуждение

Как известно, в формировании приверженности к лечению участвует множество факторов, прежде всего, зависящих от пациента, врача и характера терапии (кратности приема, переносимости и эффективности) [6]. Весомое влияние оказывают особенности заболеваний, социально-экономические факторы. Приверженность к лечению зависит от гендерных, социальных и демографических особенностей пациентов [7]. Более последовательно лечатся женщины, пожилые люди, лица с высоким уровнем образования и дохода (по сравнению с мужчинами, людьми молодого/среднего возраста и лицами с низким уровнем образования и дохода) [8, 9].

Следует отметить, что приверженность к лечению формируется в силу определенной выраженности влияния факторов комплайенса, к ним относятся: 1) физическая готовность оплачивать лечение; 2) медико-социальная адаптированность индивидуума; 3) медико-социальная информированность; 4) отсутствие приверженности к лечению нетрадиционными способами; 5) медико-социальная коммуникабельность; 6) удовлетворенность режимом назначенной терапии; 7) отсутствие склонности к медико-социальной изоляции; 8) доверие к терапевтической стратегии лечащего врача; 9) удовлетворенность результатами проводимой или ранее проводимой терапии [4].

В исследовании оценивалась приверженность к лечению с учетом представленных выше факторов комплайенса до и после применения обучающей программы. С. В. Давыдов [12] выделяет негативный тип влияния фактора комплайенса, способствующий снижению ИППкЛ и ухудшению приверженности к лечению. Нейтральный тип влияния фактора комплайенса поддерживает приверженность на уже достигнутом уровне. И только позитивный тип влияния фактора комплайенса, способствующий повышению ИППкЛ, улучшает приверженность к лечению.

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют, что ведущими причинами низкой приверженности к лечению у пациентов с ИМ до применения обучающей программы являются недостаточный уровень медико-социальной информированности, неудовлетворенность режимом назначенной терапии, в то время как готовность оплачивать лечение, медико-социальная адаптивность и коммуникабельность, отсутствие склонности к медико-социальной изоляции, доверие к терапевтической стратегии лечащего врача и удовлетворенность результатами проводимой терапии способствуют повышению приверженности к лечению.

После завершения обучения среди обследуемых в 3 раза уменьшилась встречаемость негативных факто-

ров формирования приверженности, в то время в 1,5 раза увеличилась распространенность позитивных факторов. Статистически значимо ( $p=0,0000$ ) увеличилась на 42,5% медико-социальная информированность, на 43,5% — удовлетворенность режимом назначенной терапии и на 32,3% — удовлетворенность результатами проводимой терапии. Интегральный показатель приверженности к лечению пациентов с протезированными клапанами сердца до проведения обучения составил  $+4,49 \pm 0,09$  балла, он соответствовал умеренно положительному комплайнсу.

По завершении обучения выявлено статистически значимое увеличение приверженности к лечению ( $p=0,0000$ ), интегральный показатель приверженности к лечению соответствовал  $+8,11 \pm 1,23$  баллам.

По данным литературы [4], у здоровых субъектов ИППкЛ равен  $+2,5 \pm 0,4$  баллам, что соответствует слабоположительному комплайнсу. Более высокое значение приверженности к лечению у пациентов с ИМ, вероятно, объясняется особенностями медикаментозной терапии, а именно необходимостью двойной дезагрегантной терапии в течение года после ИМ, приема статинов и бета-блокаторов.

На фоне применения обучающей программы выявлено статистически значимое повышение медико-социальной адаптированности и информированности пациентов, они в большей степени были удовлетворены режимом назначенной терапии. Регистрировались отсутствие склонности к медико-социальной изоляции, доверие к терапевтической стратегии лечащего врача. По завершении обучения пациенты в большей степени были удовлетворены результатами проводимой терапии (табл. 2).

Таблица 2

#### Динамика интегрального показателя приверженности к лечению при обучении пациентов с ИМ

Факторы комплайенса	До обучения	После обучения	p
1. Готовность оплачивать лечение	0,54±0,18	0,62±0,29	0,0258
2. Медико-социальная адаптированность	0,62±0,08	1,12±0,17	0,0000
3. Медико-социальная информированность	0,23±0,09	1,15±0,38	0,0000
4. Отсутствие приверженности к лечению нетрадиционными способами	0,32±0,15	0,42±0,19	0,0001
5. Медико-социальная коммуникабельность	0,25±0,12	0,34±0,19	0,0002
6. Удовлетворенность режимом назначенной терапии	0,32±0,17	0,78±0,18	0,0000
7. Отсутствие склонности к медико-социальной изоляции	0,72±0,09	1,12±0,26	0,0000
8. Доверие к терапевтической стратегии лечащего врача	0,87±0,09	1,63±0,38	0,0000
9. Удовлетворенность результатами проводимой терапии	0,26±0,11	1,00±0,32	0,0000
ИППкЛ	+4,49±1,09	+8,11±2,23	0,0000

## Заключение

Обучающая программа для пациентов с ИМ, построенная на принципе преемственности стационарного и амбулаторного этапов ведения больных, направленная на повышение осведомленности пациентов по своему заболеванию, факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний, основным вопросам медикаментозной терапии, физической и психологической реабилитации, способствует увеличению приверженности к лечению.

В исследовании для определения эффективности обучающей программы оценивались в динамике медико-социальные факторы комплайенса с помощью методики количественной оценки приверженности к лечению. После обучения у больных уменьшилось выявление негативных факторов и одновременно увеличилось влияние позитивных факторов на формирование приверженности к лечению.

Разработка и внедрение обучающей программы в реабилитацию пациентов с ИМ способствовали повышению медико-социальной адаптированности и информированности пациентов, устранению медико-социальной изолированности, достижению удовлетворенности пациентов режимом и результатами проводимой терапии. В совокупности влияние медико-социальных факторов на формирование приверженности к лечению подтверждает эффективность обучающей программы у пациентов с ИМ, которая может быть успешно использована в профилактике возникновения повторного острого коронарного события, улучшении качества и прогноза жизни.

## Литература/References

- Оганов Р.Г., Шальнова С.А., Калинина А.М. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: руководство. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2009. — 216 с.
- Werlemann V.C., Offers E., Kolloch R.H. Compliance problems in therapy resistant // Hypertension. — 2004. — Vol. 3. — P. 271–275.
- Горбунова Е.В., Горшкова Т.В., Романова М.П., Макаров С.А. Эффективность обучающей программы в повышении приверженности к лечению у пациентов с протезированными клапанами сердца // Клинич. медицина. — 2012. — № 11. — С. 16–19.
- Галявич А.С., Давыдов С.В. Качество жизни и приверженность к лечению больных гипертонической болезнью // Казанский мед. журн. — 2001. — № 3. — С. 198–202.
- Бирюкова Л.А. Приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца с болевой и безболевой формой // Сиб. мед. журн. (Иркутск). — 2008. — № 4. — С. 75–77.
- Яхонтов Д.А., Коростелева Е.В. Особенности течения и приверженность к лечению при различных вариантах стабильной стенокардии в сочетании с артериальной гипертензией у жителей г. Новосибирска // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. — 2014. — № 4. — С. 13–18.
- Погосова Г.В., Колтунов И.Е., Рославцева А.Н. Улучшение приверженности к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — ключевое условие снижения сердечно-сосудистой смертности // Кардиология. — 2007. — № 3. — С. 79–85.
- Гуревич К.Г. Комплайнс больных, получающих гипотензивную терапию // Качественная Клиническая Практика. — 2003. — № 4. — С. 53–58.
- Jokisalo E., Enlund H., Halonen P. Factors related to poor control of blood pressure with antihypertensive drug therapy // Blood Press. — 2003. — Vol. 1. — P. 49–55.
- Хохлова А.Л., Лисенкова Л.А., Раков А.А. Анализ факторов, определяющих приверженность к антигипертензивной терапии // Качественная Клиническая Практика. — 2003. — № 4. — С. 59–66.
- Ragot S., Sosner P., Bouche G. Appraisal of the knowledge of hypertensive patients and assessment of the role of the pharmacists in the management of hypertension results of a regional survey // J. Hum. Hypertens. — 2005. — Vol. 7. — P. 577–584.
- Давыдов С.В. Артериальная гипертензия: медико-демографическая ситуация, приверженность к лечению, качество жизни : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2004. — 17 с.
- Кондради А.О., Полуничева Е.В. Недостаточная приверженность к лечению артериальной гипертензии: причины и пути коррекции // Артер. гипертензия. — 2004. — № 3. — С. 137–143.

Поступила 21.03.2017

## Сведения об авторах

**Горбунова Елена Владимировна\***, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, заведующая поликлиникой Кемеровского областного клинического диспансера имени академика Л. С. Барбараша.

Адрес: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

E-mail: e.v.gorbunova@yandex.ru.

**Седых Дарья Юрьевна**, научный сотрудник лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

**Крестова Ольга Сергеевна**, врач-кардиолог поликлиники Кемеровского областного клинического диспансера имени академика Л. С. Барбараша.

Адрес: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

**Броуханова Ирина Александровна**, врач-кардиолог поликлиники Кемеровского областного клинического диспансера имени академика Л. С. Барбараша.

Адрес: 650095, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО «ЗАКРЫТОГО» МЕТОДА РЕИМПЛАНТАЦИИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОМ ПЕРЕКЛЮЧЕНИИ

Г. А. Ефимочкин, М. В. Борисков, К. О. Барбухатти, М. Л. Кандинский\*, В. А. Порханов

Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С. В. Очаповского  
Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Российская Федерация

**Введение.** В настоящее время стандартом оперативного лечения больных с транспозицией магистральных артерий (ТМА) является операция артериального переключения в периоде новорожденности. Реимплантация коронарной артерией (КА) при этой операции — ключ к успеху, поэтому постоянно ведется поиск новых и модификация уже известных методик. Цель нашей работы: представить результаты операции артериального переключения с использованием «модифицированной» закрытой методики реимплантации КА.

**Материал и методы.** За период с 2011 г. по декабрь 2016 г. в НИИ ККБ № 1 им. С.В. Очаповского выполнено 63 операции артериального переключения с использованием модифицированной закрытой методики реимплантации КА. Средний возраст на момент операции составил 4,77±2,54 дня, средний вес 3,33±0,35 кг. В среднем операции выполнялись на 5-е сутки после рождения. Диагнозы: больные с простой ТМА (n=49), больные с ТМА и дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП), n=11; у 3 больных с ТМА и ДМЖП (1 больной с множественным дефектом) имела место обструкция дуги аорты. В процессе исследования выявлено, что единственным ограничением применения модифицированного «закрытого» метода реимплантации КА является интрамуральный ход КА. Инфузию альбурстана/вазопростана получали 58 больных (92% пациентов), баллонная атриосептостомия (процедура Рашкинда) потребовалась 22 больным (34,9%).

**Результаты.** Госпитальная летальность составила 7,93% (5 больных). Среди пациентов с простой ТМС летальность составила 6,1% (3 больных на 49 операций), у больных с ДМЖП — 18,1% (2/11 пациентов). Среди пациентов с аномалией дуги аорты летальных исходов не было. Причиной летальности послужили полиорганная недостаточность (2 больных) и сепсис на фоне некротического энтероколита (НЭК), 3 пациента.

**Обсуждение.** Операция артериального переключения на современном этапе развития детской кардиохирургии — метод выбора для пациентов с транспозицией магистральных сосудов при возможности 2-желудочковой коррекции. Летальность обусловлена в первую очередь исходной тяжестью пациентов и сопутствующей инфекционной патологией. «Закрытая» методика реимплантации позволяет улучшить контроль кровотечения за счет уменьшения количества «слабых» мест аортального анастомоза («слабыми» местами при U-образном либо «tag doog» анастомозах являются места завязывания нитей при создании корня неоаорты) и сформировать синотубулярный переход неоаорты, что уменьшает риск развития аортальной недостаточности. Анализируя данные литературы и собственные наблюдения, можно предположить, что закрытая методика и ее модификации уменьшают вероятность коронарной ишемии. Также реимплантация КА по закрытой методике возможна при любой коронарной анатомии, кроме интрамуральной КА. Более того, наша модификация позволяет уменьшить время ишемии миокарда (нет этапа снятия зажима с аорты для наполнения неоаорты кровью) и, соответственно, уменьшить время искусственного кровообращения и всего вмешательства в целом.

**Ключевые слова:** транспозиция магистральных артерий, коронарные артерии, модифицированная закрытая методика, реимплантация коронарных артерий

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Ефимочкин Г. А., Борисков М. В., Барбухатти К. О., Кандинский М. Л., Порханов В. А. Результаты применения модифицированного «закрытого» метода реимплантации коронарных артерий при артериальном переключении // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 60–66. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-60-66

## RESULTS OF APPLICATION OF THE MODIFIED “CLOSED” METHOD OF REIMPLANTATION OF CORONARY ARTERIES IN ARTERIAL SWITCH OPERATION

G. A. Efimochkin, M. V. Boriskov, K. O. Barbukhatti, M. L. Kandinskiy\*, V. A. Porkhanov

Scientific Research Institution — Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. S. V. Ochapovsky, Krasnodar, Russian Federation

**Introduction.** Currently, the standard surgical treatment of patients with transposition of the great arteries (TGA) is an arterial switch operation in the neonatal period. Reimplantation of the coronary arteries during the operation is the key to success. Therefore, constant search for new and modification of known techniques are ongoing. The goal of our work was to present the results of arterial switch operation using a modified closed technique for reimplantation of the coronary arteries.

**Materials and Methods.** During the period from 2011 to December, 2016, in Research Institute — Regional Clinical Hospital No. 1 n.a. Prof. S.V. Ochapovsky, 63 operations of arterial switch using modified closed technique reimplantation of the coronary arteries were performed. The average age at operation was  $4.77 \pm 2.54$  days; the average weight was  $3.33 \pm 0.35$  kg. On average, the operation was performed on the 5th day after birth. Diagnoses: Patients with simple TGA (n=49); patients with TMA and ventricular septal defect (VSD) (n=11); patients with TGS and VSD (including one patient with multiple defects) who had obstruction of the aortic arch (n=3). The study showed that the only limitation of the modified closed method for reimplantation of the coronary arteries was an intramural course of the coronary arteries. 58 patients (92%) received alprostadil infusion; 22 patients (34.9%) received balloon atrioseptostomy (Rashkind procedure).

**Results.** The hospital mortality rate was 7.93% (5 patients). The mortality rates were 6.1% (3 patients in the 49 operations) in the group with simple TGA and 18.1% (2/11 patients) in patients with VSD. No fatal outcomes occurred among patients with an anomaly of the aortic arc. The causes of mortality were the multiple organ failure (2 patients) and sepsis in the presence of necrotizing enterocolitis (3 patients).

**Discussion.** Arterial switch operation at the present stage of pediatric cardiac surgery development is the operation of choice for patients with the transposition of the great vessels with feasible biventricular correction. Mortality was primarily due to the initial severity of patient condition and concomitant infection. Closed technique for reimplantation can improve the control of bleeding by reducing the number of weak spots of the aortic anastomosis (weak spots in U-shaped or trap door anastomoses are the areas of tying the yarns to create neo-aortic root) and by generating the neo-aortic sinotubular junction which reduces the risk of aortic insufficiency. Analysis of literature data and our own observations suggest that the closed technique and its modifications reduce the likelihood of coronary ischemia. Reimplantation of the coronary arteries by the closed procedure is feasible in case of any coronary anatomy except intramural coronary artery. Moreover, our modification allows to reduce the time of myocardial ischemia (due to the absence of a stage for aortic clamp removal for the filling neo-aorta with blood) and, consequently, the duration of cardiopulmonary bypass and the time of entire procedure.

**Keywords:** transposition of the great arteries, coronary arteries, modified closed technique, reimplantation of the coronary arteries

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Efimochkin G. A., Boriskov M. V., Barbukhatti K. O., Kandinskiy M. L., Porkhanov V. A. Results of Application of the Modified "Closed" Method for Reimplantation of Coronary Arteries in Arterial Switch Operation // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 60–66. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-60-66

## Введение

ТМА — сложный «синий» врожденный порок сердца (ВПС), который без хирургического лечения является фатальным. Жизнь больного зависит от функции фетальных коммуникаций (артериальный проток и межпредсердное сообщение). Вехи развития кардиохирургии неразрывно связаны с лечением ТМА: от паллиативных вмешательств к радикальной коррекции. В настоящее время радикальная коррекция ТМА — операция артериального переключения у новорожденных — является «золотым» стандартом лечения таких пациентов [1, 2]. Операция предполагает создание неоаорты и нелегочной артерии с реимплантацией КА. Тщательная и прецизионная реимплантация КА является ключевым фактором успеха оперативного вмешательства. Оригинальная операция артериального переключения была предложена хирургом Жатене из Сан-Пауло (Бразилия) в 1976 г. [3], применялся U-образный «на кнопках» метод реимплантации КА. Первая операция артериального переключения у новорожденных была выполнена Норвудом и Кастанедой в Детской больнице Бостона, она была крайне важна и показала, что радикальная хирургическая коррекция у новорожденных может быть проведена с замечательно низкой летальностью [4]. Однако хирургам пришлось столкнуться с изменением динамической анатомии корня аорты и легочной артерии после операции и, как следствие, коронарной недостаточностью, которая

возникла в 5–7% случаев непосредственно, и в отдаленном периоде после операции [5–9]. Коронарная недостаточность у новорожденных приводила либо к летальному исходу, либо, в лучшем случае, к попыткам повторной реимплантации. Это заставило искать новые способы реимплантации, к которым относятся техника «люка» («trap door») [26] и «закрытая» методики [10]. Принципиальным отличием методов является этап коронарных анастомозов: при «открытых» методах (U-образный или «trap door») первым этапом формируются анастомозы КА с последующим формированием неоаорты. Суть «закрытого» метода — формирование первым этапом неоаорты с последующей реимплантацией КА.

Цель работы: представить результаты операции артериального переключения с использованием «модифицированной» закрытой методики реимплантации КА.

## Материал и методы

За период с 2011 г. по декабрь 2016 г. нами выполнено 63 операции артериального переключения с использованием модифицированной закрытой методики реимплантации КА. Средний возраст на момент поступления составил  $4.77 \pm 2.54$  дня (1–20 суток). Средний к/день в специализированной кардиореанимации до операции составил  $2.6 \pm 1.3$  дня (от 1 до 14 суток), средний вес —  $3.33 \pm 0.35$  кг (от 2,3 до 4,1 кг). Всех пациентов мы разделили на 3 группы: 1-я группа — больные с простой ТМА

(n=49), 2-я группа — больные с ТМА и ДМЖП (n=11); у 3 больных с ТМА и ДМЖП (1 больной с множественным дефектом) имела место коарктация аорты с гипоплазией дуги (3-я группа). Изначально мы пользовались Лейденской классификацией анатомии КА [11], однако в процессе исследования была обнаружена закономерность, что единственным ограничением применения модифицированного «закрытого» метода реимплантации КА является интрамуральный ход КА, при котором требуются совершенно иные различные методики, описанные многими авторами (Планше, Якуб–Ридли–Смит и др.) [12–15].

Инфузию альпростана/вазопростана получали 58 больных (92% пациентов), баллонная атриосептостомия (процедура Рашкинда) [16] потребовалась 22 больным (34,9%), причиной проведения данной процедуры служила выраженная гипоксия/гипоксемия без эффективного управления с помощью искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и инотропной поддержки. Двум больным в связи с развитием до операции НЭК 2-й степени оперативное вмешательство было отложено на срок 7 и 12 суток (до купирования явлений энтероколита), таблица 1.

Таблица 1

**Характеристика пациентов**

Показатели	ТМА (n=49)	ТМА+ДМЖП (n=11)	ТМА+ДМЖП+обструкция дуги аорты (n=3)	Всего (n=63)
Возраст, поступление, сутки	2,45+4,76 (1-20)	14+15,16 (1-60)	2,27+1,35 (1-5)	4,77+5,36
К/день до операции, сутки	2,67+1,47 (1-14)	2,41+0,88 (1-7)	1,35+0,82 (1-2)	2,6+1,3
Средний вес, кг	3,32+0,38 (2,3-4,1)	3,38+0,25 (2,8-3,75)	3,23+0,37 (3,048-3,38)	3,33+0,35
Вазопростан, %	97	63	100	92
Процедура Рашкинда, %	38,77	27,2	0	34,9
Анатомия КА				
- обычная, %	- 100	- 100	- 100	- 100
- интрамуральный ход*, %	- 0	- 0	- 0	- 0
НЭК, число случаев, (%)	1 (2,04%)	2 (18,18%)	0	3 (4,76)

Примечание: КА — коронарные артерии (обычная анатомия — любая анатомия кроме интрамурального хода), \* — в нашем последовательном ряду пациентов интрамуральный ход КА не встречался.

*Хирургическая техника.* Доступ — стандартная срединная стернотомия. После вскрытия перикарда визуально оценивается анатомия аорты, легочной артерии, КА. После выделения артериального протока высоко, у места отхождения брахиоцефального ствола, канюлируется восходящая аорта артериальной канюлей размером 8–10 Fr. Раздельно канюлируются полые вены (канюлями 12 и 14 Fr), с началом искусственного кровообращения перевязывается и пересекается артериальный проток. Стандартно дренируется левый желудочек (ЛЖ) через правую верхнюю легочную вену. В настоящее время мы применяем нормотермию либо спонтанное охлаждение

(32–34 °С). После выделения легочной артерии пережимается аорта. В корень аорты вводится холодовая кровяная кардиоплегия по del Nido (повтор каждые 20 мин). Оценивается коронарная анатомия (обычная либо интрамуральный ход), при обычной коронарной анатомии мобилизуются устья КА на «кнопках» и сами КА на 5–7 мм. Длина мобилизованной артерии должна быть достаточной для реимплантации без натяжения, но не избыточной, чтобы не допустить перегибов КА. После пересечения легочной артерии и маневра Лекомпта в синусах легочной артерии (будущей неоаорты) выполняются разрезы острым скальпелем (рис. 1).

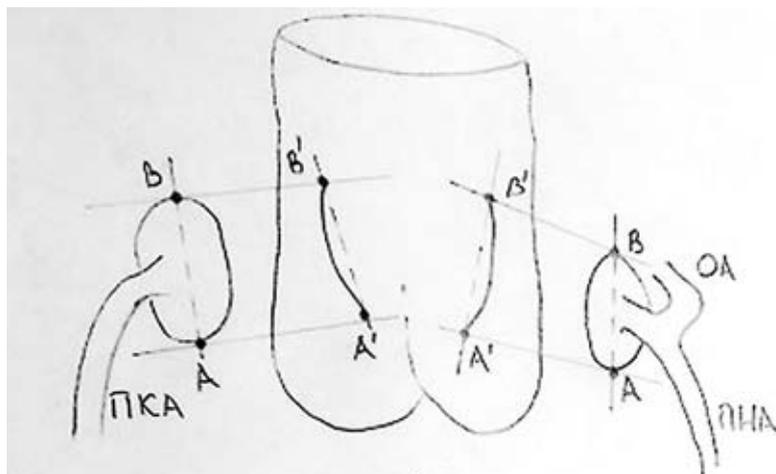


Рис. 1а



Рис. 1б

Рис. 1. Линии разрезов в синусах легочной артерии (а). При различных вариантах анатомии КА возможно иссечение участков соответствующих синусов неоаорты (б)

Классическая методика Бови предполагает выполнение косых разрезов примерно на  $60^\circ$  к линии фиброзного кольца. По нашему методу разрезы выполняются без строгого соответствия  $60^\circ$ , главное — измерить КА при отведенной дорсально неоаорте (ее новое анатомическое положение) и четко придерживаясь единой осевой линии между линией разреза синуса неоарты и оси КА (рис. 2).

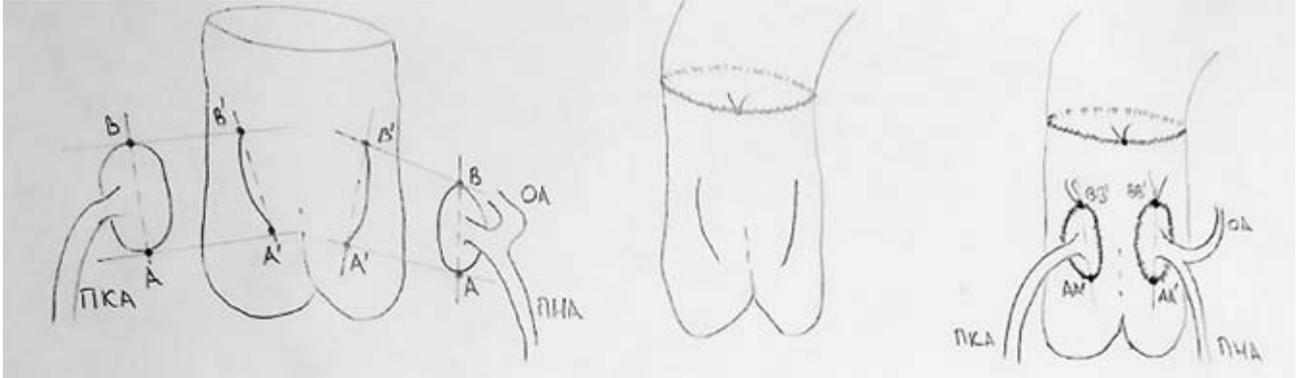


Рис. 2а

Рис. 2б

Рис. 2в

Рис. 2. Модифицированная закрытая методика реимплантации КА. Можно частично иссечь ткани синусов неоаорты. Главной задачей является сопоставление точек А — А' и В — В' и сопоставление осевых линий АВ — А'В'. При подобном четком сопоставлении вероятность перегиба артерии низка

Затем формируется неоарта путем создания анастомоза между восходящей аортой и легочной артерией (рис. 3).



Рис. 3. Формирование неоарты путем создания циркулярного анастомоза дистальной восходящей аорты с проксимальной легочной артерией (используется непрерывный обвивной шов нитью пролен 7/0 либо 6/0)

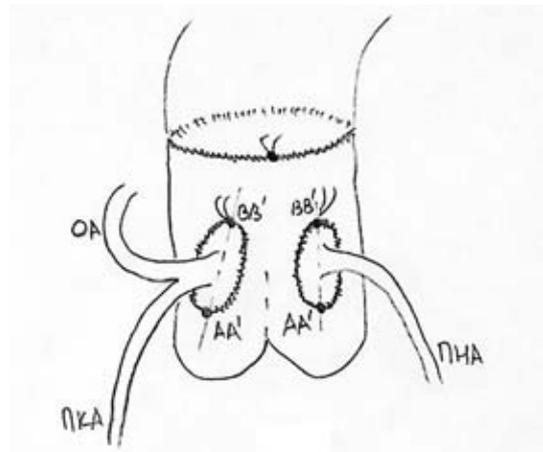


Рис. 4. Имплантация КА в синусы неоарты (без снятия зажима с аорты) «на кнопках» (нитью пролен 7/0) по типу конец-в-бок. Как показано на рисунке, отсутствуют «слабые» места в циркулярном анастомозе, что характерно для «открытой» методики

Без снятия зажима с аорты КА «на кнопках» имплантируются в синусы неоарты (нитью пролен 7/0) по типу конец-в-бок (рис. 4).

Дальнейшие этапы стандартны (из нативного аутоперикардального лоскута формируется трапециевидная заплатка, при помощи которой восполняется дефицит стенки неолегочной артерии в зоне иссеченных синусов, снимается зажим с аорты и формируется анастомоз легочного ствола с неолегочной артерией). Обязательно подшиваются 4 эпикардиальных электрода и устанавливается линия мониторинга давления в левом предсердии. Всем больным выполняется модифицированная ультрафильтрация (МУФ).

Сопутствующие ВПС (ДМЖП, аномалии дуги аорты) корригируются во всех случаях. Патология дуги аорты

корригируется первым этапом, артериальная канюляция проводится через протез ПТФЭ 4 мм, который анастомозируется с брахиоцефальным стволом, используется умеренная ( $32-34^\circ\text{C}$ ) гипотермия. Пластика ДМЖП выполняется после артериального переключения.

## Результаты

В проспективное когортное исследование типа «случай-контроль» вошли 63 последовательных пациента с транспозицией магистральных сосудов, которым выполнялась двухжелудочковая коррекция (артериальное переключение) с коррекцией всех сопутствующих внутрисердечных аномалий.

Статистическая обработка выполнялась с помощью программы SPSS 23.0 (StatSoft Inc.). Данные представлены

в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение. В скобках указаны минимальное и максимальное значения. Для описания интраоперационных количественных показателей, длительности ИВЛ и пребывания в кардиореанимации использовалась медиана и верхний и нижний квартили —  $Me (Q1; Q3)$ .

Для оценки факторов, влияющих на летальность, использовалась множественная линейная регрессия. Для установления взаимосвязей между признаками использовался коэффициент корреляции Спирмена.

Медиана времени пережатия аорты (табл. 2) составила 50 мин (40; 71), медиана времени искусственного кровообращения составила 129 мин (117; 141). Синдром «тесного» средостения имел место у 26 больных (41,2%), что потребовало хирургического диастаза грудины и отсроченного сведения (в среднем, на 3-и сутки после операции, интервал 1–5 суток). Всем пациентам проводилась инотропная поддержка допамином, в среднем 208,512+117,74 ч (24–552 ч). 34 больным (56,9%) требовалась инотропная поддержка адреналином, длительность инфузии составила в среднем 189,84+89,76 ч (4–

408 ч). Медиана времени ИВЛ составила 6 суток (3; 13), медиана длительности пребывания в кардиореанимации составила 11 суток (7; 17). В 1-е сутки после операции у подавляющего большинства (95%) пациентов отмечалось снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, в среднем ФВ составляла 48,27+5,32% (25–68%); на 5-е сутки ФВ восстанавливалась до нормальных значений у всех оставшихся в живых пациентов и составляла 63,84+3,7% (62–68%). У 6 больных (9,5%) был выявлен стеноз неолегочной артерии с пиковым градиентом 32–52 мм рт. ст.; в настоящее время все больные наблюдаются без признаков гипертрофии правого желудочка и необходимости повторного вмешательства. Следует отметить, что среди 24 последовательных пациентов за 2015–2016 гг. не было выявлено стеноза неолегочной артерии (у этих больных для трапециевидной заплатки применялся нативный аутоперикард; до 2015 г. применялся аутоперикард, обработанный глутаровым альдегидом). У 3 больных (4,9%) отмечались нарушения ритма (суправентрикулярная тахикардия), которые купировались консервативной терапией амиодароном.

Таблица 2

## Результаты лечения пациентов

Показатели	ТМС (n=49)	ТМС+ДМЖП (n=11)	ТМС+ДМЖП+обструкция дуги аорты (n=3)	Всего (n=63)
Среднее время пережатия аорты, мин	51,67+14,43 (30–99)	72,45+11,63 (48–90)	84+18 (48–107)	56,32+17,43 (32–107)
Среднее время ИК, мин	129,91+19,70 (73–385)	142,45+13,95 (105–180)	167+2,5 (162–171)	132,85+20,40 (73–385)
Допамин, часы	208,08+120,48 (24–552)	245,28+86,88 (96–504)	207,84+31,92 (144–264)	208,512+117,74 (24–552)
Допамин + адреналин, число случаев, %	24 (48,97)	7 (63,63)	3 (100)	
Отсроченное сведение, кол-во (%)	21 (42,85)	3 (27,27)	2 (66,67)	26 (41,2)
ИВЛ, сутки	8,32+6,04 (1–32)	10,22+5,02 (2–23)	7,66+1,66 (5–11)	8,42+5,97 (1–26)
Пребывание в АРО, сутки	12,14+6,4 (1–36)	16,33+4,86 (8–24)	9,66+0,66 (9–11)	14,04+8,71 (1–34)
ФВ, %				
– 1-е сутки, %	– 48,67+5,40	– 47,66+2,53	– 48+5 (38–52)	– 48,27+5,32 (25–68)
– 5-е сутки, %	– 63,68+3,89	– 65,22+1,26	– 65+5 (55–70)	– 63,84+3,7 (62–68)
Стеноз неолегочной артерии, кол-во (%)	4 (8,1%)	2 (18,18%)	0	6 (9,5)
Летальность, кол-во, %	3 (6,1)	2 (18,1)	0	5 (7,93)

Госпитальная летальность составила 7,9% (5 больных). В группе с простой ТМС летальность (табл. 5) составила 6,1% (3 больных на 49 операций), в группе больных с ДМЖП — 18,2% (2/11 пациентов). Среди больных с аномалией дуги аорты летальных исходов не было. Причинами летальности послужили полиорганная недостаточность на фоне дисфункции ЛЖ (2 больных) и сепсис на фоне НЭК (3 пациента).

Для оценки факторов, влияющих на летальность, использовалась модель множественной линейной регрессии. Множественная линейная регрессия показала прямую статистически значимую связь ( $F=15,6$ ;  $p<0,0001$ ) количества осложнений (и летального исхода) с временем ишемии и объемом кровопотери. Длительность ишемии миокарда ( $t=3,9$ ;  $p<0,0001$ ) оказывает более сильное влияние на количество послеоперационных осложнений, чем кровопотеря ( $t=2,6$ ;  $p<0,05$ ), таблица 3. Результаты регрессионного анализа можно дополнить расчетами корреляции Спирмена, представленными в таблице 4.

Таблица 3

## Регрессионные коэффициенты

Модель	Нестандартизованные коэффициенты		t	Значимость	
	B	Стандартная ошибка			
(Константа)	–1,017	0,408	–2,492	0,015	
Иш	0,020	0,005	0,426	3,901	<0,0001
Кровопотеря, мл	0,008	0,003	0,279	2,558	0,013

Таблица 4

**Корреляционный анализ связи ишемии и кровопотери с количеством осложнений**

Парные связи	Коэффициент Спирмена	p
Ишемия vs кол-во осложнений	0,525	<0,0001
Кровопотеря vs кол-во осложнений	0,459	<0,0001

Сравнительная летальность при артериальном переключении различных мировых центров показывает достаточно высокий общий уровень выживаемости у этой сложной когорты пациентов (табл. 5).

Таблица 5

**Летальность при простой ТМС различных мировых центров**

Центр	Годы наблюдения	Количество больных, n	Простая ТМС, %	Летальность, %
Sarris [17], 2006	1998–2000	613	70	3
Lalezari [18], 2011	1977–2007	332	60,8	11,4
Fricke [19], 2012	1983–2009	618	64	1,8
Khairy [20], 2013	1983–1999	400	59,5	6,5
Cain [21], 2014	2000–2011	70	100	1,4
Anderson [22], 2014	2003–2012	140	75	1,4
Ильин В.Н. [23], 2006	2000–2006	170	54,7	14
Краснодар, 2016	2011–2016	49	3	6,1

**Обсуждение**

Не подлежит сомнению, что операция артериального переключения на современном этапе развития детской кардиохирургии — операция выбора для пациентов с транспозицией магистральных сосудов при возможности 2-желудочковой коррекции. Летальность обусловлена в первую очередь исходной тяжестью пациентов и сопутствующей инфекционной патологией. В различных клиниках летальность составляет от 2% [19, 21, 22] до 6,4% [17, 20]. Правильная и прецизионная имплантация КА является основой успешного лечения этих сложных больных, поэтому поиск оптимального способа реимплантации продолжается хирургами многих клиник. Помимо коронарной ишемии, интраоперационная кровопотеря также является фактором риска летальности, осложненного течения послеоперационного периода (развития синдрома «капиллярной» протечки, полиорганной недостаточности, удлинения времени пребывания пациента в отделении реанимации). Предложенная E.L. Bove и соавт. [10] и модифицированная в нашей клинике «закрытая» методика реимплантации позволяет улучшить контроль кровотечения за счет уменьшения количества «слабых» мест аортального анастомоза. «Слабыми» местами при U-образном либо «trap door» анастомозах являются места завязывания нитей при создании корня неоарты. Также формирование синотубулярного

перехода неоарты уменьшает риск развития аортальной недостаточности (W. Jhang) [24]. Анализируя данные литературы и собственные наблюдения, можно предположить, что закрытая методика и ее модификации уменьшают вероятность коронарной ишемии в послеоперационном периоде (ни одного случая на 63 больных). Реимплантация КА по закрытой методике возможна при любой коронарной анатомии, кроме интрамурального прохождения КА. Более того, наша модификация позволяет уменьшить время ишемии миокарда (нет этапа снятия зажима с аорты для наполнения неоарты кровью) и, соответственно, уменьшить время искусственного кровообращения и всего вмешательства в целом.

T. Suzuki и соавт. [25] изменили стратегию реимплантации с открытой на закрытую, отметив при этом улучшение непосредственных результатов и уменьшение частоты возникновения осложнений со стороны КА.

Для дальнейшего улучшения результатов необходима более тщательная оценка состояния прочих систем и органов в дооперационном периоде, хотя в 2 случаях развитие НЭК у наших пациентов (послужившее причиной сепсиса и летального исхода) пришлось на терапевтическое окно (12–24 ч до операции).

**Литература/References**

1. Ричард А. Джонас. Хирургическое лечение врожденных пороков сердца, 1-е изд. — М.: ГЭОТАР. — 2016.
2. Mavroudis C. Pediatric Cardiac Surgery. — St. Louis: Mosby-Year Book, 2003. — 227 p.
3. Jatene A.D., Fontes V.F., Paulista P.P. et al. Anatomic correction of transposition of the great vessels // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1976. — Vol. 72. — P. 364–370.
4. Castaneda A.R., Norwood W.I., Jonas R.A. et al. Transposition of the great arteries and intact ventricular septum: anatomical repair in the neonate // Ann. Thorac. Surg. — 1984. — Vol. 38. — P. 438–443.
5. Raisy O., Bergoend E., Agnoletti G. et al. Late coronary artery lesions after neonatal arterial switch operation: results of surgical coronary revascularization // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2007. — Vol. 31. — P. 894–908.
6. Legendre A., Losay J., Touchot-Kone A. et al. Coronary events after arterial switch operation for transposition of the great arteries // Circulation. — 2003. — Vol. 108, Suppl. 1. — P. 1186–1190.
7. Saini A.P., Wolfe L.T., Millington K.A. et al. Occult coronary ostial obstruction late after arterial switch operation // J. Card. Surg. — 2013. — Vol. 28. — P. 308–311.
8. Thrupp S.F., Gentles T.L., Kerr A.R., Finucane K. Arterial switch operation: early and late outcome for intramural coronary arteries // Ann. Thorac. Surg. — 2012. — Vol. 94. — P. 2084–2090.
9. Tweddell J.S., MD, Lantin-Hermoso M.R., MD, Wernovsky G., MD. D-Transposition of the Great Arteries the Current Era of the Arterial Switch Operation // JACC. — 2014. — Vol. 64, No. 5. — P. 498–511.
10. Bove E.L. Current technique of the arterial switch procedure for transposition of the great arteries // J. Card. Surg. — 1989. — Vol. 4, No. 3. — P. 193–199.
11. Gittenberger-deGroot A.C., Sauer U., Quaegebeur J. Aortic intramural coronary artery in three hearts with transposition of the great arteries // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1986. — Vol. 9. — P. 566–571.
12. Planche C., Bruniaux J., Lacour-Gayet F. et al. Switch operation for transposition of the great arteries in neonates. A study of 120 patients // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1988. — Vol. 96. — P. 354–363.

