

С ИВ ИРС К ИЙ М Е Д И Ц И НС К ИЙ Ж У Р НА Л



3'2018

Научно-практическое издание

ТОМ 33



СИБИРСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ

ЖУРНАЛ

ТОМ 33

3'2018

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Р. С. Карпов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

С. В. Попов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Ю. Б. Лишманов, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор
(Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-3928-7462>

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Я. Д. Анфиногенова, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

Г. В. Артамонова, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

И. П. Артюхов, д-р мед. наук, профессор (Красноярск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-5939-6017>

С. А. Афанасьев, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

Л. И. Афтanas, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

Л. С. Барбараш, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

О. Л. Барбараш, член-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор (Кемерово, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

А. В. Врублевский, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

А. А. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

Н. П. Гарганеева, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

В. В. Гафаров, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Ю.И. Гринштейн, д-р мед. наук, профессор (Красноярск, Российская Федерация)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

А. П. Дергилев, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

А. В. Евтушенко, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

В. В. Калюжин, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

А. М. Караськов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

И. А. Ковалев, д-р мед. наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

С. И. Колесников, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

В. А. Кузнецов, д-р мед. наук, профессор (Тюмень, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

С. А. Некрылов, д-р ист. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

И. В. Осипова, д-р мед. наук, профессор (Барнаул, Российская Федерация)
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoj-terapii/>

В. П. Пузырев, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

А. Н. Репин, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

В. В. Рябов, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

А. Н. Сумин, д-р мед. наук (Кемерово, Российская Федерация)
<https://kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/oma.html>

И. А. Трубачева, д-р мед. наук (Томск, Российская Федерация)
<https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

В. А. Труфакин, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

С. Ф. Фоминых, д-р ист. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/Fominyh.htm>

Е. Л. Чойнзонов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

Е. В. Шляхто, академик РАН, д-р мед. наук, профессор (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Yi Zhang, M.D., Ph.D., Prof. (Shi Jiazhuang City, China)
https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Yu.G. Kzhyshkowska, Ph.D., Prof. (Heidelberg, Germany)
<http://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Frantisek Kolar, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)
<http://www.heartacademy.org/phpwcm/index.php?09>

Navin C. Nanda, M.D., Ph.D., Prof. (Birmingham, USA)
<http://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Fausto J. Pinto, MD, PhD, Prof. (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Jan Janousek, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)
<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Ответственный секретарь **С. И. Карась**
Редакторы: **О. М. Рудникович, Н. Н. Исаева**
Переводчик **М. Э. Кодзаев**
Логистик **Д. А. Дедков**
Менеджер **Т. В. Тихонова**

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 28.11.2018.

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

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

VOL. 33

3'2018

FOUNDER AND PUBLISHER

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

EDITOR-IN-CHIEF

R. S. Karpov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-7011-4316>

DEPUTY EDITORS-IN-CHIEF

S. V. Popov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-9050-4493>

Yu. B. Lishmanov, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-3928-7462>

EDITORIAL STAFF

Y. Anfinogenova, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0003-1106-0730>

G. V. Artamonova, MD, PhD, Prof. (Kemerovo, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0003-2279-3307>

I. P. Artyukhov, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-5939-6017>

S. A. Afanasiev, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

L. I. Aftanas, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/aftanas>

L. S. Barbarash, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-6981-9661>

O. L. Barbarash, MD, PhD, Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

A. V. Vrublevsky, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-7981-8547>

A. A. Garganeyeva, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-9488-6900>

N. P. Garganeyeva, MD, PhD, Prof. (Tomsk Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-7353-7154>

V. V. Gafarov, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-5701-7856>

Yu. I. Grinshtein, MD, PhD, Prof. (Krasnoyarsk, Russian Federation)
<https://orcid.org/0000-0002-4621-161>

A. P. Dergilev, MD, PhD, Prof. (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-8637-4083>

A. V. Evtushenko, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-8475-4667>

V. V. Kalyuzhin, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-9640-2028>

A. M. Karaskov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-8900-8524>

I. A. Kovalev, MD, PhD, Prof. (Moscow, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-9269-0170>

S. I. Kolesnikov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

V. A. Kuznetsov, MD, PhD, Prof. (Tyumen, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-0246-9131>

S. A. Nekrylov, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/nekrylov.htm>

I. V. Osipova, MD, PhD, Prof. (Barnaul, Russian Federation)
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoy-terapii/>

V. P. Puzyrev, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-2113-4556>

A. N. Repin, MD, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0001-7123-0645>

V. V. Ryabov, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-4358-7329>

A. N. Sumin, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)
<https://kemcardio.ru/nauka/nauchnyie-podrazdeleniya-nii/oma.html>

I. A. Trubacheva, MD, PhD (Tomsk, Russian Federation)
<https://orcid.org/0000-0003-1063-7382>

V. A. Trufakin, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Novosibirsk, Russian Federation)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

S. F. Fominykh, PhD, Prof. (Tomsk, Russian Federation)
<http://www.if.tsu.ru/chair2/Fominyh.htm>

E. L. Choizonov, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0002-3651-0665>

E. V. Shlyakhto, MD, PhD, Prof., Member of the Russian Academy of Sciences (St.-Petersburg, Russian Federation)
<http://orcid.org/0000-0003-2929-0980>

Yi Zhang, M.D., Ph.D., Prof. (Shi Jiazhuang City, China)
https://www.researchgate.net/profile/Yi_Zhang240

Yu. G. Kzhyshkowska, Ph.D., Prof. (Heidelberg, Germany)
<http://orcid.org/0000-0003-0898-3075>

Frantisek Kolar, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)
<http://www.heartacademy.org/phpwcms/index.php?09>

Navin C. Nanda, M.D., Ph.D., Prof. (Birmingham, USA)
<http://orcid.org/0000-0002-9657-5620>

Fausto J. Pinto, MD, PhD, Prof. (Lisbon, Portugal)
<http://orcid.org/0000-0002-8034-4529>

Jan Janousek, M.D., Ph.D., Prof. (Prague, Czech Republic)
<http://www.fnmotol.cz/detske-kardiocentrum/vedeni-a-personal/>

Editorial Board

Managing Editor **S.I. Karas**
Editors: **O. M. Rudnikovich, N. N. Isaeva**
Translator **M. E. Kodzayev**
Logistic **D. A. Dedkov**
Manager **T. V. Tikhonova**

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 28.11.2018.

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 ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА 8 Editorial

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

REVIEWS AND LECTURES

- Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Меркулов Е. В., Терещенко А. С., Самко А. Н.** 9 **Ognerubov D. V., Provatorov S. I., Merkulov E. V., Tereshchenko A. S., Samko A. N.**
Окклюзия лучевой артерии после интервенционных процедур, выполненных трансрадиальным доступом. Предикторы, пути сокращения частоты осложнения
Radial Artery Occlusion after Interventional Procedures Performed through the Radial Access. Predictors, Strategy to Reduce Frequency

- Евлампијева Л. Г., Ярославская Е. И.** 17 **Evlampieva L. G., Yaroslavskaya E. I.**
Саркоидоз в реальной клинической практике
Sarcoidosis in Actual Clinical Practice

- Баранов С. А., Шульпекова Ю. О., Нечаев В. М.** 22 **Baranov S. A., Shulpekova Yu. O., Nechayev V. M.**
Современные представления о патогенезе изжоги
Modern Concepts of Heartburn Pathogenesis

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

CLINICAL INVESTIGATIONS

- Рипп Т. М., Кондратьева Д. С., Афанасьев С. А., Муслимова Э. Ф., Козлов Б. Н., Мордовин В. Ф.** 30 **Ripp T. M., Kondratieva D. S., Afanasiev S. A., Muslimova E. F., Kozlov B. N., Mordovin V. F.**
Восстановление функции кондуита радиальной артерии для шунтирования коронарной артерии
Functional Recovery of Radial Artery Conduit for Coronary Artery Bypass Grafting

- Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В.** 36 **Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Yu. S., Soldatenko M. V.**
Влияние агомелатина на показатели вариабельности ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром
The Effects of Agomelatine on Heart Rate Variability in Patients with Anxiety-Depressive Disorders Who Suffered Acute Coronary Syndrome

- Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Павлюкова Е. Н., Курлов И. О., Ваизов В. Х., Катков В. А., Кириакиди Е. Н., Попов С. В.**
Сравнение эффективности различных методик монополярной радиочастотной абляции миокарда для лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий: propensity score matching анализ
- Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Павлюкова Е. Н., Курлов И. О., Ваизов В. Х., Катков В. А., Кириакиди Е. Н., Попов С. В.**
Classical Monopolar Radiofrequency Ablation in Treatment of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: Propensity Score Matching Analysis
- Пиданов О. Ю., Коломейченко Н. А.**
Непосредственные результаты торакоскопической абляции в лечении пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий
- Пиданов О. Ю., Коломейченко Н. А.**
Immediate Results of Thoracoscopic Ablation for Treatment of Patients with Lone Atrial Fibrillation
- Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Овчаров М. А., Афанасьев А. В., Шарифуллин Р. М., Лавинюков С. О.**
Хирургическая абляция фибрилляции предсердий с редукционной атриопластикой и без атриопластики у пациентов с митральными пороками сердца: проспективное рандомизированное исследование
- Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Овчаров М. А., Афанасьев А. В., Шарифуллин Р. М., Лавинюков С. О.**
Concomitant Procedure of Atrial Fibrillation Ablation with and without Left Atrioplasty during Surgical Correction of the Mitral Valve Disease: Prospective, Randomized Trial
- Афанасьев А. В., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Шарифуллин Р. М., Залесов А. С., Козьмин Д. Ю., Караськов А. М.**
Непосредственные результаты расширенной миоэктомии в сочетании с вмешательством на подклапанных структурах митрального клапана у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией
- Афанасьев А. В., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Шарифуллин Р. М., Залесов А. С., Козьмин Д. Ю., Караськов А. М.**
Septal Myectomy with Subvalvular Apparatus Intervention in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Immediate Results
- Ларькин В. И., Стельмах Н. С.**
Нейропсихологический статус больных с эпилепсией и клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции на фоне модифицированной терапии
- Ларькин В. И., Стельмах Н. С.**
Neuropsychological Status of Patients with Epilepsy and Clinical Manifestations of Craniocerebral Disproportion on the Background of Modified Therapy
- Счастный Е. Д., Симуткин Г. Г., Лебедева Е. В., Яковлева А. Л., Лосенков И. С., Репин А. Н., Нонка Т. Г.**
Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения
- Счастный Е. Д., Симуткин Г. Г., Лебедева Е. В., Яковлева А. Л., Лосенков И. С., Репин А. Н., Нонка Т. Г.**
Clinical-Dynamic and Biological Aspects of Polymorphism and Efficacy of Therapy of Mood Disorders

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**HELP TO PHYSICIAN**

Ярославская Е. И., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Дьячков С. М. 93 **Yaroslavskaya E. I., Kuznetsov V. A., Gorbatenko E. A., Dyachkov S. M.**

Калькулятор необструктивного коронарного атеросклероза: клинический пример использования у мужчины с подозрением на ишемическую болезнь сердца

Calculator of Non-Obstructive Coronary Atherosclerosis: Clinical Case of a Male Patient with Suspected Coronary Artery Disease

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH**

Авдеев Д. Б., Акулинин В. А., Степанов А. С., Горбунова А. В., Степанов С. С. 102 **Avdeev D. B., Akulinin V. A., Stepanov A. S., Gorbunova A. V., Stepanov S. S.**

Прекодиционирование, плейотропные ферменты апоптоза и синаптическая пластичность гиппокампа белых крыс после окклюзии общих сонных артерий

Pleiotropic Enzymes of Apoptosis and Synaptic Plasticity in Albino Rat Hippocampus after Occlusion of Common Carotid Arteries

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ**SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING**

Девальд И. В., Каракулова Е. В. 111 **Devald I. V., Karakulova E. V.**

Медико-демографический портрет пациента с ишемической болезнью сердца и оперативным вмешательством по профилю «сердечно-сосудистая хирургия»

Medico-Demographic Portrait of a Patient with Ischemic Heart Disease and Surgical Intervention Profiled as Cardiovascular Surgery

Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. 118 **Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A.**

Социальная поддержка как фактор хронического социального стресса у мужчин открытой городской популяции (на модели г. Тюмень)

Social Support as a Factor of Chronic Social Stress in Men of Open City Population (Based on the Model of Tyumen)

Обухова О. В., Брутова А. С. 124 **Obukhova O. V., Brutova A. S.**

Возможности и перспективы повышения доступности высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «офтальмология»

Opportunities and Prospects of Increasing the Availability of High-Tech Medical Care in the Profile «Ophthalmology»

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**HISTORY OF MEDICINE**

Новицкий В. В., Уразова О. И., Некрылов С. А. 133 **Novitsky V. V., Urasova O. I., Nekrylov S. A.**

Из истории томской школы патофизиологов: к биографии В. С. Лавровой (1918–2009)

Excerpts on the History of Tomsk School of Pathophysiologists: Biography of V. S. Lavrova (1918–2009)

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 138 **INFORMATION FOR AUTHORS**



ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые коллеги!

Искренне рад приветствовать вас на страницах очередного номера нашего журнала.

Как всегда, вашему вниманию предлагаются публикации наших авторов по актуальным проблемам современной кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, а также смежным научным дисциплинам. Надеюсь, вы получите удовлетворение от знакомства с этими материалами.

Дорогие друзья, мы любим наш журнал, наших авторов и читателей. Мы постоянно работаем над тем, чтобы «Сибирский медицинский журнал» становился лучше и интереснее, повышал свою конкурентоспособность и соответствовал самым современным требованиям, предъявляемым к научной периодике. Редколлекцией журнала разработана «дорожная карта» по продвижению издания в зарубежную наукометрическую базу данных Scopus. Я прошу авторов отнестись с пониманием к меняющимся требованиям по оформлению рукописей, направляемых в редакцию. Это, в частности, касается проверки поступающих работ в системе «Антиплагиат». Коллеги, такой показатель, как «оригинальность», должен составлять не менее 70%. Если он меньше, мы вынуждены возвращать рукописи. Для внесения исправлений в помощь вам высылается расширенный протокол системы «Антиплагиат», так как проверка с использованием бесплатного сервиса дает неточные результаты. К сожалению, мы иногда сталкиваемся с недопониманием этой ситуации со стороны авторов. Хочу обратить ваше внимание, что недостаточный показатель оригинальности в системе «Антиплагиат» не ставит под сомнение научную новизну и ценность материалов представленной статьи, а также профессиональную этику исследовательской группы. Однако он требует еще раз пересмотреть свою рукопись и внести необходимые правки, особенно в части устойчивых структурных единиц речи,

которые мы часто заимствуем у самих себя из ранее опубликованных работ. Я рассчитываю на взаимопонимание в этом вопросе. Также обращаю ваше внимание на важность предоставления структурированного резюме, которое должно начинаться с 1–2 предложений, отражающих актуальность выполненного исследования. Помните, пожалуйста, что резюме на английском языке — это единственный фрагмент статьи, понятный нашим англоязычным коллегам. Уделите этому разделу должное внимание и добивайтесь качественного перевода. Пожалуйста, загружайте свои рукописи через сервис электронной редакции по адресу <http://cardiotomsk.elpub.ru>, в этом случае статья оперативно поступает в технологический редакционный процесс. Если вы сталкиваетесь с какими-то проблемами при загрузке, сообщайте об этом, пожалуйста, по электронному адресу редакции: smj@cardio-tomsk.ru.

Друзья, мы стремимся к тому, чтобы «Сибирский медицинский журнал» стал востребованной дискуссионной площадкой, которая помогает наладить широкую научную коммуникацию, обмен идеями и результатами исследований, а также способствует внедрению новых научных разработок в практику. Буду благодарен вам за обратную связь, замечания, суждения и конструктивные предложения, направленные на улучшение нашего издания.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'P. S. Karpov'.

Искренне ваши,

*главный редактор журнала,
научный руководитель НИИ кардиологии,
академик РАН
Р. С. Карпов*

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ / REVIEWS AND LECTURES

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-9-16>
УДК 616.1-089-06:616.134.31-008.64



ОККЛЮЗИЯ ЛУЧЕВОЙ АРТЕРИИ ПОСЛЕ ИНТЕРВЕНЦИОННЫХ ПРОЦЕДУР, ВЫПОЛНЕННЫХ ТРАНСРАДИАЛЬНЫМ ДОСТУПОМ. ПРЕДИКТОРЫ, ПУТИ СОКРАЩЕНИЯ ЧАСТОТЫ ОСЛОЖНЕНИЯ

Д. В. Огнерубов*, С. И. Проваторов, Е. В. Меркулов, А. С. Терещенко, А. Н. Самко

Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121552, Российская Федерация, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

Представлен анализ литературы, посвященной анатомии лучевой артерии и использованию ее в качестве доступа при интервенционных вмешательствах. Также описаны механизмы развития окклюзии лучевой артерии, пути ее предотвращения и лечения.