13. Yacoub M.H., Radley-Smith R. Anatomy of the coronary arteries in transposition of the great arteries and methods for their transfer in anatomical correction // *Thorax*. — 1978. — Vol. 33. — P. 418–424.
14. Li J., Tulloh R.M., Cook A. et al. Coronary arterial origins in transposition of the great arteries: factors that affect outcome. A morphological and clinical study // *Heart*. — 2000. — Vol. 83. — P. 320–325.
15. Asou T., Karl T.R., Pawade A. et al. Arterial switch: translocation of the intramural coronary artery // *Ann. Thorac. Surg.* — 1994. — Vol. 57(2). — P. 461–465.
16. Rashkind W.J., Miller W.W. Creation of an atrial septal defect without thoracotomy. A palliative approach to complete transposition of the great arteries // *JAMA*. — 1966. — Vol. 196(11). — P. 991–992.
17. Sarris G.E., Chatzis A.C., Giannopoulos N.M. et al. The arterial switch operation in Europe for transposition of the great arteries: a multi-institutional study from the European Congenital Heart Surgeons Association // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2006. — Vol. 132. — P. 633–639.
18. Lalezari S., Bruggemans E.F., Blom N.A., Hazekamp M.G. Thirty-year experience with the arterial switch operation // *Ann. Thorac. Surg.* — 2011. — Vol. 92. — P. 973–979.
19. Fricke T.A., d'Udekem Y., Richardson M. et al. Outcomes of the arterial switch operation for transposition of the great arteries: 25 years of experience // *Ann. Thorac. Surg.* — 2012. — Vol. 94. — P. 139–145.
20. Khairy P., Clair M., Fernandes S.M. et al. Cardiovascular outcomes after the arterial switch operation for D-transposition of the great arteries // *Circulation*. — 2013. — Vol. 127. — P. 331–339.
21. Cain M.T., Cao Y., Ghanayem N.S. et al. Transposition of the great arteries—outcomes and time interval of early neonatal repair // *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* — 2014. — Vol. 5. — P. 241–247.
22. Anderson B.R., Ciarleglio A.J., Hayes D.A. et al. Earlier arterial switch operation improves outcomes and reduces costs for neonates with transposition of the great arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2014. — Vol. 63. — P. 481–487.
23. Ильин В.Н., Корноухов О.Ю., Беришвили Д.О. 170 операций артериального переключения: непосредственные результаты и факторы риска операционной летальности // *Грудная и серд.-сосуд. хирургия*. — 2006. — № 6. — С. 11–18.
24. Jhang W.K., Shin H.J., Park J.J. et al. The importance of neo-aortic root geometry in the arterial switch operation with the trap-door technique in the subsequent development of aortic valve regurgitation // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 2012. — Vol. 42. — P. 794–799.
25. Suzuki T., Hotoda K., Iwazaki M., Masuoka A., Katogi T. Coronary Re-implantation after Completion of Neo-aortic Reconstruction in Arterial Switch Operation: Accurate Intraoperative Assessment for the Optimal Re-implantation Site // *Keio J. Med.* — 2009. — Vol. 58. — No. 4. — P. 227–233.
26. Brawn W.J., Mee R.B. Early results for anatomic correction of transposition of the great arteries and for double-outlet right ventricle with subpulmonary ventricular septal defect // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1988. — Vol. 95. — P. 230–238.

*Поступила 21.02.2017*

## Сведения об авторах

**Ефимочкин Георгий Алексеевич**, врач-хирург отделения кардиохирургии № 1 Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С. В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Адрес: 350068, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.

**Борисков Максим Валентинович**, канд. мед. наук, заведующий отделением кардиохирургии № 1 Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С. В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Адрес: 350068, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.

**Барбухатти Кирилл Олегович**, докт. мед. наук, профессор, заведующий отделением кардиохирургии № 2 Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С. В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Адрес: 350068, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.

**Кандинский Максим Леонидович**, канд. мед. наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С. В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Адрес: 350068, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.

E-mail: Kandinskiy@rambler.ru.

**Порханов Владимир Алексеевич**, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, главный врач Научно-исследовательского института — Краевой клинической больницы № 1 имени профессора С. В. Очаповского Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Адрес: 350068, г. Краснодар, ул. 1 Мая, 167.

# В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ/ HELP TO PHYSICIAN

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-67-70  
УДК 617-089

## МЕТОД АЛЬТЕРНАТИВНОЙ КАНЮЛЯЦИИ ПРИ ПРОТЕЗИРОВАНИИ АОРТАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТА С «ФАРФОРОВОЙ АОРТОЙ». КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Б. Н. Козлов<sup>1, 2\*</sup>, Г. Г. Насрашвили<sup>1</sup>, Д. С. Панфилов<sup>1</sup>, М. С. Кузнецов<sup>1</sup>, С. Л. Михеев<sup>1</sup>, В. М. Шипулин<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Атеросклеротическое поражение корня и восходящего отдела аорты, в особенности крайняя его выраженность — «фарфоровая аорта», представляет большую проблему при кардиохирургических вмешательствах. Данная патология чревата возможными тромбоэмболическими осложнениями, а также диссекцией аорты при интраоперационных манипуляциях на аорте, в частности, при ее канюляции по принятой методике. Данная ситуация требует от хирурга нестандартного подхода как в отношении тактики оперативного вмешательства, так и в обеспечении искусственного кровообращения (ИК). В данной статье представлен клинический случай интраоперационно выявленной «фарфоровой аорты» с описанием примененной альтернативной методики подключений ИК для минимизации осложнений.

**Ключевые слова:** фарфоровая аорта, атеросклероз аорты, канюляция брахиоцефального ствола

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Козлов Б. Н., Насрашвили Г. Г., Панфилов Д. С., Кузнецов М. С., Михеев С. Л., Шипулин В. М. Метод альтернативной канюляции при протезировании аортального клапана у пациента с «фарфоровой аортой». Клинический случай // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 67–70. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-67-70

## ALTERNATIVE METHOD OF CANNULATION FOR AORTIC VALVE REPLACEMENT IN PATIENT WITH PORCELAIN AORTA. CLINICAL CASE

B. N. Kozlov<sup>1, 2\*</sup>, G. G. Nasrashvili<sup>1</sup>, D. S. Panfilov<sup>1</sup>, M. S. Kuznecov<sup>1</sup>, S. L. Miheev<sup>1</sup>, V. M. Shipulin<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

Atherosclerotic damage of the aortic root and ascending aorta, especially in case of such extreme manifestation as porcelain aorta, is a major problem in cardiac surgery. This pathology is associated with potential thromboembolic complications and aortic dissection during intraoperative manipulation of the aorta, in particular, in case of standard cannulation technique. This situation requires surgeon to use nonstandard approaches to tactics of surgical intervention and cardiopulmonary bypass. This article presents a clinical case of intraoperatively detected porcelain aorta and describes an alternative technique for cardiopulmonary bypass connections to minimize complications.

**Keywords:** porcelain aorta, atherosclerosis of the aorta, cannulation of brachiocephalic trunk

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Kozlov B. N., Nasrashvili G. G., Panfilov D. S., Kuznecov M. S., Miheev S. L., Shipulin V. M. Alternative Method of Cannulation for Aortic Valve Replacement in Patient with Porcelain Aorta. Clinical Case // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 67–70. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-67-70

## Введение

Атеросклеротическое поражение коронарных артерий, а также стеноз аортального клапана атеросклеротической этиологии зачастую сопровождаются поражением корня аорты и восходящего отдела грудной аорты [1]. Крайняя выраженность данного поражения, вплоть до формирования так называемой «фарфоровой аорты», не только увеличивает риски таких осложнений, как тромбоз эмболия и диссекция аорты, но также может влиять на тактику хирургического лечения и объем оперативного вмешательства [2].

На сегодняшний день наиболее информативным методом диагностики атеросклеротического поражения восходящего отдела аорты является компьютерная томография [1], однако рутинно в отсутствии подозрений на аневризматическую трансформацию аорты или ее диссекцию в обследовании пациентов данный метод не применяется.

Большую сложность и опасность представляет дооперационно не диагностированное поражение стенок восходящего отдела аорты. При интраоперационном выявлении атеросклеротической трансформации аорты с ее кальцинозом резко возрастает риск неврологических осложнений при ее типичной канюляции и пережатии в восходящем отделе, а также риск диссекции аорты. Такая ситуация сопряжена с возможным незапланированным возрастанием объема оперативного вмешательства, в том числе с использованием циркуляторного ареста (ЦА) [3]. ЦА — методика антигипоксической защиты организма, используемая при операциях с ИК, основанная на частичной или полной временной остановке кровообращения в условиях различной степени гипотермии.

В литературе описаны случаи завершения операции при выявлении «фарфоровой аорты» после выполненной стернотомии [4].

На сегодняшний день существуют методики альтернативной канюляции при операциях с ИК. Данные методики обычно применяются при вмешательствах на дуге аорты, а также в нисходящем ее отделе у пациентов с аневризмами грудной аорты и ее диссекцией, однако в то же время они способны снизить описанные риски при кальцинозе восходящей аорты у пациентов, оперируемых по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) и клапанной патологии [5].

В данной статье представлен опыт хирургического лечения пациента с атеросклеротическим стенозом аортального клапана и интраоперационно выявленной «фарфоровой аортой» с применением нестандартной методики подключения аппарата ИК.

## Клинический случай

Пациент Л., 71 год, 10.01.2017 г. в плановом порядке госпитализирован в кардиохирургическое отделение НИИ кардиологии для проведения хирургического лечения — протезирования аортального клапана.

При поступлении предъявлял жалобы на давящие, сжимающие боли за грудиной и одышку смешанного характера при незначительной физической нагрузке (ходьба до 50–100 м) и иногда в покое. Также отмечал выраженную слабость, утомляемость, отеки нижних конечностей, больше по вечерам, ощущение перебоев в работе сердца.

Из анамнеза известно, что пациент страдает гипертонической болезнью более 10 лет, с максимальным отмеченным повышением АД до 240/110 мм рт. ст. Длительное время пациент принимал гипотензивные препараты в разных комбинациях по назначению терапевта. Клиника стенокардии манифестировала с 2011 г., после чего по результатам коронарографии выполнено стентирование правой коронарной артерии. С 2013 г. отмечен рецидив стенокардии, при обследовании выявлен стеноз стента, выполнена баллонная ангиопластика. В том же году выявлен аортальный стеноз с пиковым градиентом 62 мм рт. ст. После этого сохранялась стенокардия на уровне 3-го функционального класса. С сентября 2016 г. отмечает появление одышки, в то же время у пациента выявлены пароксизмы мономорфной желудочковой тахикардии, отмечено нарастание градиента на аортальном клапане.

В клинике были проведены общеклинические анализы. Отклонений от нормальных значений не обнаружено. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки очагово-инфильтративных изменений легочной ткани легких, нарушений гемодинамики малого круга кровообращения не выявлено. Аорта уплотнена, умеренно расширена больше в восходящем отделе.

По данным эхокардиографии выявлена небольшая дилатация левого предсердия (ЛП) — 48x57 мм, небольшая гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) — масса миокарда составила 255 г. Общая сократимость желудочков в норме (фракция выброса ЛЖ в В-режиме составляет 70%). Нарушений локальной сократимости не выявлено. Диастолическая дисфункция ЛЖ (небольшое замедление расслабления миокарда). Выявлен кальциноз корня аорты, выраженный кальциноз створок аортального клапана с резким снижением подвижности створок. Выраженный аортальный стеноз с пиковым градиентом 82 мм рт. ст. (индекс площади отверстия аортального клапана 0,4 см<sup>2</sup>), аортальная регургитация небольшая, до первой степени. Остальные клапаны без изменений, функционируют нормально.

При ультразвуковом исследовании сонных артерий стенозов не определяется. Стенозов в бедренных артериях не отмечено. Спирография также не выявила отклонений от нормы.

По данным коронарографии (от 23.09.17) стенозов коронарных артерий не выявлено. В правой коронарной артерии стент проходим.

После проведенного обследования пациенту установлен диагноз дегенеративного сложного порока аортального клапана с преобладанием стеноза с пиковым градиентом на клапане 82 мм рт. ст.

18.01.2017 г. пациенту было выполнено оперативное лечение в объеме протезирования аортального клапана механическим протезом «Мединж 2» диаметром 19 мм в условиях ИК и антеградной холодовой кардиopleгии раствором кустодиол.

При интраоперационной ревизии корень аорты и восходящий ее отдел циркулярно кальцинированы. В связи с крайне высоким риском эмболии и диссекции аорты принято решение отказаться от принятой методики канюляции восходящей аорты в пользу альтернативного артериального доступа для ИК (рис. 1). Выделен брахиоцефальный ствол от устья до бифуркации. В условиях системной гепаринизации выполнено боковое пережатие брахиоцефального ствола в проксимальном сегменте под контролем церебральной оксиметрии системой INVOS Cerebral Oximeter (Somanetics Corporation).

Сформирован анастомоз между синтетическим протезом диаметром 8 мм и брахиоцефальным стволом по типу «конец в бок». Область анастомоза тщательно осушена и обработана клеем BioGleu. В свободный конец синтетического протеза установлена канюля соответствующего диаметра для проведения ИК. Установлена венозная канюля в полость правого предсердия. Начато ИК по схеме «брахиоцефальный ствол — правое предсердие». Аорта пережата непосредственно проксимальнее устья брахиоцефального ствола. С техническими трудностями иссечены кальцинированные створки аортального клапана, в аортальную позицию имплантирован механический протез «Мединж 2» диаметром 19 мм. После проведения основного этапа операции выполнено клипирование вшитого в БЦС протеза металлическими скобками без риска повреждения стенки сосуда при деканюляции.

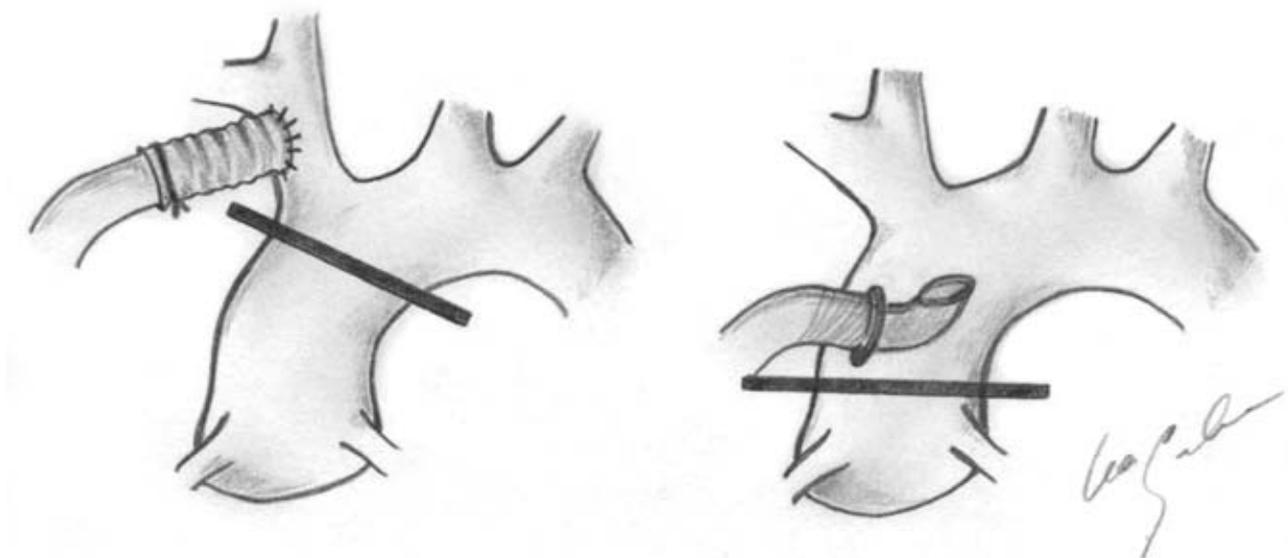


Рис. 1. Схема типичной канюляции восходящей аорты (справа) и канюляции в БЦС, через синтетический протез (слева). Стрелками указаны места пережатия аорты

Послеоперационный период протекал обычно. Согласно контрольной эхокардиографии, механический протез в аортальной позиции функционирует нормально. Пациент выписан из стационара в удовлетворительном состоянии на 14-е сутки после операции.

### Обсуждение

Анализируя представленный клинический случай, необходимо отметить важность дооперационного обследования пациентов с мультифокальным атеросклеротическим поражением, в особенности при наличии приобретенного аортального стеноза на предмет вовлеченности восходящего отдела аорты в атеросклеротический процесс. Опирируя подобных пациентов, хирург должен иметь настороженность в отношении манипуляций на измененной стенке аорты, а также техническую возможность и высокую квалификацию для возможного применения методик альтернативного подключения аппарата ИК, а также работы в условиях гипотермической

антигипоксической защиты организма. В то же время необходимо помнить о все более широко применяющихся методиках эндоваскулярных вмешательств как на коронарных артериях, так и при коррекции патологии аортального клапана, и в этой связи тщательно взвешивать риски при определении тактики лечения пациентов с «фарфоровой аортой» [4].

### Заключение

Настоящий клинический пример иллюстрирует факт возможного интраоперационного выявления выраженного атеросклеротического поражения аорты с высоким риском ее канюляции по принятой методике. Одним из возможных вариантов решения возникшей проблемы для обеспечения ИК может быть альтернативная канюляция в брахиоцефальный ствол, что обеспечивает безопасное кровоснабжение головного мозга и внутренних органов на основном этапе операции без дополнительного риска тромбэмболии и диссекции аорты.

## Литература/References

1. Abramowitz Y., Jilaihawi H., Chakravarty T. et al. Porcelain Aorta: A Comprehensive Review // Circulation. — 2015. — Vol. 131. — P. 827–836 [Electronic resource] — doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011867.
2. Leyh et al. “No touch” technique and hypothermic circulatory arrest for porcelain aorta in combined valve surgery // J. Cardiothorac. Surg. — 2015. — Vol. 10 (Suppl. 1). — P. A173 [Electronic resource] — doi: 10.1186/1749-8090-10-S1-A173.
3. LeMaire S.A. Individualized treatment strategies for patients with aortic valve disease and porcelain aorta // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2015. — Vol. 149. — P. 134–136.
4. Idrees J., Roselli E.E., Raza S. et al. Aborted sternotomy due to unexpected porcelain aorta: Does transcatheter aortic valve replacement offer an alternative choice? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2014. — Vol. 149, Issue 1. — P. 131–134.
5. Ken Okamoto, Toshihiro Fukui. Bilateral axillary artery cannulation for severely calcified aorta and branches: a case report // J. Cardiothorac. Surg. — 2016. — Vol. 11. — P. 98 [Electronic resource] — doi: 10.1186/s13019-016-0492-1.

Поступила 27.02.2017

## Сведения об авторах

**Козлов Борис Николаевич\***, докт. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, заведующий кардиохирургическим отделением № 1 Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: bnkozlov@yandex.ru.

**Насрашвили Георгий Гивиевич**, канд. мед. наук, младший 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: ngg5@yandex.ru.

**Панфилов Дмитрий Сергеевич**, канд. мед. наук, врач-сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения № 1 Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: pand2006@yandex.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.

**Михеев Сергей Леонидович**, канд. мед. наук, 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: Msl1912@mail.ru.

**Шипулин Владимир Митрофанович**, докт. мед. наук, профессор, руководитель 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: shipulin@cardio-tomsk.ru.

# ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-71-76  
УДК 615.4

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ЗАСЕЛЕНИЯ КЛЕТОЧНОГО МАТЕРИАЛА В МАТРИКСЫ, ИЗГОТОВЛЕННЫЕ МЕТОДАМИ ЭЛЕКТРОСПИННИНГА И АЭРОДИНАМИЧЕСКОГО ФОРМИРОВАНИЯ В ТУРБУЛЕНТНОМ ГАЗОВОМ ПОТОКЕ

С. А. Афанасьев<sup>1\*</sup>, Э. Ф. Муслимова<sup>1</sup>, Ю. А. Нащеккина<sup>2</sup>, П. О. Никонов<sup>2</sup>, Ю. В. Роговская<sup>1</sup>,  
Е. Н. Большасов<sup>3</sup>, С. И. Твердохлебов<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Институт цитологии Российской академии наук, Санкт-Петербург, Российская Федерация

<sup>3</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация

**Введение.** Методы электроспиннинга и аэродинамического формирования (АЭРДФ) в газовом потоке позволяют изготавливать синтетические структуры, подобные межклеточным матриксам. Но важной является оценка пригодности таких структур для заселения клеточным материалом.

**Материал и методы.** Рассмотрено 2 типа матрикса из полимолочной кислоты. Матрикс № 1 получен методом электроспиннинга, матрикс № 2 — методом АЭРДФ. Структуру матриксов оценивали на электронном микроскопе. В матриксы методом динамического заселения вносили стромальные клетки костного мозга (СККМ) кролика с последующим (3 суток) культивированием матриксов в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 37 °С. Присутствие клеток в матриксах оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии. Данные представляли как среднее ± стандартное отклонение.

**Результаты.** Матрикс № 1 сформирован волокнами правильной цилиндрической формы (диаметр 1,5±0,7 мкм) без собственного рельефа. Средняя пористость составила 67±3%. В структуре матрикса № 2 имеются жгуты (диаметр 27,5±17,4 мкм), сформированные направленными волокнами (диаметр 0,44±0,14 мкм) с развитым рельефом поверхности. Средняя пористость составила 55±3% (p<0,05 при сравнении с матриксом № 1). Площадь свободной поверхности матрикса № 2 превышала этот показатель для матрикса № 1 в 8 раз. Матриксы значимо (p<0,05) различались по среднему количеству клеток: 56±9 клеток и 120±40 клеток для матрикса № 1 против 81±6 клеток и 215±18 клеток — для матрикса № 2 в 2D- и 3D-режимах соответственно.

**Обсуждение.** Лучший результат по фиксации клеток, полученный для матрикса из полимолочной кислоты, сформированного методом АЭРДФ, не противоречит данным других исследований и, видимо, обусловлен его более оптимальной пространственной организацией.

**Ключевые слова:** нетканые материалы, электроспиннинг, аэродинамическое формирование, культура клеток

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Афанасьев С. А., Муслимова Э. Ф., Нащеккина Ю. А., Никонов П. О., Роговская Ю. В., Большасов Е. Н., Твердохлебов С. И. Сравнительная оценка возможности заселения клеточного материала в матриксы, изготовленные методами электроспиннинга и аэродинамического формирования в турбулентном газовом потоке // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 71–76. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-71-76

## COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE POSSIBILITY OF CELLULAR MATERIAL COLLECTION TO MATRIXES OBTAINED BY METHODS OF ELECTROSPINNING AND AERODYNAMIC FORMATION IN A TURBULENT GAS FLOW

S. A. Afanasiev<sup>1\*</sup>, E. F. Muslimova<sup>1</sup>, Yu. A. Nashchekina<sup>2</sup>, P. O. Nikonov<sup>2</sup>, Yu. V. Rogovskaya<sup>1</sup>, E. N. Bol'basov<sup>3</sup>,  
S. I. Tverdokhlebov<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Institute of Cytology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

<sup>3</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

**Introduction.** Methods of electrospinning and aerodynamic formation in the gas stream allow the fabrication of synthetic structures similar to intercellular matrices. But it is important to assess the suitability of such structures for colonization by cellular material.

**Materials and Methods.** Porous matrices of polylactic acid are used. Matrix No. 1 was obtained by the method of electrospinning, matrix No. 2 — by the method of aerodynamic formation. The structure of the matrices was examined on an electron microscope. The matrices were dynamically populated with stromal cells from the rabbit's bone marrow, then matrices were cultured for 3 days in a CO<sub>2</sub> incubator at 37 °C. Cells were detected by fluorescence microscopy. Data were presented as mean ± standard deviation.

**Results.** The matrices differed in structure. Matrix No. 1 was formed by fibers of regular cylindrical shape (diameter 1.5±0.7 μm) without its own relief. The average porosity was 67±3%. In the structure of matrix No.2 it was possible to single out a macrolevel represented by wisps (diameter 27.5±17.4 μm) formed by directed fibers (diameter 0.44±0.14 μm) with developed surface relief. The average porosity was 55±3% (p<0.05 as compared with matrix No. 1). The area of the free surface of matrix No. 2 exceeded this figure by 8 times for matrix No. 1. The matrices significantly (p<0.05) differed in the average number of cells: 56±9 cells and 120±40 cells for the matrix No. 1 against 81±6 cells and 215±18 cells for the matrix No. 2 in 2D and 3D regimes, respectively.

**Discussion.** The best cell adhesion result obtained for the polylactic acid matrix formed by the aerodynamic formation method does not contradict other studies and probably was caused by its more optimal spatial organization.

**Keywords:** nonwoven materials, electrospinning, aerodynamic formation, cell culture

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Afanasiev S. A., Muslimova E. F., Nashchekina Yu. A., Nikonov P. O., Rogovskaya Yu. V., Bol'basov E. N., Tverdokhlebov S. I. Comparative Assessment of the Possibility of Cellular Material Collection to Matrixes Obtained by Methods of Electrospinning and Aerodynamic Formation in a Turbulent Gas Flow // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — 71–76. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-71-76

## Введение

Работы в области клеточных технологий тесным образом связывают в себе фундаментальные и прикладные аспекты. Именно это обстоятельство может обеспечить успех их практической реализации, в том числе в направлении регенеративной медицины [1]. Так, очевидно, что биомеханический подход к регенерации костной ткани, основанный на применении методик накостного и чрескостного остеосинтеза, при многих патологиях достиг предела своих возможностей [2, 3]. Дальнейшее совершенствование возможно при использовании тканевой инженерии и факторов, способных индуцировать процесс регенерации ткани [4].

Одним из ключевых элементов, необходимых для успешной реализации стратегии тканевой инженерии, являются искусственно созданные тканевые эквиваленты (матрицы, scaffolds), в пределах которых тем или иным способом возможно наращивать объем ткани. Искусственные матрицы формируют субстрат и определяют форму и комплекс свойств восстанавливаемой ткани или органа. Волокнистые матрицы — наиболее перспективный тип для регенерации костной ткани, они изготовлены из композиционных материалов на основе биорезорбируемых полимеров и фосфатов кальция [5]. Такие матрицы обладают высокой эластичностью, достаточной механической прочностью, высокой открытой пористостью, что не только способствует протеканию процессов интеграции костной ткани с матрицей с образованием системы «каркас-костная ткань», но и обеспечивает возможность насыщения такого каркаса фармакологическими препаратами и клеточными материалами [6].

Среди многочисленных методов изготовления волокнистых композиционных матриц [7] наибольшее внимание исследователей привлекают два способа их формирования — электроspinning [8] и АЭРДФ в турбулентном газовом потоке [9].

Следует отметить, что для приложений тканевой инженерии одним из определяющих свойств матрицы является его способность к заселению клетками. Таким образом, цель исследования: оценить пригодность матриц, сформированных методами электроspinningа и АЭРДФ, для заселения клеточным материалом.

## Материал и методы

Для исследований использованы два типа пористых матриц диаметром 20 мм и толщиной 150 мкм, изготовленных из композиционного материала на основе полимолочной кислоты PURASORB® PL 38 (Puras, Нидерланды) и мелкодисперсного гидроксиапатита (Ca<sub>10</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>6</sub>(OH)<sub>2</sub>) дисперсностью <40 мкм, полученного из биогенного сырья методом высокотемпературного отжига с последующей многократной промывкой и просеиванием (кафедра «Технологии силикатов и наноматериалов» ТПУ). Композитный материал готовили растворением полимолочной кислоты (4 масс. %) в хлороформе («Экрос», Россия) в герметичном реакторе при комнатной температуре и постоянном перемешивании. Далее в раствор добавляли дисперсию порошка гидроксиапатита в хлороформе таким образом, чтобы массовое содержание неорганической фазы по отношению к полимолочной кислоте составило 25 вес. %.

Матрикс № 1 получен методом электроspinningа на установке NANON-NF 01 (Япония) при следующих параметрах: размер сборочного коллектора — длина 200 мм, диаметр — 100 мм, частота вращения — 50 об/мин, игла — 18 G, расход полимерного раствора — 3,5 мл/ч, расстояние от иглы до сборочного коллектора — 16 см, напряжение — 25 кВ. Матрикс № 2 получен методом АЭРДФ на установке собственной конструкции. Формирование структуры матрицы осуществлялось при следующем режиме: давление сжатого воздуха — 3,5 атм, расход раствора полимера — 30 мкл/мин, диаметр сопла для пода-

чи полимерного раствора — 0,7 мм, диаметр сопла для подачи сжатого воздуха — 1 мм, расстояние от сопла до сборочного коллектора — 400 мм.

Исследование структуры матриц проводили на электронном микроскопе ESEM Quanta 400 FEG (FEI, США), используя режим низкого вакуума в атмосфере паров воды. Изображения получали при следующих условиях: остаточное давление в камере — 60 Па, ускоряющее напряжение — 20 кВ, ток пучка — 3,5 мкА.

Матрицы заселяли клеточным материалом методом динамического заселения [10, 11]. С помощью перистальтического насоса через матрицы пропускали 15 мл суспензии, содержащей  $0,6 \times 10^5$  кл/мл стромальных клеток костного мозга (СККМ) кролика. Заселенные клетками матрицы помещали в среду DMEM (Gibco, США), содержащую 1% NERES буфера, 10% эмбриональной бычьей сыворотки, 1% L-глутамин, 100 ед/мл пенициллина, 0,1 мкг/мл стрептомицина, 0,1 мкг/мл амфотерицина В (Sigma Aldrich, США), и культивировали в течение 3 суток в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при температуре 37 °С. Ранее было показано, что количество клеток вокруг матрикса, появляющихся в первые 3 суток культивирования, является объективным показателем эффективности посева клеточного материала [10].

Присутствие клеток в структуре матриц оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии. Для этого матрицы помещали в раствор ядерного красителя Dapi на 45 мин, затем промывали в буфере PBS, переносили на стекло и исследовали с помощью микроскопа Axio Imager M2 (Carl Zeiss, Германия) при следующих параметрах: Excitation Wavelength, 353 Emission Wavelength 465,

x400. В 2D-режиме количество клеток считали на площади  $348,79 \times 263,03$  мкм. Изображения 3D были получены с помощью камеры AxioCam503 mono и программного обеспечения ZEN 2 pro (функция Z-stek). Каждый объект был исследован на толщину 19,8 мкм (37 фотографий). Для определения количества клеток в 3D-режиме клетки тоже считали на площади  $348,79 \times 263,03$  мкм, но в каждой из 37 фотографий. Подсчет клеток проводили в 10 случайных полях зрения.

Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакета программ STATISTICA (StatSoft, Dell). Для оценки нормальности распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Во всех случаях мы имели нормальное распределение и для оценки значимости различий выборок использовали t-критерий Стьюдента. Критический уровень значимости  $p$  принимался равным 0,05. Данные представляли как среднее  $\pm$  стандартное отклонение.

## Результаты

Согласно данным микроскопического исследования, матрицы существенно отличались друг от друга по своей структуре. Матрикс № 1 был сформирован отдельными волокнами правильной цилиндрической формы средним диаметром  $1,5 \pm 0,7$  мкм, хаотически перепутанными между собой. На поверхности волокон отсутствовал собственный рельеф (рис. 1а). При значительном увеличении (рис. 1б) в структуре обнаруживались единичные включения частиц гидроксиапатита средним диаметром  $1,8 \pm 0,6$  мкм. Средняя пористость сформированного матрикса составила  $67 \pm 3\%$ .

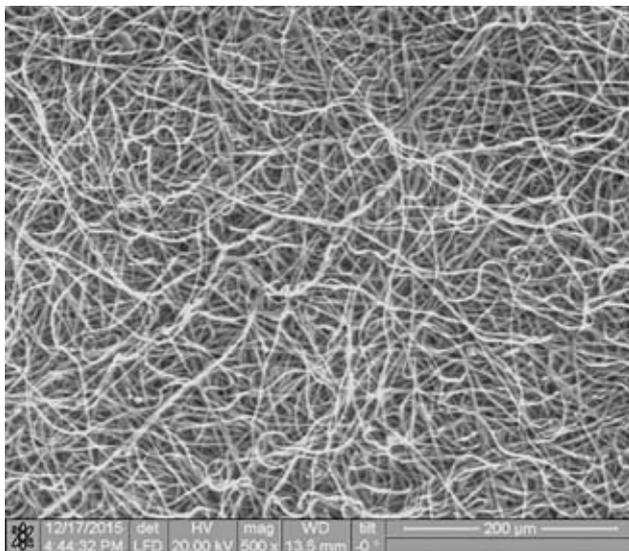


Рис. 1а

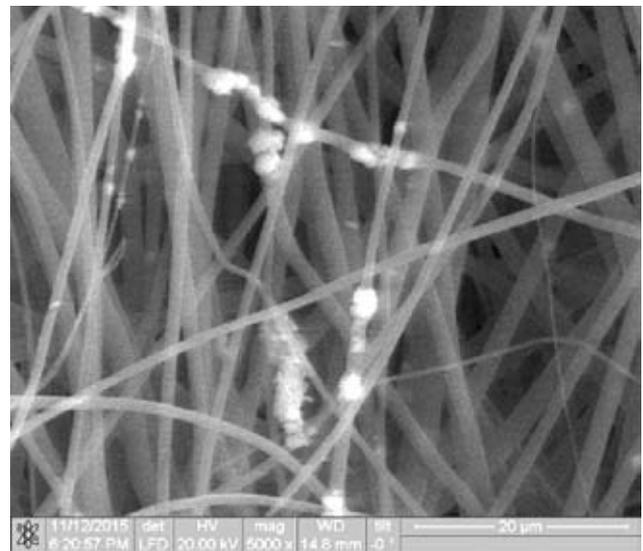


Рис. 1б

Рис. 1. Структура матрикса, сформированного методом электроспиннинга  
Примечание: а — увеличение 500х; б — увеличение 5000х.

Матрикс № 2 отличался более сложной пространственной организацией. В ней можно выделить макроуровень, который представлен жгутами средним диаметром  $27,5 \pm 17,4$  мкм (рис. 2а). Эти жгуты в свою очередь

сформированы направленными волокнами (рис. 2б). Диаметр волокон составлял в среднем  $0,44 \pm 0,14$  мкм, что значительно ( $p < 0,05$ ) меньше, чем в матриксе, полученном методом электроспиннинга. Еще одной особенностью

этих волокон являлось то, что у них присутствовал развитый рельеф поверхности. Средняя пористость матрикса № 2 была значимо ( $p < 0,05$ ) меньше, чем матрикса № 1 и составила  $55 \pm 3\%$ . В структуре матрикса № 2 присутствовали и частицы гидроксиапатита, они были распределены более равномерно с отсутствием значи-

тельных скоплений. Значительное количество частиц гидроксиапатита расположено между волокнами. Однако присутствуют частицы, которые, как и в матриксе № 1, заключены в структуру волокна. Площадь свободной поверхности матрикса № 2 превышала площадь свободной поверхности матрикса № 1 не менее чем в 8 раз.

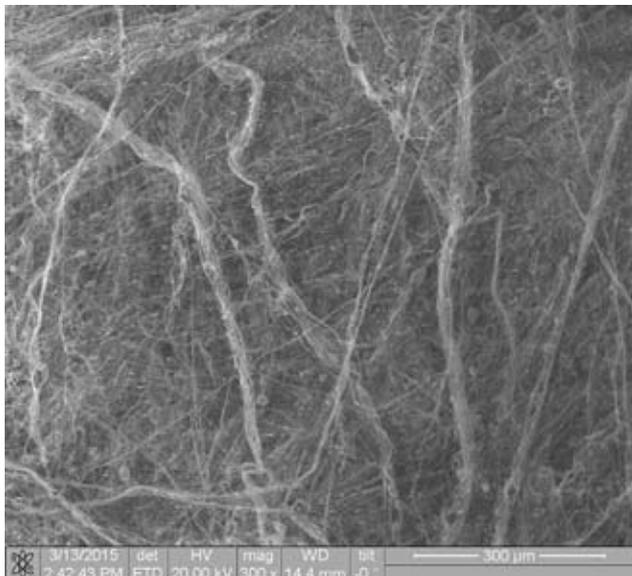


Рис. 2а

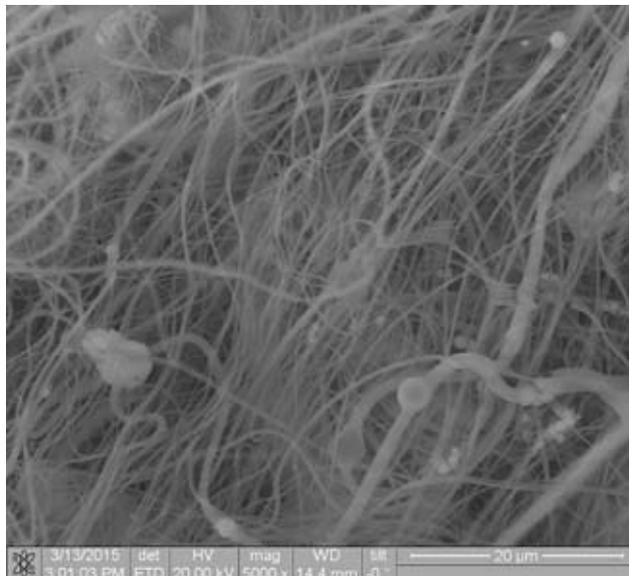


Рис. 2б

Рис. 2. Структура матрикса, сформированного методом АЭРДФ  
Примечание: а — увеличение 300х; б — увеличение 5000х.