Ключевые слова: чрескожное коронарное вмешательство, интервенционная кардиология, окклюзия лучевой артерии, лучевой доступ, обзор

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Огнерубов Д. В., Проваторов С. И., Меркулов Е. В., Терещенко А. С., Самко А. Н. Окклюзия лучевой артерии после интервенционных процедур, выполненных трансрадиальным доступом. Предикторы, пути сокращения частоты осложнения. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 9–16. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-9-16>

RADIAL ARTERY OCCLUSION AFTER INTERVENTIONAL PROCEDURES PERFORMED THROUGH THE RADIAL ACCESS. PREDICTORS, STRATEGY TO REDUCE FREQUENCY

D. V. Ognerubov*, S. I. Provatorov, E. V. Merkulov, A. S. Tereshchenko, A. N. Samko

National Medical Research Center of Cardiology,
15a, 3rd Cherepkovskaya str., Moscow, 121552, Russian Federation

This review is devoted to anatomy of the radial artery, and its utilization as an access for interventional procedures. Also, the article depicts pathological mechanisms of the radial artery occlusion, ways of prevention and treatment of this complication.

Keywords: percutaneous coronary intervention, interventional cardiology, radial artery occlusion, review

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Ognerubov D. V., Provatorov S. I., Merkulov E. V., Tereshchenko A. S., Samko A. N. Radial Artery Occlusion after Interventional Procedures Performed through the Radial Access. Predictors, Strategy to Reduce Frequency. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 9–16. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-9-16>

Лучевой доступ широко используется для проведения коронароангиографии (КАГ) и транслюминальной баллонной коронарной ангиопластики (ТБКА). По сравнению с феморальным он связан с меньшим количеством осложнений места доступа, коротким пребыванием в больнице и легким уходом после процедуры. Безопасность и эффективность доступов сравнивались в большом количестве клинических исследований [1–3]. Недостатками радиального доступа можно считать: увеличенную дозу облучения во время процедуры, длительную кривую обучения специалиста, ограничение в выборе размера инструментов у некоторых пациентов, спазм и окклюзию лучевой артерии [4, 5]. Несмотря на недостатки, лучевой доступ безопаснее и имеет лучшие результаты, особенно у пациентов с острым инфарктом миокарда, поэтому сохранение лучевой артерии как артерии доступа после процедуры чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) имеет большое значение.

Анатомия

Лучевая артерия в традиционном месте для пункции (3–4 см выше складки запястья) лежит на «костной площадке», что позволяет легко прощупать пульс (рис. 1). В непосредственной близости располагается поверхностная ветвь лучевого нерва, сдавление которого может вызывать онемение дорсальной поверхности большого и указательного пальцев. При этом других симптомов, связанных со сдавлением сосудисто-нервных пучков при лучевом доступе, не возникает [4–6].

Пройодимость лучевой артерии перед ЧКВ оценивается путем пальпации места пункции или при проведении ультразвукового исследования (УЗИ) артерий предплечья [5–7]. Стоит отметить, что наличие пульса на лучевой артерии еще не означает ее проходимость. При окклюзированной артерии может ощущаться пульсация за счет стойкой передаточной волны из локтевой артерии через

хорошо развитые ладонные дуги. После процедуры КАГ или ЧКВ артерия легко прижимается к лучевой кости. Это облегчает проведение послеоперационного гемостаза и позволяет легко перекрыть просвет артерии. Однако анатомическая особенность лучевой артерии и ее полное пережатие между валиком и костью предрасполагает к возникновению окклюзии лучевой артерии (ОЛА). Это осложнение, как правило, бессимптомное и не сопровождается ишемией кисти. Более 50% операторов не оценивают проходимость лучевой артерии перед выпиской из стационара, в связи с чем ОЛА часто не верифицируется [8]. Для обнаружения и лечения этого осложнения необходимо проверять проходимость лучевой артерии сразу после гемостаза. Из-за не верифицированной ОЛА экстренное ЧКВ в будущем может быть сопряжено с потерей времени и конверсией доступа. В работе E. Abdelaal и соавт. было показано, что конверсия радиального на феморальный доступ существенно повышает риски перипроцедуральных осложнений [5].

К факторам, независимо влияющим на частоту ОЛА, относятся курение, сахарный диабет, женский пол, длительный гемостаз, наличие антикоагулянтов во время процедуры, отношение диаметра артерии к диаметру интродюсера меньше 1, а также повторные вмешательства [4, 5, 8–13]. Согласно опубликованным работам, частота ОЛА варьирует от 5 до 38% [5, 8–13]. Большая дисперсия может быть обусловлена неправильной оценкой проходимости лучевой артерии. В ряде работ [10, 11, 13] проходимость артерии оценивалась по наличию пульсации. В более поздних работах уже использовались Barbaeu's тест с пульсоксиметром и ультразвуковое исследование [9, 12].

Как предиктор для возникновения критической ишемии кисти после трансрадиального доступа раньше использовался обратный тест Аллена. Тест подтверждает хорошую циркуляцию крови в кисти через ладонную дугу даже при окклюзированной лучевой артерии. При обрат-

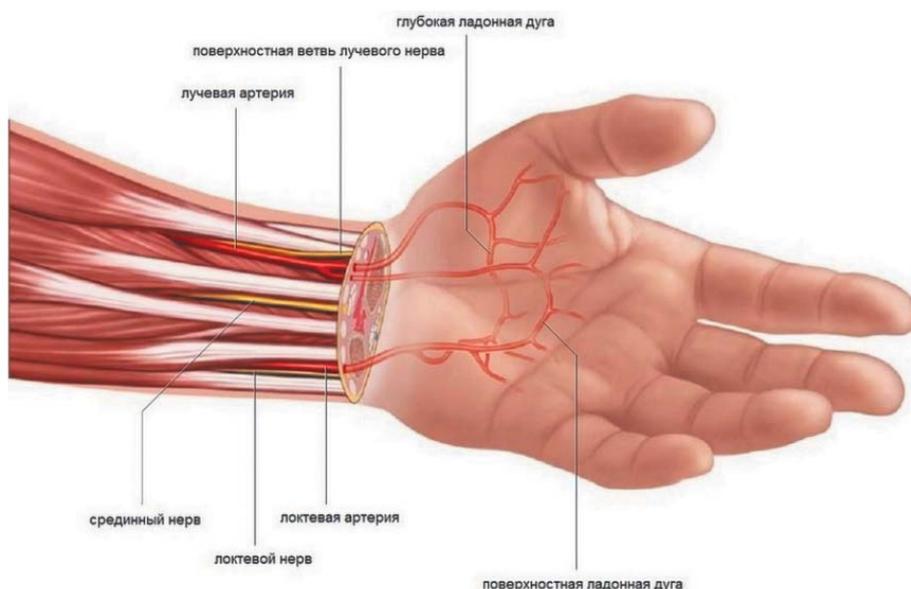


Рис. 1. Анатомическое строение артерий и нервов предплечья

ном тесте Аллена выполняется одновременная окклюзия лучевой и локтевой артерий на уровне запястья до тех пор, пока кисть не начнет бледнеть, после чего локтевая артерия освобождается и наблюдается реперфузия. Положительный результат теста Аллена регистрируется при покраснении руки в течение 7 с, отрицательный тест Аллена — при покраснении более чем за 15 с. Если покраснение отмечается в интервале от 8 до 15 с, тест считается сомнительным. В случае сомнительного теста возможно выполнение трансрадиального доступа только при хорошей пульсации. В работе Barbaeu и соавт. обратный тест Аллена был дополнен регистрацией плетизмографической волны с пульсоксиметра, что позволило обеспечить большую чувствительность [14]. Barbaeu's тест выполняется аналогично тесту Аллена. При этом пульсоксиметр помещается на большой палец, и при пережатой локтевой артерии регистрируется плетизмографическая кривая, которая свидетельствует о проходимости лучевой артерии. В настоящее время данные тесты рутинно не применяются. Для верификации окклюзии лучевой артерии Barbaeu's тест подходит и легко воспроизводим у постели больного [9, 12].

Существуют фармакологические и нефармакологические методы предотвращения ОЛА.

Фармакологические методы снижения частоты ОЛА

Одним из механизмов развития ранней ОЛА является формирование тромба [15]. Введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина во время процедуры ЧКВ показало свою высокую эффективность в снижении частоты ОЛА [8, 9, 12, 16]. В работе S. Panchoy и соавт. не было показано разницы между внутриаартериальным и внутривенным введением антикоагулянтов [17]. Протективный эффект системного действия антикоагулянтов подтверждается аналогичным снижением частоты окклюзии при применении специфического ингибитора тромбина прямого действия (бивалирудина) [18]. Применение эноксапарина также эффективно для снижения ОЛА [16]. Нефракционированный гепарин чаще применяют для КАГ и ЧКВ, а протективный эффект зависит от дозы введенного вещества. В исследовании Spaulding и соавт. частота ОЛА была 70, 24 и 4,3% в группах без гепарина, 2–3 и 5 тыс. ед. гепарина соответственно [19]. Результаты другого исследования I. Vernat и соавт. показали двукратное увеличение частоты ОЛА при применении разных доз гепарина. При введении 2 тыс. ед. гепарина частота ОЛА составила 5,9% по сравнению с введением 5 тыс. ед. гепарина, где ОЛА отмечалась только у 2,9% пациентов, $p < 0,05$ [20]. Стоит отметить, что в последнем исследовании срок гемостаза был короче и артерия была проходима на протяжении всего времени гемостаза.

Вторым механизмом возникновения окклюзии лучевой артерии является посткатетеризационный спазм лучевой артерии.

В статье S. Dharm и соавт. было показано снижение частоты окклюзии лучевой артерии после интраартериального введения 500 мкг нитроглицерина перед прове-

дением гемостаза [21]. Частота ОЛА составила 8,3% при использовании нитроглицерина и 11,7% — без него, $p < 0,05$. Использование нитроглицерина позволяет избежать выраженного спазма лучевой артерии и способствует восстановлению кровотока вне зависимости от методики, продолжительности гемостаза и размера используемого шлюза.

С целью купирования спазма лучевой артерии возможно использование антагонистов кальциевых каналов. В плацебо-контролируемом исследовании J.R. Mont'Alverne Filho и соавт. [23] проводилась оценка эффективности дилтиазема при трансрадиальном доступе. Исследование показало снижение сосудистых осложнений после КАГ через трансрадиальный доступ с использованием дилтиазема в качестве спазмолитического средства. ОЛА была у 4 пациентов (17,4%) в группе без дилтиазема и не встречалась в группе с использованием дилтиазема ($p = 0,04$). Различие по частоте ОЛА связано с механизмом действия блокатора кальциевых каналов, а именно с увеличением диаметра лучевой артерии.

Интересные результаты были получены в работе T. Honda и соавт. [24]. Авторы доказали действие плеiotропного эффекта статинов на снижение частоты ОЛА [24]. Хорошо известно, что статины кроме основного действия в виде снижения уровня общего холестерина имеют плеiotропные эффекты, которые стимулируют функцию эндотелия и тромбогенез. Также доказано, что статины снижают вазоспазм, возникающий из-за эндотелиальной дисфункции. Предоперационное лечение статинами может уменьшить ОЛА посредством воздействия на функцию эндотелия. Отсутствие лечения статинами было независимым предиктором развития ОЛА (ОШ 0,50; $p < 0,05$). Это единственное исследование, показывающее, как статины могут уменьшить частоту ОЛА после трансрадиального доступа. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения влияния статинов на сосудистые осложнения со стороны доступа.

Нефармакологические методы

Пункция лучевой артерии на 2 см проксимальнее шиловидного отростка лучевой кости помогает снизить вероятность гематомы места пункции и ОЛА. Тщательная пальпация артерий и планирование места пункции важны для успешного доступа. При повторных процедурах может быть использована более проксимальная пункция. Для подкожной анестезии, как правило, используется раствор лидокаина. Пункцию предпочтительно выполнять только передней стенки лучевой артерии, используя специальный пружинный проводник. Возможна сквозная пункция двух стенок с последующим подтягиванием иглы до появления струи крови. Однако этот способ более травматичен из-за повреждения второй стенки артерии. После проведения проводника устанавливается интродюсер 4–6F в зависимости от цели процедуры и предпочтения оператора. Шлюз вместе с бужом дилататором имеет заостренный конец для предотвращения дополнительной травмы интимы. Использование гидро-

фильных интродюсеров уменьшает болевой синдром в месте доступа, травму интимы и реже приводит к ОЛА [25, 26]. Выбор длины интродюсера остается за оператором (10 или 25 см) и не имеет выраженных преимуществ в предотвращении ОЛА [27]

В работе А. Л. Каледина и соавт. впервые описана пункция лучевой артерии в области «анатомической табакерки». «Анатомическая табакерка» — треугольное углубление у основания большого пальца между сухожилием его длинного разгибателя, сухожилиями его короткого разгибателя и длинной отводящей мышцы. В этом месте артерия располагается близко к поверхности кожи, а площадкой для нее служат кости лучезапястного сустава [28]. Этот доступ привлекателен тем, что место пункции расположено дистальнее бифуркации артерии на глубокую и поверхностную ладонные дуги. Также в качестве альтернативного места пункции авторы предлагают место доступа, расположенное на вершине угла, образованного сухожилием большого пальца и второй пястной костью. В этой области артерия окружена мягкими тканями, что благоприятно влияет на возможность гемостаза и частоту возникновения ОЛА. Использование данных методик снижало частоту возникновения окклюзии более чем в 2 раза в сравнении с традиционным лучевым доступом. Однако в этих местах диаметр артерии меньше, чем в традиционном лучевом доступе, что может ограничить воспроизводимость методики. Дистальный доступ может не подойти высоким пациентам в связи с увеличением расстояния от места пункции до коронарных артерий из-за ограниченной длины катетеров.

Использование инструментов с небольшим диаметром для интервенционного вмешательства снижает частоту ОЛА. Для КАГ предпочтительно использование интродюсеров размером 4–5F, особенно при низкой частоте конверсии на ЧКВ [9, 12]. Использование 5F шлюза для КАГ и ЧКВ, по данным Uhlemann и соавт., снижает риск развития окклюзии лучевой артерии на 55% [29]. В другом исследовании S. Dharma и соавт. было показано, что использование интродюсеров диаметром 5F не влияет на частоту ОЛА [21]. Для лечения стенозов, би-

фуркационных поражений и хронических окклюзий коронарных артерий требуются интродюсеры диаметром 6F и более [22].

ОЛА чаще встречается, когда диаметр интродюсера превышает диаметр лучевой артерии. С каждым годом отмечается тенденция к уменьшению размеров используемых инструментов для снижения травматизации тканей. Производители интервенционных инструментов в Японии выпускают целую линию продукции с названием «Slender». Эти инструменты имеют более тонкую стенку, что позволяет снизить диаметр интродюсера. Использование «Slender» интродюсеров от компании «Terumo» (Токио, Япония) с меньшим наружным диаметром (2,45 мм) позволяет избежать травмы сосуда [29], для сравнения: наружный диаметр интродюсера Terumo Radiofocus II 6F равен 2,65 мм. Кроме этого используется специальная методика «Glidesheath», в которой сам направляющий катетер выполняет роль интродюсера, это дает возможность значительно снизить общий профиль всей системы. Например, наружный диаметр устройств 5Fr — 1,7 мм (для сравнения, диаметр интродюсера 3F — 1,6 мм), рисунок 2. Несмотря на заметное снижение профиля системы, в рандомизированном исследовании использование 6F «Glidesheath Slender» (GSS) направляющих катетеров было независимым предиктором возникновения ОЛА в сравнении с обычными катетерами и 5F «Glidesheath» интродюсерами [31].

Техники гемостаза для предотвращения ОЛА

Использование техники «Patent-hemostasis» позволяет сохранять лучевую артерию проходимой на протяжении всего периода гемостаза. Эта техника выполняется с помощью устройства TR band (Terumo Medical, Япония, рис. 3), которое позволяет выполнить дозированную воздушную компрессию. Во время гемостаза проверка проходимости лучевой артерии проводится с помощью обратного Barbaeu's теста [9, 12]. Выполнение этой техники возможно с устройствами Finale (Merit Medical, США) и Safeguard (Merit Medical, США), рисунок 3. Исследования, посвященные сравнению эффективности и без-



Рис. 2. Сравнение традиционных интродюсеров и направляющих катетеров с катетером с тонкой стенкой «Glidesheath»



Рис. 3. Устройства для гемостаза: А — механическое устройство Finale (Terumo Medical, Япония); Б — воздушное устройство TR band (Merit Medical, США); В — воздушное устройство Safeguard radial (Merit Medical, США)

опасности вышеописанных устройств по этой технике, не проводилось.