Далее была проведена оценка пригодности матриксов для заселения клеточным материалом. Оказалось, что рассматриваемые матриксы статистически значимо ( $p < 0,05$ ) различались по среднему количеству выявленных клеток. Так, для матрикса № 1 это значение составило  $56 \pm 9$  клеток против  $81 \pm 6$  клеток для матрикса № 2

в 2D-режиме. В 3D-режиме различие между матриксами было еще более явным (рис. 3). В матриксе № 1 среднее число выявляемых клеток составляло  $120 \pm 40$ , тогда как в матриксе № 2 этот показатель был уже почти в 2 раза выше и составлял  $215 \pm 18$  клеток.

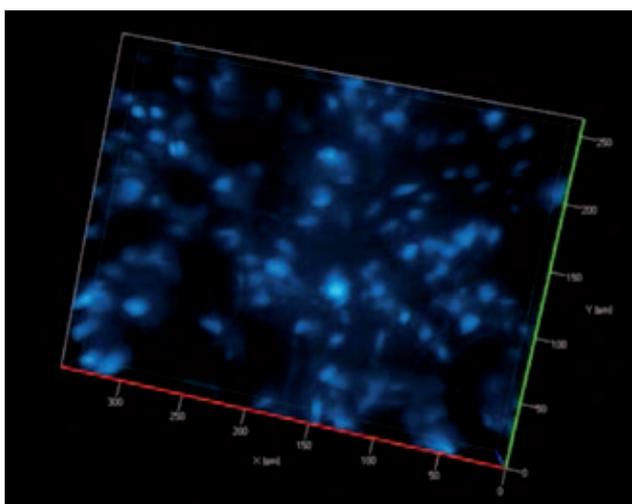


Рис. 3а

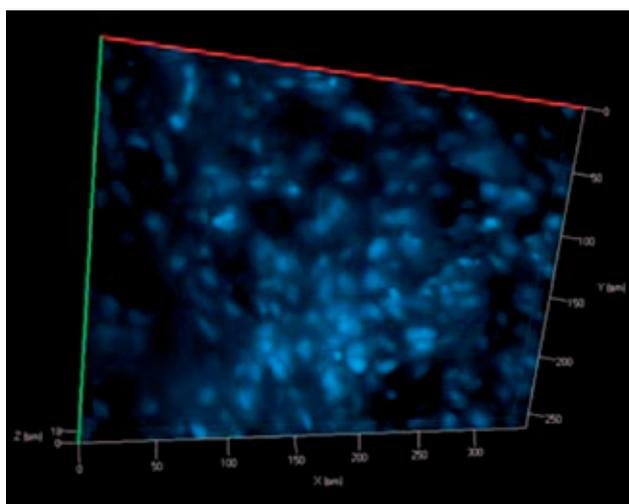


Рис. 3б

Рис. 3. Типичный вид 3D-изображения клеток, заселенных в матриксы на основе полимолочной кислоты (ядерный краситель Dapi, увеличение 400х)

Примечание: а — матрикс, сформированный методом электроспиннинга; б — матрикс, сформированный методом АРДФ.

## Обсуждение

Проведена сравнительная оценка структуры матриц-осов, полученных методом электроспиннинга и методом АЭРДФ. Сформированные нетканые материалы существенно отличались по своей структуре. Так, матрикс № 2, полученный методом АЭРДФ, отличался более сложной пространственной организацией, меньшим средним диаметром волокон и большей площадью свободной поверхности, чем матрикс № 1, сформированный методом электроспиннинга.

Обнаруженные различия в морфологии рассматриваемых матриц можно объяснить особенностями процесса формирования волокон, из которых они образованы. Действительно, в случае электроспиннинга происходит расщепление струи прядильного раствора на некотором расстоянии от сопла из-за высокой концентрации одноименных электрических зарядов. Процесс расщепления струи прядильного раствора носит многократный характер и продолжается до тех пор, пока капиллярное давление на поверхности дочерних струй прядильного раствора не скомпенсирует электрические силы или струя при испарении растворителя не превратится в твердое волокно [12, 13]. При использовании метода АЭРДФ струя прядильного раствора ускоряется и растягивается высокоскоростным газовым потоком. В зоне газового потока, отличающегося высокой турбулентностью, происходит изгиб и запутывание струи, что увеличивает вероятность перепутывания соседних струй [14, 15]. Это приводит к образованию волокон сложной пространственной организации. В дополнение к этому струя прядильного раствора подвергается растягивающим воздействиям со стороны потока твердых частиц, которые способны покидать струю за счет кинетической энергии и вытягивать за собой прядильный раствор, становясь центрами создания дочерних струй. Наличие такого механизма в свою очередь является мощным фактором уменьшения диаметра формируемых волокон.

Далее была проведена оценка возможности заселения матриц СКМ. Надо отметить, что в работе был использован динамический способ заселения клеток. Данный метод обеспечивает распределение клеток по всему объему матрикса в отличие от статического способа заселения, при котором суспензию клеток наносят на поверхность материала [10, 11].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что СКМ успешно фиксировались в объеме рассматриваемых матриц. Этот факт является подтверждением того, что оба типа матриц биосовместимы. Однако мы обнаружили, что матрикс, полученный методом АЭРДФ, в равных условиях способен адгезировать значимо большее количество СКМ. Такой результат, по всей видимости, обусловлен более высоким значением площади свободной поверхности. Кроме того, известно, что поверхности с большей шероховатостью являются предпочтительными для адгезии клеток [16], можно предположить, что развитая поверхность волокон, сформированных методом АЭРДФ, стимулирует прикрепление клеток. Также на

более эффективное заселение клеток в матрикс № 2 могло повлиять наличие в его структуре свободных частиц фосфатов кальция, так как насыщение жидкости вокруг частиц и порового пространства матрикса биологически активными ионами кальция и фосфора оказывает синергетический эффект и усиливает адгезию.

Таким образом, в отличие от метода электроспиннинга метод АЭРДФ в газовом потоке позволяет получать матрицы с более оптимальной пространственной организацией, что обеспечивает их лучшее заселение клеточным материалом.

*Финансирование: исследование поддержано Российским научным фондом (проект № 16-13-10239).*

## Литература/References

1. Попов С.В., Рябов В.В., Сулова Т.Е. и соавт. Фундаментальные и прикладные аспекты клеточных технологий в кардиологии и кардиохирургии // Бюллетень СО РАМН. — 2008. — Т. 28(4). — С. 5–15.
2. Aranovich A., Popkov A., Barbier D., Popkov D. Femoral lengthening by combined technique in melorheostosis: a case report // Eur. Orthop. Traumatol. — 2014. — Vol. 5. — P. 175–179 [Electronic resource] — doi: 10.1007/s12570-013-0220-4.
3. Popkov D., Journeau P., Popkov A. et al. Ollier's disease limb lengthening: Should intramedullary nailing be combined with circular external fixation? // Orthop. Traumatol. Surg. Res. — 2010. — Vol. 96. — P. 348–353 [Electronic resource] — doi: 10.1016/j.otsr.2010.01.002.
4. Petite H., Viateau V., Bensaïd W. et al. Tissue-engineered bone regeneration // Nat. Biotechnol. — 2000. — Vol. 18. — P. 959–963 [Electronic resource] — doi: 10.1038/79449.
5. Boccaccini A.R., Blaker J.J. Bioactive composite materials for tissue engineering scaffolds // Expert Rev. Med. Devices. — 2005. — No. 2. — P. 2303–2317 [Electronic resource] — doi: 10.1586/17434440.2.3.303.
6. Santoro M., Shah S.R., Walker J.L., Mikos A.G. Poly(lactic acid) nanofibrous scaffolds for tissue engineering // Adv. Drug Deliv. Rev. — 2016. — Vol. 107. — P. 206–212 [Electronic resource] — doi: 10.1016/j.addr.2016.04.019.
7. Tamayol A., Akbari M., Annabi N. et al. Fiber-based tissue engineering: Progress, challenges, and opportunities // Biotechnol. Adv. — 2013. — Vol. 31. — P. 669–687 [Electronic resource] — doi: 10.1016/j.biotechadv.2012.11.007.
8. Jiang T., Carbone E.J., Lo K.W.-H., Laurencin C.T. Electrospinning of Polymer Nanofibers for Tissue Regeneration // Prog. Polym. Sci. — 2014. — Vol. 46. — P. 1–24 [Electronic resource] — doi: 10.1016/j.progpolymsci.2014.12.001.
9. Daristotle J.L., Behrens A.M., Sandler A.D., Kofinas P. A Review of the Fundamental Principles and Applications of Solution Blow Spinning // ACS Appl. Mater. Interfaces. — 2016. — No. 8. — P. 34951–34963 [Electronic resource] — doi: 10.1021/acsami.6b12994.
10. Нащекина Ю.А., Никонов П.О., Михайлов В.М. и др. Зависимость заполнения стромальными клетками костного мозга трехмерной матрицы от способа посева клеток и типа модификации поверхности матрицы // Цитология. — 2014. — Т. 56(4). — С. 283–290.
11. Nashchekina Y.A., Nikonov P.O., Mikhailov V.M. et al. Distribution of bone-marrow stromal cells in a 3D scaffold depending on the seeding method and the scaffold inside a surface modification // Cell tissue biol. — 2014. — Vol. 8(4). — P. 313–320.
12. Filatov Y., Budyka A., Kirichenko V. Electrospinning of Micro- and Nanofibers: Fundamentals in Separation and Filtration Processes. — New York : Begell House Inc., 2007. — 404 p.
13. Reneker D.H., Chun I. Nanometre diameter fibres of polymer, produced by electrospinning // Nanotechnology. — 1996. — Vol. 7(3). — P. 216–223.

14. Daristotle J.L., Behrens A.M., Sandler A.D. et al. A Review of the Fundamental Principles and Applications of Solution Blow Spinning // ACS Appl. Mater. Interfaces. — 2016. — Vol. 8(51). — P. 34951–34963.
15. Tomecka E., Wojasinski M., Jastrzebska E. et al. Poly(l-lactic acid) and polyurethane nanofibers fabricated by solution blow spinning as potential substrates for cardiac cell culture // Mater. Sci. Eng. C. — 2017. — Vol. 75. — P. 305–316.
16. Faia-Torres A.B., Charnley M., Goren T. et al. Osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells in the absence of osteogenic supplements: A surface-roughness gradient study // Acta Biomater. — 2015. — Vol. 28. — P. 64–75.

*Поступила 04.08.2017*

### **Сведения об авторах**

**Афанасьев Сергей Александрович\***, докт. мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: Tursky@cardio-tomsk.ru.

**Муслимова Эльвира Фаритовна**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: muslimova@cardio-tomsk.ru.

**Нащкина Юлия Александровна**, канд. биол. наук, научный сотрудник лаборатории биологии клетки в культуре Института цитологии Российской академии наук.  
Адрес: 194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4.  
E-mail: ulychka@mail.ru.

**Никонов Павел Олегович**, старший лаборант-исследователь лаборатории биологии клетки в культуре Института цитологии Российской академии наук.  
Адрес: 194064, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр., 4.  
E-mail: pashka2316@mail.ru.

**Роговская Юлия Викторовна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.  
Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.  
E-mail: pathan@cardio.tsu.ru.

**Большасов Евгений Николаевич**, инженер-исследователь лаборатории гибридных биоматериалов Национального исследовательского Томского политехнического университета.  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.

**Твердохлебов Сергей Иванович**, канд. физ.-мат. наук, доцент лаборатории гибридных биоматериалов Национального исследовательского Томского политехнического университета.  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.  
E-mail: tverd@tpu.ru.

## КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ПЛАНИРОВАНИЕ НЕЙТРОН-ЗАХВАТНОЙ ТЕРАПИИ ПО ДАННЫМ КИНЕТИКИ КОМПЛЕКСОВ Gd (III) ПРИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ

Н. И. Карпович<sup>1\*</sup>, А. Р. Вагнер<sup>1</sup>, М. И. Бахметьева<sup>2</sup>, М. Л. Белянин<sup>1</sup>, Н. В. Савелло<sup>4</sup>, В. Ю. Усов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

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

<sup>4</sup> Компания «Р-Фарм», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Нейтрон-захватная терапия (НЗТ) пучками тепловых нейтронов ( $n^0$ ) с высокой плотностью частиц является наиболее перспективным методом терапии неоперабельных злокачественных новообразований головного мозга с использованием Gd в форме устойчивых ацетатных комплексов с возможностью визуальной оценки методом магнитно-резонансной томографии (МРТ). Эффективность НЗТ определяется максимальной дозой, которая создается в опухолевых клетках продуктами реакции захвата  $n^0$  атомами Gd. Проанализировав кинетику прямого поглощения и обратной диффузии комплексов Gd в ткани опухолей мозга при МРТ, нам удалось показать, что она во всех случаях линейна и концентрация Gd в опухоли в момент T определяется как  $C_{\text{он}}(T) = k_{\text{пл-он}} \cdot \int C_{\text{пл}}(t) \cdot \exp(-k_{\text{он-пл}}(T-t)) dt$ . При этом величина коэффициента прямого транспорта  $k_{\text{плазма-опухоль}} = 5,87 \pm 0,31$  на порядок превосходит скорость обратной диффузии  $k_{\text{опухоль-плазма}} = 0,91 \pm 0,23$ . Тогда по данным однократного диагностического динамического исследования возможно рассчитать оптимальную схему дозирования Gd для достижения терапевтического эффекта нейтронного пучка известной плотности при НЗТ, одновременно избегая высвобождения Gd в здоровых тканях.

**Ключевые слова:** нейтрон-захватная терапия, гадолиний, магнитно-резонансная томография, парамагнитное контрастирование, фармакокинетическое моделирование

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Карпович Н. И., Вагнер А. Р., Бахметьева М. И., Белянин М. Л., Савелло Н. В., Усов В. Ю. Количественное планирование нейтрон-захватной терапии по данным кинетики комплексов Gd (III) при магнитно-резонансной томографии // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 77–82. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-77-82

## QUANTITATIVE PLANNING OF NEUTRON CAPTURE THERAPY ACCORDING TO THE KINETICS DATA OF Gd (III) COMPLEXES WITH MAGNETIC RESONANCE IMAGING

N. I. Karpovich<sup>1\*</sup>, A. R. Wagner<sup>1</sup>, M. I. Bakhmetyeva<sup>2</sup>, M. L. Belyanin<sup>1</sup>, N. V. Savello<sup>4</sup>, V. Yu. Usov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

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

<sup>4</sup> R-Pharm Co., Saint-Petersburg, Russian Federation

Neutron capture therapy (NCT) with thermal neutron beams of high flux density is the most promising method of therapy for inoperable malignant brain tumors using Gd in stable acetate complexes with possibility of visualization by magnetic resonance imaging (MRI). The effectiveness of NCT is determined by the maximum dose that is created in tumor cells by products of the capture of thermal neutrons by Gd atoms. Analyzing the kinetics of direct absorption and inverse diffusion of Gd complexes in brain tumor tissue by MRI, we were able to show that it is linear in all cases and Gd concentration in the tumor at the moment T is defined as  $C_{\text{tum}}(T) = k_{\text{pl-tum}} \cdot \int C_{\text{pl}}(t) \cdot \exp(-k_{\text{tum-pl}}(T-t)) dt$ . At the same time, the value of the direct transport factor  $k_{\text{plasma-tumor}} = 5.87 \pm 0.31$  is an order of magnitude higher than the rate of reverse diffusion  $k_{\text{tumor-plasma}} = 0.91 \pm 0.23$ . Then, according to the data of a single diagnostic dynamic study, it is possible to calculate the optimal regimen of Gd administration to achieve the therapeutic effect of a neutron beam of known flux density for NCT, while avoiding the release of Gd in healthy tissues.

**Keywords:** neutron capture therapy, gadolinium, magnetic resonance imaging, paramagnetic contrast enhancement, pharmacokinetics modeling

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Karpovich N. I., Wagner A. R., Bakhmetyeva M. I., Belyanin M. L., Savello N. V., Usov V. Yu. Quantitative Planning of Neutron Capture Therapy According to the Kinetics Data of Gd (III) Complexes with Magnetic Resonance Imaging // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 77–82. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-77-82

## Введение

Несмотря на успехи в лучевой и химиотерапии в последние десятилетия, проблема лечения больных с некоторыми радиорезистентными опухолями остается нерешенной, так как оба метода лечения оказывают сильное повреждающее воздействие на здоровые клетки. Одним из наиболее многообещающих методов избирательного поражения опухолевых клеток является НЗТ, она наиболее эффективна и практически безальтернативна при лечении агрессивных форм опухолей головного мозга. В качестве нейтрон-захватного агента в данной работе рассматривается изотоп  $^{157}\text{Gd}$ , который обладает большим сечением захвата  $n^0$ , высоким повреждающим действием вследствие образования высокоэффективных оже-электронов, пробег которых в биологической ткани составляет несколько нм, что вызывает множественные повреждения ДНК и индуцирует гибель опухолевой клетки при относительно небольшом воздействии на примыкающие к опухоли нормальные ткани.

Эффективность НЗТ определяется максимальной дозой, которая создается в опухолевых клетках продуктами реакции захвата  $n^0$  атомами Gd, она прямо пропорциональна плотности потока нейтронов и концентрации Gd в опухоли. Таким образом, для успешной реализации НЗТ необходимо знать индивидуальное накопление гадолиния в опухоли и окружающих тканях непосредственно в организме пациента, которое варьируется у разных больных в широких пределах.

Диагностика и детализация опухолей центральной нервной системы (ЦНС) на сегодняшний день наиболее эффективно осуществляется средствами МРТ с парамагнитным контрастированием (ПМК). Более чем в 95% случаев использования ПМК оно осуществляется с помощью соединений Gd (III) как линейных, так и циклических [1]. Таким образом, гадолиний в данной работе выполняет двойную роль: как акцептор  $n^0$  и как парамагнетик-основа. Для оценки накопления  $^{157}\text{Gd}$  в опухолевых и нормальных тканях нами был разработан безопасный и нетравматичный для пациентов метод с использованием динамической МРТ и введением болюса парамагнитного гадолиний-содержащего контраста.

## Материал и методы

Задачей данной работы является подбор оптимального количества агента для НЗТ для обеспечения заданной величины поглощенной дозы в опухоли и окружающих тканях. Как показано ранее [2],

$$MD_{\text{нз}} = \Phi \cdot \left( \frac{C_{\text{опухоль}} \cdot N_A}{M} \right) \cdot \sigma \cdot E \cdot K,$$

где  $MD_{\text{нз}}$  — мощность дозы продуктов реакции захвата  $n^0$  атомами акцептора, сГр/с;  $\Phi$  — средняя плотность потока  $n^0$  в зоне опухоли, н/см<sup>2</sup>·с;  $C_{\text{опухоль}}$  — концентрация Gd в опухоли, г/г ткани;  $\sigma$  — сечение реакции захвата  $n^0$ , барн;  $E$  — энергия продуктов реакции захвата  $n^0$ , эВ;  $N_A$  — число Авогадро, 1/моль;  $M$  — молекулярная масса Gd, г/моль;  $K$  — коэф-

фициент согласования размерностей, сГр·г/МэВ. По этой формуле рассчитывается необходимая концентрация Gd в терапевтическом очаге для достижения заданной величины поглощенной дозы. Затем исследуют кинетику накопления Gd при динамической МРТ (введение ПМК внутривенно в диагностической дозе) для достижения необходимой концентрации препарата.

В основе исследования лежало использование мультикомпарментной математической модели фармакокинетики циклических и линейных комплексов Gd, на основе известного в целом распределения в организме производных циклических и линейных полиацетатных хелатов — комплексообразователей Gd [3, 6]. Схема модели представлена детально на рисунке 1.

В частности, фармакокинетическая модель включала в себя центральный компартмент — плазму циркулирующей крови, при этом внутриклеточное поглощение ПМК как ядерными клетками крови, так и эритроцитами и тромбоцитами считалось пренебрежимо малым, а объем распределения при этом фактически соответствовал объему плазмы. Элиминация ПМК предполагалась путем клубочковой фильтрации, пропорционально скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

При формулировке модели предполагалось, что как почечная фильтрация, так и перенос парамагнетиков через гистогематические барьеры представляет собой линейный процесс, без насыщения и без облегченного транспорта, т.е. линейный во всем диапазоне диагностических концентраций ПМК. В качестве периферических компартментов рассматривались отдельно в частности: головной мозг, ткань опухоли головного мозга, паренхима печени, паренхима почки и — как единое целое — мышечная и соединительная ткань и подкожная клетчатка. Ткань опухолевых глиальных новообразований головного мозга выделялась в качестве отдельного компартмента модели, поскольку все верификационные исследования затем проводились на материале пациентов с новообразованиями ЦНС. Тканевым поглощением контрастного препарата в структурах легких и костного скелета пренебрегали как малозначимыми по величине  $V_d$ . Тогда величина концентраций ПМК в опухолевой ткани подчиняется системе уравнений, представленной фармакокинетической модели:

$$dC_{\text{опухоль}}(t)/dt = k_{\text{плазма-опухоль}} \cdot C_{\text{плазма}}(t) - k_{\text{опухоль-плазма}} \cdot C_{\text{опухоль}}(t),$$

где  $C_i$  — концентрации ПМК в соответствующих компартментах, а коэффициенты  $k_{A-B}$  — линейные коэффициенты пассивного переноса из компартмента А в компартмент В, как, в частности, представлено на рисунке 1. Записывая подобные уравнения для остальных компартментов, получаем систему уравнений, которая может быть однозначно численно решена [4] в отношении действительных значений коэффициентов межчастевого переноса  $k_{A-B}$  при условии известных непрерывных зависимостей  $C_i(t)$  для органных компартментов. В качестве начального условия принималось, что во всех случаях

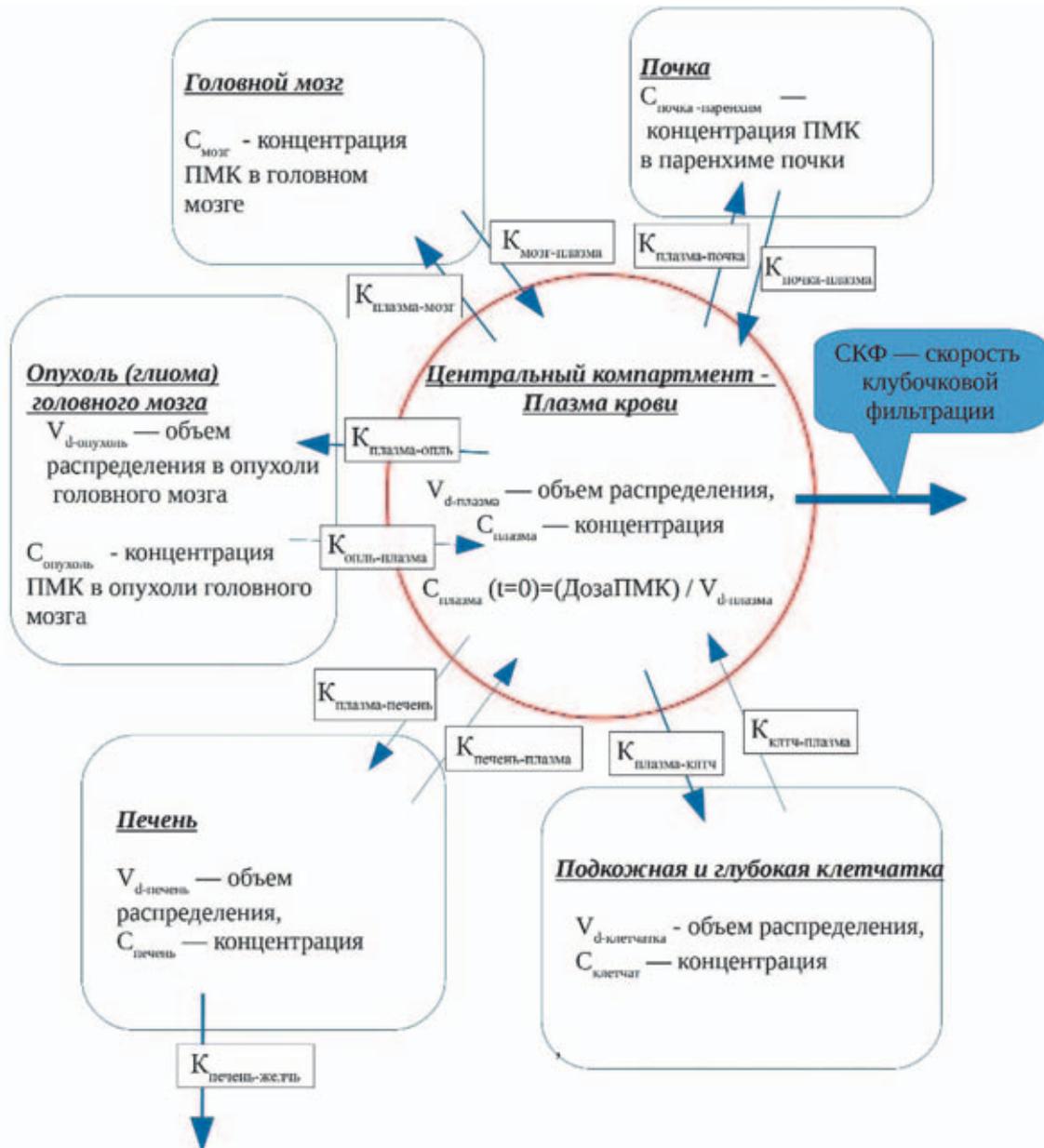


Рис. 1. Схема структуры фармакокинетической модели, использованной для количественной оценки кинетики и тканевого накопления гадолиний-содержащего ПМК

парамагнетик вводится в центральную камеру — в плазму крови — одновременно, с равномерным разведением в объеме распределения ( $V_d$  — объем циркулирующей плазмы) в течение пренебрежимо малого времени так, что  $C_{\text{плазма}}(t=0) = (\text{Доза ПМК})/V_d$ . Таким образом, концентрация Gd в опухоли в момент времени  $T$  определяется как  $C_{\text{оп}}(T) = k_{\text{пл-оп}} \cdot \int C_{\text{пл}}(t) \cdot \exp(-k_{\text{оп-пл}}(T-t)) dt$ .

Для количественного анализа кинетики поглощения и распада в плазме и тканях в соответствии с использованной моделью были проведены динамические МРТ-исследования кинетики поглощения зарегистрированных на момент начала исследования ПМК — линейных — гадодиамида (у 9 пациентов), гадопентетата димеглюминовой соли (у 10 пациентов), гадоверсета-

мида (у 9 пациентов) и циклического — гадобутрола (у 11 пациентов). Все исследования у пациентов были проведены с помощью томографов Toshiba Titan Vantage (Toshiba Medical) и Siemens Magnetom Open (Siemens Medical). Исследования проводились в рамках текущего клинического обследования пациентов с низкодифференцированными глиомами и глиобластомами ЦНС и включали запись динамики накопления ПМК в органах и тканях по данным фронтальных срезов головы, грудной и брюшной полости, как последовательность T1-взвешенных спин-эхо изображений при TR=400–550 мс, TE=10–15 мс. Одновременно из вены руки, противоположной к месту инъекции, отбирали по 5 мл крови на 1-й, 3-й, 7-й, 15-й и 40-й мин, с последующим определением содержания свободного и связанного

(в составе ПМК) гадолиния. Количественное содержание Gd и комплексов в плазме крови проводили методом масс-спектрометрии. Содержание контраста-парамагнетика в тканях при динамическом МРТ-исследовании оценивалось путем сравнения изображений с жидкостными фантомами с известным содержанием ПМК в физиологическом растворе [5].

Вычислительно представленная выше модель была реализована в средах специализированных пакетов математических вычислений, моделирования и анализа изображений MatLab (версия 6.2 под управлением ОС Windows 7.0) и SciLab (под управлением ОС AltLinux —

Кентавр). В рамках пакета графического представления данных и их статистической обработки Origin 6.1 (OriginLab Inc, Техас) проводилась проверка распределения полученных значений на согласие с нормальным законом. Все результаты представлены как «Среднее  $\pm$  ошибка среднего».

### Результаты и обсуждение

Константы скорости переноса между плазмой и периферическими компартментами по данным динамического МРТ-исследования составили для представленной модели величины, приведенные в таблице 1.

Таблица 1

#### Константы переноса в направлении «плазма — периферический компартмент» (скорости органного поглощения)

Константы прямого транспорта, мл/мин/100 см <sup>3</sup>	Гадолиамид	Гадопентетата димеглюминат	Гадоверсетамид	Гадобутрол
$k_{\text{плазма-мозг}}$	0,90 $\pm$ 0,09	0,86 $\pm$ 0,11	0,92 $\pm$ 0,10	0,83 $\pm$ 0,09
$k_{\text{плазма-опухоль}}$	5,87 $\pm$ 0,31	5,98 $\pm$ 0,29	5,69 $\pm$ 1,08	5,42 $\pm$ 0,37
$k_{\text{плазма-печень}}$	2,93 $\pm$ 0,26	2,89 $\pm$ 0,25	2,85 $\pm$ 0,41	3,12 $\pm$ 0,15
$k_{\text{плазма-клетч}}$	1,82 $\pm$ 0,09	1,76 $\pm$ 0,28	1,73 $\pm$ 0,25	1,55 $\pm$ 0,12
$k_{\text{плазма-моча}}$	57,95 $\pm$ 3,02	61,05 $\pm$ 4,02	60,09 $\pm$ 3,19	56,50 $\pm$ 3,62

Константы скорости обратного переноса из компартментов в плазму крови составили в свою очередь величины, представленные в таблице 2.

Таблица 2

#### Константы обратного переноса ПМК — в направлении «периферический компартмент — плазма»

Константы обратной диффузии, мл/мин/100 см <sup>3</sup>	Гадолиамид	Гадопентетата димеглюминат	Гадоверсетамид	Гадобутрол
$k_{\text{мозг-плазма}}$	0,65 $\pm$ 0,2	0,66 $\pm$ 0,12	0,57 $\pm$ 0,15	0,63 $\pm$ 0,14
$k_{\text{опухоль-плазма}}$	0,91 $\pm$ 0,23	0,85 $\pm$ 0,19	0,58 $\pm$ 0,14	0,71 $\pm$ 0,17
$k_{\text{печень-плазма}}$	1,12 $\pm$ 0,12	0,98 $\pm$ 0,15	1,05 $\pm$ 0,14	0,86 $\pm$ 0,24
$k_{\text{клетч-плазма}}$	0,63 $\pm$ 0,23	0,56 $\pm$ 0,18	0,59 $\pm$ 0,12	0,49 $\pm$ 0,09

Как видно из таблиц 1, 2, накопление ПМК в тканях мозга, печени и соединительной ткани практически не отмечено. С другой стороны, в глиальной опухоли наблюдается задержка гадолиния, хорошо видимая уже при визуальном анализе МРТ пациента с низкокодифференцированной глиомой задней комиссуры мозолистого тела, проходившего комплексную химио- и иммунотерапию (рис. 2), в то же время изменений интенсивности окружающего белого вещества не отмечено.

Были рассчитаны соотношения между коэффициентами транспорта ПМК в прямом (из крови в ткань) и обратном (из ткани в кровь) направлениях. Если для головного мозга и печени такие соотношения составляли 1,2–1,8, и для компартмента клетчатки лишь чуть больше — 2,8–3,2, то для ткани глиальной опухоли это соотношение составляло 9,5–10, т.е. обратный перенос был медленнее на порядок. Очевидно, что именно такая ситуация

обеспечивала достаточное время пребывания молекул ПМК в области ткани опухоли при незначительном накоплении в нормальных тканях, что и является залогом успешного проведения НЗТ с избирательным поражением опухолевых клеток [2]. В дальнейшем при условии детального анализа характера входной функции — фармакокинетической кривой содержания комплекса гадолиния в крови при введении его диагностической дозы — на основе предложенного здесь подхода может быть выполнена индивидуализация фармакокинетической модели для конкретного случая опухолевого поглощения парамагнитного контраста [5], может быть выполнен расчет такого дозного режима, который гарантированно обеспечит накопление парамагнетика в опухоли в количестве, достаточном для ее необратимого повреждения имеющимся нейтронным пучком с известными характеристиками потока тепловых нейтронов [2].

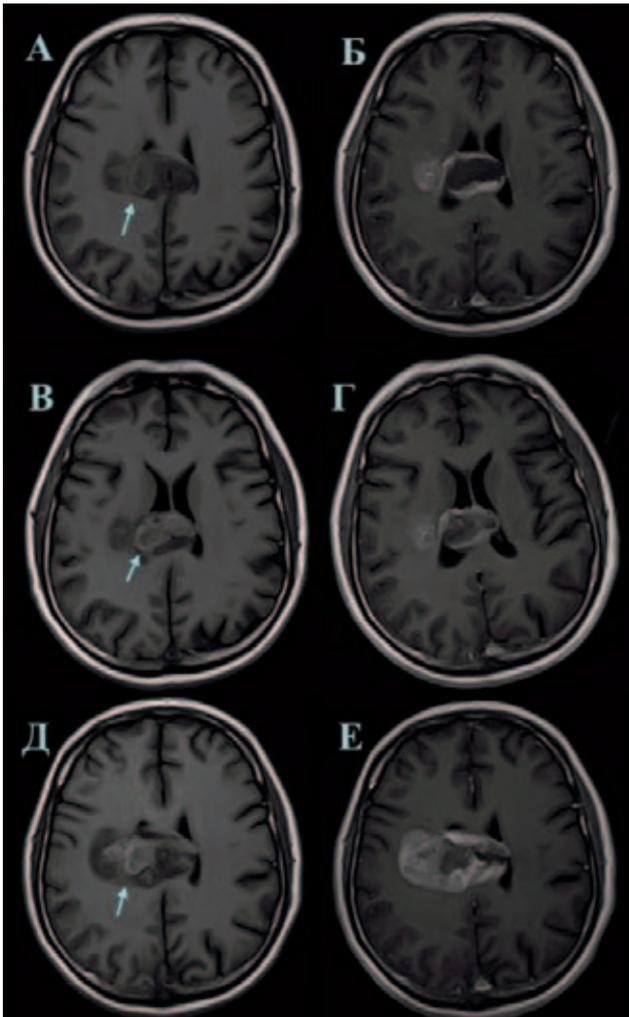


Рис. 2. Картина накопления гадобутрола в дозировке 0,05 мМ/кг веса тела пациента. Изображения: А, Б — в день начала лечения перед ним; В, Г — на 7-й день лечения, Д, Е — на 25-й день лечения. Справа приведены исходные изображения, слева — контрастированные

## Выводы

Разработан способ количественной оценки содержания комплексов Gd (III) в опухоли и окружающих тканях на основе мультикомпарментной феноменологической модели фармакокинетики, адаптированной к реальным данным исследований пациентов с возможностью визуальной оценки методом МРТ. Были проведены исследования зависимости интенсивности МР-сигнала от содержания Gd в фантомах. Полученная аппроксимация позволяет транслировать интенсивность сигнала в величины абсолютного содержания контрастного агента в опухоли в физиологических единицах.

Транспорт гадолиний-содержащих ПМК из крови в ткань можно считать линейным во всем диапазоне концентраций. Величина коэффициента прямого транспорта  $k_{\text{плазма-опухоль}} = 5,87 \pm 0,31$  на порядок превосходит скорость обратной диффузии  $k_{\text{опухоль-плазма}} = 0,91 \pm 0,23$ . Соотношение между коэффициентами транспорта ПМК

в прямом (из крови в ткань) и обратном (из ткани в кровь) направлениях для головного мозга и печени составляли 1,2–1,8, для компартмента клетчатки чуть больше — 2,8–3,2, для ткани глиальной опухоли это соотношение составляло 9,5–10. Данный факт говорит о длительной задержке ПМК в терапевтическом очаге по сравнению с нормальными тканями. Тогда по данным однократного диагностического динамического исследования возможно установить целесообразность проведения терапии для конкретного пациента, определить момент начала облучения нейтронами, а также рассчитать оптимальную схему дозирования Gd для достижения терапевтического эффекта нейтронного пучка известной плотности при НЗТ, одновременно избегая высвобождения Gd в здоровых тканях. Методика расчета может быть использована для терапевтических пучков  $n^0$  как ядерных реакторов, так и малогабаритных ускорителей.

## Литература/References

1. Тюрин И.Е. Лучевая диагностика в Российской Федерации 2012 // Лучевая диагностика и терапия. — 2013. — № 4(4). — С. 116–120.
2. Корякин С.Н., Ульяненко С.Е., Савина Е.П. и др. Использование меченого радиоактивным йодом меркаптододекабората натрия для планирования нейтрон-захватной терапии // Мед. радиология и мед. безопасность. — 2005. — Т. 50, № 2. — С. 56–60.
3. Шимановский Н.Л. Контрастные средства / Руководство по рациональному применению. — М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. — 485 с.
4. Гутер Р.С., Янпольский А.Р. Дифференциальные уравнения. — М.: Высшая школа, 1976. — 304 с.
5. Усов В.Ю., Бородин О.Ю., Величко О.Б. и др. Оценка эндотелиальной проницаемости опухолей мозга методом динамической магнитно-резонансной томографии с контрастированием Магневистом на низкопольном МР-томографе // Вестн. рентгенологии и радиологии. — 2001. № 3. — С. 22–29.
6. Peters A.M., Glass D.M., Bird N.J. Extracellular fluid volume and glomerular filtration rate: their relation and variabilities in patients with renal disease and healthy individuals // Nucl. Med. Commun. — 2011. — Vol. 7, No. 32. — P. 649–653.

Поступила 14.06.2017

### Сведения об авторах

**Карпович Наталья Игоревна\***, магистрант 2-го года обучения, кафедра прикладной физики Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.

E-mail: karpovichnatalia88@gmail.ru.

**Вагнер Александр Рудольфович**, канд. физ.-мат. наук, заведующий кафедрой прикладной физики Национального исследовательского Томского политехнического университета.

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.

E-mail: wagner@tpu.ru.

**Бахметьева Марина Игоревна**, студентка 5-го курса механико-математического факультета Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова.

Адрес: г. Москва, мкр. Ленинские горы, 1.

E-mail: bakhmet\_t@mail.ru.

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

Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 30.

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

**Савелло Наталья Викторовна**, заведующая отделом разработки и продвижения препаратов, компания «Р-Фарм».

Адрес: 119421, г. Москва, Ленинский проспект, д. 111Б.

E-mail: nv.savello@rpharm.ru.

**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.

## АНАЛИЗ КОМБИНИРОВАННЫХ СОЧЕТАНИЙ ФЛУОКСЕТИНА И ПСИХОТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ МЕТОДОМ МИКРОКОЛОНОЧНОЙ ЖИДКОСТНОЙ ХРОМАТОГРАФИИ

А. М. Лазницкая<sup>1\*</sup>, Н. В. Чмелевская<sup>1</sup>, Е. А. Илларионова<sup>2</sup>, А. К. Давыдов<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы, Иркутск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Иркутский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Иркутск, Российская Федерация

<sup>3</sup> Городская клиническая больница № 7, Иркутск, Российская Федерация

Вопрос идентификации лекарственных средств в химико-токсикологических и судебно-химических исследованиях всегда является актуальным, а в психиатрии приобретает особую остроту, так как люди с психическими болезнями часто злоупотребляют психотропными препаратами. Антидепрессанты нашли широкое применение в психиатрической практике. Флуоксетин — бициклический антидепрессант, производное фенилалкиламина, назначается индивидуально и в сочетании с другими сильнодействующими лекарственными средствами (ЛС). В данной статье предложены оптимальные условия анализа комбинированных сочетаний флуоксетина с тофизопамом, сульпиридом, рисперидоном, хлорпромазином, хлорпротиксеном, имипрамином, буспироном, бромдигидрохлорфенилбензодиазепином. Представлены условия идентификации флуоксетина и психотропных ЛС из модельных смесей после извлечения их из мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе «Милихром А-02».

**Ключевые слова:** флуоксетин, тофизопам, хлорпромазин, буспирон, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, рисперидон, хлорпротиксен, сульпирид, имипрамин, высокоэффективная жидкостная хроматография, комбинированные сочетания

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Лазницкая А. М., Чмелевская Н. В., Илларионова Е. А., Давыдов А. К. Анализ комбинированных сочетаний флуоксетина и психотропных лекарственных средств методом микроколоночной жидкостной хроматографии // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 83–87. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-83-87

## ANALYSIS OF COMBINATIONS OF FLUOXETINE AND PSYCHOTROPIC DRUGS BY THE METHOD OF MICROCOLUMN LIQUID CHROMATOGRAPHY

A. M. Lazitskaya<sup>1\*</sup>, N. V. Chmelevskaya<sup>1</sup>, E. A. Illarionova<sup>2</sup>, A. K. Davydov<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Irkutsk Regional Agency Judicial-Medical Expert Operation, Irkutsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Irkutsk, Russian Federation

<sup>3</sup> Irkutsk City Clinical Hospital № 7, Irkutsk, Russian Federation

The question of identification of medicines in chemical-Toxicological forensic chemical and the research is always relevant, and in psychiatry is particularly important because people with mental illnesses are often abused with psychotropic drugs. Antidepressants found wide application in psychiatric practice. Fluoxetine a bicyclic antidepressant that is derived phenylalkylamine, prescribed individually or in combination with other potent drugs. In this article we propose the optimal conditions for the combined analysis of the combination of fluoxetine with tofizopama, sulpiride, risperidone, chlorpromazine, chlorprothixene, imipramine, buspirone, bromdihydrochlorphenylbenzodiazepine. The conditions of chromatographically proposed methodology in the identification of fluoxetine and psychotropic medicines from model compounds after their extraction from urine by high-performance liquid chromatography on device "Milichrom A-02" are presented.

**Keywords:** fluoxetine, tofisopam, bromdihydrochlorphenylbenzodiazepin, chlorpromazine, risperidone, chlorprothixen, buspironum, sulphiride, imipramine, high performance liquid chromatography, combinations

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Lazitskaya A. M., Chmelevskaya N. V., Illarionova E. A., Davydov A. K. Analysis of Combinations of Fluoxetine and Psychotropic Drugs by the Method of Microcolumn Liquid Chromatography // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 83–87. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-83-87

## Введение

Психотропные средства используются при лечении больных с психическими патологиями, устойчивыми к традиционным методам терапии, а также при оказании паллиативной помощи, когда клиническая симптоматика больного представлена сложным психопатологическим синдромом [1, 2]. Психотропные средства применяются как самостоятельно, для купирования соответствующих психических расстройств, так и в качестве адъювантных (вспомогательных) средств в составе комплексного лечения хронического болевого синдрома различной этиологии [1–4]. В этом случае на первый план выступают анальгетические свойства некоторых психотропных средств. Эти эффекты способствуют увеличению диапазона терапевтического действия классических анальгетиков. Рациональные комбинации с психотропными средствами позволяют снижать дозировку основного обезболивающего препарата. Этим достигается лучший контроль над побочными действиями, присущими многим традиционным анальгетикам.

К основным группам психотропных средств, используемых при оказании психиатрической и паллиативной помощи, относятся антидепрессанты, анксиолитики и нейролептики [2, 5]. Наиболее часто у терминальных больных наблюдаются такие психические отклонения, как бессонница, депрессия, делирий и тревожные расстройства. Медикаментозная коррекция нарушений сна проводится препаратами бензодиазепинового ряда (тофизопам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, клоназепам); чистыми гипнотиками (золпидем, зопиклон); антидепрессантами (флуоксетин, имипрамин). При тяжелых формах делирия у терминальных больных используются нейролептики (сульпирид, рисперидон, хлорпромазин, хлорпротиксен) [5]. Пациенты с психическими болезнями и болевым синдромом часто злоупотребляют психотропными препаратами, что может привести к соматическим осложнениям — интоксикации, абстинентному синдрому, смерти [6].

В судебно-химической практике встречаются случаи отравления флуоксетином [6, 7] непосредственно, а также в сочетании с психотропными препаратами, такими как тофизопам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, хлорпромазин, рисперидон, хлорпротиксен, буспирон, сульпирид, имипрамин. Отравления препаратами этой группы занимают 3-е место среди отравлений ЛС, а в психиатрической практике их удельный вес составляет примерно 15% [8]. Кроме того, эти препараты включены в «Перечень наименований токсичных веществ, наиболее часто встречающихся при острых отравлениях» [9]. В литературе есть данные о химико-токсикологическом анализе производных фенилалкиламина, в том числе флуоксетина [7], однако сведения о химико-токсикологическом анализе флуоксетина в сочетании с другими психотропными лекарственными средствами отсутствуют.

В связи с расширением списка определяемых веществ и увеличением числа комбинированных отравлений возрастает важность вопроса о чувствительности

методики идентификации лекарственных веществ и ее избирательности. Соответственно, разработка методики химико-токсикологического анализа, основанной на использовании современных инструментальных методов исследования, является актуальной проблемой.

В качестве объектов исследования в данной работе использовали трехкомпонентные сочетания флуоксетина с транквилизаторами (бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, тофизопам, буспирон), нейролептиками (сульпирид, рисперидон, хлорпромазин, хлорпротиксен) и антидепрессантом (имипрамин).

Цель настоящего исследования: разработка методики обнаружения и идентификации флуоксетина в сочетании с другими психотропными веществами из модельных смесей с использованием метода микроколоночной ВЭЖХ.

Этот метод позволяет одновременно определять несколько соединений, отличается достаточной точностью и воспроизводимостью. Однако внедрение ВЭЖХ в практику ограничено из-за отсутствия унифицированных методик анализа. Это приводит к увеличению продолжительности всего анализа и существенно повышает стоимость анализа. Решение проблемы — разработка максимально унифицированных, экономичных и экспрессных методик для одновременного определения больших групп лекарственных веществ [10].

## Материал и методы

В работе использовали микроколоночный жидкостный хроматограф «Миличром А-02» (ЗАО «ЭкоНова», Новосибирск, Россия), снабженный стальной колонкой размером  $\varnothing 2 \times 75$  мм, заполненной сорбентом ProntoSIL-120-5-C18 AQ (Bischoff Anal. GmbH, Германия). Температура  $40^\circ\text{C}$ .

Для приготовления элюентов и растворения образцов использовали: ацетонитрил «осч» (сорт 1) фирмы «Криохром» (Санкт-Петербург); лития перхлорат, спирт метиловый, воду очищенную, хлорную кислоту квалификации не ниже «хч».

Спирт метиловый перегоняли перед использованием. Вода дополнительно была очищена с помощью системы Norganic, Millipore Corporation (США).

В качестве стандартных веществ были использованы растворы субстанций флуоксетина, тофизопамы, бромдигидрохлорфенилбензодиазепина, хлорпромазина, рисперидона, хлорпротиксена, буспилона, сульпирида, имипрамина в спирте метиловом с концентрацией 0,5 мг/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили в соответствии с требованиями ГФ XIII издания, том 1, ОФС 1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» [11]. Обработку полученных хроматограмм проводили с использованием программ «Миличром А-02» и «Альфахром» с базой данных БД-2003-500.

Исследования проводили на модельных смесях флуоксетина с психотропными препаратами.

## Результаты и обсуждение

Нами, в судебно-химическом отделении Областного бюро судебно-медицинской экспертизы г. Иркутска, в качестве одного из методов идентификации и количественного определения лекарственных веществ в анализируемой пробе используется метод ВЭЖХ на микроколоночном жидкостном хроматографе «Миличром А-02» с УФ-детектором. Для анализа используется колонка с обращенно-фазным сорбентом ProntoSil-120-5-C18 AQ с термостатированием, размер 75x2 мм. В качестве подвижной фазы используется смесь перхлората лития, воды и ацетонитрила — А: [4М LiClO<sub>4</sub> — 0,1М HClO<sub>4</sub>] — H<sub>2</sub>O (1:19); В: ацетонитрил; скорость потока элюента 100 мкл/мин, температура 40,0 °С. Данные условия не позволяют достоверно разделить и идентифицировать флуоксетин в сочетании с другими психотропными ЛС. Поэтому для анализа таких комбинированных сочетаний был экспериментально подобран обращенно-фазный вариант хроматографии с градиентным элюированием, режим элюирования 3700 мкл от 5% Б до 70% Б в системе: элюент А: 0,2 М LiClO<sub>4</sub> — 0,005 М HClO<sub>4</sub> (рН 2,8); элюент Б — ацетонитрил. Объем пробы варьировался от 2 до 4 мкл.

На рисунке 1 приведена хроматограмма девятикомпонентной модельной смеси раствора флуоксетина с психотропными ЛС.

Пики исследуемых веществ в предложенном элюенте достаточно симметричны. Свидетельством этого являются значения коэффициентов асимметрии, рассчитанные на уровне 10% высоты пиков, которые близки к единице. Таким образом, данная хроматографическая система «сорбент-элюент» является оптимальной для анализа исследуемых лекарственных веществ.

Наглядно видно, что все исследуемые соединения отделяются друг от друга практически до базовой линии. Таким образом, показано, что предложенная форма градиента позволяет определять любые сочетания исследуемых соединений.

Детектирование исследуемых веществ осуществляли в интервале длин волн 190–360 нм с шагом 2 нм, базовая длина волны для нормирования спектра — 210 нм (длина волны максимального поглощения или близкая к ней).

Таблица 2

### Спектральные отношения для исследуемых соединений, растворитель: CH<sub>3</sub>CN — 0,2 М LiClO<sub>4</sub> (рН 2,8)

№	Определяемое вещество	Время удерживания, T <sub>R</sub> , мкл; n=10	Спектральное отношение, A(λ <sub>x</sub> )/A(λ <sub>210</sub> )						
			A <sub>220</sub> /A <sub>210</sub>	A <sub>230</sub> /A <sub>210</sub>	A <sub>240</sub> /A <sub>210</sub>	A <sub>250</sub> /A <sub>210</sub>	A <sub>260</sub> /A <sub>210</sub>	A <sub>280</sub> /A <sub>210</sub>	A <sub>300</sub> /A <sub>210</sub>
1	Аминазин	3121	0,635	0,523	0,676	1,111	1,125	0,062	0,148
2	Имипрамин	2907	0,602	0,230	0,260	0,340	0,308	0,223	0,080
3	Рisperидон	2226	0,506	0,772	0,938	0,579	0,474	0,541	0,032
4	Буспирон	2298	0,867	1,083	1,383	0,520	0,042	0,072	0,156
5	Сульпирид	1212	0,740	0,389	0,349	0,198	0,043	0,045	0,058
6	Тофизопам	2568	0,677	0,474	0,454	0,451	0,404	0,145	0,243
7	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	2741	1,002	1,067	0,840	0,508	0,305	0,060	0,055
8	Флуоксетин	3024	0,714	0,740	0,153	0,048	0,080	0,043	0,009
9	Хлорпротиксен	3133	0,805	1,023	0,599	0,351	0,352	0,286	0,097

Длины волн максимального и минимального поглощения исследуемых веществ представлены в таблице 1.

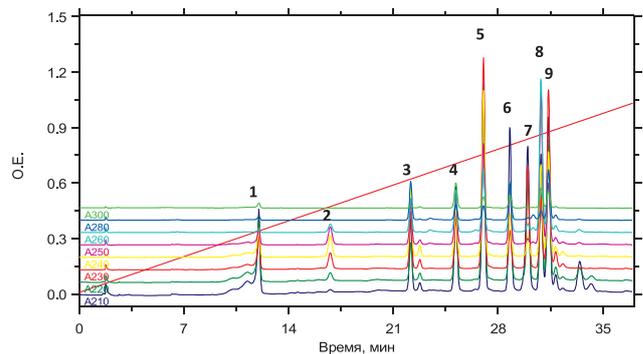


Рис. 1. Хроматограмма стандартного раствора смеси веществ в спирте метиловом

Примечание: Пики: 1 — сульпирид; 2 — рисперидон; 3 — буспирон; 4 — тофизопам; 5 — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин; 6 — имипрамин; 7 — флуоксетин; 8 — аминазин; 9 — хлорпротиксен.

Таблица 1

### Длины волн максимального и минимального поглощения

Определяемое соединение	λ <sub>max</sub> , нм	λ <sub>min</sub> , нм
Аминазин	256, 310	226, 280
Имипрамин	252	плато 210, 232
Рisperидон	238, 274	222, 256
Буспирон	212, 238, 300	224, 264
Сульпирид	212, 294	плато 230, 268
Тофизопам	208	плато 230, 280
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	230, 314	214, плато 292
Флуоксетин	228, 264	218, 248
Хлорпротиксен	206, 230, 270, 330	218, 254, 310

Идентификацию веществ проводили по временам удерживания и спектральным отношениям (табл. 2). Спектральные отношения для исследуемых соединений рассчитывали как отношение площадей пиков, зарегистрированных при длинах волн λ<sub>x</sub> и λ<sub>210</sub>.

Проведена валидационная оценка разработанной методики. Условия пригодности хроматографической системы соблюдены. Предложенные нами условия хроматографирования использованы для разработки методики идентификации флуоксетина в сочетании с психотропными ЛС в извлечениях из мочи.

Методика идентификации комбинированных сочетаний флуоксетина и психотропных ЛС методом ВЭЖХ после извлечения их из мочи: в колбу вместимостью 100 мл вносят 50 мл мочи, содержащей смесь исследуемых веществ, настаивают в течение 2 ч при комнатной температуре, периодическом перемешивании и обработке на ультразвуковой бане RK 100 Bandelin electronic (Германия). Полученный раствор переносят в делительную воронку, добавляют 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты до pH=4,0 и 20 мл хлороформа, затем проводят экстракцию двукратно в течение 20 мин. Хлороформные извлечения упаривают на водяной бане досуха, сухой остаток растворяют в 20 мл спирта метилового. Полученный раствор вводят в колонку в объеме 2 мкл. Хроматографируют анализируемый раствор в следующих условиях: градиентное элюирование 3700 мкл от 5% Б до 70% Б в системе: элюент А: 0,2 М LiClO<sub>4</sub> – 0,005 М HClO<sub>4</sub> (pH 2,8); элюент Б – ацетонитрил.

Результаты хроматографического анализа исследуемых соединений после извлечения их из мочи в предложенных условиях статистически обработаны и представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Время удерживания исследуемых соединений после извлечения их из мочи**

Соединение	Время удерживания, мин	Метрологические характеристики (n=6)
Аминазин	31,21; 31,20; 31,22 31,22; 31,20; 31,23	$\bar{X} = 31,21; S_x = 0,0052;$ $\Delta X = 0,0133; E = 0,04\%$
Имипрамин	29,07; 29,06; 29,08 29,06; 29,07; 29,06	$\bar{X} = 29,07; S_x = 0,0037;$ $\Delta X = 0,009; E = 0,03\%$
Рisperидон	22,26; 22,27; 22,25 22,26; 22,24; 22,25	$\bar{X} = 22,26; S_x = 0,0049;$ $\Delta X = 0,0126; E = 0,06\%$
Буспирон	22,98; 22,97; 22,98 22,96; 22,97; 22,99	$\bar{X} = 22,98; S_x = 0,0047;$ $\Delta X = 0,012; E = 0,05\%$
Сульпирид	12,12; 12,14; 12,13 12,12; 12,15; 12,11	$\bar{X} = 12,13; S_x = 0,0061;$ $\Delta X = 0,0156; E = 0,12\%$
Тофизопам	25,68; 25,67; 25,66 25,67; 25,66; 25,67	$\bar{X} = 25,67; S_x = 0,0034;$ $\Delta X = 0,0081; E = 0,03\%$
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	27,41; 27,42; 27,40 27,42; 27,41; 27,42	$\bar{X} = 27,41; S_x = 0,0036;$ $\Delta X = 0,009; E = 0,03\%$
Флуоксетин	30,24; 30,25; 30,23 30,24; 30,23; 30,25	$\bar{X} = 30,24; S_x = 0,0038;$ $\Delta X = 0,008; E = 0,04\%$
Хлорпротиксен	31,33; 31,32; 31,30 31,32; 31,33; 31,31	$\bar{X} = 31,32; S_x = 0,0048;$ $\Delta X = 0,0123; E = 0,04\%$

Примечание:  $\bar{X}$  — среднее значение из n-определений;  $S_x$  — стандартное отклонение среднего результата;  $\Delta X$  — абсолютная ошибка среднего арифметического;  $E$  — относительная ошибка среднего результата.

На рисунках 2–6 приведены хроматограммы трехкомпонентных сочетаний флуоксетина с психотропными ЛС, полученные по разработанной методике. Видно, что все исследуемые вещества хорошо разделяются.

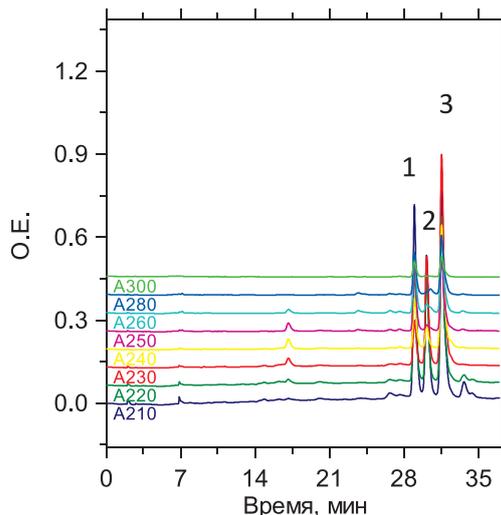


Рис. 2. Хроматограмма извлечения из мочи, пики: 1 — имипрамин; 2 — флуоксетин; 3 — хлорпротиксен

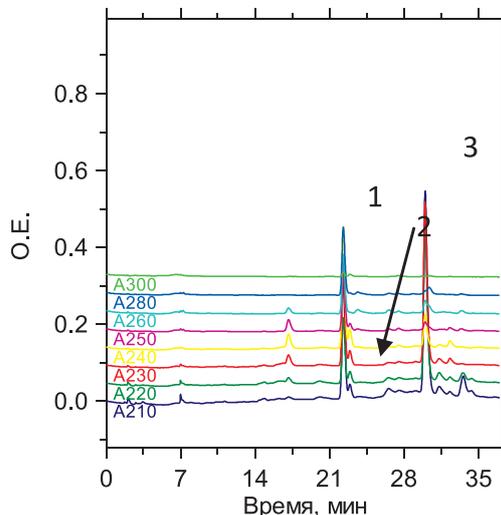


Рис. 3. Хроматограмма извлечения из мочи, пики: 1 — рисперидон; 2 — буспирон; 3 — флуоксетин

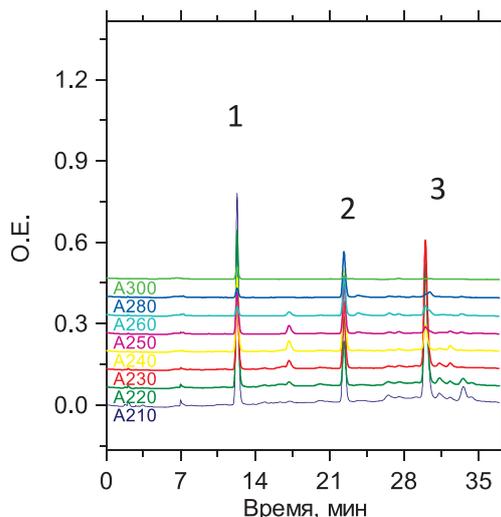


Рис. 4. Хроматограмма извлечения из мочи, пики: 1 — сульпирид; 2 — рисперидон; 3 — флуоксетин

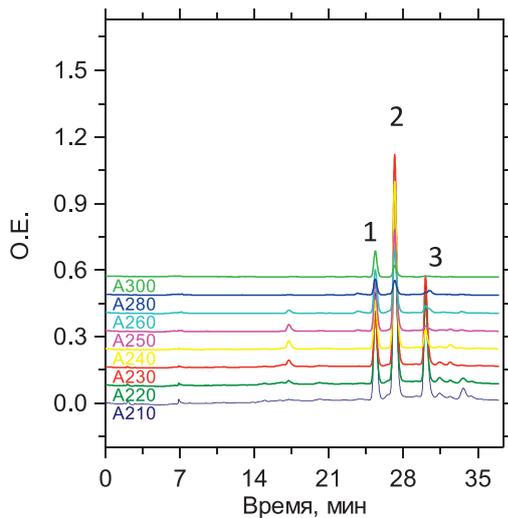


Рис. 5. Хроматограмма извлечения из мочи, пики: 1 — тофизопам; 2 — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин; 3 — флуоксетин

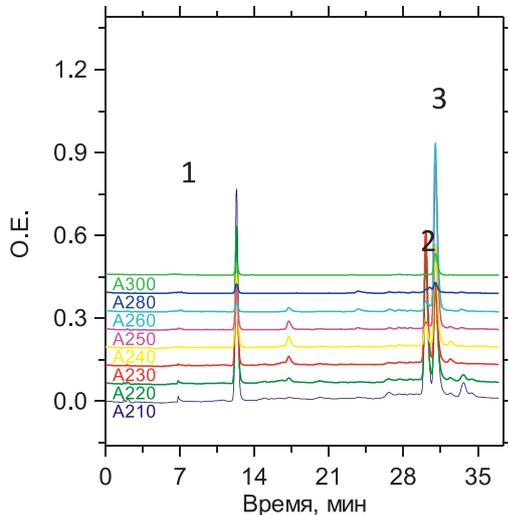


Рис. 6. Хроматограмма извлечения из мочи, пики: 1 — сульпирид; 2 флуоксетин; 3 — хлорпромазин

## Выводы

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что предложенная методика позволяет идентифицировать флуоксетин в извлечениях из мочи как индивидуально, так и в сочетании с психотропными ЛС (тофизопамом, хлорпромазином, рисперидоном, хлорпротиксеном, буспироном, сульпиридом, имипрамином, бромдигидрохлорфенилбензодиазепином). Следовательно, подобранные условия оптимальны, а методика унифицирована, что позволяет использовать метод ВЭЖХ для обнаружения флуоксетина и психотропных ЛС в комбинированных сочетаниях.

## Литература/References

1. Клинические рекомендации. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Утверждены на II конференции с международным участием «Развитие паллиативной помощи взрослым и детям». — М., 2016. — С. 55–56.
2. Контроль симптомов в паллиативной медицине / Под ред. проф. Г.А. Новикова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 248 с.
3. Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Управление болью. Биопсихосоциальный подход. — М.: «АММ ПРЕСС», 2014. — 592 с.
4. Камчатнов П.Р. Нейропатическая боль: проблемы и решения // Журнал «Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия». — 2009. — № 4 (15). — С. 36–39.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: Новая Волна, 2005. — 1200 с.
6. Малин Д.И. Побочное действие психотропных средств. — М.: Вузовская книга, 2000. — 207 с.
7. Казарцев И.А., Воронкова Л.Г. Химико-токсикологическое исследование препарата флуоксетин // Суд.-мед. экспертиза. — 2008. — Т. 51, № 4. — С. 31–35.
8. Скорнякова А.Б., Лазарян Д.С., Цыбулина М.Г. Химико-токсикологический анализ галоперидола в желчи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии при комбинированных отравлениях // Вестник ВГУ. — 2006. — № 2. — С. 368–370.
9. Приказ МЗ РФ от 29.12.2000 г. № 460 «Об утверждении учетной документации токсикологического мониторинга».
10. Федорова Г.А., Кожанова Л.А. Применение микроколоночной высокоэффективной жидкостной хроматографии // Сборник трудов «Хроматография на благо России». — 2007. — С. 666–684.
11. Государственная Фармакопея, 13-е изд. — 2015. — Т. 1. — 1470 с.

Поступила 07.03.2017

## Сведения об авторах

**Лазницкая Анна Марковна\***, врач судебно-медицинский эксперт Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы.

Адрес: 664022, г. Иркутск, бульвар Гагарина, 4.

E-mail: anlaz2005@yandex.ru.

**Чмелевская Наталья Владимировна**, канд. фарм. наук, заведующая судебно-химическим отделением Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы.

Адрес: 664022, г. Иркутск, бульвар Гагарина, 4.

E-mail: lllelena24@rambler.ru.

**Илларионова Елена Анатольевна**, докт. хим. наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Иркутского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 664003, г. Иркутск, ул. Красного восстания, 1.

E-mail: lllelena24@rambler.ru.

**Давыдов Анастасий Константинович**, врач-терапевт, заведующий онкологическим отделением Городской клинической больницы № 7.

Адрес: 664019, г. Иркутск, ул. Ушаковская, 2.

E-mail: anlaz2005@yandex.ru.

# ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ/ SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94  
УДК 616.127-005.8-085-036.8

## ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ БЕЗ ПОДЪЕМА СЕГМЕНТА ST В РОССИЙСКИХ СТАЦИОНАРАХ. РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГИСТРА РЕКОРД-3

О. Л. Барбараш<sup>1,2\*</sup>, В. В. Кашталап<sup>1,2</sup>, И. С. Быкова<sup>1</sup>, А. Д. Эрлих<sup>3</sup>  
(от имени участников регистра РЕКОРД-3)

<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,  
Кемерово, Российская Федерация

<sup>2</sup> Кемеровский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,  
Кемерово, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства,  
Москва, Российская Федерация

Регистры острого коронарного синдрома (ОКС) — основной инструмент оценки качества медицинской помощи и лекарственного обеспечения при этом заболевании. Цель: на основании результатов российского регистра РЕКОРД-3 оценить основные клинические характеристики, подходы к диагностике, лечению и исходы госпитального периода у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST) в российских стационарах — участниках регистра. Материал и методы. Регистр ОКС РЕКОРД-3 проводился в 47 стационарах 37 городов России в марте–апреле 2015 г. В анализ вошли 1495 пациентов с ОКСбпST.

Результаты. При разделении пациентов с ОКСбпST на группы больных, госпитализированных в инвазивные (n=1012) и неинвазивные (n=483) стационары, было выявлено, что пациенты инвазивных центров чаще были представителями мужского пола, более молодыми, чаще имели указание на перенесенные ранее реваскуляризирующие процедуры. В то же время пациенты неинвазивных центров характеризовались большей тяжестью: высокой частотой артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии и фибрилляции предсердий. Осложненные острой сердечной недостаточностью формы ОКС чаще встречались в неинвазивных стационарах: 16% (n=76), в то время как в инвазивных 11% (n=111), p=0,006. Больные из неинвазивных центров реже получали статины, бета-блокаторы, фондапаринукс, но чаще клопидогрель, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, нитроглицерин, прессорные амины и антикоагулянты, включая подкожное назначение нефракционированного гепарина. Частота летальных исходов при ОКСбпST была выше в неинвазивных центрах (3,7% против 1,7%, p=0,022). Выводы. Сохраняется ситуация недоиспользования медикаментозного ресурса в лечении пациентов с ОКСбпST в неинвазивных стационарах, что сопровождается повышением показателей госпитальной летальности по сравнению с инвазивными центрами.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, РЕКОРД, регистр, лечение, исходы

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Подходы к диагностике и лечению пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в российских стационарах. Результаты регистра РЕКОРД-3 // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 88–94. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94

## APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-ST-SEGMENT ELEVATION ACUTE CORONARY SYNDROME IN RUSSIAN HOSPITALS. RECORD-3 REGISTRY DATA

O. L. Barbarash<sup>1, 2\*</sup>, V. V. Kashtalap<sup>1, 2</sup>, I. S. Bykova<sup>1</sup>, A. D. Ehrlich<sup>3</sup>  
(on behalf of the investigator team of RECORD-3 registry)

<sup>1</sup> Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

<sup>2</sup> Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Kemerovo, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal Research and Clinical Centre of Physical-Chemical Medicine, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

The registries of acute coronary syndrome (ACS) are the main tool for quality assessment of medical care and provision of medicines in this disease. Purpose: based on the results of the Russian RECORD-3 registry we aimed at estimating the main clinical characteristics, approaches to diagnosis, treatment and outcomes of in-hospital treatment in patients with non-ST-segment elevation ACS (NSTEMI-ACS) in Russian hospitals participating in the registry.

Materials and methods. RECORD-3 registry of ACS was performed in 47 hospitals of 37 Russian cities in March to April, 2015. The analysis comprised 1495 patients with NSTEMI-ACS.

Results. When dividing the patients with NSTEMI-ACS into the groups of subjects, admitted to PCI centers (n=1012) and noninvasive hospitals (n=483), we found that the patients in PCI centers were more often males, were younger, and had more often history of revascularization procedures. At the same time, the patients in noninvasive hospitals had a greater severity: high incidence rates of arterial hypertension, hypercholesterolemia, and atrial fibrillation. ACS forms, complicated with acute heart failure, were more frequent in noninvasive hospitals: 16% (n=76) vs. 11% (n=111) in PCI centers, p=0.006. The patients from noninvasive hospitals less often received statins, beta-blockers, and fondaparinux, but they received more frequently clopidogrel, angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics, nitroglycerin, pressor amines, and anticoagulants including subcutaneous administrations of unfractionated heparin. The frequency of fatal outcomes in NSTEMI-ACS was higher in noninvasive hospitals (3.7% vs. 1.7%, p=0.022).

Conclusions. The situation with medication underuse in the treatment of patients with NSTEMI-ACS persists in noninvasive hospitals accompanied by an increase in the hospital mortality rate as compared with PCI centers.

**Keywords:** acute coronary syndrome, RECORD, registry, treatment, outcomes

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Barbarash O. L., Kashtalap V. V., Bykova I. S., Ehrlich A. D. Approaches to Diagnosis and Treatment of Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome in Russian Hospitals. RECORD-3 Registry Data // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 88–94. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-88-94

### Введение

В последние годы в кардиологии большое внимание уделяется вопросам организации медицинской помощи, совершенствованию диагностики и риск-стратификации пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Особое внимание сосредоточено на пациентах с ОКС без подъема сегмента ST (ОКСбпST). Прежде всего это объясняется тенденцией к увеличению доли таких пациентов в структуре ОКС. Этот факт связан не только с общим старением населения, применением более совершенных методов диагностики, в частности высокочувствительного тропонина, но и с более активным использованием плановых и экстренных реваскуляризирующих процедур, агрессивного медикаментозного лечения. Итогом этого является увеличение продолжительности жизни пациентов с ишемической болезнью сердца. Именно у пожилых пациентов после перенесенного крупноочагового инфаркта миокарда (ИМ) чаще всего повторно развивается ОКСбпST [1].

У многочисленной группы пациентов с ОКСбпST имеется разнообразие клинических и электрокардиографических проявлений, что требует применения строгого алгоритма диагностики и оценки риска. С другой стороны, больные ОКСбпST наиболее тяжелые пациенты по сравнению с группой пациентов с ОКС с подъемом сег-

мента ST (ОКСпST): они старше, имеют большую коморбидность [2]. При этом пациенты с ОКСбпST чаще всего поступают в неинвазивные центры, их чаще, чем пациентов с ОКСпST, ведут не кардиологи [3]. Вполне закономерно эти факторы отражаются на прогнозе, особенно отдаленном [4].

Подходы к лечению и правила ведения пациентов с ОКС определены клиническими руководствами. В 2015 г. обновлены Европейские рекомендации по ведению пациентов с ОКСбпST [5]. Ранее было доказано, что следование канонам этих руководств (рекомендаций) ассоциировано с лучшими исходами заболевания [6].

Учитывая существующее в настоящее время положение о том, что ОКС определяет одну из главных причин кардиоваскулярной смерти, а также неудовлетворительные показатели смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России [7], целесообразно постоянно мониторировать ситуацию с выполнением основных положений этих рекомендаций. Проспективные регистры являются оптимальным инструментом, с помощью которого можно оценить степень следования правилам диагностики и лечения пациентов с ОКС, анализировать характеристики больных, а также исходы заболевания [8].

Ранее авторы проанализировали подходы к реваскуляризации миокарда при ОКСбпST в зависимости от места первичной госпитализации [3].

Цель настоящего анализа: на основании результатов российского регистра РЕКОРД-3 оценить основные клинические характеристики, подходы к диагностике, медикаментозному лечению и исходы госпитального периода у пациентов с ОКСбпСТ в российских стационарах — участниках регистра.

### Материал и методы

Российский регистр ОКС РЕКОРД-3 проводился в 47 стационарах 37 городов России. В регистр включались все последовательные пациенты с ОКС, госпитализированные в стационары — участники регистра в марте–апреле 2015 г. Регистр ОКС РЕКОРД-3 является общественным некоммерческим проектом, организованным его участниками без какой-либо финансовой и административной поддержки. Из 47 клинических центров 26 (55,3%) имели возможность проводить коронароангиографию в течение 24 ч 7 дней в неделю. Критерии включения и исключения, а также основные принципы организации и проведения регистра изложены в предыдущих публикациях [8].

Всего в регистр РЕКОРД-3 было включено 2370 пациентов, из них у 1502 (63,4%) был ОКСбпСТ. В окончательный анализ пациентов с ОКСбпСТ вошли 1495 пациентов, у которых были собраны все данные о госпитальном периоде заболевания. Статистическая обработка данных

проводилась с использованием пакета программ Statistica 6.0. Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществлялось с помощью t-теста. Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя, отличном от нормального, использовался непараметрический критерий Манна–Уитни (U-критерий). Сравнение выборок по качественным признакам проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  с поправкой на непрерывность по Йетсу. Различия считались статистически значимыми при значениях двустороннего  $p < 0,05$ . Частота встречаемости качественного признака представлена в таблицах в виде абсолютных значений и доли в %; показатель «возраст» представлен в виде среднеарифметического значения и стандартного отклонения.

### Результаты

Сравнительная характеристика пациентов с разными формами ОКС представлена в табл. 1. Пациенты с ОКСбпСТ, вошедшие в регистр РЕКОРД-3, оказались старше по сравнению с пациентами с ОКСпСТ, чаще были представлены женщинами и имели более отягощенный анамнез заболевания по наличию стенокардии, проявлений хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ), реваскуляризирующих процедур, фибрилляции предсердий.

Таблица 1

#### Сравнительная характеристика пациентов с ОКСпСТ и ОКСбпСТ по основным клинико-анамнестическим показателям (n=2359)

Признаки	Пациенты с ОКСбпСТ (n=1495)	Пациенты с ОКСпСТ (n=864)	p
Женский пол	650 (43,5)	274 (31,7)	0,0001
Возраст, лет	65,8±11,6	62,6±12,4	0,0001
ИМ в анамнезе	562 (37,6)	215 (24,9)	0,0001
Стенокардия в анамнезе	1075 (72,0)	383 (44,4)	0,0001
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	836 (56,0)	290 (33,6)	0,0001
АГ в анамнезе	1336 (89,4)	689 (79,8)	0,0001
Хроническая почечная недостаточность в анамнезе	56 (3,7)	30 (3,5)	0,63
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	108 (7,2)	57 (6,6)	0,75
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	204 (13,7)	58 (6,7)	0,0001
Фибрилляция предсердий в анамнезе	219 (14,7)	92 (10,7)	0,019
Гиперхолестеринемия в анамнезе	65 (30,5)	159 (18,4)	0,0001
Сахарный диабет 2-го типа в анамнезе	295 (19,8)	149 (17,3)	0,31
Отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям	326 (21,8)	165 (19,1)	0,064
Курение	332 (22,2)	313 (36,3)	0,0001

Более половины пациентов с ОКСбпСТ (n=861; 57,6%) поступили в стационар по каналу скорой медицинской помощи, 20% (n=313) — по направлению врача поликлиники, 11% (n=164) — переводом из другого стационара. Как в инвазивных, так и в неинвазивных стационарах основным каналом поступления явилась скорая медицинская помощь. Однако следует отметить, что достаточно большое количество пациентов поступили по направлению амбулаторных специалистов или переводом из других стационаров. Последнее нельзя не отметить в качестве позитивной тенденции реализации сосудистой программы в стране.