Усиление кровотока по лучевой артерии путем компрессии локтевой артерии во время гемостаза снижает частоту окклюзии лучевой артерии [12]. Сокращение времени гемостаза до 2–4 ч также способствует снижению риска возникновения ОЛА без значительного увеличения частоты кровотечений [9, 12, 21].

Диагностировать ОЛА необходимо как можно раньше (от 2 до 5 ч после процедуры). В этот временной промежуток возможно восстановление проходимости артерии усилением кровотока по ней [7, 20]. При пережатии ипсилатеральной локтевой артерии происходит интенсификация кровотока по лучевой артерии, которая способствует реканализации мягкого тромба и восстановлению кровотока по артерии. Однако спустя 6 ч от процедуры при использовании 5 тыс. ед. гепарина реканализация лучевой артерии не эффективна. Возможно, после ЧКВ, требующего введения гепарина из расчета 100 ед./кг, интервал времени для восстановления проходимости лучевой артерии может быть увеличен.

Заключение

По результатам исследований по фармакологическим методам предотвращения ОЛА можно сделать вывод о необходимости использования гепарина в дозе 5 тыс. ед. при КАГ. Свою эффективность продемонстрировал блокатор кальциевых каналов — дилтиазем для предупреждения и борьбы со спазмом лучевой артерии [23]. Однако введение этого препарата болезненно для пациентов, что является ограничением для его использования. Введение 500 мкг нитроглицерина также способствует снижению частоты ОЛА, однако его введение вызывает снижение артериального давления, что является ограничением [21].

Использование статинов для предотвращения ОЛА показало свою эффективность, однако требует дальнейшего исследования [24].

Для предотвращения ОЛА нефармакологическим путем необходима правильная техника пункции только передней стенки артерии, использование только гидрофильных инструментов, применение устройств меньшего диаметра, использование интродюсеров с тонкой стенкой («Slender») или применение методики без интродюсера с использованием «Glidesheath» катетеров [30, 31]. Кроме того, возможно выполнение пункции лучевой артерии дистальнее традиционного места пункции [28]. После процедуры важно не пережимать артерию полностью, создавая условия для окклюзии. Кроме этого, можно усилить скорость кровотока путем одновременного наложения компрессионного устройства на ипсилатеральную локтевую артерию.

При обнаружении ОЛА в раннем периоде (2–4 ч после процедуры) компрессия ипсилатеральной локтевой артерии в течение часа позволяет восстановить проходимость лучевой артерии.

Описанные методики по предотвращению ОЛА актуальны только при проведении КАГ. Исследований, посвященных реканализации окклюзированной лучевой артерии после ТБКА, в международной литературе не встречается. С учетом увеличения частоты трансрадиального доступа для выполнения эндоваскулярного лечения коронарных и периферических артерий проведение исследований по реканализации лучевой артерии является своевременным и крайне актуальным. В планируемых исследованиях следует уделить особое внимание методам предотвращения ОЛА, а также разработать протокол устранения осложнений трансрадиального доступа.

Литература

- Bertrand O. F., Bélisle P., Joyal D., Costerousse O., Rao S. V., Jolly S. S., Meerkin D., Joseph L. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am. Heart J.* 2012; 163(4): 632–648. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.01.015.
- Sinha S. K., Mishra V., Afdali N., Jha M., Kumar A., Asif M., Thakur R., Varma C. Coronary Angiography Safety between Transradial and Transfemoral Access. *Cardiol. Res. Pract.* 2016; 2016: 4013843. DOI: 10.1155/2016/4013843.
- Nardin M., Verdoia M., Barbieri L., Schaffer A., Suryapranata H., De Luca G. Radial vs Femoral Approach in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2017; 16(1): 79–92. DOI: 10.2174/1570161115666170504125831.
- Mamas M. A., Fraser D. G., Ratib K., Fath-Ordoubadi F., El-Omar M., Nolan J., Neyses L. Minimising radial injury: prevention is better than cure. *EuroIntervention.* 2014; 10: 824–832. DOI: 10.4244/eijv10i7a142.
- Abdelaal E., Brousseau-Provencher C., Montminy S., Plourde G., MacHaalany J., Bataille Y., Molin P., Déry J. P., Barbeau G., Roy L., Larose É., De Larocheillère R., Nguyen C. M., Proulx G., Costerousse O., Bertrand O. F. Risk score, causes, and clinical impact of failure of transradial approach for percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: 1129–1137. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.05.019.
- Меркулов Е. В., Миронов В. М., Самко А. Н. Коронарная ангиография, вентрикулография, шунтография в иллюстрациях и схемах. М.: Медиа Медика; 2011: 18.
- Ognerubov D., Provatorov S., Merkulov E., Tereshenko A., Arutyunyan G., Tripoten M., Pogorelova O., Balahonova T., Samko A. P2475. Method of non-pharmacological recanalization of acute radial artery occlusion after coronary angiography via transradial access. *Eur. Heart J.* 2018; 39, Issue suppl. 1. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.P2475.
- Bertrand O. F., Rao S. V., Pancholy S., Jolly S. S., Rodés-Cabau J., Larose E., Costerousse O., Hamon M., Mann T. Transradial approach for coronary angiography and interventions: results of the first international transradial practice survey. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 1022–1031. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.07.013.
- Pancholy S., Coppola J., Patel T., Roke-Thomas M. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008; 72: 335–340. DOI: 10.1002/ccd.21639.
- Cubero J. M., Lombardo J., Pedrosa C., Diaz-Bejarano D., Sanchez B., Fernandez V., Gomez C., Vazquez R., Molano F. J., Pastor L. F. Radial compression guided by mean artery pressure versus standard compression with a pneumatic device (RACOMAP). *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2009; 73: 467–472. DOI: 10.1002/ccd.21900.
- Sanmartin M., Gomez M., Rumoroso J. R., Sadaba M., Martinez M., Baz J. A., Iniguez A. Interruption of blood flow during compression and radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007; 70: 185–189. DOI: 10.1002/ccd.21058.
- Pancholy S., Bernat I., Bertrand O., Patel T. Prevention of Radial Artery Occlusion After Transradial Catheterization the PROPHET-II Randomized Trial. *Jacc. Card. Interv.* 2016; 9(19): 1992–1999. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.020.
- Sakai H., Ikeda S., Harada T., Yonashiro S., Ozumi K., Ochi-ai M., Miyahara Y., Kohno S. Limitations of successive transradial approach in the same arm: the Japanese experience. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2001; 54: 204–208. DOI: 10.1002/ccd.1268.
- Barbeau G. R., Arsenault F., Dugas L., Simard S., Larivière M. M. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulseoximetry and plethysmography: Comparison with the Allen's test in 1010 patients. *Am. Heart J.* 2004; 147: 489–493. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.038.
- Pancholy S. B. Transradial access in an occluded radial artery: New technique. *J. Invasive Cardiol.* 2007; 19: 541–544.
- Feray H., Izgi C., Cetiner D., Men E. E., Saltan Y., Baltay A., Kahraman R. Effectiveness of enoxaparin for prevention of radial artery occlusion after transradial cardiac catheterization. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2010; 29: 322–325. DOI: 10.1007/s11239-009-0352-0.
- Pancholy S. B. Comparison of the effect of intra-arterial versus intravenous heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104(8): 1083–1085. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.05.057.
- Plante S., Cantor W. J., Goldman L., Miner S., Quesnelle A., Ganapathy A., Popel A., Bertrand O. F. Comparison of bivalirudin versus heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010; 76(5): 654–658. DOI: 10.1002/ccd.22610.
- Spaulding C., Lefevre T., Funck F., Thebault B., Chauveau M., Ben Hamda K., Chalet Y., Monségu H., Tsoacanakis O., Py A., Guillard N., Weber S. Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1996; 39: 365–370. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)81939-5.
- Bernat I., Bertrand O. F., Rokyta R., Kacer M., Pesek J., Koza J., Smid M., Bruhova H., Sterbakova G., Stepankova L., Costerousse O. Efficacy and safety of transient ulnar artery compression to recanalize acute radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(11): 1698–1701. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.056.
- Dharma S., Kedev S., Patel T., Kiemeneij F., Gilchrist I. C. A novel approach to reduce radial artery occlusion after transradial catheterization: postprocedural/prehemostasis intra-arterial nitroglycerin. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2015; 85: 818–825. DOI: 10.1002/ccd.25661.
- Lemmer M. E., Oldroyd K., Barragan P., Lesiak M., Byrne R. A., Merkulov E., Daemen J., Onuma Y., Witberg K., van Geuns R. J. Reduced duration of dual antiplatelet therapy using an improved drug-eluting stent for percutaneous coronary intervention of the left main artery in a real-world, all-comer population: Rationale and study design of the prospective randomized multicenter IDEAL-LM trial. *Am. Heart J.* 2017 May; 187: 104–111. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.015. Epub 2017 Feb 20.
- Mont'Alverne Filho J. R., Assad J. A., Zago Ado C., da Costa R. L., Pierre A. G., Saleh M. H., Barretto R., Braga S. L., Feres F., Sousa A. G., Sousa J. E. Comparative study of the use of diltiazem as an antispasmodic drug in coronary angiography via the transradial approach. *Arq. Bras. Cardiol.* 2003; 81: 59–63. DOI: 10.1590/s0066-782x2003000900005.
- Honda T., Fujimoto K., Miyao Y., Koga H., Hirata Y. Access site related complications after transradial catheterization can be reduced with smaller sheath size and statins. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 2012; 27: 174–180. DOI: 10.1007/s12928-012-0108-1.
- Dery J. P., Simard S., Barbeau G. R. Reduction of discomfort at sheath removal during transradial coronary procedures with the use of a hydrophilic-coated sheath. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2001; 54: 289–294. DOI: 10.1002/ccd.1286.
- Kindel M., Ruppel R. Hydrophilic-coated sheaths increase the success rate of transradial coronary procedures and reduce patient discomfort but do not reduce the occlusion rate: Randomized single-blind comparison of coated vs. non-coated sheaths. *Clin. Res. Cardiol.* 2008; 97: 609–614. DOI: 10.1007/s00392-008-0658-5.
- Rathore S., Stables R. H., Pauriah M., Hakeem A., Mills J. D., Palmer N. D., Perry R. A., Morris J. L. Impact of length and hydrophilic coating of the introducer sheath on radial artery spasm during transradial coronary intervention: A randomized study. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 475–483. DOI: 10.1016/s0735-1097(10)62042-6.
- Каледин А. Л., Кочанов И. Н., Подметин П. С., Селецкий С. С., Ардеев В. Н., Гарин Ю. Ю., Козаев А. В., Ибрагимов И. М. Дистальный отдел лучевой артерии при эндоваскулярных вмешательствах. *Эндоваскулярная хирургия.* 2017; 4(2): 125–133. DOI: 10.24183/2409-4080-2017-4-2-125-133.

29. Uhlemann M., Mobius-Winkler S., Mende M., Eitel I., Fuernau G., Sandri M., Adams V., Thiele H., Linke A. Schuler G., Gielen S. The Leipzig prospective vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012; 5(1): 36–43. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.08.011.
30. Aminian A., Dolatabadi D., Lefebvre P., Zimmerman R., Brunner P., Michalak G., Lalmand J. Initial experience with the glidesheath slender for transradial coronary angiography and intervention: A feasibility study with prospective radial ultrasound follow-up. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2014; 84(3): 436–442. DOI: 10.1002/ccd.25232.
31. Aminian A., Saito S., Takahashi A., Bernat I., Jobe R. L., Kajiji T., Gilchrist I. C., Louvard Y., Kiemeneij F., van Royen N., van Leeuwen M., Yamazaki S., Matsukage T., Iglesias J. F., Rao S. V. Impact of sheath size and hemostasis time on radial artery patency after transradial coronary angiography and intervention in Japanese and non-Japanese patients: A substudy from RAP and BEAT (Radial Artery Patency and Bleeding, Efficacy, Adverse event) randomized multicenter trial. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2018; 00: 1–8. DOI: 10.1002/ccd.27526.
- F Radial compression guided by mean artery pressure versus standard compression with a pneumatic device (RACOMAP). *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2009; 73: 467–472. DOI: 10.1002/ccd.21900.
11. Sanmartin M., Gomez M., Rumoroso J. R., Sadaba M., Martinez M., Baz J. A., Iniguez A. Interruption of blood flow during compression and radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2007; 70: 185–189. DOI: 10.1002/ccd.21058.
12. Pancholy S., Bernat I., Bertrand O., Patel T. Prevention of Radial Artery Occlusion After Transradial Catheterization the PROPHET-II Randomized Trial *Jacc. Card. Interv.* 2016; 9(19): 1992–1999. DOI: 10.1016/j.jcin.2016.07.020.
13. Sakai H., Ikeda S., Harada T., Yonashiro S., Ozumi K., Ohe H., Ochiai M., Miyahara Y., Kohno S. Limitations of successive transradial approach in the same arm: the Japanese experience. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2001; 54: 204–208. DOI: 10.1002/ccd.1268.
14. Barbeau G. R., Arsenault F., Dugas L., Simard S., Lariviere M. M. Evaluation of the ulnopalmar arterial arches with pulseoximetry and plethysmography: Comparison with the Allen's test in 1010 patients. *Am. Heart J.* 2004; 147: 489–493. DOI: 10.1016/j.ahj.2003.10.038.
15. Pancholy S. B. Transradial access in an occluded radial artery: New technique. *J. Invasive Cardiol.* 2007; 19: 541–544.
16. Feray H., Izgi C., Cetiner D., Men E. E., Soltan Y., Baltay A., Kahraman R. Effectiveness of enoxaparin for prevention of radial artery occlusion after transradial cardiac catheterization. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2010; 29: 322–325. DOI: 10.1007/s11239-009-0352-0.
17. Pancholy S. B. Comparison of the effect of intra-arterial versus intravenous heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am. J. Cardiol.* 2009; 104(8): 1083–1085. DOI: 10.1016/j.amjcard.2009.05.057.
18. Plante S., Cantor W. J., Goldman L., Miner S., Quesnelle A., Ganapathy A., Popel A., Bertrand O. F. Comparison of bivalirudin versus heparin on radial artery occlusion after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2010; 76(5): 654–658. DOI: 10.1002/ccd.22610.
19. Spaulding C., Lefevre T., Funck F., Thebault B., Chauveau M., Ben Hamda K., Chalet Y., Monségu H., Tsocanakis O., Py A., Guillard N., Weber S. Left radial approach for coronary angiography: results of a prospective study. *Cathet. Cardiovasc. Diagn.* 1996; 39: 365–370. DOI: 10.1016/s0735-1097(96)81939-5.
20. Bernat I., Bertrand O. F., Rokyta R., Kacer M., Pesek J., Koza J., Smid M., Bruhova H., Sterbakova G., Stepankova L., Costerousse O. Efficacy and safety of transient ulnar artery compression to recanalize acute radial artery occlusion after transradial catheterization. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(11): 1698–1701. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.01.056.
21. Dharma S., Kedev S., Patel T., Kiemeneij F., Gilchrist I. C. A novel approach to reduce radial artery occlusion after transradial catheterization: postprocedural/prehemostasis intra-arterial nitroglycerin. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2015; 85: 818–825. DOI: 10.1002/ccd.25661.
22. Lemmert M. E., Oldroyd K., Barragan P., Lesiak M., Byrne R. A., Merkulov E., Daemen J., Onuma Y., Witberg K., van Geuns R. J. Reduced duration of dual antiplatelet therapy using an improved drug-eluting stent for percutaneous coronary intervention of the left main artery in a real-world, all-comer population: Rationale and study design of the prospective randomized multicenter IDEAL-LM trial. *Am. Heart J.* 2017 May; 187: 104–111. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.02.015. Epub 2017 Feb 20.
23. Mont'Alverne Filho J. R., Assad J. A., Zago Ado C., da Costa R. L., Pierre A. G., Saleh M. H., Barretto R., Braga S. L., Feres F., Sousa A. G., Sousa J. E. Comparative study of the use of diltiazem as an antispasmodic drug in coronary angiography via the transradial approach. *Arq. Bras. Cardiol.* 2003; 81: 59–63. DOI: 10.1590/s0066-782x2003000900005.
24. Honda T., Fujimoto K., Miyao Y., Koga H., Hirata Y. Access site related complications after transradial catheterization can be reduced with smaller sheath size and statins. *Cardiovasc. Interv. Ther.* 2012; 27: 174–180. DOI: 10.1007/s12928-012-0108-1.