Сравнение пациентов, госпитализированных в инвазивные и неинвазивные центры, выявило, что пациенты

инвазивных центров (табл. 2) чаще были представителями мужского пола, а также более молодыми, чем больные из неинвазивных центров. У пациентов, госпитализированных в инвазивные центры, чаще было указание на перенесенные в анамнезе реваскуляризирующие процедуры, что, вероятно, могло повлиять на выбор места первичной госпитализации. В то же время пациенты неинвазивных центров характеризовались большей тяжестью исходного сердечно-сосудистого риска: большей частотой АГ, гиперхолестеринемии и фибрилляции предсердий — такие факторы чаще ассоциируются с женским полом и риском развития неблагоприятного прогноза ОКС.

Таблица 2

**Сравнительная клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ОКСбпСТ в зависимости от вида стационара, выбранного для госпитализации (n=1495)**

Показатели	Пациенты, госпитализированные в неинвазивные стационары (n=483)	Пациенты, госпитализированные в инвазивные стационары (n=1012)	p
Женский пол	229 (47,4)	421 (41,6)	0,034
Возраст, лет	68,0±11,4	64,7±11,5	0,0001
ИМ в анамнезе	167 (34,6)	395 (39,0)	0,25
Стенокардия в анамнезе	363 (75,3)	712 (70,4)	0,095
Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе	245 (50,9)	591 (58,4)	0,001
АГ в анамнезе	446 (92,5)	890 (87,9)	0,024
Хроническая почечная недостаточность в анамнезе	18 (3,7)	38 (3,8)	0,2
Острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе	36 (7,5)	72 (7,1)	0,7
Реваскуляризация миокарда в анамнезе	41 (8,5)	163 (16,1)	0,0001
Фибрилляция предсердий в анамнезе	88 (18,3)	131 (12,9)	0,001
Гиперхолестеринемия в анамнезе	179 (37,1)	277 (27,4)	0,0001
Сахарный диабет в анамнезе	88 (18,3)	207 (20,5)	0,63
Отягощенная наследственность	76 (15,8)	250 (24,7)	0,0001
Курение	84 (17,5)	248 (24,5)	0,002

У большинства пациентов с ОКСбпСТ клинические проявления обострения ишемической болезни сердца проявились учащением (усилением) ангинозного болевого синдрома в грудной клетке (n=1347; 90,1%). Только у 12 (0,8%) пациентов диагноз ОКС был установлен на основании малосимптомных проявлений (вероятно, в большей степени из-за ухудшения по результатам динамической оценки электрокардиографических данных или высоких показателей кардиоспецифических маркеров). У 66 (4,4%) в качестве дебюта ОКС были диспептические явления, а у 15 (1,0%) — синкопальные состояния.

Анализ различий в дебюте ОКС показал, что пациенты, госпитализированные в инвазивные и неинвазивные стационары, не отличались по частоте типичного ангинозного болевого синдрома, а также атипичных проявлений ОКС (диспептических явлений и синкопальных состояний). В то же время такие сопутствующие ОКС симптомы, как одышка и слабость в дебюте заболевания, чаще регистрировали у пациентов, госпитализированных в неинвазивные центры, по сравнению с больными из инвазивных центров (одышка — 66,3% против 40,1%; слабость — 70,6% против 43,2%), что связано с большей частотой острой сердечной недостаточности (ОСН) у этих больных.

Проявления ОСН классов Killip II и более имели место всего у 12,6% (n=187) пациентов с ОКСбпСТ. Необходимо отметить, что осложненные ОСН формы ОКС чаще регистрировались в неинвазивных стационарах: 16% (n=76), в то время как в инвазивных — 11% (n=111), p=0,006.

Повышение концентрации тропонинов в неинвазивных центрах было выявлено у 97 (27,2%) пациентов и у 285 (39,3%) больных с ОКСбпСТ из инвазивных центров (p=0,0001). Всего кардиомаркеры определялись у 90,9% (n=439) пациентов, госпитализированных в неинвазивные центры, и у 94,0% (n=951) пациентов, госпитализированных в инвазивные центры (p=0,029).

Эхокардиографическое исследование выполнялось чаще у пациентов из инвазивных центров — у 953 (94,2%)

больных, тогда как в неинвазивных центрах такое исследование выполнено у 418 (88%) больных. При этом средняя фракция изгнания левого желудочка была выше у пациентов инвазивных центров по сравнению с больными неинвазивных стационаров (55,0±9,9 против 53,5±10,1, p=0,012).

Различные стресс-тесты (велозергометрия, тредмил, медикаментозные тесты, холтеровский мониторинг электрокардиограммы) выполнены в течение госпитального периода заболевания у 105 (10,4%) пациентов инвазивных центров и у 23 (4,8%) больных с ОКС неинвазивных центров. Такая тенденция является отклонением от общепринятого в клинических рекомендациях тренда, направленного на максимальную объективизацию скрытой коронарной недостаточности у пациентов с ОКСбпСТ, особенно у тех, которые не подвергались инвазивному ведению.

В отношении диагнозов ИМ (более 30% диагнозов) и нестабильной стенокардии (более 55% диагнозов) при выписке из стационара пациенты с ОКСбпСТ инвазивных и неинвазивных центров не различались. Следует лишь отметить, что как в инвазивных, так и в неинвазивных стационарах до 3% пациентов выписывались с некардиальными заключительными диагнозами.

Более половины пациентов с ОКСбпСТ (n=817; 54,6%) были госпитализированы в блоки интенсивной терапии (блоки кардиореанимации); 37% (n=553) — в общие палаты; 6,9% (n=103) первоначально направлялись в рентгеноперационную. В этой связи хотелось бы отметить недопустимость первичного размещения пациента с любым типом ОКС в общей палате без мониторингового наблюдения в течение 24 ч.

В отношении терапии пациентов с ОКСбпСТ на госпитальном этапе следует отметить, что реже больные из неинвазивных стационаров получали фондапаринукс. Этим пациентам несколько чаще назначался клопидогрель в качестве второго компонента двойной дезагрегантной терапии (более 74%), а также значимо чаще ин-

гибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, нитроглицерин, прессорные амины и антикоагулянты, включая подкожное назначение нефракционированного гепарина (НФГ) (табл. 3).

Таблица 3

**Сравнительная характеристика терапии на госпитальном этапе пациентов с ОКСбпST в зависимости от вида стационара, выбранного для госпитализации**

Препараты	Пациенты с ОКСбпST, госпитализированные в неинвазивные центры (n=429*)	Пациенты с ОКСбпST, госпитализированные в инвазивные центры (n=967*)	Р
Ацетилсалициловая кислота	399 (93,0)	885 (91,5)	0,35
Клопидогрель	319 (74,4)	692 (71,6)	0,28
Тикагрелор	56 (13,1)	129 (13,3)	0,88
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	383 (89,3)	817 (84,5)	0,017
Бета-блокаторы	387 (90,2)	857 (88,6)	0,38
Диуретики	105 (24,5)	175 (18,1)	0,006
Нитроглицерин внутривенно	252 (58,7)	303 (31,3)	0,0001
Статины	396 (92,3)	881 (91,1)	0,46
Прессорные амины	13 (3,0)	5 (0,5)	0,0001
НФГ внутривенно	49 (11,4)	63 (6,5)	0,002
НФГ подкожно	240 (55,9)	350 (36,2)	0,0001
Эноксапарин	63 (14,7)	112 (11,6)	0,11
Фондапаринукс	18 (4,2)	146 (15,1)	0,0001

Примечание: \* — у такого количества пациентов имеются полные данные о терапии в стационаре.

Летальный исход в госпитальный период развился у 36 пациентов с ОКСбпST (по 18 больных в инвазивных и неинвазивных центрах), однако в процентном соотношении частота летальных исходов при ОКСбпST была выше в неинвазивных центрах (3,7% против 1,7%,  $p=0,022$ ).

Таким образом, сохраняется проблема невыполнения актуальных клинических руководств у пациентов с ОКСбпST как в отношении назначения инвазивной тактики ведения, так и в отношении медикаментозного лечения этого заболевания, что может влиять на показатели госпитальной летальности.

### Обсуждение

Настоящий анализ данных российского регистра ОКС РЕКОРД-3 посвящен актуальной теме — изучению аспектов, связанных с различной приверженностью к выполнению клинических руководств в отношении медикаментозной терапии при ОКСбпST в зависимости от места госпитализации пациента. Как известно, более строгое следование руководствам связано с лучшими исходами [9].

При анализе результатов российского регистра ОКС РЕКОРД-2 также было показано, что менее строгое следование клиническим руководствам было одним из независимых предикторов госпитальной летальности у включенных в регистр пациентов [6].

При оценке настоящего исследования создается впечатление о значимо большей клинической тяжести пациентов с ОКСбпST по сравнению с больными с ОКСпST, что определяет необходимость применения более агрессивных подходов к ведению пациентов с ОКСбпST. При этом пациенты с ОКСбпST, поступающие в неинвазивные центры, — это больные более старшего возраста, среди них больше женщин, имеющих в анамнезе фибрилляцию предсердий, АГ и в меньшей степени подвергавшихся

процедурам реваскуляризации в анамнезе. К сожалению, дальнейшее ведение таких пациентов в стационаре только подтверждает в той или иной степени факт их дискриминации, в том числе и по причине неназначения препаратов, улучшающих прогноз. Так, например, «плохое» следование руководствам в настоящей работе оказалось связано с меньшей частотой использования современного антикоагулянта фондапаринукса в неинвазивных стационарах при лечении пациентов с ОКСбпST. Следует учитывать, что фондапаринукс характеризуется протективным эффектом в отношении риска развития геморрагических осложнений, его неназначение может сопровождаться повышением риска кровотечений у пациентов пожилого возраста [10]. С другой стороны, пациентам из неинвазивных центров чаще назначался НФГ подкожно, что не регламентировано ни одним клиническим руководством вследствие отсутствия доказательств эффективности этого антикоагулянта при таком способе назначения. Некорректное подкожное введение НФГ у пациентов с ОКС в составе антитромботической терапии, принятое в рутинной практике кардиологических стационаров нашей страны, отмечалось исследователями и ранее [11].

Результаты настоящего анализа подтвердили уже имеющиеся данные о том, что лучшая приверженность к следованию клиническим руководствам в отношении медикаментозного лечения в инвазивных стационарах связана с меньшей госпитальной летальностью. Необходимо хорошо понимать при этом, что в настоящее время все неинвазивные стационары имеют регламентированные пути эвакуации пациентов с ОКС в сосудистые центры с возможностью проведения по показаниям экстренной коронарографии и эндоваскулярной коронарной реваскуляризации в режиме 24/7/365.

В перспективе именно стационары, участвующие в лечении пациентов с ОКС и не имеющие возможности

экстренного или срочного проведения коронарографии, должны стать объектом постоянного мониторинга качества оказания медицинской помощи в соответствии с действующими клиническими руководствами.

### Ограничения исследования

Регистр РЕКОРД-3 отражает ситуацию с лечением пациентов с ОКС только в стационарах-участниках, и его результаты не могут быть полностью экстраполированы на реальную клиническую практику всей страны.

### Заключение

По результатам анализа регистра РЕКОРД-3, сохраняется ситуация недоиспользования медикаментозного ресурса в лечении пациентов с ОКСбпST, выявленная при выборе антикоагулянтов в неинвазивных стационарах, что сопровождается повышением показателей госпитальной летальности по сравнению с инвазивными центрами.

### Литература/References

1. Sigurjonsdottir R, Barywani S, Albertsson P, Fu M. Long-term major adverse cardiovascular events and quality of life after coronary angiography in elderly patients with acute coronary syndrome // *Int. J. Cardiol.* — 2016. — Vol. 222. — P. 481–485 [Electronic resource] doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.237.
2. Hall M, Dondo T.B., Yan A.T. et al. Association of clinical factors and therapeutic strategies with improvements in survival following non-ST-elevation myocardial infarction, 2003–2013 // *JAMA.* 2016 Aug 30 [Electronic resource] doi: 10.1001/jama.2016.10766.
3. Эрлих А.Д., Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Грацианский Н.А. Степень следования клиническим руководствам при остром коронарном синдроме без подъема ST: связь с исходами, предикторы «плохого» лечения (результаты регистра «Рекорд-3») // *Комплексные проблемы серд.-сосуд. заболеваний.* — 2016. — № 2. — С. 75–82.
4. Бернс С.А., Зыкова Д.С., Шмидт Е.А. и др. Клиническая и прогностическая значимость мультифокального атеросклероза у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // *Кардиология.* — 2012. — Т. 52(7). — С. 4–8.
5. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015* // *Eur. Heart J.* [Electronic resource] doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
6. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л., Кашталап В.В. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2») // *Кардиология.* — 2013. — № 1. — С. 14–22.
7. Бойцов С.А. Профилактика неинфекционных заболеваний в стране: от «что делать» к «как делать» // *Проф. медицина.* — 2012. — № 2. — С. 3–10.
8. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Регистр острых коронарных синдромов РЕКОРД. Характеристика больных и лечение до выписки из стационара // *Кардиология.* — 2009. — Т. 49(7/8). — С. 4–13.
9. Peterson E.D., Roe M.T., Mulgund J., et al. Association between Hospital Process Performance and Outcomes among Patients with Acute Coronary Syndromes // *JAMA.* — 2006. — Vol. 295(16). — P. 1912–1920.
10. Samama C.M., Rosencher N., Lecoules N. et al. Comparison of fondaparinux with low molecular weight heparin for venous thromboembolism prevention in patients requiring rigid or semi-rigid immobilization for isolated non-surgical below-knee injury // *J. Thromb. Haemostasis.* — 2013. — Vol. 11(10). — P. 1833–1843.
11. Попонина Т.М., Калилевич Н.А., Кистенева И.В. и др. Влияние дезагрегантов на агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST // *Тер. архив.* — 2004. — Т. 76(8). — С. 18–22.

Поступила 16.01.2017

### Сведения об авторах

**Барбараш Ольга Леонидовна\***, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, профессор, директор Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: olb61@mail.ru.

**Кашталап Василий Васильевич**, докт. мед. наук, заведующий лабораторией патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Кемеровского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: v\_kash@mail.ru.

**Быкова Ирина Сергеевна**, канд. мед. наук, лаборант лаборатории патофизиологии мультифокального атеросклероза отдела мультифокального атеросклероза Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний.

Адрес: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.

**Эрлих Алексей Дмитриевич**, докт. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины Федерального медико-биологического агентства России.

Адрес: 119992, г. Москва, ул. Малая Пироговская, 1А.  
E-mail: alexeyerlikh@gmail.com.

### СПИСОК УЧАСТНИКОВ РЕГИСТРА РЕКОРД-3

БАРНАУЛ: Рудакова Д., Сукманова Д., Бочарова А., Бубнова Е., Рогачёва К., Гатальский К., Максакова Е., Фролова Ф., Бессонова А., Нечаева Д., Павличенко О., Танана О., Харитоновна Я., Вялова И., Лисоченко А.

ВЛАДИМИР: Панин А., Наумчик А., Фомин Ю., Саверова Ю.

ВОРОНЕЖ: Шевченко И., Будяк В., Елистратова О., Исламов Р., Костюков О., Козьмин М., Сафонов А., Федотов О., Фетисов Е., Филиппских Д., Дмитренко С., Испирьян А., Бородинова И., Ермилова М., Подрезова М.

ВЫСЕЛКИ: Святенко О., Солоп И.

ДИНСКАЯ: Сергачёва И., Баркова А., Денисенко Е., Барков П.

ЕЙСК: Костюковец Р., Семенюта Е., Мурашко Е., Щеглова Т., Савенко Д.

КАЗАНЬ: Галивич А., Мухаметгатова Д., Балеева Л.

КАЛИНИНГРАД: Медведев А., Данилов В., Шарохина Т.

КАНАЕВСКАЯ: Жукова А., Рокотянская Е., Белов А.

КЕМЕРОВО: Барбараш О., Кашталап В., Тавлуева Е., Печёрина Т., Фёдорова Н., Кочергина А., Чичкова Т., Андрозьянова А.

КРАСНОДАР: Космачёва Е., Сокаева З., Макухин В., Круберг Л., Рафф С., Кижватова Н., Прасолова С., Бабаян В., Волощенко М., Гинтер Ю., Веселенко М., Мерзлякова С.

КРЫМСК: Матевосян А., Яготинова Л., Тигай С., Яцунова А., Ефимкина Л.

КУЩЁВКА: Пиниятова М., Терновая С., Москаленко Л.

ЛАБИНСК: Исаева Н., Щербинина Е., Русов А.

ЛЮБЕРЦЫ: Гинзбург М., Мешкова Е.

МОСКВА: Гиляров М., Новикова Н., Чепкий Д., Нестеров А., Константинова Е., Ткаченко К., Козуб А., Семакина С., Тарасенко С., Зацаринная Е., Грачёва Е.

НИЖНИЙ НОВГОРОД: Починка И., Ботова С., Гвоздулина М.

ОДИНЦОВО: Харченко М., Шарафутдинова Д.

ОМСК: Ситников Г., Корсаков М., Пивень С.

ОРЕНБУРГ: Виноградова О., Захаров С., Дружинина Д.

ПАВЛОВСКАЯ: Маркосян М., Захарченко М., Дронова А., Борисов И.

ПЕРМЬ: Сыромятников Л., Симончик А., Лапин О., Акулова М., Чижова А.

ПОЧИНКИ: Шептунов О., Гагаев А., Быстрова Н.

ПСКОВ: Калашников С., Кудрявцева О., Шапошников А., Семёнова О., Романова Н.

САМАРА: Дупляков Д., Скуратова М., Глинина Е., Ахматова Ю., Лоцманова Е., Габерман О., Данилова Е., Рубаненко О., Андреева С.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ: Костенко В., Скородумова Е., Фёдоров А., Сиверина А.

СОЧИ: Бочманова Ю., Зыков М., Смагин И., Селиванова Н., Мартиросян Е.

СЫЗРАНЬ: Мирошник Е., Якунин А., Мендель Я., Анисимова А., Антонова М., Кузьмина Н.

ТАЛЬМЕНКА: Наренкова С., Ковалёва О.

ТАРУСА: Охотин А., Осипов М., Осипов В.

ТВЕРЬ: Алексеев Д., Разыграев Р., Шехаба Л., Яковлева М.

ТИХОРЕЦК: Свистунов М., Циганет Л., Гончаров В.

ТОЛЬЯТТИ: Пухова А., Карбузов М.

ТОМСК: Марков В., Сыркина А., Белокопытова Н.

ТУАПСЕ: Киселёв А., Поправко А.

УЛАН-УДЭ: Донирова О., Сульtimiова И., Новокрещенных О.

УСТЬ-ЛАБИНСК: Түник Е.

ЧИТА: Ларева Н., Романова Е., Хлуднев С., Маришкина К., Абрамова Л.

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-95-99  
УДК 316.334.55/56

## КОМПОНЕНТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И СТРЕСС НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ У МУЖЧИН ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Е. В. Акимова<sup>1, 2\*</sup>, Е. И. Гакова<sup>1, 2</sup>, М. М. Каюмова<sup>1, 2</sup>, А. М. Акимов<sup>1, 2</sup>, Е. Ю. Фролова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Тюмень, Российская Федерация

<sup>2</sup> Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск-Томск-Тюмень, Российская Федерация

Цель: изучить компоненты метаболического синдрома (МС) у мужчин открытой городской популяции и определить их взаимосвязи с параметрами стресса на рабочем месте. Исследование проводилось в рамках кардиологического скрининга на открытой городской популяции среди мужчин в возрасте 25–64 лет. Репрезентативная выборка была сформирована из избирательных списков граждан одного из административных округов г. Тюмени. Для оценки МС использованы критерии IDF (2005). Оценка стресса на работе проводилась по алгоритмам программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная». В тюменской популяции среди мужчин с наличием компонентов МС стрессу на рабочем месте преимущественно были подвержены лица с артериальной гипертензией и гипергликемией, в меньшей степени — лица с дислипидемиями.

**Ключевые слова:** компоненты метаболического синдрома, стресс на рабочем месте, репрезентативная выборка, тюменская популяция, мужчины

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Акимов А. М., Фролова Е. Ю. Компоненты метаболического синдрома и стресс на рабочем месте у мужчин открытой городской популяции // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 95–99. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-95-99

## COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME AND STRESS IN THE WORKPLACE IN MEN, THE URBAN POPULATION

E. V. Akimova<sup>1, 2</sup>, E. I. Gakova<sup>1, 2</sup>, M. M. Kayumova<sup>1, 2</sup>, A. M. Akimov<sup>1, 2</sup>, E. Yu. Frolova<sup>1, 2</sup>

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

<sup>2</sup> Interdepartmental Laboratory of Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk–Tomsk–Tyumen, Russian Federation

Objective: to study the components of the metabolic syndrome (MS) in men, the urban population and to determine their linkages with the parameters of stress in the workplace. The study was conducted in the framework of cardiological screening of the urban population among men aged 25–64 years. A representative sample was formed based on the electoral lists of citizens from one of the administrative districts of Tyumen. The IDF criteria (2005) were used for the evaluation of MS. Evaluation of job stress was carried out according to the algorithms of the program WHO “MONICA-psychosocial”. In the Tyumen population, among men with the presence of MS components, persons with arterial hypertension and hyperglycemia, and, to a lesser extent, persons with dyslipidemia were primarily exposed of stress in the workplace.

**Keywords:** components of the metabolic syndrome, stress in the workplace, a representative sample, Tyumen population, men

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Akimova E. V., Gakova E. I., Kayumova M. M., Akimov A. M., Frolova E. Yu. Components of the Metabolic Syndrome and Stress in the Workplace in Men, the Urban Population // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 95–99. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-95-99

### Введение

Здоровье человека подвержено глубокому влиянию различных совокупностей факторов окружающей среды, в том числе и психосоциального окружения [1, 2]. Метаболический синдром (МС) по своей природе является многофакторным, но на его индукцию в крупных популяциях сильное влияние оказывают опосредуемые через

центральную нервную систему нейроэндокринные воздействия, которые возникают из-за психосоциального напряжения, свойственного современному образу жизни [3].

По данным многих авторов, психосоциальный стресс является пусковым фактором возникновения артериальной гипертензии (АГ) [4–6]. Предполагается, что в структуре формирования психосоматического заболевания

в целом и АГ в частности внешний раздражитель несет в себе помимо неспецифического стрессового компонента еще и специфический, т.е. агрессивно направленный на определенную систему, орган или ткань [7]. Вместе с тем при наличии психоэмоционального воздействия окружающей среды концентрация в крови питательных веществ (глюкозы и свободных жирных кислот) повышается в связи с симпатико-адреналовой мобилизацией депо в печени и жировой ткани, а объемы крови и тканевой жидкости имеют тенденцию к увеличению. По мнению Б. Фолкова, если рассматривать данные реакции в контексте ситуации, в которую попал человек в современном обществе с подавлением физической активности, реакция защиты в ответ на психосоциальный стресс может вызывать широко распространенные метаболические изменения [8]. Г. Бабин и соавт., основываясь на психопатологической природе ожирения, провели оценку его роли в развитии МС. Авторы показали, что профиль пациентов с нервной булимией и ожирением существенно отличается от усредненного «булимического профиля» [9].

В ряде исследований было доказано влияние хронического социального стресса на возникновение и течение сердечно-сосудистых заболеваний у лиц, занимающихся как напряженным умственным, так и тяжелым физическим трудом [2, 10, 11]. В конце прошлого века Е.М. Cottington и К.А. Matthews показали связь между частотой случаев АГ, профессиональной нагрузкой и подавляемой склонностью к раздражению. При обследовании 236 работников наемного труда мужского пола в возрасте от 40 до 65 лет относительный риск развития АГ у промышленных рабочих с подавляемой склонностью к раздражению и с неуверенностью в сохранении рабочего места был в 5 раз выше, чем в контрольной группе. Несколько менее выраженным оказалось влияние неудовлетворительных карьерных возможностей [12]. По данным W.W. Dressler, риск АГ в группе лиц с сильной психоэмоциональной нагрузкой, оказываемой стремлением к продвижению, был в 3–5 раз выше, чем в группе лиц, чьи представления о жизни находились в большем согласии с их социальной средой [13].

Цель исследования: изучить компоненты МС у мужчин открытой городской популяции и определить их взаимосвязи с параметрами стресса на рабочем месте.

### Материал и методы

Исследование проводилось в рамках кардиологического скрининга на открытой городской тюменской популяции среди мужчин в возрасте 25–64 лет. Из избирательных списков граждан одного из административных округов г. Тюмени была сформирована репрезентативная выборка в количестве 1000 человек, по 250 человек в каждой возрастной группе (25–34, 35–44, 45–54, 55–64 лет), отклик составил 85,0%.

Для оценки МС использованы критерии МС IDF (2005) — абдоминальное ожирение (АО): окружность талии  $\geq 94$  см для мужчин европейской расы + два из следующих критериев: содержание триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, со-

держание холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 1,0$  ммоль/л + гиполипидемическая терапия, артериальное давление  $\geq 130/85$  мм рт. ст. или предшествующая антигипертензивная терапия, гликемия  $\geq 5,6$  ммоль/л или наличие сахарного диабета 2-го типа.

Оценка стресса на работе проводилась по алгоритмам программы ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная». Анкета «Знание и отношение к своему здоровью» состояла из 33 вопросов, в настоящее исследование были включены те из них, которые касались стресса на рабочем месте [1]. Статистический анализ проводился с помощью пакета программ SPSS 11.5 Statistics, версия 22.0. Для проверки статистической значимости различий между группами использовался критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона с применением поправки Бонферрони. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $p < 0,05$  с учетом числа степеней свободы.

### Результаты и обсуждение

В открытой городской популяции у мужчин 25–64 лет установлена распространенность компонентов МС [14–16]. По критериям IDF (2005) стандартизованный показатель распространенности АГ составил 59,8%, АО — 42,6%, гипергликемии — 17,4%, гипертриглицеридемии (ГТТ) — 10,5%, гипо-ХС ЛПВП — 4,6%.

В табл. 1 продемонстрирована взаимосвязь компонентов МС и стресса на рабочем месте в открытой городской популяции у мужчин 25–64 лет.

У мужчин с АО наблюдалось изменение отдельных параметров, характеризующих стресс на рабочем месте по критериям анкеты ВОЗ «МОНИКА». Так, на вопрос: «Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 месяцев?» — положительно ответило существенно меньшее число мужчин с наличием АО (34,4% против 45,0%,  $p < 0,01$ ), отрицательно — напротив, статистически значимо меньшее число мужчин с отсутствием АО (55,0% против 65,6%,  $p < 0,01$ ). По поводу изменения нагрузки на рабочем месте в течение последних 12 мес. ответ «стал выполнять дополнительную работу» дали существенно больше респондентов с отсутствием АО по сравнению с респондентами с наличием АО (35,3% против 27,2%,  $p < 0,05$ ). Смена рабочего места за последние 12 мес. в популяции существенно чаще происходила у мужчин с отсутствием АО (27,5% против 19,7%,  $p < 0,01$ ). У лиц с наличием и отсутствием АО в отношении категории «стресс на работе» не было получено значимых различий при ответах на вопросы по поводу оценки ответственности своей работы в течение последних 12 мес., изменения ответственности на рабочем месте в течение последних 12 мес., отношения к своей работе, а также отдыха после рабочего дня (см. табл. 1). Следовательно, подходы к профилактике МС у мужчин г. Тюмени должны включать мероприятия, направленные прежде всего на оптимизацию питания с учетом психосоциальных детерминант, что диктуется как высокой распространенностью избыточной массы тела и ожирения в тюменской популяции, так и связанной с ними дислипидемией.

Таблица 1

## Стресс на рабочем месте и компоненты МС в мужской популяции 25–64 лет

Вопрос/отношение	АО (n=390)/ нет АО (n=460)		АГ (n=581)/ нет АГ (n=269)		Гипергликемия (n=162)/ нет гипергликемии (n=688)		ГТГ (n=97)/ нет ГТГ (n=753)		гипо-ХС ЛПВП (n=42)/ нет гипо-ХС ЛПВП (n=808)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1. Изменилась ли Ваша специальность в течение последних 12 месяцев?										
1.1. Да	134/207	34,4/45,0**	223/118	38,0/44,8	61/280	37,7/40,8	36/305	37,1/40,6	16/325	38,1/40,3
1.2. Нет	255/253	65,6/55,0**	359/149	62,0/55,2	101/407	62,3/59,2	61/447	62,9/79,4	26/482	61,9/59,7
2. Изменилась ли Ваша нагрузка на работе в течение последних 12 месяцев?										
2.1. Стал выполнять дополнительную работу	106/162	27,2/35,3*	162/106	27,8/39,8***	42/226	25,9/32,9	19/249	19,6/33,2**	9/259	21,4/32,1
2.2. Не изменилась	194/205	49,9/44,7	278/121	47,8/45,5	80/319	49,4/46,5	55/344	56,7/45,8	21/378	50,0/46,9
2.3. Уменьшил или пере- стал выполнять дополни- тельную работу	89/92	22,8/20,0	142/39	24,4/14,7**	40/141	24,7/20,6	23/158	23,7/21,0	12/169	28,6/21,0
3. Нравится ли Вам Ваша работа?										
3.1. Совсем не нравится	5/1	1,3/0,2	5/1	0,9/3,9	1/5	0,6/0,7	2/4	2,1/0,5	2/4	4,8/0,5**
3.2. Не нравится	9/20	2,3/4,3	23/6	3,9/2,3	4/25	2,5/3,6	2/27	2,1/3,6	1/28	2,4/3,5
3.3. Средне	125/168	32,1/36,6	187/106	31,7/39,5*	54/239	33,3/34,8	24/269	24,7/35,8*	13/280	31,0/34,7
3.4. Нравится	206/224	53,0/48,7	302/128	52,1/49,5	85/345	52,5/50,2	56/374	57,7/49,7	22/408	52,4/50,6
3.5. Очень нравится	44/47	11,3/10,2	66/25	11,5/9,0	18/73	11,1/10,6	13/78	13,4/10,3	4/87	9,5/10,8
4. Изменилась ли Ваша ответственность на работе в течение последних 12 месяцев?										
4.1. Не изменилась	198/237	50,9/51,6	312/123	53,6/46,2*	87/348	53,7/50,7	52/383	53,6/51,0	24/411	57,1/51,0
4.2. Повысилась	161/191	41,4/41,6	219/133	38,0/50,0***	57/295	35,2/43,0	37/315	38,1/41,9	14/338	33,3/41,9
4.3. Понижилась	30/31	7,7/6,8	51/10	8,8/3,8**	18/43	11,1/6,3*	8/53	8,2/7,1	4/57	9,5/7,1
5. Как Вы оцениваете ответственность своей работы в течение последних 12 месяцев?										
5.1. Незначительная	37/41	9,5/8,9	62/16	10,7/6,0*	17/61	10,5/9,0	9/69	9,3/9,2	7/71	16,7/8,8
5.2. Средняя	133/180	34,2/39,2	206/107	35,4/40,2	65/248	40,1/36,2	30/283	30,9/37,7	14/299	33,3/37,1
5.3. Высокая	179/204	46,0/44,4	265/118	45,5/44,4	59/324	36,4/47,2	49/334	50,5/44,5	18/365	42,9/45,3
5.4. Очень высокая	40/34	10,3/7,4	49/25	8,4/9,4	21/53	13,0/7,7*	9/65	9,3/8,7	3/71	7,1/8,8
6. Произошли ли у Вас на работе значительные перемены за последние 12 месяцев?										
6.1. Не было	8/13	2,1/2,8	13/8	2,2/3,0	2/19	1,2/2,8	4/17	4,1/2,3	0/21	0/2,6
6.2. Конфликты с на- чальством	35/31	9,0/6,8	51/15	8,8/5,6	11/55	6,7/8,0	4/62	4,1/8,2	3/63	7,1/7,8
6.3. Конфликты с под- чиненными	16/12	4,1/2,6	14/14	2,4/5,3*	7/21	4,3/3,1	3/25	3,1/3,3	2/26	4,8/3,2
6.4. Смена рабочего места	77/126	19,7/27,5**	128/75	22,0/28,2	33/170	20,2/24,8	17/186	17,5/24,7	12/191	28,6/23,7
6.5. Смена руководителя	20/21	5,1/4,6	21/20	3,6/7,5*	9/32	5,5/4,7	5/36	5,2/4,8	3/38	7,1/4,7
6.6. Смена подчиненных	12/6	3,1/1,3	12/6	2,1/2,3	7/11	4,3/1,6*	1/17	1,0/2,3	1/17	2,4/2,1
6.7. Изменение оклада	59/56	15,1/12,2	85/30	14,6/11,3	21/94	12,9/13,7	12/103	12,4/13,7	1/114	2,4/14,1
6.8. Другие	163/194	41,8/42,3	258/99	44,3/36,8*	73/284	44,8/41,4	51/306	52,6/40,7*	20/337	47,6/41,8
7. Удастся ли Вам расслабиться и отдохнуть после обычного рабочего дня в течение последних 12 месяцев?										
7.1. Нет, никогда	7/13	1,8/2,8	13/7	2,2/2,6	4/16	2,5/2,3	2/18	2,1/2,4	0/20	0/2,5
7.2. Редко	83/100	21,3/21,7	121/62	20,8/23,2	31/152	19,1/22,1	16/167	16,5/22,2	12/171	28,6/21,2
7.3. Бывает всякое	159/203	40,9/44,1	243/119	41,8/44,6	71/291	43,8/42,4	42/320	43,3/42,6	15/347	35,7/43,0
7.4. Часто	68/78	17,5/17,0	100/46	17,2/17,2	28/118	17,3/17,2	17/129	17,5/17,2	9/137	21,4/17,0
7.5. Да, всегда	72/66	18,5/14,3	105/33	18,0/12,4	28/110	17,3/16,0	20/118	20,6/15,7	6/132	14,3/16,4

Примечание: в первом регистре — число положительных ответов при наличии компонента МС, во втором регистре — число положительных ответов при отсутствии компонента МС.

Так, в отношении изменения нагрузки на рабочем месте в течение последних 12 мес. ответ «стал выполнять больше» дали существенно больше респондентов с отсутствием ГТГ по сравнению с респондентами с наличием ГТГ (33,2% против 19,6%,  $p < 0,01$ ). Лица с ГТГ чаще отмечали значительные перемены на работе в течение последних 12 мес. (ответ «другие») относительно лиц без ГТГ (52,6% против 40,7%,  $p < 0,05$ ). У лиц с наличием и отсутствием ГТГ в отношении категории «стресс на работе» не было получено значимых различий при ответах на вопросы по поводу изменения специальности, ответственности, оценки ответственности на рабочем месте, отношения к своей работе и отдыха после рабочего дня (см. табл. 1). У лиц с наличием и отсутствием гипо-ХС ЛПВП в отношении категории «стресс на работе» не было получено значимых различий при ответах на вопросы по поводу изменения специальности, нагрузки на рабочем месте, ответственности, оценки ответственности на рабочем месте, значительных перемен на работе в течение последних 12 мес. и отдыха после рабочего дня. Вместе с тем на вопрос: «Нравится ли Вам Ваша работа?» — лица с гипо-ХС ЛПВП существенно чаще давали ответ «совсем не нравится» (4,8% против 0,5%,  $p < 0,01$ ) (см. таблицу). Механизм развития атерогенных изменений липидов крови у больных с ожирением тесно связан с инсулинорезистентностью, при этом известно, что само прогрессирование ожирения способствует усилению инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии.

Понижение ответственности на работе в течение последних 12 мес. отметило большее количество мужчин с наличием гипергликемии (11,1% против 6,3%,  $p < 0,05$ ). Ответственность своей работы в течение последних 12 мес. как очень высокую оценивало большее количество мужчин тюменской популяции с наличием гипергликемии сравнительно с мужчинами с отсутствием гипергликемии (13,0% против 7,7%,  $p < 0,05$ ), различия в том и другом случае были статистически значимыми. По поводу значительных перемен на работе в течение последних 12 мес. лица с гипергликемией достоверно чаще отмечали смену подчиненных относительно лиц без гипергликемии (4,3% против 1,6%,  $p < 0,05$ ). У лиц с наличием и отсутствием гипергликемии в отношении категории «стресс на работе» не было получено значимых различий при ответах на вопросы по поводу изменения специальности, нагрузки, а также отношения к своей работе и отдыха после рабочего дня (см. табл. 1).

В отношении изменения нагрузки на рабочем месте в течение последних 12 мес. ответ «стал выполнять больше» дали наибольшее число мужчин с отсутствием АГ по сравнению с мужчинами с наличием АГ (39,8% против 27,8%,  $p < 0,001$ ). В то же время уменьшили или перестали выполнять дополнительную работу соответственно существенно меньшее число мужчин с отсутствием АГ (14,7% против 24,4%,  $p < 0,01$ ). На вопрос: «Нравится ли Вам Ваша работа?» — ответ «средне» дали наименьшее количество респондентов с наличием АГ по сравнению с респон-

дентами без АГ (31,7% против 39,5%,  $p < 0,05$ ). По поводу изменения ответственности на рабочем месте в течение последних 12 мес. существенно большее количество лиц с АГ по сравнению с группой лиц без АГ ответили: «не изменилась» (53,6% против 46,2%,  $p < 0,05$ ) и «понижилась» (8,8% против 3,8%,  $p < 0,01$ ), существенно меньшее количество лиц с АГ по сравнению с группой лиц без АГ ответили: «повысилась» (38,0% против 50,0%,  $p < 0,001$ ). Ответственность своей работы в течение последних 12 мес. как незначительную оценивали большее количество мужчин с наличием АГ по сравнению с мужчинами с отсутствием АГ (10,7% против 6,0%,  $p < 0,05$ ), различия между показателями были статистически значимыми. По поводу значительных перемен на работе в течение последних 12 мес. лица с АГ относительно лиц без АГ реже отмечали конфликты с подчиненными (5,3% против 2,4%,  $p < 0,05$ ) и смену руководителя (7,5% против 3,6%,  $p < 0,05$ ), и напротив, существенно чаще — другие перемены (44,3% против 36,8%,  $p < 0,05$ ). У лиц с наличием и отсутствием АГ в отношении категории «стресс на работе» не было получено значимых различий при ответах на вопросы по поводу изменения специальности в течение 12 мес. и отдыха после рабочего дня (см. табл. 1).