References

1. Bertrand O. F., Bélisle P., Joyal D., Costerousse O., Rao S. V., Jolly S. S., Meerkin D., Joseph L. Comparison of transradial and femoral approaches for percutaneous coronary interventions: a systematic review and hierarchical Bayesian meta-analysis. *Am. Heart J.* 2012; 163(4): 632–648. DOI: 10.1016/j.ahj.2012.01.015.
2. Sinha S. K., Mishra V., Afdali N., Jha M., Kumar A., Asif M., Thakur R., Varma C. Coronary Angiography Safety between Transradial and Transfemoral Access. *Cardiol. Res. Pract.* 2016; 2016: 4013843. DOI: 10.1155/2016/4013843.
3. Nardin M., Verdoia M., Barbieri L., Schaffer A., Suryapranata H., De Luca G. Radial vs Femoral Approach in Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2017; 16(1): 79–92. DOI: 10.2174/1570161115666170504125831.
4. Mamas M. A., Fraser D. G., Ratib K., Fath-Ordoubadi F., El-Omar M., Nolan J., Neyses L. Minimising radial injury: prevention is better than cure. *EuroIntervention.* 2014; 10: 824–832. DOI: 10.4244/eijv10i7a142.
5. Abdelaal E., Brousseau-Provencher C., Montminy S., Plourde G., MacHaalany J., Bataille Y., Molin P., Déry J. P., Barbeau G., Roy L., Larose É., De Larochelière R., Nguyen C. M., Proulx G., Costerousse O., Bertrand O. F. Risk score, causes, and clinical impact of failure of transradial approach for percutaneous coronary interventions. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2013; 6: 1129–1137. DOI: 10.1016/j.jcin.2013.05.019.
6. Merkulov E. V., Mironov V. M., Samko A. N. Coronary angiography, ventriculography, bypass angiography in illustrations and schemas. Moscow: Media-Medica; 2011: 18 (In Russ).
7. Ognerubov D., Provatorov S., Merkulov E., Tereshenko A., Arutyunyan G., Tripoten M., Pogorelova O., Balahonova T., Samko A. P2475. Method of non-pharmacological recanalization of acute radial artery occlusion after coronary angiography via transradial access. *Eur. Heart J.* 2018; 39, Issue suppl. 1. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy565.P2475.
8. Bertrand O. F., Rao S. V., Pancholy S., Jolly S. S., Rodés-Cabau J., Larose E., Costerousse O., Hamon M., Mann T. Transradial approach for coronary angiography and interventions: results of the first international transradial practice survey. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 1022–1031. DOI: 10.1016/j.jcin.2010.07.013.
9. Pancholy S., Coppola J., Patel T., Roke-Thomas M. Prevention of radial artery occlusion-patent hemostasis evaluation trial (PROPHET study): a randomized comparison of traditional versus patency documented hemostasis after transradial catheterization. *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008; 72: 335–340. DOI: 10.1002/ccd.21639.
10. Cubero J. M., Lombardo J., Pedrosa C., Diaz-Bejarano D., Sanchez B., Fernandez V., Gomez C., Vazquez R., Molano F. J., Pastor L.

25. Dery J. P., Simard S., Barbeau G. R. Reduction of discomfort at sheath removal during transradial coronary procedures with the use of a hydrophilic-coated sheath. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2001; 54: 289–294. DOI: 10.1002/ccd.1286.
26. Kindel M., Ruppel R. Hydrophilic-coated sheaths increase the success rate of transradial coronary procedures and reduce patient discomfort but do not reduce the occlusion rate: Randomized single-blind comparison of coated vs. non-coated sheaths. *Clin. Res. Cardiol.* 2008; 97: 609–614. DOI: 10.1007/s00392-008-0658-5.
27. Rathore S., Stables R. H., Pauriah M., Hakeem A., Mills J. D., Palmer N. D., Perry R. A., Morris J. L. Impact of length and hydrophilic coating of the introducer sheath on radial artery spasm during transradial coronary intervention: A randomized study. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2010; 3: 475–483. DOI: 10.1016/s0735-1097(10)62042-6.
28. Kaledin A. L., Kochanov I. N., Podmetin P. S., Seletskiy S. S., Ardeyev V. N., Garin Yu. Yu., Kozayev A. V., Ibragimov I. M. Distal part of the radial artery for endovascular interventions. *Endovasc. Surg.* 2017; 4(2): 125–133 (In Russ).
29. Uhlemann M., Mobius-Winkler S., Mende M., Eitel I., Fuernau G., Sandri M., Adams V., Thiele H., Linke A., Schuler G., Gielen S. The Leipzig prospective vascular ultrasound registry in radial artery catheterization: impact of sheath size on vascular complications. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2012; 5(1): 36–43. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.08.011.
30. Aminian A., Dolatabadi D., Lefebvre P., Zimmerman R., Brunner P., Michalakakis G., Lalmand J. Initial experience with the glidesheath slender for transradial coronary angiography and intervention: A feasibility study with prospective radial ultrasound follow-up. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2014; 84(3): 436–442. DOI: 10.1002/ccd.25232.
31. Aminian A., Saito S., Takahashi A., Bernat I., Jobe R. L., Kajiya T., Gilchrist I. C., Louvard Y., Kiemencij F., van Royen N., van Leeuwen M., Yamazaki S., Matsukage T., Iglesias J. F., Rao S. V. Impact of sheath size and hemostasis time on radial artery patency after transradial coronary angiography and intervention in Japanese and non-Japanese patients: A substudy from RAP and BEAT (Radial Artery Patency and Bleeding, Efficacy, Adverse event) randomized multicenter trial. *Cathet. Cardiovasc. Interv.* 2018; 00: 1–8. DOI: 10.1002/ccd.27526.

*Поступила 31.08.2018
Received August 31.2018*

Информация о вкладе авторов

Огнерубов Д. В. — написание статьи, работа с литературными источниками, выбор необходимых и важных исследований последних лет, проверка критически важного интеллектуального содержания.
Проваторов С. И. — проверка критически важного интеллектуального содержания.
Меркулов Е. В. — разработка концепции и дизайна.
Терещенко А. С. — обоснование рукописи.
Самко А. Н. — окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Огнерубов Дмитрий Викторович*, аспирант отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: ferux_2008@mail.ru.

Проваторов Сергей Ильич, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела легочной гипертензии и других заболеваний сердца, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Меркулов Евгений Владимирович, д-р мед. наук, профессор, старший научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Терещенко Андрей Сергеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Самко Анатолий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Ognerubov Dmitriy V.*, Postgraduate Student of Catheterization Laboratory, National Cardiology Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation.
E-mail: ferux_2008@mail.ru.

Provatorov Sergej I., Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Pulmonary Hypertension and Other Heart Diseases, National Cardiology Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation.

Merkulov Evgenij V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Senior Researcher, Catheterization Laboratory, National Cardiology Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation.

Tereshchenko Andrej S., Dr. Sci. (Med.), Researcher, Catheterization Laboratory, National Cardiology Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation.

Samko Anatolij N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Catheterization Laboratory, National Cardiology Research Center of Ministry of Health of the Russian Federation.

САРКОИДОЗ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Л. Г. Евлампиева*, Е. И. Ярославская

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

Поражение сердца в рамках саркоидоза ассоциируется с высоким риском внезапной смерти, а его верификация крайне трудна ввиду отсутствия патогномичных признаков. В обзоре отражены проблемы и возможности диагностики саркоидоза сердца, основные подходы к лечению.

Ключевые слова: саркоидоз сердца, диагностика, лечение

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: исследование выполнено за счет средств федерального бюджета Тюменского кардиологического научного центра

Для цитирования: Евлампиева Л. Г., Ярославская Е. И. Саркоидоз в реальной клинической практике. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 17–21. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-17-21>

SARCOIDOSIS IN ACTUAL CLINICAL PRACTICE

L. G. Evlampieva*, E. I. Yaroslavskaya

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

Heart damage in case of sarcoidosis is associated with high risk of a sudden death; and its verification is very complicated due to lack of pathognomonic symptoms. In this article, we present a review of problems and abilities of cardiac sarcoidosis diagnosis, and main trends of its treatment.

Keywords: cardiac sarcoidosis, diagnostics, treatment

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: the study was conducted at the cost of the federal budget of Tyumen Cardiology Research Center

For citation: Evlampieva L. G., Yaroslavskaya E. I. Sarcoidosis in Actual Clinical Practice. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 17–21. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-17-21>

В 2018 г. исполнилось 70 лет со дня принятия термина «саркоидоз» на международном конгрессе в Вашингтоне. Современное определение саркоидоза включает системный воспалительный характер заболевания, неясную этиологию, образование в различных органах и тканях эпителиоидноклеточных неказеифицирующихся гранул с активацией Т-клеток в месте гранулематозного воспаления и высвобождением различных цито- и хемокинов, в том числе и фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) [1].

К настоящему времени опубликовано значительное количество работ с результатами клинического наблюдения за пациентами с поражением сердца при саркоидозе. Однако диагностика саркоидоза сердца (СС) так и остается сложной проблемой. Целью настоящего обзора является обобщение результатов исследований, отражающих современное состояние проблемы СС, возможностей его диагностики и лечения.

Заболеваемость саркоидозом составляет 0,2–3,2%, распространенность превышает 40 случаев на 100 000 на-

селения. Заболевание чаще дебютирует в возрасте от 25 до 45 лет у лиц обоих полов, второй пик заболеваемости наблюдается у женщин старше 50 лет [2–4]. Поражение сердца выявляется при жизни у 5–20% больных саркоидозом [1, 2, 4, 5], это резко диссонирует с секционными данными — до 78% [6]. Такой диссонанс обусловлен следующими причинами:

- преобладанием латентного течения заболевания, при котором оно часто не диагностируется, хотя и ассоциировано с риском внезапной смерти;
- многообразием и неспецифичностью симптоматики, которая ведет к многочисленным диагностическим ошибкам;
- несоответствием между течением легочно-медиастинального и сердечного процессов, поскольку изолированное поражение сердца предшествует появлению изменений в легких;
- отсутствием специфических лабораторных маркеров: гиперкальциемии, гиперкальциурии, повышения

уровней ангиотензинпревращающего фермента, натрий-уретического пептида, ФНО-альфа, растворимого рецептора интерлейкина, отражающих активность саркоидозного процесса, но не являющихся значимыми дифференциально-диагностическими признаками;

- низкой (около 30%) информативностью эндокардиальной биопсии вследствие мозаичности характера инфильтрации, а также ограниченной доступности исследованию наиболее частых зон поражения — левого желудочка (ЛЖ), в частности его нижней стенки [6–11].

Основные причины смерти при СС — нарушения сердечной проводимости, прогрессирующая сердечная недостаточность, желудочковые аритмии и внезапная сердечная смерть (в 23–66% случаев), являющаяся одним из наиболее частых дебютов СС [5]. К независимым предикторам летальности относят функциональный класс недостаточности кровообращения, конечно-диастолический диаметр левого желудочка (ЛЖ), наличие устойчивой желудочковой тахикардии [1].

При саркоидозе возможно развитие ангинозных и ангиноподобных болей, при этом коронарные артерии могут быть интактными. Нарушения микроциркуляции в миокарде в этом случае возникают вследствие действия медиаторов воспаления и ангиогенеза (их источниками становятся клетки, которые участвуют в реакциях специфического гранулематозного воспаления) [12]. Боли в области сердца обычно однотипны, длятся 30 мин и дольше, возникают как после физической нагрузки, так и в покое, плохо купируются нитратами и исчезают при лечении стероидами.

Частота выявления электрокардиографической (ЭКГ) патологии зависит от характера гранулематозного процесса в сердце. Наиболее часто выявляется триада: атриовентрикулярная блокада, нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, желудочковые аритмии. Возможны инфарктоподобные изменения, депрессия сегмента ST, инверсия зубца Т (как правило, в грудных отведениях) [6]. Трепетание и фибрилляция предсердий (ФП) не являются типичными при СС [13].

Эхокардиографические находки сопровождают саркоидоз в 24–77% случаев [14]. При двухмерном исследовании может выявляться как утолщение стенки сердца за счет гранулематозных изменений (более 13 мм), так и уменьшение толщины стенки (менее 7 мм) из-за наличия участков фиброза [13]. Ретракция участка фиброза может закончиться развитием аневризмы ЛЖ, особенно у пациентов, лечившихся кортикостероидами [5, 8, 13]. Также часто выявляется феномен яркого свечения миокарда, дилатация полостей сердца, локальные и глобальные нарушения сократительной способности миокарда [14]. Считается, что у пациентов с несердечными формами саркоидоза при наблюдении в динамике снижение глобальной сократительной способности миокарда более чем на 10% свидетельствует о развитии СС [15]. Диастолическая дисфункция желудочков появляется задолго до классических ЭКГ и эхокардиографических (ЭхоКГ) признаков, свидетельствующих о вовлечении

в патологический процесс сердца, и встречается примерно в 30% случаев [16]. Нарушения локальной сократимости миокарда при СС по локализации не соответствуют какой-либо определенной зоне коронарного кровоснабжения, а сегменты с дис- или акинезией чередуются с участками нормокинеза, что ведет к неравномерности движения стенок сердца [5]. Оценку давления в легочной артерии и функции правого желудочка необходимо проводить для выявления ранних признаков легочной гипертензии. В 20% случаев появляется выпот в перикарде, чаще клинически незначимый [17]. Имеются единичные сообщения о поражении клапанов сердца [2].

Однако эхокардиография недостаточно специфична для выявления поражения миокарда при саркоидозе. В последние годы медицинским сообществом обсуждается применение для этой цели других визуализирующих миокард методов. Более чувствительны в выявлении СС сцинтиграфия миокарда с радиоактивным таллием или технецием, магнитно-резонансная томография сердца (МРТ), а также позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с меченой 18-фтор-2-дезоксиглюкозой (18-F-ФДГ). Их результаты коррелируют с тяжестью заболевания [12], но при достаточно высокой чувствительности (79–90%) эти исследования демонстрируют достаточно большой разброс специфичности — от 38 до 100% [18].

Таким образом, несмотря на широкий арсенал методов современной визуализации, оптимизация процесса диагностики СС вне зависимости от наличия и степени выраженности клинических проявлений остается сложной задачей. Существует алгоритм диагностики СС у больных с саркоидозом органов дыхания [6, 11]. Сначала оценивается генерализация саркоидоза: две и более экстраторакальные локализации; ощущение перебоев в работе сердца, приступы сердцебиения, одышка в два и более балла по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета [Modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Questionnaire]; ЭКГ данные (полная блокада правой ножки пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада, желудочковые экстрасистолы, отрицательные зубцы Т в двух и более отведениях, патологический зубец Q); ЭхоКГ результаты: снижение фракции выброса (ФВ) ЛЖ, участки локального гипокинеза, гипертрофия или истончение стенок ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ. При отсутствии этих изменений делается заключение о низкой вероятности поражения сердца, и вышеперечисленные исследования повторяют через 6 мес. В случае выявления одного или нескольких из перечисленных признаков выполняется холтеровское ЭКГ мониторингирование (ХМ) для уточнения характера ЭКГ патологии.

В случае выявления при ХМ патологии проводится МРТ сердца (или ПЭТ) с 18-F-ФДГ, альтернативой которой может быть однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с технецием (исследование проводится в покое или при физической нагрузке). При выявлении нарушений перфузии и/или наличии характерной ЭКГ и ЭхоКГ патологии перечень дополнитель-

ных методов обследования определяется спецификой выявленных нарушений, что позволяет подтвердить или исключить другое заболевание сердца [15].

Диагноз СС ставится при наличии ЭКГ и ЭхоКГ критериев (данные ОФЭКТ могут быть нормальными, при этом следует исключить другие заболевания сердца), при наличии ЭКГ критериев и перфузионных нарушений или при наличии только нарушений перфузии [6].

Рандомизированных контролируемых исследований, которые обеспечили бы четкие рекомендации по лечению СС, нет. Лечение должно быть симптоматическим и следовать общим принципам лечения саркоидоза. Применяются противовоспалительные средства, препятствующие фиброзной трансформации гранулем, иммунокорректоры.

Глюкокортикостероиды (ГКС) считаются препаратами первой линии. В разных исследованиях обсуждается режим дозирования ГКС у пациентов с СС, который варьирует от 30 до 60 мг/сутки преднизолона (прием стартовой дозы 8–12 недель) с постепенным снижением дозы до 10–20 мг/сутки с последующим приемом в течение 9–12 мес. [15]. В согласительных рекомендациях по лечению саркоидоза (WASOG, 2013) говорится, что разницы в 5-летней выживаемости при лечении преднизолоном в дозе более 30 мг/сутки или менее этой дозы нет [19]. Вопрос о преимуществе приема больших доз ГКС при поражении сердца остается сомнительным. В последнее время поддерживается точка зрения о целесообразности стероид-сберегающих режимов ГКС в комбинации с иммуносупрессивной терапией [15]. Тем не менее не исключается возможность использования пульс-терапии ГКС при тяжелых, рецидивирующих генерализованных формах саркоидоза [1, 11, 12]. Пациентов с СС, принимающих ГКС, следует наблюдать особо тщательно в течение первого месяца после начала лечения из-за возрастающего риска желудочковых аритмий, а также в течение первого месяца после отмены ГКС из-за увеличения риска реактивации кардиальной патологии [2]. В качестве препаратов второй линии выбора рассматриваются цитостатики (метотрексат), но при рефрактерности к стероидам или выраженных побочных реакциях, вызванных ими, как средство снижения дозы стероида. Они могут выступать как препараты первой линии в качестве моно- или комбинированной со стероидами терапии [20, 21]. При противопоказаниях к лечению метотрексатом используют азатиоприн. Применяются также антиоксиданты (альфа-токоферол, тиосульфат натрия), 4-аминохинолиновые препараты (плаквенил, далагил) [7, 22]. Цитотоксические агенты (циклофосфамид, лефлуномид) применяются для снижения дозы ГКС у больных при сниженной ФВ ЛЖ (ниже 50%), когда требуемая суточная доза преднизолона для стабилизации функции сердца составляет более 10 мг. Роль ингибиторов ФНО-альфа (амалимумаб, инфликсимаб) остается неясной, поскольку эти препараты способны усилить сердечную недостаточность [23]. Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана пациентам с СС в случае эпизодов устойчивой желудоч-

ковой тахикардии или при снижении ФВ ЛЖ ниже 35%. Имплантацию устройства следует рассматривать и для пациентов с ФВ ЛЖ 35–50% при наличии дисфункции правого желудочка или атриовентрикулярных блокад высоких степеней, а также при наличии синкопальных состояний и желудочковых нарушений ритма в анамнезе. Радиочастотная абляция применяется в случае желудочковых аритмий, устойчивых к медикаментозной терапии [15]. Трансплантация сердца при саркоидозе показана при рефрактерных к проводимой терапии желудочковых нарушениях ритма и сердечной недостаточности [19].

Необходимо помнить, что вовлечение в патологический процесс сердца непредсказуемо и может быть первым признаком заболевания. Ведение пациентов с СС является, по сути, сложнейшей задачей со многими неизвестными. Но в первую очередь важно не пропустить СС при отсутствии сердечной симптоматики, а также выделить его из всего спектра кардиальной патологии со сходными проявлениями.

Литература

1. Чучалин А. Г., Авдеев С. Н., Айсанов З. Р., Баранова О. П., Борисов С. Е., Визель А. А., Визель А. Ю., Зайцев А. А., Иванова Д. А., Ловачева О. В., Овсянников Н. В., Петров Д. В., Романов В. В., Самсонова М. В., Сивокозов И. В., Соловьева И. П., Степанян И. Э., Тюрин И. Е., Черняев А. Л., Шмелев Е. И., Шмелева Н. М. Российское Респираторное Общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению саркоидоза. Пересмотр 2016. <http://petsu.ru/files/user/fdbd9903df09bb6f04f397450a13732b> (20.12.2016).
2. Стадникова А. В., Лебедь Л. В. Саркоидоз: неотложные состояния. *Международный медицинский журнал*. 2011; 17(1): 58–62.
3. Чучалин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М., Авдеев С. Н., Амиров Н. Б., Баранова О. П., Борисов С. Е., Визель А. Ю., Ловачева О. В., Овсянников Н. В., Петров Д. В., Романов В. В., Самсонова М. В., Соловьева И. П., Степанян И. Э., Тюрин И. Е., Черняев А. Л., Шмелев Е. И., Шмелева Н. М. Диагностика и лечение саркоидоза: Резюме Федеральных согласительных клинических рекомендаций. Классификация, этиопатогенез, клиника (часть I). *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7(4): 62–81. DOI: 10.209691VSKM.2014.7(4).1-82.
4. Евдокимова С. А., Пономарева Е. В. Саркоидоз: Современное состояние проблемы. Клинический случай эффективного лечения генерализованного саркоидоза. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017; 4(2): 178–186.
5. Smedema J.-P., van Geuns R.-J., Truter R., Mayosi V. M., Crijns H. J. G. M. Contrast-enhanced cardiac Magnetic Resonance: distinction between cardiac sarcoidosis and infarction scar. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases Journal*. 2017; 34: 307–314.
6. Чучалин А. Г., Визель А. А., Амиров Н. Б. Саркоидоз. Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань: КГМУ; 2010: 58.
7. Бородина Г. Л. Саркоидоз. Семейный доктор. Приложение к журналу «Лечебное дело». 2013; 3: 7–26.
8. Терпигорев С. А., Эль Зейн Б. А., Верещагина В. М., Палеев Н. Р. Саркоидоз и проблемы его классификации. *Вестник РАМН*. 2012; 67(5): 30–37. DOI: 10.15690/vramn.v67i5.271.
9. Türk Y., Shapiro C., Gert-Jan Braunstahl C. A. 15.3: A Marker of disease in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases Journal*. 2017; 34(1): 100–101.
10. Бабанов С. А. Саркоидоз. *Русский медицинский журнал*. 2013; 29: 1500–1504.

11. Язев Е. Е., Лебедева М. В., Стрижаков Л. А., Паша С. П., Мухин Н. А., Шоломова В. И., Бровко М. Ю. Желудочковая экстрасистолия как редкий дебют саркоидоза. *Клиническая медицина*. 2017; 95(12): 1137–1140. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1137-1140.
12. Попова Е. Н., Стрижаков Л. А., Шоломова В. И., Пономарев А. Б., Моисеев С. В., Бровко М. Ю., Бондаренко И. Б., Пономарева Л. А., Фомин В. В. Клинические особенности поражения сердца при генерализованном саркоидозе. *Терапевтический архив*. 2018; 1: 54–59. DOI: 10.17116/terarkh201890154-59.
13. Seward J. B., Casacang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(17): 1769–1779. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.040.
14. Chapelon-Abrie C. Cardiac sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(5): 493–502.
15. Моисеева О. М., Михайлов Е. Н., Митрофанова Л. Б., Хашчевская Д. А., Игнатъева Е. С., Маликов К. Н., Рыжкова Д. В. Изолированный саркоидоз сердца: разбор клинического случая и обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 1(129): 99–104. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-99-104.
16. Smedena J. P. Tissue Doppler imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur. J. Echocardiol.* 2008; 9(4): 579–580.
17. Baughman R. P., Judson M. A., Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases Journal*. 2017; 34: 280–282.
18. Youssef G., Leung E., Mylonas I., Neky P., Williams K., Wisenberg G., Gulenchyn K. Y., Dekemp R. A., Dasilva I., Birnie D., Wells G. A., Beanlands R. S. The Use of 18F-FDG PET in the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-analysis Including the Ontario Experience. *J. Nucl. Med.* 2012; 53(2): 241–248. DOI: 10.2967/jnumed.111.090662.
19. Визель А. А., Визель И. Ю. Саркоидоз: международные согласительные документы и рекомендации. *Русский медицинский журнал*. 2014; 5: 356–360.
20. Cremers J. P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R. P., Valeyre D., Sweiss N. J., Jansen T. L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(5): 545–561. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283642a7a.
21. Сергиенко Д. В. Саркоидоз органов дыхания в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия*. 2014; 1(30): 37–42.
22. Терпигорев С. А., Ильченко В. А. Прогностический алгоритм течения саркоидоза легких и внутригрудных лимфоузлов. *Альманах клинической медицины*. 2014; 35: 42–48. DOI: 10.18786/2072-0505-2014-35-42-48.
23. Vorselaars A. D. M., Verwoerd A., van Moorsel C. H. M., Keijsers R. G. M., Rijkers G. T., Grutters J. C. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2): 602–609. DOI: 10.1183/09031936.00055213.
- sonova M. V., Solovyova I. P., Stepanian I. E., Tyurin I. E., Cherniayev A. L., Shmelev E. I., Shmeleva N. M. Diagnosis and treatment of sarcoidosis: summary of federal conciliative clinical recommendations. Classification, etiopathogenesis, clinic (part I). *Bulletin of modern clinical medicine*. 2014; 7(4): 62–81 (In Russ). DOI: 10.209691VSKM.2014.7(4).1-82.
4. Yevdokimova S. A., Ponomareva E. V. Sarcoidosis: the state-of-art. A clinical case report of effective treatment of generalized sarcoidosis. *Kremlin medicine. Clinical Vestnik Journal*. 2017; 4(2): 178–186 (In Russ).
5. Smedema J.-P., van Geuns R.-J., Truter R., Mayosi B. M., Crijs H. J. G. M. Contrast-enhanced cardiac Magnetic Resonance: distinction between cardiac sarcoidosis and infarction scar. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases Journal*. 2017; 34: 307–314.
6. Chuchalin A. G., Vizel A. A., Amirov N. B. Sarcoidosis. Guidance manual for the trainees of the faculties of postgraduate and continuing professional education. Kazan: KGMU; 2010: 58 (In Russ).
7. Borodina G. L. Sarcoidosis. Family Doctor supplement to the Journal of «Health care». 2013; 3: 7–26 (In Beloruss).
8. Terpigorev S. A., El-Zein B. A., Vereshagina V. M., Paleev N. R. Sarcoidosis: problems in classification. *Vestnik RAMN*. 2012; 67(5): 30–37 (In Russ). DOI: 10.15690/vramn.v67i5.271.
9. Türk Y., Shapiro C., Gert-Jan Braunstahl C. A. 15.3. A Marker of disease in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases Journal*. 2017; 34(1): 100–101.
10. Babanov S. A. Sarcoidosis. *Russian Medical Journal*. 2013; 29: 1500–1504 (In Russ).
11. Yazev E. E., Lebedeva M. V., Strizhakov L. A., Pasha S. P., Mukhin N. A., Sholomova V. I., Brovko M. Yu. Ventricular premature beats as a rare onset of sarcoidosis. *Clinical Medicine*. 2017; 95(12): 1137–1140 (In Russ). DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1137-1140.
12. Popova E. N., Strizhakov L. A., Sholomova V. I., Ponomarev A. B., Moiseev S. V., Brovko M. Yu., Bondarenko I. B., Ponomareva L. A., Fomin V. V. Clinical features of cardiac lesion in patients with generalized sarcoidosis. *Terapevicheskii arkhiv*. 2018; 1: 54–59 (In Russ). DOI: 10.17116/terarkh201890154-59.
13. Seward J. B., Casacang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55(17): 1769–1779. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.12.040.
14. Chapelon-Abrie C. Cardiac sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(5): 493–502.
15. Moiseeva O. M., Mikhailov E. N., Mitrofanova L. B., Khashchevskaya D. A., Ignatieva E. S., Malikov K. N., Ryzhkova D. V. Isolated sarcoidosis of the heart: clinical case and literary review. *Russian Journal of Cardiology*. 2016; 1(129): 99–104 (In Russ). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-99-104.
16. Smedena J. P. Tissue Doppler imaging in cardiac sarcoidosis. *Eur. J. Echocardiol.* 2008; 9(4): 579–580.
17. Baughman R.P., Judson M. A., Wells A. The indications for the treatment of sarcoidosis: Wells Law. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases Journal*. 2017; 34: 280–282.
18. Youssef G., Leung E., Mylonas I., Neky P., Williams K., Wisenberg G., Gulenchyn K. Y., Dekemp R. A., Dasilva I., Birnie D., Wells G. A., Beanlands R. S. The Use of 18F-FDG PET in the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis: A Systematic Review and Meta-analysis Including the Ontario Experience. *J. Nucl. Med.* 2012; 53(2): 241–248. DOI: 10.2967/jnumed.111.090662.
19. Vizel A. A., Vizel I. Yu. Sarcoidosis: International conciliation documents and recommendations. *Russian Medical Journal*. 2014; 5: 356–360 (In Russ).
20. Cremers J. P., Drent M., Bast A., Shigemitsu H., Baughman R. P., Valeyre D., Sweiss N. J., Jansen T. L. Multinational evidence-based World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders recommendations for the use of methotrexate in sarcoidosis: integrating systematic literature research and expert opinion of sarcoidologists worldwide. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2013; 19(5): 545–561. DOI: 10.1097/MCP.0b013e3283642a7a.

References

1. Chuchalin A. G., Avdeev S. N., Aysanov Z. R., Baranova O. P., Borisov S. E., Vizel A. A., Vizel I. Yu., Zaytsev A. A., Ivanova D. A., Lovacheva O. V., Ovsyannikov N. V., Petrov D. V., Romanov V. V., Samsonova M. V., Sivokozov I. V., Solovyova I. P., Stepanian I. E., Tyurin I. E., Cherniayev A. L., Shmelev E. I., Shmeleva N. M. Russian Respiratory Society. Federal guidelines on diagnosis and treatment sarcoidosis. Revision 2016 (In Russ). <http://petersu.ru/files/user/fdbd9903df09bb6f04f397450a13732b> (20.12.2016).
2. Stadnikova A. V., Lebed L. V. Sarcoidosis: emergency states. *International Medical Journal*. 2011; 17(1): 58–62 (In Ukr).
3. Chuchalin A. G., Vizel A. A., Ilkovich M. M., Avdeev S. N., Amirov N. B., Baranova O. P., Borisov S. E., Vizel I. Yu., Lovacheva O. V., Ovsyannikov N. V., Petrov D. V., Romanov V. V., Sam-

21. Sergienko D. V. Sarcoidosis of the respiratory system in clinical practice. *Rational pharmacotherapy*. 2014; 1(30): 37–42 (In Ukr).
22. Terpigorev S. A., Ilchenko V. A. Prognostic algorithm for disease flow in pulmonary and thoracic lymph nodes sarcoidosis. *Almanac of Clinical Medicine*. 2014; 35: 42–48 (In Russ). DOI: 10.18786/2072-0505-2014-35-42-48.
23. Vorselaars A. D. M., Verwoerd A., van Moorsel C. H. M., Keijsers R. G. M., Rijkers G. T., Grutters J. C. Prediction of relapse after discontinuation of infliximab therapy in severe sarcoidosis. *Eur. Respir. J.* 2014; 43(2): 602–609. DOI: 10.1183/+09031936,00055213.

Поступила 23.07.2018

Received July 23.2018

Сведения об авторах

Евlampieva Larisa Геннадьевна*, канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: evlampieva.l.g@gmail.com.

Ярославская Елена Ильинична, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: yarovskaya@gmail.com.

Information about the authors

Evlampieva Larisa G.*, Cand. Sci. (Med.), Junior Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: evlampieva.l.g@gmail.com.

Yarovskaya Elena I., Dr. Sci. (Med.), Leading Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: yarovskaya@gmail.com.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИЗЖОГИ

С. А. Баранов*, Ю. О. Шульпекова, В. М. Нечаев

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет)
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
119435, Российская Федерация, Москва, ул. Погодинская, 1, стр. 1

Изжога — один из наиболее частых симптомов и особенно распространена в экономически развитых западных странах. Согласно классическим представлениям, в основе ее возникновения лежит активация хемо- и механорецепторов первичных сенсорных нейронов пищевода. Однако при воздействии повторных раздражителей возможно формирование сенситизации. Ее развитию способствует влияние стрессового гормона кортикотропин-релизинг-фактора. Для более четкой дифференциации изжоги как проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или заболевания функционального характера необходим внимательный анализ этого симптома с оценкой провоцирующих факторов, эффекта различных препаратов. Отсутствие ответа на терапию ингибиторами протонной помпы — важный опорный критерий для обоснованного подозрения на наличие функциональной патологии пищевода, хотя сенситизация играет важную роль в развитии изжоги также при неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Для дифференциальной диагностики в случаях рефрактерной и «эндоскопически негативной изжоги» показано проведение дополнительных исследований: эндоскопии с биопсией пищевода, суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения. Ингибиторы протонной помпы, высокоэффективные при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, могут помочь лишь в отдельных случаях функциональной изжоги и гиперсенситивности к рефлюксу; в этих случаях в качестве средств эмпирической терапии применяются препараты, влияющие на висцеральную гиперчувствительность.

Ключевые слова: изжога, пищеводная рН-импедансометрия, рефрактерная изжога, функциональная изжога

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Баранов С. А., Шульпекова Ю. О., Нечаев В. М. Современные представления о патогенезе изжоги. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 22–29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-22-29>

MODERN CONCEPTS OF HEARTBURN PATHOGENESIS

S. A. Baranov*, Yu. O. Shulpekova, V. M. Nechayev

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University,
1, building 1, Pogodinskaya str., Moscow, 119435, Russian Federation

Heartburn is one of the most widely spread symptoms particularly in population of economically developed Western countries. Traditionally it is considered to be related to activation of chemo- and mechanoreceptors of esophageal primary sensory neurons. Repeated stimulation may provoke visceral sensitization. Its development is facilitated by the stress hormone corticotropin-releasing factor. An attentive analysis of heartburn with an assessment of the provoking factors and effectiveness of drug therapy is required for differentiation of gastro-intestinal reflux disease and functional esophageal disease. The lack of response to proton pump inhibitors is an important criterion for suspicion on functional esophageal pathology although sensitization also plays an important role in genesis of heartburn in non-erosive reflux disease. In cases of refractory and «endoscopically negative heartburn», additional studies are justified: endoscopy with esophageal biopsies, 24h-pH-metry/pH-impedansometry, high-resolution manometry. Proton pump inhibitors, highly effective in reflux disease, may relieve heartburn only in some cases of functional heartburn and reflux hypersensitivity. In functional diseases medical therapy affecting visceral hypersensitivity may be used empirically.