По данным Н.С. Deter и соавт. (2002), подъем артериального давления у больных эссенциальной АГ может быть даже более выраженным при еще предполагаемом стрессе, чем при уже наступившем. Это целиком и полностью относится к ситуациям, которые характеризуются предполагаемой неопределенностью и непредсказуемостью. Появляется состояние тревожного ожидания стресса, которое может требовать намного больше когнитивных, эмоциональных и физических усилий, чем сам стресс [4]. Связь между частотой случаев АГ и стрессом на рабочем месте подтверждена и другими исследователями. По данным S.B. Manuck, среди психосоциальных факторов, способствующих развитию «гипертонии на рабочем месте», особое внимание уделяется подавляемой склонности к раздражению, связанному с сильной профессиональной нагрузкой, неуверенности в сохранении рабочего места, ограниченными шансами для продвижения, неудовлетворительным карьерным возможностям, высоким профессиональным требованиям при низком уровне свободы в принятии решений [17].

## Заключение

В тюменской популяции среди мужчин с наличием компонентов МС стрессу на рабочем месте преимущественно были подвержены лица с АГ и гипергликемией, в меньшей степени — лица с дислипидемиями. У лиц с наличием АГ из категории «стресс на рабочем месте» были значимыми следующие параметры: снижение высокой ответственности и нагрузки на рабочем месте, оценка ответственности работы — «незначительная», значительные перемены на рабочем месте. У лиц с наличием гипергликемии из категории «стресс на рабочем месте» существенными были такие параметры, как понижение ответственности на работе в течение

последних 12 мес., оценка ответственности работы — «очень высокая», смена подчиненных.

Учитывая, что стрессу на рабочем месте с учетом отдельных компонентов МС в большей мере были подвержены лица с АГ и гипергликемией, необходимо целенаправленное обследование работающих мужчин для выявления компонентов МС.

### Литература/References

1. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Психология здоровья населения в России. — Новосибирск : Изд-во СО РАМН, 2002. — 360 с.
2. Акимов А.М. Стресс на рабочем месте и социальная поддержка в открытой мужской популяции // Теория и практика общественного развития. — 2014. — № 1. — С. 92–95.
3. Björntorp P., Holm G., Rosmond R., Folkow B. Hypertension and the metabolic syndrome: Closely related central origin? // Blood Pressure. — 2000. — Vol. 9. — P. 71–82.
4. Deter H.C., Blum B., Schwarz U. Psychophysiological and psychological aspects of mild hypertension // Psychother. Psychosom. Med. Psychol. — 2002. — Vol. 52(6). — P. 265–274.
5. Акимова Е.В., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М. и др. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2014. — № 13(6). — С. 28–31.
6. Акимова Е.В., Акимов А.М., Гакова Е.И. и др. Поведенческие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин различного характера труда // Проф. медицина. — 2016. — № 3. — С. 49–53.
7. Barnes V.A., Treiber F.A., Davis H. Impact of transcendental meditation on cardiovascular function at rest and during acute stress in adolescents with high normal blood pressure // J. Psychosom. Res. — 2001. — Vol. 51. — P. 597–605.
8. Фолков Б. Эмоциональный стресс и его значение для развития сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. — 2007. — № 10. — С. 4–11.
9. Бабин А.Г., Четветкина Е.А., Колтунов И.Е. Психосоматический аспект ожирения как фактора риска метаболического синдрома // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2011. — №9(7). — С. 71–78.
10. Акимова Е.В., Смазнов В.Ю., Каюмова М.М. и др. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в Тюменской когорте в зависимости от социального градиента // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2008. — № 6. — С. 6–9.
11. Акимов А.М. Отношение к табакукурению в открытой популяции в зависимости от образования и характера труда // Сиб. мед. журн. (Тюмск). — 2014. — Т. 29, № 3. — С. 122–125.
12. Cottingham E.M., Matthews K.A. Occupational stress, suppressed anger, and hypertension // Psychosom. Med. — 1986. — Vol. 24. — P. 249–260.
13. Dressler W.W. Social class, skin color and arterial blood pressure in two societies // Ethnicity Dis. — 1991. — Vol. 1. — P. 60–77.
14. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х. и др. Избыточная масса тела в городской сибирской популяции — двенадцатилетние тренды // Кардиоваск. терапия и профилактика. — 2012. — № 3. — С. 58–62.
15. Акимова Е.В., Каюмов Р.Х., Гакова Е.И. и др. Популяционные характеристики компонентов метаболического синдрома у мужчин 25–64 лет среднеурбанизированного сибирского города // Тер. архив. — 2016. — № 3. — С. 79–83.
16. Акимова Е.В., Гакова Е.И., Каюмов Р.Х. и др. Некоторые компоненты метаболического синдрома у молодых мужчин открытой популяции Тюмени // Сиб. мед. журн. (Тюмск). — 2011. — Т. 26, № 2. — С. 140–143.
17. Manuck S.B. Cardiovascular reactivity in cardiovascular diseases: “Once more unto breach” // Int. Behav. Med. — 1994. — Vol. 1. — P. 4–31.

Поступила 28.02.2017

### Сведения об авторах

**Акимова Екатерина Викторовна\***, докт. мед. наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, ведущий научный сотрудник Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: akimova@cardio.tmn.ru.

**Гакова Екатерина Ивановна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; старший научный сотрудник Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

**Каюмова Марина Михайловна**, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; научный сотрудник Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: kayumova@cardio.tmn.ru.

**Акимов Александр Михайлович**, канд. соц. наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: akimov\_a\_m@mail.ru.

**Фролова Елена Юрьевна**, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний Тюменского кардиологического научного центра, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; младший научный сотрудник Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения Российской академии наук.

Адрес: 625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111.

E-mail: frolova@cardio.tmn.ru.

## ОПТИМИЗАЦИЯ СТРУКТУРЫ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ № 68, ОТРАЖАЮЩЕЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЦЕНТРОВ ЗДОРОВЬЯ РЕГИОНОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

О. Ю. Кутумова\*, Т. В. Россиева

Красноярский краевой Центр медицинской профилактики, Красноярск, Российская Федерация

Проведен анализ годовой отчетной формы отраслевого статистического наблюдения № 68 «Сведения о деятельности центра здоровья» регионов Сибирского федерального округа за период с 2010 по 2015 г. Показано, что ее структура не дает возможности оценить результативность деятельности центров здоровья в соответствии с выполняемыми функциями, так как отсутствует инструкция по заполнению данной отчетной формы, утвержденная на федеральном уровне. Необходима ее разработка с обязательным внутри- и межтабличным контролем. Существующая же отчетная форма № 68 требует полного пересмотра. На основании проведенного анализа даны рекомендации по изменению ее структуры, а также проведению мероприятий, способных повысить эффективность работы центров здоровья во всех субъектах Сибирского федерального округа.

**Ключевые слова:** центры здоровья, статистическая форма № 68, структура, инструкция по заполнению формы № 68, контроль

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Кутумова О. Ю., Россиева Т. В. Оптимизация структуры статистической формы № 68, отражающей деятельность Центров здоровья регионов Сибирского федерального округа // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 100–103. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-100-103

## OPTIMIZATION OF THE STRUCTURE OF STATISTICAL FORM No. 68 CHARACTERIZING THE ACTIVITIES OF HEALTH CENTERS OF SIBERIAN FEDERAL DISTRICT

O. Yu. Kutumova\*, T. V. Rossieva

Krasnoyarsk Regional Center of Medical Prevention, Krasnoyarsk, Russian Federation

The analysis of the annual statistical observation reporting forms No. 68 titled “Information on the Activities of Health Centers” of the regions of the Siberian Federal District was performed for the period from 2010 to 2015. The analysis showed that the structure of the form did not allow assessing the performance of health centers in accordance with the functions performed. Since there are no instructions for completing the reporting forms adopted at the federal level, it is required to develop it with mandatory intra- and cross-table control. The existing reporting form No. 68 requires a complete revision. On the basis of the analysis, recommendations for the changes in the structure of the form and for the implementation of events that can improve the efficiency of health centers in all regions of the Siberian Federal District are proposed.

**Keywords:** health centers, statistical form No. 68, structure, instructions for completing the form No. 68, control

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Kutumova O. Yu., Rossieva T. V. Optimization of the Structure of Statistical Form No. 68 Characterizing the Activities of Health Centers of Siberian Federal District // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 100–103. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-100-103

### Введение

Приказом Министерства социального развития России от 19 августа 2009 г. № 597н утверждены учетные и отчетные формы оценки деятельности центров здоровья (ЦЗ) и рекомендуемые штатные нормативы [1].

Как известно, медицинская статистическая информация дает возможность объективно оценить состояние здоровья населения, параметры деятельности лечебно-профилактических учреждений, эффективность расходов на здравоохранение в том или ином регионе

Российской Федерации (РФ) и, опираясь на эти сведения, соответственно принять грамотные управленческие решения [2]. В немногочисленных публикациях [3–5], посвященных работе ЦЗ, сведения об использовании статистических данных не только для оценки результатов деятельности этих структурных подразделений, но и о возможности проводить мониторинг и управлять их эффективностью отсутствуют, поэтому проведенный анализ статистической формы № 68 с этих позиций актуален и представляет практический интерес.

Цель исследования: изучить возможности использования отчетной формы отраслевого статистического наблюдения № 68 для оценки деятельности ЦЗ на примере данных годовых отчетов Сибирского федерального округа (СФО) за период 2010–2015 гг.

### Материал и методы

Проанализирована отчетная форма отраслевого статистического наблюдения № 68 «Сведения о деятельности центра здоровья» в регионах СФО за период 2010–2015 гг. Обработка материалов проводилась с помощью профессионального статистического пакета SPSS Statistics 10.

### Результаты

Задачей настоящего исследования явился анализ статистической формы № 68 в плане возможности ее использования для оценки деятельности ЦЗ. В качестве примера взяты данные годовых отчетов субъектов СФО за период 2010–2015 гг.

Статистическая отчетная форма № 68 состоит из 13 таблиц и 555 ячеек. В них содержится как оперативная информация (количество посещений, обследований), так и информация, касающаяся структуры, кадровой и материальной обеспеченности. Так как последняя практически не меняется в течение года, предложенная периодичность сбора этих данных (ежемесячная, с нарастающим итогом) явно избыточна. Аналогичные сведения вполне можно предоставлять в виде приложения к годовому отчету. В нем же указывать количество ЦЗ и количество обслуживаемого населения, что позволит оценить соответствие нормативу фактической обеспеченности жителей региона ЦЗ. Так, из данных, представленных в табл. 1, видно, что обеспеченность ЦЗ приближается к нормативной (1 ЦЗ на 200 тыс. населения) практически во всех регионах СФО, кроме Республики Бурятия и Республики Тыва, а в Иркутской и Омской областях отмечается даже превышение этого показателя.

Таблица 1

#### Обеспеченность ЦЗ населения регионов СФО в 2015 г.

Регионы СФО	Количество ЦЗ на 200 тыс. населения
Республика Алтай	0,9
Республика Бурятия	0,6
Республика Тыва	0,6
Республика Хакасия	0,7
Алтайский край	0,8
Забайкальский край	0,9
Красноярский край	1,0
Иркутская область	1,4
Кемеровская область	1,1
Новосибирская область	1,0
Омская область	1,3
Томская область	0,7

В таблицах 2001 и 2002 отчетной формы № 68, отражающих контингенты обратившихся лиц, имеются избыточные строки и столбцы, практически не содержащие никакой информации. Речь идет о лицах, направленных в стационары. А между тем идеология появления ЦЗ изначально основывалась на работе преимущественно со здоровыми людьми, поэтому не ясно, с какой целью в форму была включена эта информация. Отсутствие утвержденной на федеральном уровне инструкции по заполнению данной отчетной формы привело к появлению таковых на региональном уровне. Так, в соответствии с данной инструкцией лица, направленные в ЦЗ по итогам диспансеризации, не включаются в число граждан, направленных из лечебно-профилактических учреждений. Этим же документом установлено, что количество лиц (столбец 7), которым назначены индивидуальные планы по здоровому образу жизни (ЗОЖ), не должно быть меньше количества граждан с факторами риска (столбец 6). Другими словами, планы по ЗОЖ назначаются и здоровым людям. В связи с этим данное правило не дает возможности рассчитать такой показатель, как доля лиц с факторами риска, которым назначены индивидуальные планы по ЗОЖ.

Необходимо уточнить, что входит в понятия «обращение» и «посещение», используемые в данной форме. В соответствии с информационным письмом Минздрава РФ № 11-9/10/2-5718 от 25.12.2012 [6] в объем медицинской помощи, оказываемой с профилактической целью, включаются посещения ЦЗ. Понятие «обращение» имеет отношение к заболеванию, может включать в себя два и более посещения и, возможно, не должно использоваться в данной отчетной форме. Кроме того, наличие в форме таких понятий, как «обследование» и «осмотр», также требует инструктивных разъяснений. Таблица 2005 требует кардинального пересмотра, так как не соответствует рекомендуемым штатным нормативам ЦЗ и перечню специальностей. В ЦЗ, согласно данным рекомендациям, ведут прием врач по медицинской профилактике, врач-психотерапевт или психолог. Непонятно, почему в отчетах всех региональных ЦЗ появляются терапевты, педиатры, психиатры-наркологи, а в строках соответствующих таблиц приведен перечень узких специальностей, таких как кардиология, пульмонология, гастроэнтерология, которые остаются пустыми. В перечне врачей, ведущих прием пациентов в ЦЗ, необходимо указывать специалистов, имеющих соответствующую подготовку по вопросам ЗОЖ и медицинской профилактики.

Количество комплексных обследований в таблице 2007 в большинстве регионов не соответствует информации, содержащейся в таблице 2006.

Число обследований (табл. 2), входящих в комплекс обязательных из таблицы 2006 формы № 68, должно быть приблизительно равным числу таковых из таблицы 2007. Фактически имеется существенный разрыв в этих показателях, что также требует осмысления. В таблице 2009 указываются данные о числе лиц, обученных ос-

номам ЗОЖ. Возникают вопросы: соответствует ли это число количеству лиц, которым назначены индивидуальные планы по ЗОЖ, отличаются ли эти понятия и в чем отличия? В существующих документах такая информация отсутствует.

Таблица 2

**Количество комплексных обследований по данным таблицы 2007 и количество обследований, входящих в обязательный комплекс, за 2015 г.**

Регионы СФО	Аппаратно-программный комплекс	Ангиологический скрининг	Содержание холестерина и глюкозы в крови	Число комплексных обследований
Республика Алтай	14 364	10 121	13 488	14 364
Республика Бурятия	55 855	22 233	61 243	37 913
Республика Тыва	3834	3039	4228	3834
Республика Хакасия	5682	3552	5132	4408
Алтайский край	68 893	44 273	65 186	65 011
Забайкальский край	40 219	12 588	37 191	36 284
Красноярский край	31 546	14 205	34 833	30 239
Иркутская область	34 127	16 904	23 283	25 203
Кемеровская область	54 006	22 077	45 456	54 006
Новосибирская область	76 208	46 760	68 911	57 261
Омская область	158 121	96 657	140 372	137 385
Томская область	31 345	16 332	31 320	29 850

## Обсуждение

Как известно, основная функция статистических отчетов — предоставление информации, необходимой для управления [2]. Анализ статистической формы № 68 показал, что ее структура не дает возможности оценить результативность деятельности ЦЗ в соответствии с выполняемыми функциями. Так, из функций ЦЗ, определенных приказом Минздрава РФ № 683н от 30 сентября 2014 г., с помощью формы № 68 можно оценить результаты выполнения только одной: проведение обследования граждан с целью оценки функциональных и адаптивных резервов здоровья, выявления факторов риска, да и то не в полном объеме. Информация о таких важных разделах работы ЦЗ, как индивидуальное углубленное профилактическое консультирование, участие в проведении диспансеризации и профилактических осмотров, диспансерное наблюдение, включая назначение лекарственных препаратов для коррекции дислипидемии, за гражданами, имеющими высокий риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, не нашла отражения в отчетной форме. В связи с отсутствием этих данных соответствующий анализ не проводится, и нет основы для принятия управленческих решений. А между тем в учетной документации ЦЗ содержатся все необходимые данные для объективной оценки деятельности этих подразделений.

## Заключение

Проведенный анализ отчетной формы отраслевого статистического наблюдения № 68 субъектов СФО показал, что существующая отчетная форма о деятельности ЦЗ требует полного пересмотра. Необходимо привести ее содержание в соответствие со стоящими перед данными структурными подразделениями задачами. Приоритетным является обеспечение в ЦЗ качества оказываемой помощи: повышение мотивации к изменению образа жизни и отказу от вредных привычек. Для анализа деятельности ЦЗ по результатам отчета достаточно его ежеквартального представления. Однако с целью учета количества обратившихся в ЦЗ лиц можно проводить мониторинг посещений ежемесячно, но в графах формы № 68 должно быть четко отражено число посещений и обращений. Сведения о кадровом составе и оснащении ЦЗ можно представлять в виде приложения к годовому отчету.

Таким образом, проведенное исследование дает основание считать, что необходимы разработка и утверждение на федеральном уровне новой инструкции по заполнению данной отчетной формы с обязательным внутри- и межтабличным контролем. Наличие полных сведений в статистической форме № 68 даст возможность оценить сравнительную динамику деятельности данных структурных подразделений во всех регионах СФО и на основе полученных сведений принять соответствующие управленческие решения, позволяющие повысить эффективность работы ЦЗ.

**Литература/References**

1. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Минздравсоцразвития России) от 19 августа 2009 г. № 597н г. Москва «Об организации деятельности центров здоровья по формированию здорового образа жизни у граждан Российской Федерации, включая сокращение потребления алкоголя и табака». Зарегистрировано в Минюсте РФ 25 сентября 2009 г. Регистрационный № 14871.
2. Тюков Ю.А., Ползик Е.В. Официальная медицинская статистика как основа управления здоровьем населения: возможности и ограничения // Экономика здравоохранения. — 2000. — № 7. — С. 33–39.
3. Кривонос О.В., Погосова Н.В., Юферева Ю.М. и др. Оказание помощи взрослому населению в центрах здоровья / Метод. рекомендации. — М., 2012. — 110 с.
4. Погосова Н.В., Вергазова Э.К., Акушева А.К. и др. Центры здоровья: достигнутые результаты и перспективы // Проф. медицина. — 2014. — Т. 17, № 4. — С. 16–24.
5. Погосова Н.В., Вергазова Э.К., Акушева А.К. и др. Центры здоровья: достигнутые результаты и перспективы (продолжение) // Проф. медицина. — 2015. — Т. 18, № 5. — С. 34–42.
6. Письмо Минздрава РФ от 25 декабря 2012 г. № 11-9/10/2-5718 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2013 год и на плановый период 2014 и 2015 годов».

*Поступила 29.03.2017*

**Сведения об авторах**

**Кутумова Ольга Юрьевна\***, канд. мед. наук, доцент, главный врач Красноярского краевого Центра медицинской профилактики.

Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Парижской Коммуны, 33, оф. 603.

E-mail: krascmp@yandex.ru.

**Россиева Татьяна Владимировна**, канд. мед. наук, врач-методист Красноярского краевого Центра медицинской профилактики.

Адрес: 660049, г. Красноярск, ул. Парижской коммуны, 33, оф. 602.

E-mail: rossievatv@gmail.com.

## ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ И АЛГОРИТМ УПРАВЛЕНИЯ КАЧЕСТВОМ В АКУШЕРСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Е. Н. Образцова<sup>1\*</sup>, Л. А. Агаркова<sup>2</sup>, Н. Я. Несветайло<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Российская Федерация

В статье рассмотрен алгоритм внедрения системы управления и установления политики качества медицинской помощи в организации акушерской помощи на территории Томской области. Представлены концепция и стратегия для достижения этих целей.

**Ключевые слова:** модернизация службы родовспоможения, международные стандарты, управление качеством, принципы управления

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Образцова Е. Н., Агаркова Л. А., Несветайло Н. Я. Основные принципы и алгоритм управления качеством в акушерской медицинской помощи // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 104–107. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-104-107

## MAIN QUALITY MANAGEMENT PRINCIPLES AND ALGORITHMS IN OBSTETRIC CARE

E. N. Obratsova<sup>1\*</sup>, L. A. Agarkova<sup>2</sup>, N. Ya. Nesvetaylo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Obstetrics, Gynecology and Perinatology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation

The article reviews the algorithms for implementation of management system and healthcare quality policy in organization of obstetric care in the Tomsk region. Concept and strategy for achieving these objectives are presented.

**Keywords:** maternity obstetric service modernization, international standards, quality management, principles of management

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Obratsova E. N., Agarkova L. A., Nesvetaylo N. Ya. Main Quality Management Principles and Algorithms in Obstetric Care // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 104–107. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-104-107

### Введение

Обеспечение и оказание качественной медицинской помощи (КМП) являются приоритетным направлением для системы здравоохранения любой страны, в связи с чем все проводимые реформы преследуют своей целью повышение качества оказываемой медицинской помощи населению. Медико-социальное значение системы охраны материнства и детства заключается в сохранении здоровья женщин, снижении материнской и детской смертности и воспитании молодого здорового поколения [1]. Система управления качеством в здравоохранении реализуется на федеральном уровне, уровне субъектов Российской Федерации и муниципальных образований, медицинского учреждения, каждого медицинского работника. На каждом уровне устанавливается приоритетность проблем управления качеством, описываются задачи и технологии обеспе-

чения качества [2]. Для выполнения данного раздела закона проводится модернизация службы охраны материнства и детства, а именно: укрепление материально-технической базы учреждений родовспоможения, оптимизация коечного фонда, внедрение современных информационных технологий и, как одно из ключевых направлений, внедрение алгоритма оказания медицинской помощи в акушерстве. Результатом модернизации службы родовспоможения стало повышение доступности и качества медицинской помощи женщинам и детям, снижение материнской смертности в РФ. Именно в период модернизации необходимо изучение и применение основных понятий, характеристик, форм и методов оценки, а также закономерностей обеспечения и оказания КМП [3]. Существенным импульсом к овладению знаниями в области качества послужили разработка и принятие в конце XX в. международных стандартов ИСО серии 9000, которые

описывают модели систем качества для предприятий, организаций и учреждений любой сферы деятельности, т.е. имеют универсальный характер [4].

С созданием системы обязательного медицинского страхования здравоохранение вступило в рыночные отношения с пациентом, где здравоохранение является продавцом медицинских услуг, а пациент — покупателем, при этом успех на рынке зависит от степени удовлетворения требований пациента. Поэтому внедрение систем оценки качества в лечебных учреждениях в настоящее время — это необходимость и норма. Одно из определений качества медицинской помощи — это характеристика, отражающая степень адекватности различных медицинских технологий, выбранных для достижения поставленной цели и соблюдения определенных профессиональных стандартов, заранее установленным критериям и стандартам. Это нужно учитывать, разрабатывая региональные программы модернизации.

Цель исследования: разработка алгоритма оказания медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам и новорожденным на территории Томской области для распределения уровней оказания медицинской помощи с учетом возможностей медицинских организаций.

## Материал и методы

На основании приказа Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)”» субъекты Федерации должны разработать трехуровневую систему оказания медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам и новорожденным. В Томской области разработан алгоритм реализации данного приказа.

Оказание медицинской помощи осуществляется на следующих уровнях:

- амбулаторный этап — осуществляется врачами — акушерами-гинекологами, а в случае их отсутствия, при физиологически протекающей беременности — врачами общей практики, участковых больниц, врачебных амбулаторий, медицинскими работниками фельдшерско-акушерских пунктов;
- стационарный этап — осуществляется врачами — акушерами-гинекологами отделений патологии беременности районных больниц, городских родильных домов и перинатальных центров (при акушерской патологии) или в специализированных отделениях (при соматической патологии) медицинских организаций (рис. 1).



Рис. 1. Уровни оказания акушерской медицинской помощи

Примечание: ОГБ(А)УЗ — областное государственное бюджетное (автономное) учреждение здравоохранения; ОГАУЗ ОПЦ — Областное государственное автономное учреждение здравоохранения «Областной перинатальный центр»; ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Сибирский федеральный научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства России»; НИИАГП — Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и перинатологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

В зависимости от коечной мощности, оснащения, кадрового обеспечения все учреждения родовспоможения в Томской области разделены на уровни исходя из возможности оказания медицинской помощи в соответствии с распоряжением Департамента здравоохранения

Томской области от 30.04.2014 № 298 «Об организации медицинской помощи женщинам в период беременности и родов на территории Томской области».

Первая группа (I уровень): акушерские отделения районных больниц, не обеспеченные круглосуточным

пробыванием врача — акушера-гинеколога, врача-неонатолога.

Вторая группа (II уровень):

- акушерские отделения медицинских организаций, исполняющих функции межрайонных центров;
- родильные дома, число родов в которых составляет от 500 до 1500 в год, имеющие круглосуточный пост врача — акушера-гинеколога, врача-неонатолога, врача — анестезиолога-реаниматолога и отделения реанимации (или палаты интенсивной терапии) для беременных, рожениц, родильниц и новорожденных.

Третья группа (III уровень):

- акушерские стационары, имеющие в своем составе отделение анестезиологии и реанимации для женщин, отделение реанимации и интенсивной терапии для новорожденных, отделение патологии новорожденных и недоношенных детей (II этап выхаживания), акушерский дистанционный консультативный центр с выездными анестезиолого-реанимационными бригадами для оказания экстренной и неотложной медицинской помощи;
- акушерские клиники федеральных медицинских организаций, оказывающие специализированную медицинскую помощь женщинам в период беременности, родов, послеродовой период и новорожденным.

## Результаты и обсуждение

Данный алгоритм — это система управления качеством медицинской помощи в родовспоможении, которая соответствует принципам Всеобщего управления качеством (TQM), на которых базируется современный менеджмент качества.

Принципы Всеобщего управления качеством включают в себя:

- политику организации, ее миссию, ценности руководящих принципов;
- систему планирования качества;
- систему обеспечения качества;
- систему непрерывного контроля качества.

При этом постоянно осуществляется деятельность, направленная на улучшение качества продукции, с включением различных мероприятий, позволяющих непрерывно оптимизировать все направления деятельности [5].

Согласно основной идее принципа постоянного улучшения, необходимо учитывать четыре взаимосвязанных этапа, объединяемых понятием «цикл Деминга» [6], или «круг качества», который состоит из следующих последовательно повторяющихся этапов:

- наблюдение, сбор информации;
- разработка мероприятий по улучшению качества;
- внедрение;
- анализ.

Управление качеством имеет общие закономерности, которые соблюдаются в разработанном алгоритме [7].

1. Принцип новых задач. Разработана трехуровневая система оказания медицинской помощи, в которой используются многовариантные решения в рамках опти-

мизационных задач, т.е. цикличное улучшение возможностей решения возникающих задач.

2. Принцип системного подхода. Определены цели и критерии эффективности функционирования объекта управления, анализ структуры процессов управления, весь комплекс вопросов, которые необходимо решить для улучшения КМП. Этот комплекс охватывает вопросы материально-технического, экономического и организационного характера и реализуется за счет функционирования комиссии по снижению младенческой и материнской смертности при администрации Томской области и Департаменте здравоохранения Томской области.

3. Принцип первого руководителя, реализующийся в праве только первого лица иметь возможность решать или поручать решение любого вопроса, возникающего при внедрении мероприятия, с целью его развития, оптимизации или контроля. В данной ситуации контроль качества осуществления алгоритма оказания акушерской медицинской помощи возложен на начальника Департамента здравоохранения Томской области [8].

4. Принцип непрерывного развития системы. Разработана организационная структура, в которой каждый объект решает определенные задачи, и в случае необходимости меняются алгоритм и критерии оказания медицинской помощи.

5. Принцип единства информационной базы заключается в интеграции обработки данных первичного учета и адаптируемости программного обеспечения к задачам пользователей с использованием различных компьютерных программ. Смысл единства информационной базы состоит, прежде всего, в том, что на машинных носителях накапливается и постоянно обновляется информация, необходимая для решения не какой-то одной или нескольких задач, а всех задач управления. При этом исключается неоправданное дублирование информации, которое неизбежно возникает, если первичные информационные массивы создаются для каждой задачи отдельно. Для этого активно и повсеместно в медицинских учреждениях Томской области внедрены медицинские информационные системы БАРС, МЕДИАЛОГ, С1, Infomed, Gclinic.

6. Принцип комплексности задач и рабочих программ. Большинство процессов управления КМП взаимосвязаны и поэтому не могут быть сведены к простому независимому набору отдельных задач, поэтому разработаны методики и протоколы ведения по нозологическим формам.

7. Принцип согласования пропускной способности различных звеньев требует согласования скорости обработки информационных данных способом, позволяющим избежать информационных заторов. Согласно этому принципу создан Дистанционный консультативный центр, осуществляющий маршрутизацию пациентов в плановом и экстренном порядке, а также выездную консультативную помощь в рамках акушерско-гинекологической и неонатологических программ.

8. Принцип унификации. Разработанный алгоритм включает в себя организационный, материально-технический комплекс, информационное обеспечение, функциональные рабочие программы и планы.

На основании данного алгоритма разработана маршрутизация пациентов (табл.).

Таблица

**Алгоритм маршрутизации пациентов в системе акушерской помощи**

Уровни МО	Виды помощи	Группа низкого риска	Группа среднего риска	Группа высокого риска
I уровень	Амбулаторная помощь	Наблюдение	– Консультация в КДО ОПЦ – Наблюдение согласно рекомендациям ОПЦ	– Передача информации по телефону и в электронном виде в службу мониторинга ДКЦ – Консультация в КДО ОПЦ – Наблюдение согласно рекомендациям ОПЦ
	Стационарная помощь	Родоразрешение на месте	Роды в МО II уровня	Роды в МО III уровня
II уровень	Амбулаторная помощь	Наблюдение	– Консультация в КДО ОПЦ – Наблюдение согласно рекомендациям ОПЦ	– Передача информации по телефону и в электронном виде в службу мониторинга ДКЦ – Консультация в КДО ОПЦ – Наблюдение согласно рекомендациям ОПЦ
	Стационарная помощь	Родоразрешение на месте	Родоразрешение на месте	Роды в МО III уровня
III уровень	Амбулаторная помощь	Наблюдение	Наблюдение	– Передача информации по телефону и в электронном виде в службу мониторинга ДКЦ – Консультация в КДО ОПЦ – Наблюдение согласно рекомендациям ОПЦ
	Стационарная помощь	Родоразрешение на месте	Родоразрешение на месте	Родоразрешение на месте

Следует отметить в разработанном алгоритме принцип простоты и доходчивости, который дает возможность понять всем участникам поставленные цели и задачи. Это очень важно, так как он основывается на реализации поставленных основополагающих вопросов управления КМП.

**Заключение**

Таким образом, разработанный алгоритм — это научное управление качеством медицинской помощи в акушерстве, направленное на повышение КМП, снижение материнской и детской смертности, эффективное использование возможностей медицинских организаций всех уровней, в котором четко отражены системность и преемственность.

**Литература/References**

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Капилевич Л.В., Закотнова Н.В., Хлынин С.М. и др. Модель управления качеством медицинских услуг в сельском здравоохранении на основе информационных технологий // Здравоохранение. — 2006. — № 6. — С. 49-55.
3. Кучеренко В.З. Общественное здоровье и здравоохранение, экономика здравоохранения, том 1. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 688 с.
4. Тебекин А.В. Управление качеством. — М.: Юрайт, 2013. — 311 с.
5. Куракова Н.Г., Зинов В.Г., Цветкова Л.А., Кураков Ф.А. Управление инновационными проектами в сфере здравоохранения: научное издание // Менеджер здравоохранения. — 2011. — 100 с. [Electronic resource] — <http://www.studentlibrary.ru>.
6. Репин В.В., Елиферов В.Г. Процессный подход к управлению. Моделирование бизнес-процессов. — М.: РИА «Стандарты и качество», 2013. — 544 с.
7. Агаркова Л.А., Образцова Е.Н. Модель управления качеством акушерской помощи / Academic science — problems and

achievements X: Proceedings of the Conference. — North Charleston, 2016. — Т. 2. — С. 40-44.

8. Алгоритм оказания медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам и новорожденным на территории Томской области. Приложение к распоряжению Департамента здравоохранения Томской области от 09.04.2015 г. № 227.

Поступила 31.05.2017

**Сведения об авторах**

**Образцова Елена Николаевна\***, канд. мед. наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: cir777@yandex.ru.

**Агаркова Любовь Аглымовна**, докт. мед. наук, профессор, заведующая отделом перинатологии Научно-исследовательского института акушерства, гинекологии и перинатологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Адрес: 634063, г. Томск, ул. С. Лазо, 5.  
E-mail: myy@rd4.tomsk.ru.

**Несветаило Надежда Яковлевна**, и. о. заведующего кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.  
E-mail: nesvetny@rambler.ru.

# ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ/ HISTORY OF MEDICINE

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-108-110  
УДК 616.12-005.4+616.24]-07

## КАК БЫЛА СОЗДАНА КАРДИОЛОГИЧЕСКАЯ СЛУЖБА В НОВОСИБИРСКЕ

Ю. П. Никитин

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины, Новосибирск, Российская Федерация

Первые шаги по созданию в Новосибирске кардиологической службы были сделаны задолго (1969–1976) до соответствующего приказа Министра здравоохранения СССР (1978). Были организованы первый в стране кардиологический кабинет (1969), палата интенсивной терапии, регистр инфаркта миокарда и инсульта, комплексная служба реабилитации больных, городское общество кардиологов. В 1976 г. издан приказ Горздра-воддела об официальном создании Городской кардиологической службы, на базе которой открыт Областной кардиологический диспансер (1987).

**Ключевые слова:** кардиологическая служба, Новосибирск

**Конфликт интересов:** автор не заявил о конфликте интересов

**Для цитирования:** Никитин Ю. П. Как была создана кардиологическая служба в Новосибирске // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 108–110. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-108-110

## ESTABLISHMENT OF CARDIOLOGY SERVICE IN NOVOSIBIRSK

Yu. P. Nikitin

Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, Novosibirsk, Russian Federation

The first steps to establish cardiology service in Novosibirsk were made well in advance (1969–1976) before the corresponding order of the Minister of Health of the USSR (1978). The country's first cardiology office (1969), intensive care unit, myocardial infarction and stroke register, comprehensive rehabilitation service for patients, and municipal cardiology society were organized. The Municipal Health Department Order for the official establishment of the Municipal Cardiological Service was issued in 1976 and, based on this, the Regional Cardiology Clinic was opened in 1987.

**Keywords:** cardiology service, Novosibirsk

**Conflict of interest:** the author did not declare a conflict of interest

**For citation:** Nikitin Yu. P. How was Cardiology Service Created in Novosibirsk // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 108–110. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-108-110

Приказ Министра здравоохранения СССР № 1038 о создании кардиологической службы в стране был издан в конце 1978 г. Но в Новосибирске задолго до этой даты многое было задумано и претворено в жизнь. В 1969 г. в медицинском институте был открыт факультет усовершенствования врачей (ФУВ) с единственной кафедрой — кафедрой терапии (заведующий — Ю.П. Никитин). Наибольшее внимание кафедра уделяла кардиологии. Высокая заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых болезней, в частности от инфаркта миокарда, побуждали нас к этому. В те годы больные инфарктом миокарда поступали в обычные палаты терапевтических отделений, и лечили их терапевты одновременно с другими терапевтическими больными. Сроки госпи-

тализации были большие, и летальность при инфаркте миокарда сохранялась высокой, причем на всех этапах — догоспитальном, стационарном и после выписки. Из больницы больных выписывали обычно под наблюдение участкового терапевта по месту жительства.

Первый шаг к улучшению кардиологической помощи больным был сделан в 1969 г. — был открыт специальный кабинет с врачом-терапевтом, подготовленным в области кардиологии, для медицинской помощи больным коронарной болезнью сердца (так называли ее тогда), перенесшим острый инфаркт миокарда. Это был первый кабинет такого профиля, и мы затруднились даже с его названием. Назвали его просто «коронарным кабинетом». Кабинет, не предусмотренный официальными докумен-

тами Министерства здравоохранения СССР, рискнули создать сначала в одной из ведомственных поликлиник Западно-Сибирской железной дороги [1]. Но вскоре, к 1975 г., подобные кабинеты были открыты и в 4 поликлиниках, а к 1979 г. — еще в 9 поликлиниках Новосибирского горздравоотдела (заведующим городским отделом здравоохранения был тогда Владимир Дмитриевич Рева). Врачи, пациенты и администрация были довольны появлением врача — консультанта кардиологических больных (в основном больных ишемической болезнью сердца), но качество оказания медицинской помощи больным инфарктом миокарда вызывало немало нареканий. Наряду с кардиоревматологическими кабинетами города и кабинетами функциональной диагностики был формально сформирован Городской кардиологический центр. В составе его был также реабилитолог, работавший в основном с больными, перенесшими инфаркт миокарда. Постепенно им была сформирована сеть подобных кабинетов.

Следующий шаг в создании кардиологической службы был совершен вскоре — на базе одного из терапевтических отделений ведомственной больницы была выделена специальная палата для поступающего больного с острым инфарктом миокарда. По мере оснащения такой палаты и накопления опыта работы в «инфарктной» палате стали оказывать помощь в большем объеме и с лучшим эффектом инфарктным больным. По оснащенности и профилю работы такая палата приближалась к современным реанимационным палатам. По опыту первой «инфарктной» палаты были организованы аналогичные палаты и в других крупных больницах города.

Важным мероприятием зарождающейся кардиологической службы в городе явилось создание по инициативе кафедры терапии ФУВ системы регистра инфаркта миокарда. В 1976–1977 гг. в Москве несколько наших врачей были обучены учету, анализу каждого случая инфаркта миокарда. По этой программе, заимствованной в ВОЗ, регистрировали все случаи заболевания с клиникой инфаркта миокарда, подтвержденной электрокардиограммой (ЭКГ). Учитывали время обращения пациента за медицинской помощью, время прибытия к больному врача, сроки госпитализации, объем медицинской помощи на догоспитальном и стационарном этапах. Горздравоотдел выделил для этих целей транспорт, дополнительных врачей. Система регистра инфаркта миокарда (а потом и мозгового инсульта) начала работать с 1977 г. сначала в одном, а позже еще в двух административных районах г. Новосибирска.

В 1981 г. на базе кафедры терапии ФУВ Новосибирского государственного медицинского института, которая выросла к этому году до 26 собственных штатных сотрудников, решением Правительства СССР был организован Институт терапии Сибирского отделения РАМН, который тем же приказом Министра здравоохранения СССР функционально был объединен с кафедрой терапии, и вся последующая работа проводилась совместно. Общими усилиями стали проводить периодические

скрининги населения по оценке распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в тех же районах города, где ранее были начаты исследования по программе регистра инфаркта миокарда. Постепенно значительно расширились исследования не только в Новосибирске, но и в других регионах Сибири, в частности в Заполярье. Совместными усилиями кафедры и медицинского института было проведено немало и других общих мероприятий: учебных циклов, школ, семинаров, конференций и даже съездов разного масштаба. Объединение кафедры и профильного академического института продемонстрировало еще раз высокую взаимную пользу как в образовательной деятельности, так и в научно-исследовательской работе. Продуктивность объединения по числу научных докладов, статей, диссертаций превзошла аналогичные показатели наших учреждений в последующие годы.

Важным фрагментом работы явился комплекс мероприятий по реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, выполнявшийся в первое время силами кафедры и Института терапии. Как уже говорилось, больной попадал после выписки из стационара в свои обычные домашние условия, к своему участковому терапевту по месту жительства. С согласия Новосибирского горздравоотдела была учреждена должность кардиолога-реабилитолога. Первый месяц после выписки больного наблюдал, лечил и многому обучал кардиолог-реабилитолог. Его функции постепенно расширялись, кроме индивидуальной работы с пациентом проводились комплексные мероприятия: групповая реабилитация, различные семинары, курсы, конференции, использовались средства массовой информации. К этой работе постепенно приобщали некоторые специальные медицинские учреждения, в частности санатории и дома отдыха. Служба реабилитации больных с сердечной патологией заслуживала внимания других городов, к нам многие приезжали за опытом работы, свои разработки по реабилитации больных после инфаркта миокарда мы демонстрировали на съездах, конференциях, разных выставках, в том числе на ВДНХ.

Еще в начале 1970-х годов было организовано областное общество кардиологов, членами его были и терапевты, и хирурги. Председателем был избран Ю.П. Никитин, сопредседателем — Е.Н. Мешалкин. В Институте патологии кровообращения, где директором был академик Е.Н. Мешалкин, основным направлением была в те годы хирургия врожденных и приобретенных пороков сердца [2]. С институтом активно сотрудничали кафедры медицинского института, в частности кафедра терапии ФУВ.

Многое из изложенного выше было сделано в городе в период 1969–1978 гг. — до выхода приказа Минздрава СССР об организации кардиологической службы в стране. Разумеется, идеи и предложения исходили не только от кафедры терапии ФУВ медицинского института. Немало ценных рекомендаций и конкретных мероприятий было предложено работниками системы здравоохранения — Городского и Областного отделов здравоохранения

ния. В 1976 г. Владимир Дмитриевич Рева принял ответственное решение, издав свой приказ об организации городской кардиологической службы (Центра). Большой вклад в ее организацию, начиная с первых «коронарных» кабинетов, внесла доцент кафедры Алевтина Андреевна Николаева, бывшая в те годы внештатным городским кардиологом [1]. В 1976 г. Городской кардиологический центр возглавила Наталия Георгиевна Мезенцева — опытный, квалифицированный врач-терапевт и организатор здравоохранения. Основными задачами Городского кардиологического центра являлись дальнейшее официальное становление кардиологической службы в городе, совершенствование всех ее подразделений, четкая связь и преемственность в оказании медицинской помощи населению на всех ее этапах [3]. Значительное благоприятное развитие получила и служба функциональной диагностики. Был открыт в 1976 г. диагностический ЭКГ-центр записи и анализа ЭКГ круглосуточно по телефону.

Создание кардиологической службы во всей стране было узаконено приказом Министерства здравоохранения в конце 1978 г. (приказ № 1038 от 30 октября 1978 г.). Этим приказом утверждены положения о кардиологическом диспансере, кардиологическом отделении стационара, кардиологическом кабинете поликлиники, официально введена специальность врача-кардиолога.

Долго и нелегко рождалась кардиологическая служба в стране. Еще в довоенные годы в трудах ряда крупных терапевтов страны (Г.Ф. Ланг, Н.Д. Стражеско, В.Ф. Зеленин, А.Л. Мясников и др.) появились серьезные кардиологические работы. В те годы терапевты-кардиологи и кардиохирурги были тесно связаны между собой. Много раз высказывались предложения о создании кардиологического общества, журнала, института. Но в то же время против выделения кардиологии из общей терапии выступали и некоторые именитые терапевты и хирурги. Настойчиво бился за продвижение кардиологии в нашей стране Александр Леонидович Мясников. В 1963 г. ему удалось убедить Минздрав СССР организовать первую Всесоюзную учредительную кардиологическую конференцию. Однако, к удивлению многих, президентом кардиологического общества был «избран» по рекомендации Министерства не А.Л. Мясников. В 1966 г., через год после смерти А.Л. Мясникова, состоялся первый Всесоюзный съезд общества кардиологов.

Журнал «Кардиология» начал выходить в свет с 1961 г., он быстро завоевал престиж и заслуженное признание среди врачей и научных работников. Но создание единой кардиологической службы в стране и Всесоюзного кардиологического центра продвигалось очень медленно, хотя за реализацию этой идеи горячо взялся академик Евгений Иванович Чазов. Он — ученик и последователь А.Л. Мясникова. Будучи министром здравоохранения, Е.И. Чазов добился решения Правительства страны о выделении значительной доли средств, собранных от субботника 1971 г., на создание Всесоюзного кардиологического центра. Центр был открыт в декабре 1975 г. Вслед за ним в последующие годы открылись и республикан-

ские институты кардиологии. В 1975 г. Е.И. Чазову удалось убедить главу нашего государства, в то время Л.И. Брежнев, написать распоряжение о создании в стране системы кардиологической помощи населению, что и способствовало появлению в 1978 г. приказа Министерства здравоохранения № 1038. В Новосибирске Городской кардиологический центр — фактически один из первых в стране (главный врач — Н.Г. Мезенцева). В 1987 г. Городской кардиологический центр преобразован в Областной кардиологический диспансер.

Ныне Областной кардиологический диспансер — крупное медицинское учреждение нашей области, один из лучших диспансеров страны, оказывающий широкий комплекс медицинских услуг, включая хирургические. При диспансере хорошо оснащена консультативная поликлиника, имеется несколько стационарных отделений, высокую репутацию приобрело отделение аритмий, переименованное недавно в «отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма и электрокардиостимуляции». Все годы в диспансере сохраняется тенденция к хирургическому профилю работы, освоен ряд сложных хирургических вмешательств. Хотелось бы пожелать Областному кардиологическому диспансеру больше внимания уделять профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, их ранней диагностике, раннему лечению и реабилитации. Впрочем, вопрос о месте кардиологического диспансера в системе здравоохранения — особый вопрос, не являющийся предметом настоящей статьи. Результаты и успехи своей 20-летней работы отражены во многих докладах и публикациях главного врача диспансера. Хотелось бы пожелать всем сотрудникам диспансера новых достижений в их благородном и интересном труде.

## Литература/References

1. Николаева А.А. Развитие кардиологической службы Новосибирска за 30 лет // Бюллетень СО РАМН. — 2003. — № 4. — С. 60–62.
2. Караськов А.М. Вклад Новосибирского НИИ патологии кровообращения им. академика Е.Н. Мешалкина МЗ РФ в кардиологическую службу Новосибирской области // Бюллетень СО РАМН. — 2003. — № 4. — С. 55–59.
3. Мезенцева Н.Г. Социально-гигиеническая оценка организации кардиологической помощи жителям крупного промышленного города : На примере г. Новосибирска : автореферат дис. ... кандидата медицинских наук : 14.00.33 / Новосиб. гос. мед. акад. — Новосибирск, 2000. — 24 с.

Поступила 22.12.2016

## Сведения об авторе

**Никитин Юрий Петрович**, докт. мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель сектора аналитико-методологических проблем терапевтических заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины.

Адрес: 680089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.

E-mail: yuri-nikitin@ngs.ru.

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-111-116  
 УДК 619.912:357.11.(571.1/5)

## ОСПОПРИВИВАНИЕ В ЗАБАЙКАЛЬСКОМ КАЗАЧЬЕМ ВОЙСКЕ

С. Д. Батоев

Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям  
 имени В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

Смертность от эпидемических вспышек натуральной оспы в дореволюционный период была велика. Болели и новорожденные, и люди преклонного возраста. В силу социально-экономических, этнокультурных и территориальных особенностей чрезвычайно высокой сохранялась смертность в Забайкалье. От периодических вспышек натуральной оспы страдало коренное и пришлое население края. Таким образом, уменьшение численности жителей и нестабильная эпидемиологическая ситуация на приграничной территории Забайкалья приобретали военно-политическое значение, особенно в сфере дальневосточной дипломатии российского правительства. Создание в этих условиях Забайкальского казачьего войска в 1851 г. имело цель охранять русско-китайскую границу и поддерживать внутреннего порядка в регионе. Необходимость постоянной боевой готовности Забайкальского казачьего войска, состоявшего из русских, бурят и тунгусов, диктовала создание условий для адекватной медицинской защиты военных чинов и членов их семей от вспышек натуральной оспы. Поэтому государственная задача сохранить и укрепить генофонд жителей Забайкалья приобретала соответствующее актуальное значение. Итак, в 1855 г. было разработано и утверждено Положение об оспопрививании в Забайкальском казачьем войске, подписанное Государем Императором. В нем компетентно изложены цели, задачи и методы снижения смертности от натуральной оспы путем обязательной эффективной вакцинации против этой инфекции.

**Ключевые слова:** Забайкальское казачье войско, натуральная оспа, положение об оспопрививании, оспенный материал, вакцинация

**Конфликт интересов:** автор не заявил о конфликте интересов

**Для цитирования:** Батоев С. Д. Оспопрививание в забайкальском казачьем войске // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 111–116. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-111-116

## THE SMALLPOX VACCINATION OF TRANSBAIKALIAN REGULAR COSSACK ARMY

S. D. Batoev

Scientific and Practical Center of Specialized Medical Help for Children n.a. V.F. Voyno-Yasenetsky,  
 Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

The death rate from smallpox outbreaks during the prerevolutionary period was enormous. Both newborns and elderly people were getting sick. The extremely high death rate in the Transbaikalian region persisted due to the socio-economic, ethnocultural, and territorial peculiarities. Both the native and alien population suffered from regular smallpox outbreaks. Thus, the population loss and unstable epidemiological situation in the border area of the Transbaikalian region acquired military and political significance, especially in the field of the Far East diplomacy of the Russian government. Under these circumstances, the establishment of the Transbaikalian Cossack army in 1851 aimed to protect the Russian-Chinese border and to maintain internal order in the region. The need for the regular operational readiness of the Transbaikalian Cossack army consisting of the Russian, Buryat, and Tungus men required providing the conditions for efficient medical protection of the military officials and their families against smallpox outbreaks. That is why the preservation and strengthening of the gene pool of the Transbaikalian region inhabitants was the state's top priority. So, in 1855, the statute for smallpox vaccination in the Transbaikalian region was prepared and signed by the Emperor. It provided the aims, objectives, and the methods for achieving the effective smallpox vaccination.

**Keywords:** Transbaikalian regular Cossack army, smallpox, statute for smallpox vaccination, smallpox material, vaccination

**Conflict of interest:** the author did not declare a conflict of interest

**For citation:** Batoev S. D. The Smallpox Vaccination of Transbaikalian Regular Cossack Army // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 111–116. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-111-116

С точки зрения борьбы с инфекционными заболеваниями в дореволюционной России изучение вопроса об оспопрививании в Забайкальском казачьем войске представляет особый историко-медицинский интерес. Цель нашей работы предполагает определение приори-

тетности мероприятий в рамках проведения обязательного оспопрививания в Забайкальском казачьем войске. Задачей такого исследования является выявление необходимых предпосылок, условий и возможностей для осуществления данного медицинского мероприятия.

Долгие и тяжкие годы страданий, вызываемых у человечества разнообразными инфекционными болезнями, оставили неизгладимые следы в истории каждого народа как слепая и жестокая сила. Развитие и совершенствование методов борьбы с эпидемиями отражают в себе социальные и материальные условия жизни, а также культурный уровень всякого отдельного государства во всем его прошлом [1, с. 7]. Периодически возникающие эпидемии натуральной оспы приводили к большим человеческим жертвам. «Летописи наши молчат о степенях опустошений, но по изустным сказкам, по соображению бесприютного жилья в жестоком климате и по сравнению поздних утрат надобно полагать, что оспа во времена своего появления в Сибири в начале XVII века пожинала не 1/10 или 1/7, 1/5 часть жителей, как бывало в Европе до введения искусственного прививания, но инде 1/3, инде 1/2 и даже 3/4. Все отделы племен сократились в людности, и иные даже вымерли, если не во время, здесь означенное, то в последовавшие повторения болезни. Вот изъяснение, отчего туземная населенность Сибири в поздних наших переписях выражается не в тех итогах, в каких была при завладении края» [2, с. 106]. В целом буряты хорошо разбирались в болезнях с точки зрения заразные/незаразные. Люди четко осознавали свое бессилие против эпидемических болезней и поэтому чутко следили за любыми слухами о появлении в округе признаков очередной напасти. Меры принимались чрезвычайные, начиная с изоляции больных и вплоть до массовой откочевки из зараженной местности, при этом оставляли больных с некоторым запасом провизии. «Они удаляются в самые густые леса, чтоб их не мог найти демон воспы». Только благодаря разумному эгоизму по отношению к заболевшим сородичам «многие по смерти в воспе не бывали» [3, с. 14]. «Во второй половине XVIII века оспа сильно опустошала Забайкалье, появляясь здесь периодически лет через десять и похищая множество бурят и тунгусов» [4, с. 622]. Ни один губернаторский отчет и отчеты городских дум не обходились без доклада о положении оспопрививания. С 1805 г. оспопрививание получило силу закона в Российской империи [5, с. 60]. Все медицинские чиновники гражданского ведомства, повивальные бабки и даже военные врачи были обязаны лично участвовать в оспопрививании, которое осуществлялось безвозмездно. Однако, несмотря на все государственные и общественные мероприятия, оспенные эпидемии в XIX веке были постоянным явлением. В отчете Министерства внутренних дел за 1845 г. констатировалось неудовлетворительное состояние оспопрививания: «О чем свидетельствует беспрестанно свирепствующая у нас повальная оспа, множество жертв ею похищаемых и ведомости оспенных комитетов, из которых видно, что в 1845 г. целая треть новорожденных в России остались без привитой оспы» [1, с. 286]. По данным Юлия Гюбнера (прим. автора: периоды жизни 1841–1901 гг., состоял на службе в Санкт-Петербургском городском врачебном управлении, где впервые организовал сани-

тарную статистику), в 1872 г. максимальное количество умерших от оспы составляли дети до 4 лет.

Таким образом, проблема возникновения и распространения опасных инфекционных заболеваний, в частности натуральной оспы, в Забайкалье имела приоритетное значение. Вариоляция, т.е. искусственное заражение человека натуральной оспой, не всегда приводила к положительному результату, а порой заканчивалась и гибелью людей. Поэтому вариоляция не могла получить широкого распространения и была оставлена, как только был найден более современный способ предупреждения болезни [1, с. 280]. Однако успешной борьбе с оспой мешала плохая организация обязательного оспопрививания. Прививка от натуральной оспы была передана в руки невежественных «оспенников» — людей, зачастую имевших довольно смутные представления о сущности вакцинации [1, с. 289]. Необходимо отметить, что в условиях недостатка квалифицированных медицинских кадров в дореволюционной России быстро решить эту проблему было довольно сложно. Поэтому приходилось надеяться на существующих оспопрививателей, что, естественно, не всегда гарантировало адекватный результат.

17 марта 1851 г. вышло Высочайше утвержденное Положение о Забайкальском казачьем войске. Целью создания войска была охрана русско-китайской границы и внутренняя служба<sup>1</sup>. Было сформировано четыре русских, два бурятских и тунгусский казачьи полки. Поэтому для эффективного исполнения пограничных и внутренних обязанностей необходимо было предпринять государственные меры медицинского характера для обеспечения максимальной защиты военных чинов и членов их семей от заболевания натуральной оспой и развития эпидемий. Сохранение и поддержание благополучной эпидемиологической обстановки на приграничной территории, безусловно, являлось актуальной задачей. Большинство отечественных врачей ясно отдавали себе отчет в пользе вакцинации как единственного средства ликвидировать болезнь. В своих работах они убедительно показали, что в результате вакцинации удавалось полностью предупредить вспышки натуральной оспы [1, с. 288]. Значительными препятствиями в распространении оспопрививания в России были несовершенство техники и трудность получения материала для прививки. Поэтому большим шагом вперед явилось введение в употребление телячьей вакцины — оспенного детрита. Производительность оспенных телятников в России была невелика и стоимость приготовленной вакцины была выше, чем за границей. В среднем с одного теленка снимали от 15 до 30 г детрита [1, с. 301].

Забайкалью отводилось место важного опорного пункта в освоении Дальнего Востока [6, с. 276–288]. Определяющими для Забайкалья становились решения, вытекающие из дальневосточных интересов государственной политики в крае. Итак, принимались во внимание

<sup>1</sup> ПСЗРИ (Полное собрание законов Российской империи). — Второе собрание. — Т. 26. — Ч. 1. — Ст. 25039.

специфические социально-экономические, демографические, этнокультурные и территориальные особенности Забайкальской области. Генерал-губернатор Восточной Сибири предоставил 24 октября 1853 г. проект Положения об оспопрививании в Забайкальском казачьем войске на рассмотрение в Медицинский департамент Военного Министерства<sup>2</sup>. В ответ была получена Выписка из журнала Военно-медицинского Ученого Комитета от 2 ноября 1853 г.: «Рассмотрев Положение об оспопрививании в Забайкальском казачьем войске, находит его удовлетворительным и соответствующим цели. Комитет полагает, что слово «оспенный ученик» необходимо заменить на «оспопрививатель» или «войсковые оспопрививатели», согласно принятым в т. 13 Свода Учреждений и Уставов врачебных. По сему 1-й пункт §17, 18, 19, 20, 21, 22 и 23 и в приложении к Положению исправить»<sup>3</sup>.

Таким образом, издано Положение об оспопрививании в Забайкальском казачьем войске, которое было отпечатано на 20 страницах в Санкт-Петербурге в 1855 г. Государь Император по журналу Сибирского Комитета Высочайше соизволил утвердить это Положение 25 апреля 1855 г. Подписано Управляющим делами Сибирского Комитета, Статс-секретарем В. Бутковым<sup>4</sup>. На основании Положения об оспопрививании в Забайкальском казачьем войске учреждался Оспенный Комитет Забайкальского казачьего войска при Войсковом Дежурстве (прим. автора: Войсковое Дежурство входило в Главное Управление Забайкальского казачьего войска и состояло из Войскового дежурного штаб-офицера, старшего адъютанта, обер-аудитора и войскового врача) в областном центре в г. Чите. В свою очередь, Оспенный Комитет подчинялся Наказному Атаману Забайкальского казачьего войска и в его лице непосредственно Генерал-губернатору Восточной Сибири. Следовательно, обязанности Оспенного Комитета были определены ст. 578 т. 13 Свода Учреждений и Уставов врачебных издания 1842 г. и включали: «1) Приведение в известность по всему Забайкальскому казачьему войску числа малолетних детей, у коих еще не было оспы, и ведение им правильного счета. 2) Попечение, чтобы везде прививаема была предохранительная оспа всем детям без изъятия. 3) Снабжение прививателей свежую оспенною материей и удобнейшими для сего дела инструментами. 4) Наставление от медицинских чиновников желающим учиться оспопрививанию. 5) Об обучении оспопрививанию избранных для этого казачьих малолеток. 6) О приведении в общую известность надежных способов сохранять оспенную материю. 7) Об объяснении отличительных признаков оспы, по коим всякому можно оную распознать в случае появления ее на коровах. 8) О принятии приличных мер к уничтожению предрассудков против прививания предохранительной оспы, особенно между казаками

Бурятских полков»<sup>5</sup>. Судя по обязанностям Оспенного Комитета, были максимально определены задачи по обязательному оспопрививанию и способы их решения на тот период времени. Ежегодно Оспенному Комитету необходимо было по определенной форме представлять отчет о проведении оспопрививания, включающий количество привитых, как взрослых, так и детей, случаев регистрации заболеваний натуральной оспой и мерах по предотвращению распространения инфекции. Общие годовые ведомости от Генерал-губернатора по инстанции представлялись Военному Министру. При этом члены Оспенного Комитета работали на безвозмездной основе, но могли при хороших показателях рассчитывать на различные поощрения от правительства.

Для более эффективного проведения профилактических мероприятий в отношении оспы Забайкальское казачье войско разделялось на шесть округов, которые соответствовали разделению на бригады. В каждой казачьей бригаде согласно положению о Забайкальском казачьем войске состояли лекари<sup>6</sup>. В подчинении бригадного лекаря находились войсковые оспопрививатели: в каждом полку — по шесть, в батальоне — по четыре, в каждой сотне — по одному. Согласно §13 в обязанности бригадного лекаря помимо лечебной работы в бригадном лазарете и приема больных входили контроль за оспопрививанием и ежеквартальный объезд вверенного участка, а именно: «1) Обращать внимание: а) Чтобы оспопрививатели имели у себя достаточный запас оспенной материи должного качества, а в случае недостатка или бездействия своевременно доносили об этом. б) Чтобы оспопрививатели исполняли должность свою с усердием и обходились с детьми и родителями их благосклонно и отнюдь не вымогали себе от последних никакой платы, о жалобах же жителей на оспопрививателей лекаря доносят Оспенному Комитету. 2) Удостовериться по станицам, не существует ли где оспа на коровах»<sup>7</sup>.

Как было сказано выше, недостаток прививочного материала диктовал условия самостоятельной заготовки оспенной материи. На этот случай Положением об оспопрививании в Забайкальском казачьем войске были установлены следующие правила: «А) Если Бригадный лекарь откроет оспу на коровах, то обязан немедленно запастись достаточным количеством свежей материи, и не только для себя и войсковых оспопрививателей своего округа, но и для прочих округов. Б) Чтобы за коровью оспу не была принята ошибочно какая-либо злокачественная коровья сыпь, то ни лекарь, а тем более войсковой оспопрививатель по снятии материи, не должны прививать ее людям прежде, чем она не будет привита здоровым коровам, и пока лекарь по тщательному наблюдению и исследованию не удостоверится в действительности сей оспы. В) По снятии оспенной материи и по удостоверении в ее качестве лекарь

<sup>2</sup> РГВИА (Российский государственный военно-исторический архив). — Ф. 879. — Оп. 2. — Ед. хр. 931. — Л. 1.

<sup>3</sup> РГВИА. — Ф. 879. — Оп. 2. — Ед. хр. 931. — Л. 3.

<sup>4</sup> РГВИА. — Ф. 879. — Оп. 2. — Ед. хр. 931. — Л. 7.

<sup>5</sup> РГВИА. — Ф. 879. — Оп. 2. — Ед. хр. 931. — Л. 7-8.

<sup>6</sup> ПСЗРИ. — Второе собрание. — Т. 26. — Ч. 1. — Ст. 25039.

<sup>7</sup> РГВИА. — Ф. 879. — Оп. 2. — Ед. хр. 931. — Л. 9-10.

обязан препроводить материал в некотором количестве к прочим Бригадным лекарям и в Оспенный Комитет. Г) При представлении снятой материи в Оспенный Комитет лекарь объясняет подробно о сделанном над нею испытании и последствиях оною. Д) Оспенный Комитет по получении материи подвергает ее своему испытанию и о последствиях извещает по принадлежности. Е) Оспопрививатели или кто-либо из жителей, заметив на коровах оспу, должны тотчас же донести своему начальству, которое со своей стороны через нарочного извещает о том Бригадного лекаря, если только он от места появления оспы не далее 40 или 50-верстного расстояния. Если вблизи находящийся лекарь был другой бригады или даже другого ведомства, то и он по тому извещению обязан прибыть на место замеченной коровьей оспы немедленно для снятия и представления оспенной материи порядком, указанным в предыдущих пунктах. Ж) Если же на расстоянии 40 или 50 верст от места замеченной оспы не будет медика, тогда Войсковое начальство того места уведомляет своего Бригадного лекаря нарочным и до прибытия его, если окажется необходимым снять материю, то оспопрививатель при тщательном осмотре оспенных нарывов на коровах вместе с людьми, знающими коровью оспу, должны снять материю на стеклышки в четырех экземплярах и запечатав оные оставить до прибытия лекаря в Сотенном или Батальонном Правлении. Лекарь по прибытии подвергает эту материю испытанию»<sup>8</sup>.

Бригадный лекарь обязан был составлять полугодовой отчет в Оспенный Комитет о количестве привитого против оспы населения. При этом Бригадным управлением на канцелярские расходы предусматривались 10 рублей серебром из войсковых сумм и безоговорочное бесплатное обеспечение транспортом в виде казачьих обывательских лошадей. В войсковые оспопрививатели набирались грамотные малолетки из числа негодных к строевой службе, которые проходили обучение навыкам оспопрививания у бригадных лекарей. После обучения войсковые оспопрививатели были обязаны: «1. Своевременно прививать оспу всем вновь родившимся детям и никак не позже трех месяцев и не ранее одного месяца после рождения, исключая, впрочем, особенные случаи, когда, например, существование вблизи эпидемии натуральной оспы и т.п., в которых может быть прививаема оспа и младенцам моложе четырех недель. Прививание предохранительной оспы и снятие материи с младенцев войсковые оспопрививатели должны производить при одном из ближайших казачьих начальников того места, где прививается оспа. 2. Привить предохранительную оспу всем взрослым обоюбого пола людям, на коих не было оспы, но чтобы таковым распоряжением не отнять времени у казаков в их домашнем быту и тем не расстроить хозяйственного их порядка, исполнение этой меры возлагать на Полковых и Батальонных командиров, с тем чтобы они избрали

самое удобное время для прививания оспы тем, которые ее не имели. 3. Сколько можно стараться иметь в запасе оспенную материю, снимая с детей, коим будет привита, и сберегая от порчи по предписанным правилам. 4. Осведомляться по станицам, нет ли оспы на коровах. 5. В особенности поставляется им в непрременную обязанность обходиться с родителями детей, требующих привития оспы, как равно и с самими детьми ласково; приступать к оспопрививанию без пренебрежения и вести себя честно и благонаравно, дабы тем возбудить к себе должное доверие и уважение. 6. Если кто-либо из жителей будет уклоняться от прививания оспы своим детям и окажет в этом упорство, так, что меры убеждения и местного начальства будут недействительны, то обращаться к Приходскому Священнику (а у бурят к ламам), чтобы они сделали им свое увещание. Если же это не подействует, то доносить о том Бригадному лекарю, который о всяком таком случае доводит до сведения Оспенного Комитета, и ожидать разрешения. 7. В случае недостатка или бездействия оспенной материи оспопрививатели должны немедленно доносить Бригадному лекарю, который обязан немедленно снабжать таковой материей или, в случае неимения у себя и у других оспопрививателей округа, доносить Оспенному Комитету, сделав вместе с тем сношение и с другими Бригадными лекарями о доставлении материи, если таковая будет у них в достаточном количестве. 8. Доставляемые из Сотенных и Батальонных Правлений именные списки о вновь родившихся, они должны содержать в должной исправности и по мере привития значившимся в списке детям предохранительной оспы, неупустительно отмечать против каждого время привития оспы и последствия оною, т.е. принялась она или нет, и все ли имели признаки настоящей предохранительной оспы»<sup>9</sup>.

Учитывая важность момента, войсковые оспопрививатели имели определенные привилегии, были освобождены от всех видов повинностей, получали ежегодное жалованье. Для выполнения своих обязанностей им предоставлялось по одной одноконной подводе от жителей безвозмездно, а во время пребывания в станицах вне жительства им отводилась обывательская квартира. Также помимо войсковых оспопрививателей в Забайкальском казачьем войске оспопрививанием могли заниматься полковые и батальонные фельдшера. В конце Положения определены меры ответственности всех лиц, обеспечивающих оспопрививание, перед Наказным Атаманом.

Приводим Вашему вниманию таблицу с данными о сумме, необходимой на содержание войсковых оспопрививателей Забайкальского казачьего войска<sup>10</sup>

<sup>8</sup> ПСЗРИ (Полное собрание законов Российской империи). — Второе собрание. — Т. 26. — Ч. 1. — Ст. 25039.

<sup>9</sup> РГВИА (Российский государственный военно-исторический архив). — Ф. 879. — Оп. 2. — Ед. хр. 931. — Л. 1.

<sup>10</sup> РГВИА. — Ф. 879. — Оп. 2. — Ед. хр. 931. — Л. 17.

Таблица 1

## Расчет суммы, потребной на содержание войсковых оспопрививателей Забайкальского казачьего войска [8]

Ежегодно	Число чинов	Жалованье			
		Одному		Всем	
		Руб.	Коп.	Руб.	Коп.
1. Войсковые оспопрививатели в шести полках, в каждом по шести, в 12 батальонах в каждом по четыре всего	84	17	14 1/4	1439	97
2. На канцелярские расходы:					
а) Войсковые оспопрививатели	84	5	71 1/2	480	6
б) Бригадные лекари	6	10	–	60	–
Всего	90	32	85	1980	3
Единовременно					
На заведение инструментов примерно	–	–	–	50	–
				2030	3
В том числе по конным полкам					
Ежегодно				852	87
Единовременно				25	–
По пешим батальонам					
Ежегодно				1127	16
Единовременно				25	–

Таким образом, Положение об оспопрививании в Забайкальском казачьем войске было разработано и утверждено. Согласно этому документу в Забайкальской области проводилась имеющая принципиальное значение большая медико-профилактическая работа. Время было тяжелое и сложное по военно-политической, экономической ситуации, и задача сохранения Забайкальского казачьего войска в боевом состоянии была актуальной. Безусловно, отмечался дефицит оспенной вакцины, и военные врачи покупали ее. Так, 24 января 1897 г. командование Читинского резервного пехотного батальона отправляет 1 руб. 50 коп. для получения 5 трубочек детрита для приемного покоя<sup>11</sup>. Главный врач Читинского полугоспиталя 30 января 1897 г. обращается к Областному врачу войск Забайкальской области: «...выслать в возможно непродолжительное время несколько баночек детрита, ввиду случаев заболевания больных, поступающих в полугоспиталь, натуральной оспой». На письме наложена резолюция от 31 января 1897 г.: «выслать 3 трубочки»<sup>12</sup>. Серьезная ситуация вызывала и быстрые ответные меры. 18 декабря 1897 г. старший врач 2-го военного отдела отмечает в рапорте Областному врачу войск Забайкальской области: «17 декабря мною осмотрены лечебные пункты и приемный покой 2-го военного отдела во всех 12 станичных округах заразных больных нет. Ввиду начала строительства Транссибирской железной дороги и наплыва рабочих со всех сторон необъятной России, а также и наплыва китайцев, было бы вполне целесообразно в целях охраны здоровья казачьего населения 2-го отдела от заражения натуральной оспой принять нижеследующие

меры: всякий казак 2-го отдела при выдаче ему вида на заработки на железную дорогу обязательно должен быть ревакцинирован оспопрививателем его станицы»<sup>13</sup>.

В последующем выходит Высочайше утвержденное положение Военного совета от 4 февраля 1905 г. «О замене в Забайкальском казачьем войске оспопрививателей фельдшерами»<sup>14</sup>. По закону утверждалось 24 старших медицинских фельдшера вместо войсковых оспопрививателей, которые состояли в основном из лекарских учеников и малограмотных малолеток-казаков. Соответственно, стало больше внимания уделяться повышению качественного профессионального уровня проведения вакцинации против натуральной оспы. Безусловно, постепенное улучшение в таком медико-профилактическом направлении, как оспопрививание, приносило свои плоды, и человеческий потенциал страны постепенно сохранялся и умножался. Состояние медицинской помощи полностью зависит от социально-экономической политики государства. За последнюю треть XIX века Россия преобразилась. По основным ее показателям в 1900 г. Россия догнала Францию. Активная, сложная и удачливая внешнеполитическая игра российского правительства вывела страну из дипломатической и политической изоляции и восстановила ее статус великой мировой державы [7, с. 7–8].

Таким образом, медицинское обеспечение армии долгое время в России оставалось востребованным. Так как Забайкалье являлось пограничной территорией и военным плацдармом для освоения Дальнего Востока, необходимо было постоянно поддерживать благоприятный эпидемиологический и санитарный режим. С созданием регулярного Забайкальского казачьего войска в 1851 г.

<sup>11</sup> ГАЗК (Государственный архив Забайкальского края). — Ф. 1. — Оп. 2 (вр). — Ед. хр. 250. — Л. 5.

<sup>12</sup> ГАЗК. — Ф. 1. — Оп. 2 (вр). — Ед. хр. 250. — Л. 8.

<sup>13</sup> ГАЗК. — Ф. 1. — Оп. 2 (вр). — Ед. хр. 250. — Л. 95.

<sup>14</sup> ПСЗРИ. — Третье собрание, отд. 1. — Т. 25. — Ч. 1. — СПб., 1908. — Ст. 25791. — С. 94.

организация военной медицинской помощи постепенно вышла на новый уровень. В целях борьбы с натуральной оспой было разработано и утверждено полноценное положение об оспопрививании, которое имело целью создание условий для безукоризненного выполнения государственных медицинских мероприятий на всех этапах и уровнях местной власти. Согласно положению разработан регламент проведения оспопрививания в Забайкальском казачьем войске, сроки вакцинации, порядок оформления и подачи отчетной документации, оговорены меры ответственности уклоняющихся и способы воздействия на них, определены условия и алгоритм действий для поддержания запасов оспенной материи. Необходимо подчеркнуть, что оспопрививатели имели ряд льгот и право на награды за качественное проведение вакцинации. Особо обращалось внимание на создание благоприятной обстановки в период проведения оспопрививания и неукоснительное соблюдение принципов этики. Этим шагом пытались привлечь как можно больше населения и максимально охватить людей предохранительной прививкой. Следовательно, в укреплении и поддержании здоровья населения приграничной территории было всецело заинтересовано дореволюционное правительство в лице генерал-губернатора Восточной Сибири и военного губернатора Забайкальской области.

### Литература/References

1. Васильев К.Г., Сегал А.Е. История эпидемий в России (Материалы и очерки). — М., 1960. — 399 с.
2. Словцов П.А. История Сибири. От Ермака до Екатерины II. — М., 2014. — 510 с.
3. Асеева Т.А., Дашиев Д.Б., Дашиев А.Д., Николаев С.М. и др. Тибетская медицина у бурят. — Новосибирск, 2008. — 318 с.
4. Шашков С.С. Сибирские инородцы в XIX столетии. Исторические очерки. Собрание сочинений. — СПб, 1898. — 668 с.
5. Шер С.А. История оспопрививания в Императорском Московском воспитательном доме // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2011. — № 4. — С. 60.
6. Палин А.В. Влияние политических и экономических факторов на формирование и деятельность органов местного управления Сибири в XIX–начале XX века (на примере Забайкальского областного правления) // Роль государства в хозяйственном и социокультурном освоении Азиатской России XVII–начала XX века: Сборник материалов региональной научной конференции. — Новосибирск, 2007. — С. 276–288.
7. Бородулин В.И. История медицины России. Клиника внутренних болезней во второй половине XIX — первой половине XX века. — М., 2011. — 139 с.

*Поступила 28.09.2016*

### Сведения об авторе

**Батоев Сергей Дашидондович**, канд. мед. наук, врач — анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Научно-практического центра специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения г. Москвы.

Адрес: 119620, г. Москва, ул. Авиаторов, 38.

E-mail: sbatoev@list.ru.

DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-117-119  
УДК 94:616-053 (571.16)

## ИЗ ИСТОРИИ ТОМСКОЙ ШКОЛЫ ПЕДИАТРОВ: К БИОГРАФИИ А. Ф. СМЫШЛЯЕВОЙ (1907–1975)

С. Ф. Фоминых<sup>1</sup>, Г. И. Мендрина<sup>2</sup>, С. А. Некрылов<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск, Российская Федерация

<sup>2</sup> Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Российская Федерация

Представлена биография известного отечественного педиатра Александры Федоровны Смышляевой и ее вклад в развитие отечественной педиатрии. Дан краткий обзор ее научной, учебной, лечебной и общественной деятельности.

**Ключевые слова:** история отечественной педиатрии, история Сибирского государственного медицинского университета, профессор А. Ф. Смышляева

**Конфликт интересов:** авторы не заявили о конфликте интересов

**Для цитирования:** Фоминых С. Ф., Мендрина Г. И., Некрылов С. А. Из истории томской школы педиатров: к биографии А. Ф. Смышляевой (1907–1975) // Сибирский медицинский журнал. — 2017. — Т. 32, № 3. — С. 117–119. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-117-119

## FROM THE HISTORY OF THE TOMSK PEDIATRICS — TO THE BIOGRAPHY OF ALEKSANDRA F. SMYSHLYAEVA (1907–1975)

S. F. Fominykh<sup>1</sup>, G. I. Mendrina<sup>2</sup>, S. A. Nekrylov<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> National Research Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation

<sup>2</sup> Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Tomsk, Russian Federation

The article represents the biography of the famous Russian pediatrician Aleksandra F. Smyshlyaeva and her contribution to the development of Russian pediatrics. The author gives a brief review of her scientific, educational, medical, and social activities.

**Keywords:** history of Russian pediatrics, history of Siberian State Medical University, Professor A. F. Smyshlyaeva

**Conflict of interest:** the authors did not declare a conflict of interest

**For citation:** Fominykh S. F., Mendrina G. I., Nekrylov S. A. From the History of the Tomsk Pediatrics — to the Biography of Aleksandra F. Smyshlyaeva (1907–1975) // Siberian Medical Journal. — 2017. — Vol. 32, № 3. — P. 117–119. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-117-119

В ноябре 2017 г. исполняется 110 лет со дня рождения известного сибирского педиатра, профессора Александры Федоровны Смышляевой. Она принадлежит к славной плеяде выпускников медицинского факультета Томского государственного университета, внесших неоценимый вклад в развитие сибирской и российской медицинской науки.