Keywords: heartburn, esophageal pH-impedansometry, refractory heartburn, functional heartburn

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Baranov S. A., Shulpekova Yu. O., Nechayev V. M. Modern Concepts of Heartburn Pathogenesis. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 22–29. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-22-29>

Изжога — ощущение жжения или жгучей боли за грудиной и/или в подложечной области, которое может распространяться вверх по ходу пищевода и связано с патологическим рефлюксом содержимого желудка в пищевод и/или гиперсенсиitivностью пищевода [1]. Изжога может сопровождаться срыгиванием с ощущением кислого или горького вкуса во рту. Большинство людей эпизодически испытывают подобные проявления. Как признак болезни изжогу рассматривают при частоте возникновения ≥ 2 раз в неделю или хотя бы 1 раз в неделю, если она приносит значительный дискомфорт. Регулярно возникающая изжога значительно снижает качество жизни, вынуждает к изменению привычек и обращению за медицинской помощью [2–4].

Эпидемиология. Изжога — один из наиболее частых симптомов. 20–40% населения развитых стран регулярно испытывают изжогу. Например, в США изжога беспокоит ежедневно около 13 млн человек, раз в неделю — около 27 млн человек [5]. В ходе многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЭ)» установлено, что по меньшей мере раз в неделю появление изжоги отмечают 30–40% населения [6]. Практика показывает, что к врачу обращаются только треть пациентов. Одним из важнейших факторов, связанных с распространенностью изжоги, является избыточная масса тела [7]. В странах Азии распространенность этого симптома ниже. Например, в Китае еженедельно изжогу испытывают 0,8–3,1% жителей [8, 9].

Изжога — ведущий симптом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) и функциональных заболеваний пищевода — функциональной изжоги и гиперчувствительности к рефлюксу [1, 10].

В то же время изжога может наблюдаться при заболеваниях с нарушением проходимости гастроэзофагеального перехода и замедлением эвакуации из желудка (опухолях, стриктурах, гастропарезе, функциональной диспепсии), воспалением слизистой пищевода «нерефлюксной» природы (эозинофильном эзофагите, лекарственном и инфекционном эзофагитах), значительно выраженных гиперкинетических нарушениях моторики пищевода (ахалазии кардии, диффузном и сегментарном эзофагоспазме), состояниях, сопровождающихся гиперсекрецией соляной кислоты (язвенной болезнью 12-перстной кишки, синдроме Золлингера – Эллисона).

Патогенетические механизмы. Существовавшее ранее представление, что появление изжоги всегда связано с попаданием кислого содержимого желудка ($\text{pH} < 4$) в пищевод, в настоящее время пересмотрено. Серьезным поводом послужили исследования с суточным мониторингом pH, в ходе которых примерно у половины больных с «эндоскопически негативной изжогой» не обнаружено признаков патологического рефлюкса [11].

В последние годы рассматривались три модели происхождения этого симптома [12–14]. Вторая по времени модель, предложенная W. J. Barlow, R. C. Orlando, известна как «пенетрационная». В ней указывается на роль расширенных межэпителиальных контактов и повышенной

проницаемости слизистой, облегчающих проникновение протонов и других компонентов внутрипросветного содержимого в подслизистый слой, где происходит раздражение ноцицепторов. В последней модели D. Ang и соавт., объединяющей идеи двух предыдущих, в возникновении изжоги подчеркивается значение сенситивизации, или висцеральной гиперчувствительности [14]. Периферическая сенситивизация выражается в снижении порога возбудимости рецепторов в ответ на действие химических (кислый и слабокислый рефлюкс, пепсин, желчь, компоненты пищи) и механических (газовый рефлюкс, нарушения перистальтики пищевода) стимулов. Центральная сенситивизация выражается в гиперактивации нейронов центральной нервной системы и нарушении обработки афферентной информации, в результате чего порог восприятия боли снижается [15].

Начальным этапом восприятия изжоги служит активация афферентных ноцицептивных нейронов подслизистого слоя и межмышечного сплетения пищевода. Рецепторы первичных афферентных нервных волокон слизистой оболочки пищевода являются полимодальными и возбуждаются от механических и химических стимулов; первичные афферентные нейроны глубоких слоев реагируют на механические стимулы (растяжение). Волокна в составе блуждающего нерва участвуют в реализации физиологических рефлексов, тогда как волокна в составе афферентных спинномозговых нервов отвечают за восприятие боли. Первичные сенсорные нейроны возбуждаются за счет активации протонами ваниллоидных рецепторов 1-го типа (англ. — transient receptor potential vanilloid type 1, сокр. англ. — TRPV1) и кислотозависимых ионных каналов (acid-sensitive ionic channels, ASIC).

Повторная, продолжительная активация TRPV1 под влиянием кислоты провоцирует развитие нейрогенного воспаления [16]. Интересно, что плотность этих рецепторов наиболее высока в проксимальной части пищевода, в области перстневидного хряща, тогда как в грудном и брюшном отделах пищевода она уменьшается. Особенно значительна популяция TRPV1 в мышечном слое [17].

Кислый рефлюкс можно рассматривать как одну из возможных причин сенситивизации. Даже у здоровых людей в эксперименте под влиянием соляной кислоты в пищеводе снижается порог восприятия слабых электрических стимулов и повторных воздействий кислоты. У пациентов с хронической изжогой этот порог снижается особенно заметно [18]. Описано, что в основе периферической сенситивизации лежит повышение функциональной активности TRPV1 и ASIC, пуриnergических рецепторов (P2X), рецепторов простагландина E2 в слизистой пищевода, концентрации субстанции P и нейрокина-1 [19–21].

Расширение межэпителиальных пространств, описанное при ГЭРБ и гиперчувствительности к рефлюксу, создает условия для развития воспаления низких градиентов; влияние провоспалительных цитокинов, в свою очередь, усугубляет разрушение плотных контактов [22–24]. На тонус нижнего пищеводного сфинктера и проницаемость слизистой также оказывают влияние изменения микро-

биоты пищевода с увеличением доли грамотригативных видов, высвобождающих липополисахарид [25].

Таким образом, сенситизации рецепторов пищевода способствует не только непосредственное воздействие кислого рефлюктата, но и развитие воспаления низких градаций [26].

Сенситизации отводится особая роль в возникновении регулярной изжоги при отсутствии эндоскопических изменений пищевода (так называемой «эндоскопически негативной изжоге»). Нужно оговориться, что во многих исследованиях прежних лет «эндоскопически негативную изжогу» фактически отождествляли с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ). После более четкого выделения критериев функциональных расстройств пищевода стало понятно, что в эту группу (при условии исключения других заболеваний) могли попасть не только пациенты с НЭРБ, но и с функциональной изжогой и гиперчувствительностью к рефлюксу.

При НЭРБ снижен порог чувствительности к разнообразным стимулам, в том числе воздействию слюны, тепловым и механическим (растяжение), и этот порог значительно ниже, чем при эрозивном рефлюкс-эзофагите и пищеводе Барретта [27]. Проксимальная часть пищевода при НЭРБ более восприимчива к воздействию кислоты; по данным импедансометрии, более проксимальное распространение кислого рефлюкса сильно коррелирует с возникновением изжоги [28].

Острый и хронический психоэмоциональный стресс, тревога и депрессия усиливают восприятие внутрипищеводных стимулов, что объясняют развитием не только центральной, но и периферической сенситизации к разнообразным стимулам, а также повышением частоты преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера и нарушением моторики пищевода [12, 29–31]. Важную роль в этом отводят действию кортикотропин-рилизинг-гормона, высвобождающегося при стрессах [29]. Изжога, наряду с потерей аппетита и вздутием живота, — наиболее типичный симптом тревожных расстройств у мужчин [32].

При ГЭРБ раздражение ноцицепторов главным образом связывают с патологическим (продолжительным и выраженным) рефлюксом вследствие несостоятельности антирефлюксных механизмов. При этом заболевании появление изжоги в типичных случаях провоцируется приемом продуктов, замедляющих эвакуацию из желудка (жиры), значительно стимулирующих желудочную секрецию (экстрактивные вещества, выпечка), провоцирующих газовый/смешанный рефлюкс (употребление газированных напитков), а также повышение внутрибрюшного давления (физическая нагрузка, ношение тугих поясов, переизбыток), пребывание в горизонтальном положении. При гиперсекреции соляной кислоты изжога возникает натошак. Особую проблему представляет ночная изжога, сочетающаяся с расстройствами сна и, очевидно, патогенетически связанная с ними [30]. Изжогу провоцирует прием лекарственных препаратов (снижающих давление в нижнем пищеводном сфинк-

тере — кальциевые блокаторы, холинолитики, оказывающие раздражающее действие на слизистую: калий, тетрациклин, бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

Для проведения дифференциальной диагностики заболеваний, протекающих с изжогой, в различных национальных рекомендациях подчеркивается важность тщательного анализа жалоб и анамнеза пациента, выявления «симптомов тревоги», оценки эффективности антисекреторной терапии. Эти сведения имеют большое значение для решения вопроса о необходимости дальнейшего углубленного обследования [1, 33].

Изжога и кислая регургитация — классические симптомы, достаточно специфичные для диагностики ГЭРБ на первом этапе обследования больного. На них можно опираться при принятии решения о назначении антисекреторной терапии. Для стандартизации диагностики ГЭРБ и оценки ответа на лечение рекомендуется пользоваться опросником GerdQ [33, 34]. При анализе клинической картины необходимо исключить «симптомы тревоги» (наличие дисфагии, болевых ощущений, часто возникающих тошноты и рвоты, признаки кровопотери из желудочно-кишечного тракта, немотивированное похудание, наличие пальпируемого образования в эпигастральной области, первое появление симптомов в возрасте 45–55 лет, отягощенный по раку пищевода или желудка семейный анамнез) [2, 33]. При «наличии симптомов тревоги» эндоскопическое исследование, безусловно, показано. В российских рекомендациях указывается, что даже в отсутствие «симптомов тревоги» желательнее проведение эндоскопии [2].

По мнению многих экспертов, отсутствие ответа на ингибиторы протонной помпы (ИПП) с большой вероятностью исключает то, что изжога обусловлена только патологическим рефлюксом и может свидетельствовать о развитии сенситизации [35]. Пациенты с установленным диагнозом НЭРБ и рефрактерной изжогой отличаются невысоким индексом массы тела, более частым наличием сопутствующих симптомов функциональной диспепсии и 1-го типа строения пищеводно-желудочного перехода по чикагской классификации (при котором зоны давления нижнего пищеводного сфинктера и ножки диафрагмы совпадают, а риск патологического рефлюкса минимален); индекс симптома при суточной рН-метрии обычно низкий, однако выше частота выявления нарушений перистальтики пищевода [36]. Все эти признаки косвенно свидетельствуют о том, что рефлюкс не играет столь значительной роли в генезе рефрактерной изжоги.

В свою очередь, улучшение на фоне приема ИПП не может рассматриваться как абсолютный диагностический критерий ГЭРБ; в части случаев он может объясняться эффектом плацебо, а также не позволяет полностью исключить гиперчувствительности к рефлюксу [1, 35, 37].

О рефрактерной изжоге можно говорить при отсутствии ответа на терапию ИПП, назначенных в оптимальном режиме — в стандартной дозе, за полчаса до приема

пищи в течение 4–8 недель [2]. При удвоении дозы ИПП исчезновения изжоги можно добиться не более чем у 20–30% таких больных [38].

При рефрактерной изжоге показано проведение:

- эндоскопии с биопсией для исключения эозинофильного эзофагита и других нерефлюксных эзофагитов, пищевода Барретта, аденокарциномы и самостоятельных заболеваний верхнего отдела с диспепсией и изжогой;

- внутрипищеводной суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, которые позволяют максимально объективно оценить характер рефлюкса и связь симптомов с эпизодами рефлюкса (рассчитать «индекс симптома»). По мнению экспертов, рН-импедансометрии следует отдавать предпочтение, хотя необходимы дальнейшие сопоставления [1, 2];

- пищеводной манометрии для исключения нарушения проходимости гастроэзофагеального перехода (в том числе ахалазии кардии) и «больших» нарушений моторики (отсутствия сократимости, дистального эзофагоспазма, гиперконтрактильного пищевода), которые могут сопровождаться чувством изжоги.

В российских рекомендациях также указано на необходимость проведения ультразвукового исследования органов брюшной полости и рентгенографии пищевода и желудка с барием [2]. Вопрос о проведении эндоскопического ультразвукового исследования и других дополнительных исследований решается индивидуально по результатам эндоскопии и манометрии [1, 2, 33].

При эозинофильном эзофагите ведущим симптомом обычно является дисфагия с эпизодами вклинения пищевого комка, однако в ряде случаев преобладает изжога. Возможен «перекрест» эозинофильного эзофагита и ГЭРБ. Дифференциальная диагностика строится на комплексной оценке, с учетом аллергологического анамнеза и данных эндоскопии с биопсией слизистой пищевода после курса терапии ИПП. Наличие >15 эозинофилов в поле зрения в поверхностных слоях эпителия при увеличении $\times 40$ и эозинофильных абсцессов типично для эозинофильного эзофагита [34].

По данным катетерной или капсульной рН-метрии, о наличии ГЭРБ свидетельствуют признаки патологического рефлюкса (общее время с $\text{pH} < 4$ в пищеводе $\geq 4,2\%$ за 24 ч и/или установление связи эпизодов рефлюкса с появлением изжоги). Как клинически значимый для диагностики ГЭРБ расценивают индекс симптома $> 50\%$. Индекс $< 25\%$ свидетельствует об отсутствии связи между рефлюксом и появлением изжоги. рН-импедансометрия проводится в меньшем числе центров, однако в дифференциальной диагностике ГЭРБ и функциональных расстройств, по-видимому, ей следует отдавать предпочтение, поскольку эта методика позволяет фиксировать слабокислый и щелочной рефлюкс, дифференцировать жидкостной и газовый рефлюкс, оценивать степень его проксимального распространения [1, 2]. Чувствительность катетерной рН-метрии в диагностике кислого рефлюкса по сравнению

с мультиканальной импеданс-рН-метрией составляет 58%, слабокислого рефлюкса — 28%.

Однако необходимо учитывать, что интерпретация данных рН-/рН-импедансометрии может быть неоднозначной, что связано с изменчивым характером рефлюкса в разные дни и различной степенью точности, с которой пациенты фиксируют в дневнике свои ощущения [39].

рН-/рН-импедансометрия не позволяет абсолютно точно подтвердить или исключить ГЭРБ. У 30–50% пациентов с НЭРБ кислотная экспозиция в пищеводе соответствует норме. Патологический рефлюкс не регистрируется в среднем в 25% случаев эрозивного рефлюкс-эзофагита и в 7% случаев — пищевода Барретта [28]. Интересно, что при НЭРБ отмечено большее время кислотной экспозиции в горизонтальном положении и более равномерное распределение рефлюктата проксимально. Факторы, способствующие более выраженной изжоге при кислотном рефлюксе, — его проксимальное распространение, более низкий рН, большой объем рефлюктата, примесь газового рефлюкса, замедленное время клиренса [28]. Проксимальное распространение рефлюкса — важный фактор, влияющий на выраженность изжоги, независимо от того, является он кислым или слабокислым [40]. Это можно объяснить суммацией раздражения кислоточувствительных рецепторов по ходу пищевода или сенситизацией верхнего отдела [28].

При функциональных расстройствах пищевода — функциональной изжоге и гиперчувствительности к рефлюксу основную роль в происхождении изжоги отводят сенситизации к физиологическому или пограничному рефлюксу и компонентам внутрипросветного содержимого [1].

У большинства пациентов с функциональной изжогой и большинства больных с гиперчувствительностью к рефлюксу отсутствует эффект от применения ИПП и модуляторов моторики. 50–75% случаев рефрактерной изжоги обусловлены наличием функциональных расстройств пищевода [1, 37]. Положительное действие могут оказывать препараты, направленные на снижение порога болевой чувствительности (трициклические антидепрессанты в малых дозах, ингибиторы обратного захвата серотонина и габапентеноиды), а также их комбинация с ИПП [1, 37].

Согласно Римскому консенсусу IV, критериями, необходимыми для диагностики функциональных расстройств, служат:

- возникновение ощущения болезненного или дискомфортного жжения за грудиной не реже 2 раз в неделю в течение последних 3 мес. при условии первого появления, по крайней мере, за 6 мес. до постановки диагноза;
- рефрактерность к оптимальной антисекреторной терапии;
- исключение ГЭРБ (в том числе по данным суточной рН-/рН-импедансометрии), структурных изменений пищевода (по данным эндоскопии), эозинофильного эзофагита (в том числе, по данным микроскопии), нарушения проходимости гастроэзофагеального перехода

и «больших» расстройств моторики пищевода (по данным манометрии высокого разрешения) [1]. «Малые» расстройства моторики (нарушение продвижения болуса) могут наблюдаться и при отсутствии какой-либо симптоматики и не исключают функциональную природу изжоги [1].

Диагностическое значение других дополнительных исследований пока не определено, и вопрос об их проведении решается индивидуально [1].

При функциональной изжоге при рН-/рН-импедансометрии не выявляются признаки патологического рефлюкса, индекс симптома низкий («отрицательный») [1]. При гиперчувствительности к рефлюксу не выявляются признаки патологического рефлюкса, отсутствует патологический рефлюкс, однако заметно чаще, чем при функциональной изжоге, выявляется слабокислый и проксимальный рефлюкс [41], а также определяется связь эпизодов слабокислого, щелочного или газового рефлюкса с возникновением изжоги (индекс симптома «положительный») [42]. Предложены высокоинформативные параметры импеданса, помогающие дифференцировать НЭРБ и функциональные заболевания пищевода: индекс перистальтической волны, индуцированной глотками после рефлюкса (post-reflux swallow-induced peristaltic wave index, PSPW) и базовый уровень ночного импеданса (mean nocturnal baseline impedance MNBI) [43, 44].

В Римских критериях II понятие, соответствующее сегодня «гиперчувствительности к рефлюксу», обозначалось как «гиперсенситивный пищевод». В Римских критериях III оно рассматривалось как вариант НЭРБ с нормальной кислотной экспозицией и положительным индексом симптома. В последней версии Римского консенсуса этот вариант вновь выделен как самостоятельный тип функциональных расстройств. При гиперчувствительности к рефлюксу у части больных эффективны ИПП в стандартной или двойной дозе [45]. При некистом рефлюксе ИПП, как правило, не купируют изжогу [46]. Есть отдельные наблюдения, свидетельствующие о хороших результатах антирефлюксных операций у больных с непатологическим кислым и слабокислым рефлюксом, однако ограниченный объем данных не позволяет сделать однозначные выводы [47].

По всей вероятности, гиперчувствительность к рефлюксу представляет собой неоднородное состояние. Есть мнение, что случаи, когда терапия ИПП оказывается эффективной, можно отнести к «перекресту» функционального расстройства с НЭРБ, с различной выраженностью рефлюкса в разные дни [10, 39]. В подобных случаях обоснована комбинированная терапия ИПП и средствами, блокирующими гиперчувствительность [1, 41]. Здесь необходимо учитывать, что последние могут оказаться эффективными не только при функциональных расстройствах, но и у определенной части больных ГЭРБ, так как повышают порог боли [39].

НЭРБ и функциональные нарушения чаще встречаются у женщин; по-видимому, этот факт может свидетельствовать о том, что в основе изжоги при НЭРБ также заложен механизм сенситизации [48].

Учитывая, что данные суточного мониторинга рН и импеданса могут быть переменными, для более точного выделения НЭРБ среди случаев «эндоскопически негативной изжоги» предложено применять эндоскопию с высоким разрешением, аутофлюоресцентную эндоскопию, оценку экспрессии гена К1 67 и некоторые другие методы, диагностическая точность которых пока не прошла должную оценку [49, 50].

Заключение. Для более четкой дифференциации изжоги как проявления ГЭРБ или заболевания функционального характера необходим внимательный анализ этого симптома с оценкой провоцирующих факторов, эффект различных препаратов, заполнение опросника. Отсутствие ответа на терапию ИПП — важный опорный критерий для обоснованного подозрения на наличие функциональной патологии пищевода. Для дифференциальной диагностики в случаях рефрактерной изжоги и изжоги без изменений при эндоскопии необходимо проведение дополнительных исследований: эндоскопии с биопсией пищевода, суточной рН-метрии/рН-импедансометрии, манометрии высокого разрешения. Механизм сенситизации, по всей видимости, играет важную роль в развитии изжоги не только при функциональных расстройствах пищевода, но и при НЭРБ. ИПП, высокоэффективные при ГЭРБ, могут помочь лишь в отдельных случаях функциональной изжоги и гиперсенситивности к рефлюксу. При функциональных расстройствах в качестве средств эмпирической терапии рекомендуется назначение препаратов, влияющих на висцеральную гиперчувствительность.

Литература

1. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. Prakash, Miwa H, Pandolfino J. E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1368–1379.
2. Ивашкин В. Т., Маев И. В., Трухманов А. С., Баранская Е. К., Дронова О. Б., Зайратьянц О. В., Сайфутдинов Р. Г., Шептулин А. А., Лапина Т. Л., Пирогов С. С., Кучерявый Ю. А., Сторонова О. А., Андреев Д. Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2017; 27(4): 75–95.
3. Xiao-Li G., Hui W. Quality of life scales for patients with gastroesophageal reflux disease: A literature review. *International Journal of Nursing Sciences*. 2015; 2(1): 110–114. DOI: 10.1016/j.ijnss.2015.02.003.
4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Update October 2015. <http://www.worldgastroenterology.org>.
5. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut*. 2012; 61(9): 1340–1354.
6. Лазебник Л. Б., Машарова А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. А., Ткаченко Е. И., Абдулхаков Ю. А., Бутов М. А., Еремина Е. Ю., Зинчук Л. И., Цуканов В. В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЭ»). *Терапевтический архив*. 2011; 1: 45–50.
7. Chang P., Friedenberg F. Obesity & GERD. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2014; 43(1): 161–173. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009.
8. Pan Guozong, Xu Guoming, Ke Meiyun, Han Shaomei, Guo Huiping, Li Zhaoshen, Fang Xiucui, Zou Duowu, Lu Sucai, Liu Jing. Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux

- disease in China: Beijing and Shanghai. *Chin. J. Dig. Dis.* 2000; 1: 28. DOI: 10.1046/j.1443-9573.2000.00001.x.
9. Zhang L, Tu L, Chen J, Bai T, Song J, Xiang X, Wang R, Hou X. Psychological distress as a crucial determinant for quality of life in patients with noncardiac chest pain in Central China: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(46): e5289.
 10. Шептулин А. А., Кайбышева В. О. Функциональная изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По материалам Римских критериев функциональных заболеваний пищевода IV пересмотра). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2017; 27(2): 13–18.
 11. Martinez S. D., Malagon I., Garewal H. S., Cui H., Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) — acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 537–545.
 12. Fass R., Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut*. 2002; 51: 885–892.
 13. Barlow W. J., Orlando R. C. The pathogenesis of heartburn in non-erosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology*. 2005; 128: 771–778.
 14. Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 5: 383–392.
 15. Bredenoord A. J. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 8–15.
 16. Silva R. O., Bingana R. D., Sales T. M. A. L., Moreira R. L. R., Costa D. V. S., Sales K. M. O., Brito G. A. C., Santos A. A., Souza M. A. N., Soares P. M. G., Sifrim D., Souza M. H. L. P. Role of TRPV1 receptor in inflammation and impairment of esophageal mucosal integrity in a murine model of nonerosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018; e13340. DOI: 10.1111/nmo.13340.
 17. Orlando R. C. Esophageal mucosal defense mechanisms. Part 1 Oral cavity, pharynx, and esophagus. *GI Motil.* Online 2006. DOI: 10.1038/gimo15.
 18. Szczesniak M. M., Fuentealba S. E., Cook I. J. Acid sensitization of esophageal mucosal afferents: implication for symptom perception in patients across the gastroesophageal reflux disease spectrum. *Clin. J. Pain.* 2013; 29(1): 70–77. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182478826.
 19. Yoshida N., Kuroda M., Suzuki T., Kamada K., Uchiyama K., Handa O., Takagi T., Yoshikawa T., Kuramoto H. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 2237–2243. DOI: 10.1007/s10620-012-2337-7.
 20. Shieh K. R., Yi C. H., Liu T. T., Tseng H. L., Ho H. C., Hsieh H. T., Chen C. L. Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22(9): 971–978.
 21. Guarino M. P. L., Cheng L., Ma J., Harnett K., Biancani P., Altomare A., Panzera F., Behar J., Cicala M. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with nonerosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22: 746–751.
 22. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L., Dulbecco P., Marabotto E., Gemignani L., Bruzzone L., De Bortoli N., Frigo A. C., Fiocca R., Savarino V. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 473–482.
 23. Shen L. Tight junctions on the move: molecular mechanisms for epithelial barrier regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012 Jul; 1258: 9–18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06613.x.
 24. Tobey N. A., Hosseini S. S., Argote C. M., Dobrucali A. M., Awayda M. S., Orlando R. C. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 13–22.
 25. Yang L., Lu X., Nossa C. W., Francois E., Peek R. M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology*. 2009; 137(2): 588–597. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046.
 26. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016; 150: 1368–1379. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 27. Reddy H., Staahl C., Arendt-Nielsen L., Gregersen H., Drewes A. M., Funch-Jensen P. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in non-erosive reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42(4): 432–440.
 28. Hershcovici T., Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) — An Update. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(1): 8–21. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8.
 29. Cho Y. K. Can Acute Stress Cause Esophageal Hypersensitivity in Healthy Individuals? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 23(4): 483–484. DOI: 10.5056/jnm17118.
 30. Jung H., Choung R. S., Talley N. J. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(1): 22–29. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.22.
 31. Javadi S. A. H. S., Shafikhani A. A. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electronic Physician*. 2017; 9(8): 5107–5112. DOI: 10.19082/5107.
 32. Sobański J. A., Klasa K., Mielińska M., Rutkowski K., Dembińska E., Müldner-Nieckowski Ł., Cyranka K., Smiatek-Mazgaj B., Popiotek L. The crossroads of gastroenterology and psychiatry — what benefits can psychiatry provide for the treatment of patients suffering from gastrointestinal symptoms. *Prz. Gastroenterol.* 2015; 10(4): 222–228. DOI: 10.5114/pg.2015.51213.
 33. Katz Ph. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 308–328. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
 34. Кайбышева В. О., Кучерявый Ю. А., Трухманов А. С., Сторонова О. А., Коньков М. Ю., Маев И. В., Ивашкин В. Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2013; 5: 15–23.
 35. Abdallah J., George N., Yamasaki T., Ganocy S., Fass R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 Jun 15. pii: S1542-3565(18)30628-1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.018.
 36. Shi Y., Tan N., Zhang N., Xiong L., Peng S., Lin J., Min-hu Ch., Yinglian X. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: A study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 28(5): 674–679. DOI: 10.1111/nmo.12763.
 37. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Bellini M., Bredenoord A. J., Franchi R., Bertani L., Furnari M., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 26: 28–35.
 38. Fass R., Sontag S. J., Traxler B., Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 50–56.
 39. Emerenziani S., Ribolsi M., Sifrim D., Blondeau K., Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21: 253–258.
 40. Penagini R., Sweis R., Mauro A., Domingues G., Vales A., Sifrim D. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 21: 265–272. DOI: 10.5056/jnm14075.
 41. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J. Gastroenterol.* 2012; 47: 159–168.
 42. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology*. 2016. pii: S0016-5085(16)00178-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 43. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L., Tolone S., Savarino V., Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Dis-

- ease: New Perspectives. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62(8): 1881–1889. DOI: 10.1007/s10620-017-4625-8.
44. Трухманов А. С., Кайбышева В. О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей. Под ред. акад. РАМН, проф. В. Т. Ивашкина. М.: ИД МЕДПРАКТИКА-М; 2013: 32.
 45. Savarino E., Zentilin P., Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 371–380.
 46. Weijenberg P. W., Cremonini F., Smout A. J., Bredenoord A. J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24: 747–757; e350.
 47. De Bortoli N., Ottonello A., Zerbib F., Sifrim D., Gyawali C. P., Savarino E. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1380(1): 218–229. DOI: 10.1111/nyas.13169.
 48. Kim Y. S., Kim N., Kim G. H. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22(4): 575–588. DOI: 10.5056/jnm16138.
 49. Chu C., Du Q., Li C., Zhang L., Zhou X., Zuo F., Zhang Y., Li F., Xie G., Li Y. Ambulatory 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and high resolution endoscopy distinguish patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175263. DOI: 10.1371/journal.pone.0175263.
 50. Luo X., Guo X. X., Wang W. F., Peng L. H., Yang Y. S., Uedo N. Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: A pilot study. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(14): 3845–3851. DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3845.
- ## References
1. Aziz Q., Fass R., Gyawali C., Prakash, Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1368–1379.
 2. Ivashkin V. T., Maev I. V., Truhmanov A. S., Baranskaya E.K., Dronova O. B., Zaratjanz O. B., Sajfutdinov P. G., Sheptulin A. A., Lapina T. L., Pirogov C. C., Kusherjavij Y. A., Storonova O. A., Andreev D. N. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease of the Russian gastroenterological association. *Roscijskij zhurnal gastroenterologii i koloproktologii.* 2017; 27(4): 75–95 (In Russ).
 3. Xiao-Li G., Hui W. Quality of life scales for patients with gastroesophageal reflux disease: A literature review. *International Journal of Nursing Sciences.* 2015; 2(1): 110–114. DOI: 10.1016/j.ijns.2015.02.003.
 4. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Update October 2015. <http://www.worldgastroenterology.org>.
 5. Sifrim D., Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012; 61(9): 1340–1354.
 6. Lazebnik L. B., Masharova A. A., Bordin D. S., Vasiljev Y. A., Tkashenko E. I., Abdulhakov Y. A., Butov M. A., Eremina E. Y., Zinchuk L. I., Zukanov V. V. Results of a multicentre study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» («MEGRE»). *Terapevticheskij arhiv.* 2011; 1: 45–50 (In Russ).
 7. Chang P., Friedenberg F. Obesity & GERD. *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2014; 43(1): 161–173. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.11.009.
 8. Pan Guozong, Xu Guoming, Ke Meiyun, Han Shaomei, Guo Huiqing, Li Zhaoshen, Fang Xiucui, Zou Duowu, Lu Sucai, Liu Jing. Epidemiological study of symptomatic gastroesophageal reflux disease in China: Beijing and Shanghai. *Chin. J. Dig. Dis.* 2000; 1: 28. DOI: 10.1046/j.1443-9573.2000.00001.x.
 9. Zhang L., Tu L., Chen J., Bai T., Song J., Xiang X., Wang R., Hou X. Psychological distress as a crucial determinant for quality of life in patients with noncardiac chest pain in Central China: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(46): e5289.
 10. Sheptulin A. A., Kajbyшева V. O. Functional heartburn and hypersensitivity of the esophagus to reflux (Based on the Roman criteria for functional diseases of the esophagus IV revision). *Roscijskij zhurnal gastroenterologii i koloproktologii.* 2017; 27(2): 13–18 (In Russ).
 11. Martinez S. D., Malagon I., Garewal H. S., Cui H., Fass R. Nonerosive reflux disease (NERD) — acid reflux and symptom patterns. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003; 17: 537–545.
 12. Fass R., Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut.* 2002; 51: 885–892.
 13. Barlow W. J., Orlando R. C. The pathogenesis of heartburn in non-erosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology.* 2005; 128: 771–778.
 14. Ang D., Sifrim D., Tack J. Mechanisms of heartburn. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 5: 383–392.
 15. Bredenoord A. J. Mechanisms of reflux perception in gastroesophageal reflux disease: a review. *Am. J. Gastroenterol.* 2012; 107: 8–15.
 16. Silva R. O., Bingana R. D., Sales T. M. A. L., Moreira R. L. R., Costa D. V. S., Sales K. M. O., Brito G. A. C., Santos A. A., Souza M. A. N., Soares P. M. G., Sifrim D., Souza M. H. L. P. Role of TRPV1 receptor in inflammation and impairment of esophageal mucosal integrity in a murine model of nonerosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2018; e13340. DOI: 10.1111/nmo.13340.
 17. Orlando R. C. Esophageal mucosal defense mechanisms. Part 1 Oral cavity, pharynx, and esophagus. *GI Motil.* Online 2006. DOI: 10.1038/gimo15.
 18. Szczesniak M. M., Fuentealba S. E., Cook I. J. Acid sensitization of esophageal mucosal afferents: implication for symptom perception in patients across the gastroesophageal reflux disease spectrum. *Clin. J. Pain.* 2013; 29(1): 70–77. DOI: 10.1097/AJP.0b013e3182478826.
 19. Yoshida N., Kuroda M., Suzuki T., Kamada K., Uchiyama K., Handa O., Takagi T., Yoshikawa T., Kuramoto H. Role of nociceptors/neuropeptides in the pathogenesis of visceral hypersensitivity of nonerosive reflux disease. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58: 2237–2243. DOI: 10.1007/s10620-012-2337-7.
 20. Shieh K. R., Yi C. H., Liu T. T., Tseng H. L., Ho H. C., Hsieh H. T., Chen C. L. Evidence for neurotrophic factors associating with TRPV1 gene expression in the inflamed human esophagus. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22(9): 971–978.
 21. Guarino M. P. L., Cheng L., Ma J., Harnett K., Biancani P., Altomare A., Panzera F., Behar J., Cicala M. Increased TRPV1 gene expression in esophageal mucosa of patients with nonerosive and erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 22: 746–751.
 22. Savarino E., Zentilin P., Mastracci L., Dulbecco P., Marabotto E., Gemignani L., Bruzzone L., De Bortoli N., Frigo A. C., Fiocca R., Savarino V. Microscopic esophagitis distinguishes patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *J. Gastroenterol.* 2013; 48: 473–482.
 23. Shen L. Tight junctions on the move: molecular mechanisms for epithelial barrier regulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2012 Jul; 1258: 9–18. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2012.06613.x.
 24. Tobey N. A., Hosseini S. S., Argote C. M., Dobrucali A. M., Awayda M. S., Orlando R. C. Dilated intercellular spaces and shunt permeability in nonerosive acid-damaged esophageal epithelium. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 13–22.
 25. Yang L., Lu X., Nossa C. W., Francois F., Peek R. M., Pei Z. Inflammation and intestinal metaplasia of the distal esophagus are associated with alterations in the microbiome. *Gastroenterology.* 2009; 137(2): 588–597. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.04.046.
 26. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016; 150: 1368–1379. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
 27. Reddy H., Staahl C., Arendt-Nielsen L., Gregersen H., Drewes A. M., Funch-Jensen P. Sensory and biomechanical properties of the esophagus in non-erosive reflux disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2007; 42(4): 432–440.
 28. Hershcovici T., Fass R. Nonerosive Reflux Disease (NERD) — An Update. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(1): 8–21. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.8.