Родилась Александра Федоровна Смышляева в семье рабочего Златоустовского завода Федора Михайловича Шестопалова (1884–1952) и с детства впитала любовь к каждодневному труду. После окончания Златоустовской школы II ступени (1925) по путевке горно Александра была принята без экзаменов на медицинский факультет Томского государственного университета. В 1920-е гг. на медицинском факультете Томского государственного университета преподавала плеяду замечательных ученых. Большинство из них были носителями еще дореволюционных традиций русской медицины.

Ее учителями были профессора Е. И. Неболюбов, И. Н. Осипов, Н. В. Вершинин, В. М. Мыш, С. В. Лобанов,



П. А. Ломовицкий, А. Г. Савиных, Д. Д. Яблоков и другие. Окончила университет (1930) с квалификацией «врач». Уже в студенческие годы А. Ф. Смышляева определила своей специальностью педиатрию. Большую роль в становлении Александры Федоровны как профессионала сыграл профессор Евгений Иванович Неболюбов.

Вместе с Александрой Федоровной университет окончил будущий профессор, и.о. директора Томского медицинского института Николай Петрович Федотов.

По окончании ТГУ по распределению А. Ф. Смышляева была направлена в Красноярск, где работала педиатром. В связи с переменой места службы мужа, Геннадия Иосифовича Смышляева, она начиная с 1931 г. работала врачом-педиатром на станции Иланской (1931–1932) и станции Уфа (1932–1935), заведующей детской профилактической амбулаторией на станции Оренбург (1935–1937), заведующей детским отделением железнодорожной больницы станции Красноярск (1938–1939). С 1940 г. А. Ф. Смышляева — аспирант кафедры детских болезней Томского медицинского института. Одновременно исполняла обязанности ассистента той же кафедры.

С 1943 г. — ассистент, с 1947 г. — доцент кафедры детских болезней с пропедевтикой детских болезней (затем кафедры факультетской педиатрии). В 1950–1952 гг. — докторант кафедры педиатрии 1-го Ленинградского медицинского института, с 1952 г. — доцент, с 1954 г. — профессор, с 1956 по 1974 г. — заведующая кафедрой факультетской педиатрии, в 1974–1975 гг. — профессор-консультант. Одновременно с 1956 г. заведовала детской клиникой. В ТМИ читала курсы «Пропедевтика детских болезней», «Детские болезни», «Детские инфекции».

А. Ф. Смышляева занималась вопросами физиологии и патологии детства: вскармливание детей раннего возраста, клиника, функциональные расстройства желудка и печени; стафилококковые заболевания; болезни крови у детей. В 1943 г. в Совете Томского медицинского института защитила диссертацию «Влияние диатермии на желудочную секрецию детей-дистрофиков» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (научный руководитель Е. И. Неболюбов).

В последующий период А. Ф. Смышляева изучала проблему ангиохолеститов у детей. Она установила, что ангиохолеститы в детском возрасте почти наполовину имеют лямблиозную этиологию и, в отличие от клинической картины у взрослых, 3 варианта симптоматики (гастрический; по типу печеночной колики; с неопределенным болевым синдромом). А. Ф. Смышляева установила, что у детей, больных ангиохолеститами, изменяется реактивность организма. А. Ф. Смышляева выявила нарушения углеводной, белоксинтезирующей и пигментной функций печени у половины больных. В 1953 г. в Совете 1-го Ленинградского медицинского института защитила диссертацию «Роль центральной нервной системы в патогенезе функциональных расстройств печени в клинике ангиохолеститов у детей» на соискание ученой степени доктора медицинских наук (научный консультант И.Н. Осипов).

В дальнейшем А. Ф. Смышляева и сотрудники кафедры детских болезней Томского медицинского института занимались главным образом проблемой болезней крови у детей.

Кафедра, возглавляемая А. Ф. Смышляевой, готовила педиатрические кадры высшей квалификации для вновь открывавшихся педиатрических факультетов медицинских институтов Сибири. Ежегодно в клинике проходили подготовку 4–5 практикующих врачей.

А. Ф. Смышляева принимала участие в работе многочисленных Всесоюзных и Всероссийских совещаний педиатров, съездах детских врачей и других конференциях.

Александра Федоровна — автор более 80 работ. Ее монография «Заболевания желчного пузыря и желчных путей у детей» (М., 1957) многие годы была настольной книгой врачей-педиатров. Подготовила 25 кандидатов и 5 докторов наук. Среди учеников А. Ф. Смышляевой были профессора И. И. Балашева, Л. П. Бушмелева и другие.

Она входила в состав правлений Всесоюзного и Всероссийского обществ педиатров. Была председателем Томского филиала Всероссийского общества педиатров, членом редколлегии журнала «Педиатрия». А. Ф. Смышляева оказывала консультативно-методическую помощь учреждениям практического здравоохранения. Занималась пропагандой медицинских знаний.

А. Ф. Смышляева в совершенстве владела методиками функциональных, биохимических исследований и патофизиологического эксперимента. Была превосходным врачом-клиницистом. Обладала прекрасными человеческими качествами. Талантливый педагог, она щедро передавала свои знания и опыт, пользовалась искренним уважением и любовью учеников и коллег.

За большую плодотворную работу А. Ф. Смышляева была награждена орденом Трудового Красного Знамени (1964), медалями «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения Владимира Ильича Ленина» (1970), «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1947) и значком «Отличнику здравоохранения» (1959).

Умерла Александра Федоровна Смышляева 5 августа 1975 г. в Томске.

### Основные труды:

1. Влияние диатермии на желудочную секрецию у детей-дистрофиков // Труды Томского медицинского института. — 1947. — № 14.
2. Как вырастить ребенка здоровым. — Томск, 1955.
3. Заболевания желчного пузыря и желчных путей у детей. — М., 1957.
4. Эритропоэтическая активность сыворотки крови при алиментарной и алиментарно-инфекционной анемии у детей // Педиатрия. — 1973. — № 5.

**Литература/References**

1. Жизнь, отданная детям // За медицинские кадры. — 1967. 24 октября.
2. Памяти профессора Александры Федоровны Смышляевой // Педиатрия. — 1976. — № 3.
3. Балашева И.И. Профессор Александра Федоровна Смышляева // Бюл. сиб. медицины. — 2007. — № 4.
4. С.Ф. Фоминых, С.А. Некрылов, М.В. Грибовский, Г.И. Мендрина, А.И. Венгеровский, В.В. Новицкий. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета — Томского медицинского института — Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): биографический словарь. 2-е изд., испр. и доп. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 2014. — Т. 2. — С. 226-228.

*Поступила 20.09.2017*

**Сведения об авторах**

**Фоминых Сергей Федорович**, докт. истор. наук, профессор кафедры современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.  
E-mail: sergei.fominyh1940@mail.ru.

**Мендрина Галина Ивановна**, докт. мед. наук, профессор кафедры организации здравоохранения и общественного здравоохранения Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации.  
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

**Некрылов Сергей Александрович\***, докт. истор. наук, заведующий кафедрой современной отечественной истории исторического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета.  
Адрес: 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36.  
E-mail: san\_hist@sibmail.com.

## ЮБИЛЕИ/ANNIVERSARY

УДК 616.1/4.92

### К ЮБИЛЕЮ УЧИТЕЛЯ (80-ЛЕТИЕ АКАДЕМИКА РАН Р. С. КАРПОВА)

О. Я. Васильцева

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук

Статья посвящена известному российскому ученому, академику РАН Ростиславу Сергеевичу Карпову, внесшему значительный вклад в развитие отечественной медицинской науки. Отражены основные этапы его многогранной научной, педагогической и общественной деятельности.

**Ключевые слова:** Ростислав Сергеевич Карпов, медицинская наука

### THE TEACHER'S ANNIVERSARY (80<sup>th</sup> ANNIVERSARY OF THE ACADEMICIAN OF RAS R.S. KARPOV)

O. Ya. Vasil'tseva

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

The publication is dedicated to the well-known Russian scientist, academician of the Russian Academy of Sciences Rostislav Sergeevich Karpov, who made a significant contribution to the development of Russian medical science. The main stages of his many-sided scientific, pedagogical and social activities are described.

**Keywords:** Rostislav Sergeevich Karpov, medical science



С Ростиславом Сергеевичем я знакома с 5-6-летнего возраста. Главное детское воспоминание об их доме — бесчисленное количество книг. По представлению 5-летнего ребенка, книг было столько, что прочитать все просто физически невозможно. Позже родители объяснили,

что отец Ростислава Сергеевича — ученый-микробиолог, академик, и он очень много читает. А я тогда, в далеком детстве, сделала вывод, что быть академиком — значит, постоянно расширять и совершенствовать свои знания, трудиться не покладая рук.

Жизнь Ростислава Сергеевича Карпова пронизана духом медицины. Поэтому выбор профессии врача был закономерен и, возможно, даже предreshен. Он родился 8 сентября 1937 г. в Томске в семье известных врачей. Его отец, Карпов Сергей Петрович, — вирусолог, эпидемиолог, академик АМН СССР. Он заведовал кафедрой микробиологии Томского медицинского института и многие годы одновременно был научным руководителем Томского бактериологического института. Его мать, Федорович Мария Ивановна, работала доцентом кафедры эпидемиологии и инфекционных болезней. Во дворе дома, где рос Ростислав Сергеевич, располагался Бактериологический институт, поэтому с самого детства его окружали люди в белых халатах [1, 2].

Теперь медицинская династия Карповых имеет в своем составе уже несколько поколений. По словам Ростислава Сергеевича, первым врачом в ней был Анатолий Матвеевич Карпов (дядя отца) — известный томский практикующий врач, доцент кафедры судебной медицины. Леонид Петрович Кулев, дядя Ростислава Сергеевича — профессор Томского политехнического института, Лауреат Государственной премии, посвятил свою жизнь химии, но химии тоже «с медицинским уклоном». Его работы связаны с синтезом лекарственных препаратов, в том числе, противосудорожных средств (бензонала, бензамина и других). Именем Леонида Петровича Кулева названа одна из улиц Томска.

Жизнь старшей сестры Ростислава Сергеевича, Татьяны Сергеевны, также связана с медициной. Она профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии Сибирского государственного медицинского университета. Супруга Ростислава Сергеевича, Галина Васильевна, — гематолог-морфолог, многие годы заведовала лабораторией лекарственной токсикологии НИИ фармакологии СО РАМН. Обе дочери стали врачами. Старшая, Мария, — профессор кафедры микробиологии. Младшая, Тамара, — терапевт-кардиолог, старший научный сотрудник НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Сухие слова автобиографии свидетельствуют о том, что в 1960 г. Р. С. Карпов окончил с отличием лечебный факультет Томского медицинского института (ТМИ), а теперь ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России) — один из старейших и наиболее авторитетных российских медицинских вузов. Далее обучался в клинической ординатуре на базе факультетской терапевтической клиники ТМИ (1960–1962); был аспирантом кафедры факультетской терапии (1962–1965); врачом факультетской терапевтической клиники (1965–1966); ассистентом (1966–1972), доцентом (1972–1977). Затем стал доктором медицинских наук (1974), профессором (1977), а с 1979 г. — заведующим кафедрой факультетской терапии ТМИ, продолжив традиции своего учителя Героя социалистического труда, академика Академии медицинских наук СССР Дмитрия Дмитриевича Яблокова, руководившего кафедрой до этого времени [3].

Р. С. Карпов — один из организаторов создания в Томске научного центра АМН СССР. С 1979 по 1985 гг. он вы-

полнял обязанности заместителя директора Сибирского филиала Всесоюзного кардиологического научного центра АМН СССР. С 1986 г. на него были возложены обязанности директора НИИ кардиологии Томского научного центра СО РАМН, председателя президиума Томского научного центра и заместителя председателя Президиума СО РАМН. Ввиду титанической нагрузки возникла необходимость делить силы и время между кафедрой и институтом. Но его руководство и помощь на кафедре всегда незримо ощущались.

Мое обучение в клинической ординатуре на базе кафедры факультетской терапии происходило в те времена, когда Ростислав Сергеевич уже стал директором НИИ кардиологии. Однако каноны, о которых я знала по рассказам отца, профессора Ярослава Степановича Васильцева, сохранялись неизменными. Наши педагоги учили нас много трудиться. Рабочий день у врача клиники начинался в 8 часов утра, а заканчивался только тогда, когда было сделано все необходимое для пациентов [4]. Помню высокую требовательность преподавателей Лидии Леонидовны Малачиевой, Бориса Александровича Троценко, Валентины Ивановны Чебурановой и других. Нас учили преданности профессии. Каждый симптом, каждая цифра результатов обследования должны быть интерпретированы и использованы для понимания диагноза, построения оптимального плана дальнейших действий во благо пациента.

По субботам мы, молодые учебные ординаторы, только прикоснувшись к сложному врачебному искусству, не без волнения докладывали заведующему кафедрой Р. С. Карпову сложные клинические случаи. В процессе обсуждения с ним историй болезни симптомы волшебным образом вставали на свои места и выстраивались в стройную линию оформленного клинического диагноза. Мы получали поддержку и мудрый совет. Но работа врача связана не только с приобретением основательных знаний, способности правильно диагностировать заболевание и назначить лечение. Она включает еще и колоссальную психологическую нагрузку, потому что медицина, к сожалению, не всеильна. И Ростислав Сергеевич глубоко понимал наше состояние. После обсуждения с ним особенно трудных тяжелых пациентов не только была яснее, понятнее клиническая ситуация. Становилось немного легче, как будто прибавлялись силы идти дальше. Каждый раз после таких совещаний я думала: «Как мне, молодому врачу, повезло, что участвую в них». Факультетская терапевтическая клиника стала универсальной врачебной школой для многих поколений ординаторов, а приобретенный в процессе обучения опыт не раз помогал и без сомнения, продолжает помогать в работе ее выпускникам. Не знаю таких случаев, когда заведующий кафедрой на кого-то из нас сердился. Общась с Ростиславом Сергеевичем, мы всегда чувствовали, что говорим не только с опытным врачом, но с ученым и педагогом. Мы чувствовали, что нас уважают, нам доверяют. И это накладывало особые обязательства. Хотелось работать еще лучше.

Многие годы возглавляя НИИ кардиологии СО РАМН, занимая посты главного внештатного кардиолога Минздрава России в Сибирском федеральном округе, заведующего кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, в настоящее время — научного руководителя по прикладным исследованиям Томского национального исследовательского медицинского центра (Томского НИМЦ), научного руководителя НИИ кардиологии Томского НИМЦ, академик Р. С. Карпов часто бывает очень занят, но для консультации пациентов по-прежнему время всегда находит. Нередко возвращаясь из командировки, он проводит ночь в самолете, а утром уже участвует в консилиуме, решает накопившиеся за время своего отсутствия срочные вопросы.

Ростислав Сергеевич имеет множество наград. Его труд отмечен орденами Трудового Красного Знамени (1981) и Октябрьской революции (1987), орденом Почета (1996), орденом Николая Пирогова «За выдающиеся достижения в медицине» (2005), орденом «За заслуги перед Отечеством IV степени» (2007), медалями «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2001), «За вклад в развитие кардиологии в Сибири» (2010) и рядом других. Он удостоился званий «Заслуженный деятель науки» (2000), «Почетный гражданин города Томска» (1997) и «Почетный гражданин Томской области» (2016). Является лауреатом Государственной премии СССР в области науки и техники (1982), премии имени Н. С. Короткова (2005), Национальной премии «Пурпурное сердце» в области кардиологии в номинации «Мэтр кардиологии — 2010 года», Демидовской премии (2015) и многих других знаков отличия.

Обладая широчайшим кругозором, академик РАН Р. С. Карпов тщательно готовится к каждой из лекций, которые регулярно читает студентам, ординаторам и аспирантам. Его выступления перед учениками традиционно содержат последние, новейшие данные по обсуждаемым проблемам. Обращаясь к ним, он нередко говорит: «Сейчас мы имеем только эти способы диагностики и воздействия на болезнь, но я думаю, в вашем распоряжении будут более совершенные методы. И все же помните, приборы не могут заменить грамотность врача и клиническое мышление».

Важной чертой Ростислава Сергеевича является высокая культура и воспитание, благодаря которым он умеет поделиться своими обширными знаниями просто, без высокомерия. Это происходит в самых разных ситуациях. Как-то на утренней планерке медсестра неправильно произнесла слово «диспансер». Ростислав Сергеевич не стал ее сразу поправлять. А по окончании докладов всего медперсонала о прошедшем дежурстве заметил, что такие слова, как «диспансе´р», «парте´р», «шифонье´р» заимствованы в русский язык из французского. И в них ударение обычно падает на последний слог.

Уважение к коллегам, сотрудникам, сослуживцам, ученикам, пациентам — это стиль взаимодействия с людьми Р. С. Карпова. Я не помню, чтобы он на кого-то повысил голос. Сколько бы ни был сложным обсуждаемый вопрос,

как бы ни отличались точки зрения собеседников, разговор всегда ведется в корректной форме, в мягкой доброжелательной атмосфере. Как руководитель Ростислав Сергеевич обычно поддерживает инициативные предложения сотрудников. Но есть и принципиальные вопросы, в которых он проявляет непреклонность. Вежливо, но твердо объясняет собеседнику, что на компромисс надеяться не стоит.

На протяжении многих лет принимая участие в большинстве знаковых для медицины событий, Ростислав Сергеевич очень интересно о них рассказывает. Пленарные и обзорные доклады академика Р. С. Карпова об истории отечественного здравоохранения, становлении и развитии кардиологии, формировании новых направлений диагностики и лечения сердечно-сосудистой патологии пользуются большой популярностью. Их с интересом слушают и молодые доктора, и опытные сотрудники. И каждое его сообщение содержит не только интересные исторические и важные научные факты, но и глубокую признательность своим учителям.

Вероятно, все это и есть любовь к людям в действии, которую он несет в своем сердце сквозь года, и которую так чувствуют окружающие. Поздравляя Ростислава Сергеевича с 80-летним юбилеем, хочется пожелать здоровья, бодрости и энергии. Пусть жизнь принесет ему и его семье еще много радостных и интересных событий.

#### Литература/References

1. Жукова Е.О. Можно сказать, что сибирские кардиологи и кардиохирургии самодостаточны / Интервью Карпова Р.С. // Доктор.Ру. — 2013. — № 2(80). — С. 40–42.
2. Карпова М.Р., Рябова Т.Р. Врач, ученый, человек (к 75-летию со дня рождения Р.С. Карпова) // Сибирский медицинский журнал (Томск). — 2012. — Т. 27, № 3. — С. 165–172.
3. Долгушина Н.В. Сохранять преемственность поколений // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10(1). — С. 116–121.
4. Карпов Р.С. Пятьдесят лет в медицине. — Томск : STT, 2007. — 60 с.

Поступила 25.07.2017

#### Сведения об авторе

**Васильцева Оксана Ярославна**, докт. мед. наук, доцент, старший научный сотрудник отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

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

E-mail: vasil'tseva@cardio-tomsk.ru.

## К 70-ЛЕТИЮ ВАЛЕРИЯ ПАВЛОВИЧА ПУЗЫРЕВА V. P. PUZYREV: THE 70<sup>th</sup> ANNIVERSARY



В 2017 г. исполнилось 70 лет Валерию Павловичу Пузыреву — одному из ведущих медицинских генетиков России, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, организатору и директору НИИ медицинской генетики (Томского научного центра АМН СССР, затем — СО РАМН, СО РАН) с 1986 по 2015 г., научному руководителю Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», заведующему кафедрой медицинской генетики Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Валерий Павлович родился в Мурманске. В 1965 г. поступил в Новосибирский государственный медицинский институт на лечебный факультет. Окончив его, был принят в аспирантуру по медицинской генетике, которую досрочно окончил в 1974 г. и был зачислен ассистентом кафедры факультетской терапии. После защиты диссертации и присуждения ученой

степени кандидата медицинских наук был избран в 1979 г. по конкурсу на должность доцента той же кафедры. В этом же году по инициативе академика В. П. Казначеева В. П. Пузыреву предложена организация на базе Института клинической и экспериментальной медицины СО АМН СССР первой в Сибири лаборатории медицинской генетики, руководителем которой он был избран.

В 1981 г. Валерия Павловича приглашают в Томск для организации профильного отдела Института медицинской генетики АМН СССР (г. Москва), торжественное открытие которого состоялось в 1982 г. Под его руководством молодой коллектив Отдела начинает широкие исследования в области популяционной генетики народонаселения Сибири (коренное и пришлое население), изучения закономерностей распространения и накопления груза наследственных (менделевских) болезней, патогенетики широко распространенных заболеваний многофакторной природы, цитогенетики онтогенеза человека. Наряду с фундаментальными исследованиями, по инициативе В.П. Пузырева в начале 1980-х годов открывается областная медико-генетическая консультация, создается отделение Всесоюзного общества медицинских генетиков, начинается преподавание медицинской генетики студентам Томского медицинского института.

В 1986 г. принимается Правительственное решение о преобразовании Отдела медицинской генетики в НИИ медицинской генетики Томского научного центра АМН СССР. Все эти годы вплоть до начала реформирования Томских институтов СО РАН в 2015 г. Валерий Павлович был директором института. Под его руководством были определены основные направления научных исследований института, сформирован

коллектив молодых ученых, создана материально-техническая база. По его инициативе открыта (1994) при институте Генетическая клиника, что способствовало развитию в Сибирском регионе современной медико-генетической службы. Институту придан статус Федерального центра по медицинской генетике Минздрава России.

Научные работы В. П. Пузырева посвящены вопросам популяционной и эволюционной генетики, генетической эпидемиологии и геномным исследованиям многофакторных заболеваний. На основании генетико-демографических и популяционных исследований груза наследственной патологии человека (менделевской, хромосомной и многофакторной) у коренного населения Крайнего Севера и Сибири им показано значение отдельных эволюционных факторов в закономерностях их распространения: отбора, объясняющего невысокие частоты менделевских болезней, дрейфа в высоком накоплении субтотальной делеции гетерохроматина Y-хромосомы, «эффекта родоначальника» в формировании «якутских наследственных болезней». В. П. Пузыревым обосновано положение о том, что генетическая структура таких популяций, характеризующихся ограниченной численностью и малым эффективно-репродуктивным размером, является самостоятельным фактором, определяющим особенности изменчивости патогенетически важных количественных признаков. Под его руководством впервые начато в Сибири исследование генетического разнообразия народонаселения по митохондриальному геному (этногеномика). За цикл работ «Наследственный полиморфизм человека и генетические основы патологии» награжден Дипломом и премией им. С. Н. Давиденкова Президиума РАМН (2000).

Генетика широко распространенных заболеваний многофакторной природы, в частности генетическая кардиология, одно из основных направлений исследований, развиваемых В. П. Пузыревым. Коллективом авторов под его руководством открыты новые полиморфизмы генов наследственной гипертрофической кардиомиопатии, изучены частоты их вариантов в сибирских популяциях; представлены новые данные по структуре наследственной компоненты подверженности артериальной гипертензии, коронарному атеросклерозу, аритмиям сердца. В. П. Пузыревым предложена концепция «синтропных генов», лежащих в основе распространенных болезней с наследственной предрасположенностью. Эти воззрения проверены и уточнены в исследованиях по генетике болезней сердечно-сосудистого континуума, бронхиальной астмы, сахарного диабета, рассеянного склероза, хронической обструктивной болезни легких, туберкулеза, клещевого энцефалита. Предложены панели генетических маркеров, использование которых может быть полезным в развитии персонализированной медицины. За фундаментальные исследования в области генетической кардиологии В. П. Пузырев награжден Дипломом лауреата Премии Российского кардиологического общества (2016).

В. П. Пузырев вместе с сотрудниками института является участником нескольких международных проектов: GABRIEL (мультидисциплинарное исследование генетических и средовых причин астмы у европейцев), CHERISH (улучшение диагностики умственной недостаточности у детей Восточной Европы и Центральной Азии), ADAMS (генетическое исследование болезней Альцгеймера, шизофрении, алкоголизма и нарушения памяти).

Научный коллектив института, возглавляемый В. П. Пузыревым, неоднократно подтверждал статус Научной школы грантами Президента РФ. Среди учеников В. П. Пузырева доктора наук, успешно развивающие актуальные научные направления в области медицинской генетики: Л. П. Назаренко (генетическая эпидемиология), В. А. Степанов (эволюционная генетика), И. Н. Лебедев (цитогенетика и эпигенетика), М. Б. Фрейдин (иммуногенетика), Н. Р. Максимова (молекулярная генетика наследственных болезней), С. Ю. Никулина (генетическая кардиология). В. П. Пузыревым подготовлено 12 докторов и 38 кандидатов наук. Он является автором более 820 научных работ, в том числе 14 монографий, редактором периодического издания «Наследственность и здоровье».

В 1999 г. по инициативе Валерия Павловича создана первая в Сибири кафедра медицинской генетики в Сибирском государственном медицинском университете, базой которой для студентов и врачей является Институт медицинской генетики и его Генетическая клиника. Совместно с Н. П. Бочковым и С. А. Смирнихиной он написал учебник «Клиническая генетика». При его участии подготовлено Национальное руководство «Наследственные болезни» (соредакторы Н. П. Бочков и Е. К. Гинтер), вышедшее в свет в 2012 г., а его краткий вариант —

в 2017 г. Монография «Патологическая анатомия генома человека» (в соавторстве с В. А. Степановым), отмеченная дипломом и премией им. А. А. Баева, признана лучшей книгой 1997 г. и рекомендована в качестве учебника для аспирантов и научных сотрудников. В. П. Пузырев занимается также освещением страниц истории медицинской генетики. Им представлен анализ и обзор трудов В. М. Флоринского, оказавших влияние на становление исследований по наследственности человека и евгеники в России.

Валерий Павлович наряду с научно-исследовательской и педагогической деятельностью ведет активную научно-организационную и общественную работу. Он являлся заместителем Председателя Президиума СО РАМН по науке (2011–2014 гг.), в настоящее время член Президиума СО РАН и бюро Объединенного ученого совета по медицинским наукам, член ученого совета СибГМУ, председатель диссертационного совета по специальности «Генетика», член многих редакционных советов научных журналов, в том числе «Генетика», «Медицинская генетика», «Вавиловский журнал генетики и селекции», «Бюллетень СО РАМН», «Вестник Якутского научного центра», «Трансляционная медицина», «Сибирский научный медицинский журнал», член Американского и Европейского обществ генетики человека. Он является Советником ректора Санкт-Петербургского государственного университета по координации проекта «Российский геном», Вице-президентом Вавиловского общества генетиков и селекционеров. В. П. Пузырев награжден орденом Почета, орденом Дружбы, знаком отличия «За заслуги перед Томской областью». В. П. Пузырев заслуженный деятель науки РФ, заслуженный деятель науки Республики Бурятия и Республики Тыва, Почетный профессор Таджикского института последипломной подготовки кадров.

*Редакция журнала «Сибирский медицинский журнал» присоединяется к многочисленным поздравлениям в адрес Валерия Павловича Пузырева и желает доброго здоровья и больших творческих успехов*

# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ/ INFORMATION FOR AUTHORS

## Уважаемые коллеги!

При оформлении статей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал» просим руководствоваться принятыми в нашем издании правилами. Они разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации и учитывают требования Высшей аттестационной комиссии РФ, а также Рекомендации по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, предложенные Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE).

Наименование и содержание научных работ, публикуемых в журнале «Сибирский медицинский журнал / Siberian Medical Journal», должно соответствовать отрасли науки — медицинские науки и четырем группам специальностей научных работников (14.01.00 — клиническая медицина; 14.02.00 — профилактическая медицина; 14.03.00 — медико-биологические науки; 14.04.00 — фармацевтические науки).

## Авторские права

Авторы, направляя статью в редакцию, поручают ей обнародовать произведение посредством его опубликования в электронном и в печатном виде и соглашаются на следующее:

Авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы, которая по истечении 6 месяцев после публикации автоматически лицензируется на условиях *Creative Commons Attribution License*, которая позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале.

Авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет (например, в институтском хранилище или персональном сайте) до и во время процесса рассмотрения ее данным журналом, так как это может привести к продуктивному обсуждению и большему количеству ссылок на данную работу (*См. The Effect of Open Access*).

## 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 (заключение); соответствовать правилам оформления.
3. Научно-исследовательские проекты с участием людей должны соответствовать этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека»

с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвующие в исследовании, должны дать информированное согласие на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/ЕЕС) и Хельсинкской декларации.

4. 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 через систему электронной редакции на официальном сайте журнала по адресу <http://cardiotomsk.elpub.ru>.
5. Рукопись должна быть вычитана и подписана всеми авторами, которые несут ответственность за научно-исследовательский уровень, грамматическую и стилистическую корректность публикуемого материала.

## Требования к структуре и оформлению статьи

**Объем** оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц, заметок из практики — 4–5 страниц, обзоров и лекций — до 20 страниц формата А4, включая иллюстрации и список литературы. Нумерация страниц обязательна. Параметры страницы: все поля — по 20 мм со всех сторон.

**Текст статьи** должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, размер шрифта — 14 пт. Электронный вариант рукописи представляется в формате .doc, .docx или .rtf с иллюстративным материалом (JPEG, BMP, GIF, TIFF). Текст не должен быть перегружен аббревиатурами, большим количеством таблиц (*не более 3–4*) и рисунков (*не более 4–5*). Таблицы и рисунки должны быть хорошо читаемы. Максимальный размер рисунка, таблицы 170x240 мм. Таблицы размещаются в тексте статьи. Все графические изображения (*рисунки, графики, схемы, фотографии*) именуется как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисовочную подпись. Рисунки (*разрешение 300 dpi или 2000x3000 пикселей*) размещаются непосредственно в тексте статьи и не дублируют содержания таблиц.

Также рекомендуется присылать рисунки отдельным файлом в одном из графических форматов: GIF, JPEG, BMP, TIFF.

**Первая страница** включает индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, где выполнена работа, и его почтовый адрес (*на русском и английском языках*). Фамилии авторов следует транслитерировать по системе BGN (*Board of Geographic Names*) с помощью автоматической системы транслитерации (<http://www.translit.ru>). При указании организации необходимо указывать официально принятый английский вариант наименования. Для корректности предоставляемых сведений рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>.

В обязательном порядке указывается информация о прозрачности финансовой деятельности и наличии/отсутствии конфликта интересов при проведении исследования и написании статьи. В случае их отсутствия следует указать: *«Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования», «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов».*

**Контактная информация:** Ф.И.О. автора и его электронный адрес, которые будут опубликованы в журнале.

**Резюме (аннотация)** обязательно должно быть представлено на русском и английском языках. Аннотация призвана выполнять функцию независимого от статьи источника информации. Для англоязычного/англоговорящего пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании статьи. Современные требования к аннотации: информативность (*не содержат общих слов*); содержательность (*отражать основное содержание статьи и результаты исследований*); структурированность (следовать логике описания результатов в статье, то есть отражать все разделы статьи — цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы); компактность (*объем 200–300 слов*). Сведения, содержащиеся в заглавии статьи, не должны повторяться в тексте аннотации. Следует избегать лишних вводных фраз, общих формулировок, сокращений и условных обозначений. Для изложения текста следует использовать активный, а не пассивный залог («исследование показало...», а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций (особенно в англоязычном варианте). Аннотации на английском языке должны быть написаны качественным английским языком, следует использовать англоязычную специальную терминологию. Аннотация заканчивается перечнем ключевых слов, которые отражают основное содержание статьи.

**План** построения статей. Для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материал и методы, Результаты и обсуждение, Выводы и/или Заключение, Литература/References. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут не содержать вышеуказанных разделов.

**Введение.** Приводится обоснование актуальности исследования и четко формулируется цель исследования.

**Материал и методы.** Приводится дизайн исследования. Рукописи статей, в которых дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, могут быть отклонены редакцией журнала. Необходимо указать, какие вычислительные компьютерные программы использовались в работе, какие статистические методы применялись для обоснования полученных выводов. Рукописи статей, в которых при достаточном объеме экспериментальных данных отсутствует статистический анализ, а также некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы, могут быть отклонены редакцией журнала. По возможности полученные данные должны быть представлены в количественном виде с соответствующими показателями вариабельности измерений (доверительные интервалы, интерквартильный размах и т.п.). Особое внимание следует обратить на корректное представление номинальных и ранговых показателей, которые рекомендуется представлять частотами распределений. Необходимо давать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям. Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты проверок. При использовании параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения (например, нормального) и результаты этой проверки. Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае рекомендуется указывать фактическую величину достигнутого уровня значи-

мости  $p$  для используемого статистического критерия. Если показатель может быть рассчитан разными методами, и они описаны в работе, то следует указать, какой именно метод расчета применен (например, коэффициент корреляции Пирсона, Спирмена и т.п.).

**Результаты.** В логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков; выделяются наиболее значимые закономерности.

**Обсуждение.** Содержит интерпретацию полученного материала и его сопоставление с подобными наработками других авторов. Указывается соответствие полученных данных сформулированной гипотезе. Обсуждаются ограничения выполненного эксперимента, предложения по практическому применению результатов и развитию будущих исследований.

**Заключение.** Содержит краткие итоги разделов статьи без повторения формулировок, приведенных в них. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, а не носить декларативный характер.

**Литература/References.** Авторы несут ответственность за правильность представленных библиографических данных. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Ванкуверском стиле в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). От правильного представления источников информации зависит правильный учет при оценке публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных. Следует цитировать в оригинальных статьях не менее 20 источников, в обзорах — до 60. Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники. Рекомендуется включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Допускается самоцитирование авторов менее 10% от источников в списке литературы. *Не желательны ссылки на диссертации, авторефераты и материалы, опубликованные в сборниках конференций, съездов и т.д.* В списке литературы источники информации перечисляются в порядке их цитирования по тексту. В тексте статьи они обозначаются цифрами, заключенными в квадратные скобки. В библиографическом описании каждого источника должны быть представлены ВСЕ АВТОРЫ. Оформление списка литературы должно удовлетворять требованиям РИНЦ и международных баз данных. В связи с этим в ссылках на русскоязычные источники необходимо дополнительно указывать информацию для цитирования на латинице в квадратных скобках сразу после описания источника на языке оригинала. При этом фамилии авторов русскоязычных источников информации транслитерируются, названия статей и книг представляются в виде перевода на английский язык, выходные данные — на английском языке и/или транслитерируются. Завершается описание русскоязычного источника указанием языка оригинала в круглых скобках (In Russ). Для транслитерации рекомендуется использовать автоматическую систему (<http://www.translit.ru>).

Названия периодических изданий могут быть написаны в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (NLM Catalog), при этом точка ставится после каждого сокращенного слова в названии. Обычно эта форма написания самостоятельно принимается изданием; ее можно узнать на сайте издательства, либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя. Недопустимо сокращать название статьи.

Порядок библиографического описания источника информации: а) автор(ы) книги или статьи (*включаются все авторы*

с инициалами после фамилий); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги после ее названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после запятой — год издания (после года издания ставится двоеточие), страницы. Город, где издана книга, приводится полностью, за исключением Москвы (М.) и Санкт-Петербурга (СПб.). Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются авторы и название главы, после точки — с заглавной буквы ставится «В кн.» (в английской версии «In») и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем — название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы всех авторов. Название статьи / Название журнала (курсивом). Год; том (номер журнала): номера страниц «от» и «до». После названия журнала ставится точка. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier — DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.citethisforme.citethisforme.com>.

*Пример описания книги.*

Медик В.А. Заболеваемость населения: история, современное состояние и методология изучения. М.: Медицина, 2003: 512. [Medik V.A. Morbidity of the population: history, current state and methodology of the study. Moscow: Medicina, 2003:512] (In Russ).

*Пример описания статьи.*

Крылатов А.В., Серебров В.О., Ваизова О.Е., Дьякова Е.Ю. Каннабиноидергическая регуляция функционального состояния сердца (часть I) / Сибирский медицинский журнал. 2017; 32(3): 7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13 [Krylatov A. V., Serebrov V. Yu., Vaizova O. E., Dyakova E. Yu. Cannabinoidergic Regulation of Functional State of Heart (Part I) / Siberian Medical Journal. 2017. 32(3): 7–13. DOI: 10.29001/2073-8552-2017-32-3-7-13] (In Russ).

**Сведения об авторах** (на русском и английском языках) размещаются в конце статьи и включают следующую информацию:

- Фамилия, имя, отчество;
- Ученая степень;
- Ученое звание;
- Место учебы, работы (полностью);
- Должность;
- Полный почтовый служебный адрес и E-mail.

*Отдельно указываются контакты автора, с которым редакция будет вести переписку: фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон (желательно сотовый), адрес электронной почты.*

#### **Информация о вкладе авторов**

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указывается вклад в данную работу каждого автора. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработка концепции и дизайна или анализ и интерпретация данных; 2) обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания; 3) окончательное утверждение для публикации рукописи.

#### **Благодарности**

Все члены коллектива, не отвечающие критериям авторства, должны быть перечислены с их согласия с подзаголовком «Выражение признательности».

## **Порядок предоставления 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. Редколлегия 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.

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.

Бесплатно публикуются только статьи аспирантов, если автор один и им предоставлена справка с места учебы. Целевой взнос за публикацию статьи перечисляется на счет НИИ кардиологии.

#### **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

**На первой странице обложки** помещен портрет известного сибирского педиатра, профессора, выпускницы медицинского факультета Томского государственного университета **Александры Федоровны Смышляевой (1907-1975)**

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 ООО «БЕАН»**

Россия, 603155, Нижний Новгород, ул. Большая Печёрская, 26, оф. 417В  
Тел.: (831) 435 25 10, +7 929 038 04 33

Формат 64x90/8. Тираж 100 экз.

Отпечатано с электронного файла.

Бумага UPM мелованная глянцевая. Гарнитура GaramondNarrowC.

Отпечатано: типография ООО «БЕАН»

Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5. Заказ № 7036.