29. Cho Y. K. Can Acute Stress Cause Esophageal Hypersensitivity in Healthy Individuals? *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2017; 23(4): 483–484. DOI: 10.5056/jnm17118.
30. Jung H., Choung R. S., Talley N. J. Gastroesophageal Reflux Disease and Sleep Disorders: Evidence for a Causal Link and Therapeutic Implications. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2010; 16(1): 22–29. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.1.22.
31. Javadi S. A. H. S., Shafikhani A. A. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disorder. *Electronic Physician.* 2017; 9(8): 5107–5112. DOI: 10.19082/5107.
32. Sobański J. A., Klasa K., Mielimaka M., Rutkowski K., Dembińska E., Müldner-Nieckowski Ł., Cyranka K., Smiatek-Mazgaj B., Popiotek L. The crossroads of gastroenterology and psychiatry — what benefits can psychiatry provide for the treatment of patients suffering from gastrointestinal symptoms. *Prz. Gastroenterol.* 2015; 10(4): 222–228. DOI: 10.5114/pg.2015.51213.
33. Katz Ph. O., Gerson L. B., Vela M. F. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am. J. Gastroenterol.* 2013; 108: 308–328. DOI: 10.1038/ajg.2012.444.
34. Kajbysheva V. O., Kucheryavij Yu. A., Truhmanov A. S., Storonova O. A., Kon'kov M. Yu., Maev I. V., Ivashkin V. T. Results of a multi-center observational study on the use of the GerdQ international questionnaire for the diagnosis of GERD. *Rossijskij Zhurnal Gastroenterologii, Hepatologii, Koloproktologii.* 2013; 5: 15–23.
35. Abdallah J., George N., Yamasaki T., Ganocy S., Fass R. Most Patients With Gastroesophageal Reflux Disease Who Failed Proton Pump Inhibitor Therapy Also Have Functional Esophageal Disorders. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018 Jun 15. pii: S1542-3565(18)30628-1. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.06.018.
36. Shi Y., Tan N., Zhang N., Xiong L., Peng S., Lin J., Min-hu Ch., Yinglian X. Predictors of proton pump inhibitor failure in non-erosive reflux disease: A study with impedance-pH monitoring and high-resolution manometry. *Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 28(5): 674–679. DOI: 10.1111/nmo.12763.
37. De Bortoli N., Martinucci I., Savarino E., Bellini M., Bredenoord A. J., Franchi R., Bertani L., Furnari M., Savarino V., Blandizzi C., Marchi S. Proton pump inhibitor responders who are not confirmed as GERD patients with impedance and pH monitoring: who are they? *Neurogastroenterol. Motil.* 2014; 26: 28–35.
38. Fass R., Sontag S. J., Traxler B., Sostek M. Treatment of patients with persistent heartburn symptoms: a double-blind, randomized trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 50–56.
39. Emerenziani S., Ribolsi M., Sifrim D., Blondeau K., Cicala M. Regional oesophageal sensitivity to acid and weakly acidic reflux in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 2009; 21: 253–258.
40. Penagini R., Sweis R., Mauro A., Domingues G., Vales A., Sifrim D. Inconsistency in the diagnosis of functional heartburn: usefulness of prolonged wireless pH monitoring in patients with proton pump inhibitor refractory gastroesophageal reflux disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2015; 21: 265–272. DOI: 10.5056/jnm14075.
41. Savarino E., Zentilin P., Tutuian R., Pohl D., Gemignani L., Malesci A., Savarino V. Impedance-pH reflux patterns can differentiate non-erosive reflux disease from functional heartburn patients. *J. Gastroenterol.* 2012; 47: 159–168.
42. Aziz Q., Fass R., Gyawali C. P., Miwa H., Pandolfino J. E., Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016. pii: S0016-5085(16)00178-5. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.012.
43. Frazzoni M., de Bortoli N., Frazzoni L., Tolone S., Savarino V., Savarino E. Impedance-pH Monitoring for Diagnosis of Reflux Disease: New Perspectives. *Dig. Dis. Sci.* 2017; 62(8): 1881–1889. DOI: 10.1007/s10620-017-4625-8.
44. Truhmanov A. S., Kajbysheva V. O. pH-impedancemetry of the esophagus. Manual for doctors. Ed. by Acad. RAMS, prof. V. T. Ivashkin. M.: ID MEDPRAKTIKA-M; 2013: 32.
45. Savarino E., Zentilin P., Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 10: 371–380.
46. Weijenborg P. W., Cremonini F., Smout A. J., Bredenoord A. J. PPI therapy is equally effective in well-defined non-erosive reflux disease and in reflux esophagitis: a meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil.* 2012; 24: 747–757; e350.
47. De Bortoli N., Ottonello A., Zerbib F., Sifrim D., Gyawali C. P., Savarino E. Between GERD and NERD: the relevance of weakly acidic reflux. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016; 1380(1): 218–229. DOI: 10.1111/nyas.13169.
48. Kim Y. S., Kim N., Kim G. H. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2016; 22(4): 575–588. DOI: 10.5056/jnm16138.
49. Chu C., Du Q., Li C., Zhang L., Zhou X., Zuo F., Zhang Y., Li F., Xie G., Li Y. Ambulatory 24-hour multichannel intraluminal impedance-pH monitoring and high resolution endoscopy distinguish patients with non-erosive reflux disease from those with functional heartburn. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0175263. DOI: 10.1371/journal.pone.0175263.
50. Luo X., Guo X. X., Wang W. F., Peng L. H., Yang Y. S., Uedo N. Autofluorescence imaging endoscopy can distinguish non-erosive reflux disease from functional heartburn: A pilot study. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(14): 3845–3851. DOI: 10.3748/wjg.v22.i14.3845.

Послупила 12.09.2018
Received September 12.2018

Сведения об авторах

Баранов Сергей Алексеевич*, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: brunhild1958@mail.ru.

Шульпекова Юлия Олеговна, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: jshulpekova@gmail.com.

Нечаев Владимир Михайлович, канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет).
E-mail: brunhild1958@mail.ru.

Information about the authors

Baranov Sergej A.*, Cand. Sci. (Med.), Lecturer, the Chair of Internal Diseases Propedeutics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: brunhild1958@mail.ru.

Shul'pekova Yuliya O., Cand. Sci. (Med.), Lecturer, the Chair of Internal Diseases Propedeutics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: jshulpekova@gmail.com.

Nechaev Vladimir M., Cand. Sci. (Med.), Lecturer, the Chair of Internal Diseases Propedeutics, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University.
E-mail: brunhild1958@mail.ru.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / CLINICAL INVESTIGATIONS

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-30-35>
УДК [616.134.31.616.132.2-008.64]-089



FUNCTIONAL RECOVERY OF RADIAL ARTERY CONDUIT FOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING

T. M. Ripp*, D. S. Kondratieva, S. A. Afanasiev, E. F. Muslimova, B. N. Kozlov, V. F. Mordovin

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

The authors have studied the effect of lercanidipine on the functional status of radial artery used as conduit for CABG in patients with coronary artery stenosis. Endothelium-dependent vasodilation (ΔD) was evaluated preoperatively by using duplex ultrasound. Patients were divided into groups I and II with $\Delta D \geq 8\%$ and $\Delta D < 8\%$, respectively. Group II was divided into groups IIA (lercanidipine) and IIB (control). Mechanical force of isolated arterial segments was initially lower in group I. Preoperative treatment with lercanidipine (2.5–5 mg/kg for 5–7 days) led to a significant increase in endothelium-dependent vasodilation and decrease in tone of isolated arterial segments. Preoperative treatment with lercanidipine effectively preserved dilatational properties of arterial conduit.

Keywords: radial artery, graft, endothelium-dependent vasodilation, lercanidipine, duplex ultrasound

Conflict of interest: the authors state that there is no conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Ripp T. M., Kondratieva D. S., Afanasiev S. A., Muslimova E. F., Kozlov B. N., Mordovin V. F. Functional Recovery of Radial Artery Conduit for Coronary Artery Bypass Grafting. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 30–35. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-30-35>

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ФУНКЦИИ КОНДУИТА РАДИАЛЬНОЙ АРТЕРИИ ДЛЯ ШУНТИРОВАНИЯ КОРОНАРНОЙ АРТЕРИИ

Т. М. Рипп*, Д. С. Кондратьева, С. А. Афанасьев, Э. Ф. Муслимова, Б. Н. Козлов, В. Ф. Мордовин

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Авторы изучили влияние лерканидипина на функциональное состояние лучевой артерии, используемой в качестве шунта для аортокоронарного шунтирования у пациентов со стенозом коронарной артерии. Эндотелийзависимую вазодилатацию (ΔD) оценивали до операции с использованием ультразвука. Пациенты были разделены на группы I и II с $\Delta D \geq 8\%$ и $\Delta D < 8\%$ соответственно. Группа II была разделена на группы IIA (лерканидипин) и IIB (контроль). Механический тонус изолированных сегментов артерии была первоначально ниже в группе I. Предоперационная терапия лерканидипином (2,5–5 мг/кг в течение 5–7 дней) приводила к значительному увеличению эндотелийзависимой вазодилатации и уменьшению тонуса выделенных сегментов артерии. Предоперационное лечение лерканидипином эффективно сохраняло дилатационные свойства артериального канала.

Ключевые слова: лучевая артерия, шунт, эндотелийзависимая вазодилатация, лерканидипин, дуплексное ультразвуковое исследование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Рипп Т. М., Кондратьева Д. С., Афанасьев С. А., Муслимова Э. Ф., Козлов Б. Н., Мордовин В. Ф. Восстановление функции кондукта радиальной артерии для шунтирования коронарной артерии. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 30–35. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-30-35>

Introduction

The use of arterial conduits becomes more common in the coronary artery bypass grafting (CABG). Radial artery is the second most commonly used conduit after the internal thoracic artery [1, 2]. Internal diameter of the radial artery grafts is comparable with diameter of coronary arteries; the artery is easy to access; sufficient length of radial artery conduits can be easily dissected out; radial artery grafts can adjust to high values of arterial blood pressure. A disadvantage in the use of radial artery is a susceptibility of this blood vessel to spasm due to its well-developed smooth muscle layer of the vascular wall [3, 4]. Dissection technique *per se* (*skeletonizing dissection and mechanical dilatation*) is regarded as a factor provoking spasm [5, 6]. Considering the risk of spasm, the radial artery conduits are used only when coronary stenosis is less than 75% [7]. Different approaches have been proposed and are currently used for auto-arterial conduit preparation including various dissection techniques and different options of the pharmacological antispasmodic protocol. For example, extrafascial harvesting technique, instead of skeletonization, significantly decreases the frequency of arterial spasm [8, 9]. Treatment of the arterial conduits with calcium antagonists, nitrates, α -adrenoblockers, their combinations, and calmodulin also prevents arterial spasm [10–12]. All these measures result in beneficial effects for most of patients. However, standard prophylaxis of spasm remains ineffective in 10 to 15% of patients where the use of radial artery leads to serious complications. In case of proper dissection technique, vasospasm can be caused by the abnormal endothelial function [13]. It has been known that atherosclerosis, arterial hypertension, and other risk factors of cardiovascular diseases affect functional activity of endothelium in both coronary and peripheral blood vessels including radial artery [14]. Endothelial dysfunction caused by deleterious factors (mechanical, metabolic, immune etc.) leads to the changes in the endocrine activity of the epithelium. Up to now, large pools of data have been accumulated regarding antihypertensive drugs with vasoprotective properties such as calcium antagonists. Data show that vasodilation in the presence of calcium antagonists is caused by both decrease in the transmembrane influx of calcium ions into the cells and NO/cGMP-mediated mechanisms [15]. Treatment with these drugs improves functional characteristics of the blood vessels. However, whether the preoperative use of calcium antagonists prevents the radial artery spasm during and after CABG remains unknown. In this context, the aim of our study was to elucidate the effects of therapy with calcium antagonist, lercanidipine, on functional properties of radial artery during preoperative preparation of a bypass graft.

Material and Methods

Patients

A total of 34 patients (mean age of 59.4 ± 8.6 years) were included in the study. All patients received full information and signed the informed consent form for participation in the study for surgical treatment of chronic coronary insufficiency.

Inclusion criteria were ischemic heart disease and cardiac angina of NYHA functional class III to IV with hemodynamically significant three-vessel coronary stenosis including right coronary artery with medium to high risk for open and percutaneous coronary interventions and SYNTAX Score ≥ 23 ; patients had history of arterial hypertension. Patients underwent CABG with the use radial artery conduit. Exclusion criteria were absence of signed informed consent form, acute myocardial infarction, previous cardiac surgeries, and high and very high risk for complications after the CABG/cardiopulmonary bypass due to severe renal, hepatic, respiratory, and cerebral insufficiency.

Study protocol

The preoperative preparation procedure included ultrasonic scanning of radial artery. Anatomical assessment of the artery for the use as a conduit was performed according to the Allen's test [16, 17]. Functional properties of radial artery were preoperatively assessed by duplex ultrasound with Philips-ATL HDI 5000 SonoCT ultrasound machine with linear probe. The artery was examined by using the reactive hyperemia test [18, 19]. Patients were asked to stop drinking tonic beverages 24 h before the study. After resting in supine position for 10 min, patients underwent the initial duplex ultrasound study of the radial artery. Then, the standard sphygmomanometer pneumatic cuff was placed around the forearm 2–3 cm lower than the position for the ultrasound probe and inflated to 300 mm Hg for 5 min. Duplex ultrasound study was repeated 30 s before the cuff deflation, right after the cuff deflation, and, then, every 15 s. The last measurement was taken at 120 s after the beginning of hyperemia. Radial artery diameter was measured on the intima-media border in the area of anatomical projection for the radial artery at distance of 3–6 cm from the bend of elbow. Diameters were measured for five cardiac cycles and the values were averaged. The change in arterial diameter was calculated by using the equation: $\Delta D = (D_{\max} - D_0) / D_0 \cdot 100\%$, where ΔD was the change in diameter; D_0 was an initial arterial diameter; and D_{\max} was the maximum arterial diameter 60 s after the beginning of increase in intravascular pressure [20].

Initial ultrasound duplex ultrasound studies and reactive hyperthermia tests allowed calculating the changes in arterial diameter. Patients were divided into two groups: group I ($n=11$) included patients whose ΔD was $>8\%$; group II ($n=23$) included individuals whose ΔD was $<8\%$. Patients of group II were randomized into subgroups IIA ($n=12$) and IIB ($n=11$). Patients of subgroup IIA and group I received preoperative preparation for CABG according to the common plan. Patients of subgroup IIB received additional course of treatment with calcium channel blocker, lercanidipine (Lercarmen, Berlin-Chemie Menarini), in a daily dose of 2.5–5 mg during 5 to 7 days before surgery. After the course, the duplex ultrasound study and reactive hyperemia test were repeated in these patients to evaluate endothelium-dependent vasodilation of radial artery.

Study of tonic activity of isolated radial artery

Direct studies of tonic activity of the radial artery were performed by using 1-mm-long isolated rings dissected during a preparation of the conduit for CABG. The rings were

Table

Clinical characteristics of patients by groups

Parameters	Group I	Group IIA	Group IIB
Age	59.3±6.1	58.9±10.2	57.8±11.2
Waist circumference, cm	98.6±12.5	92.4±8.9	91.5±9.9
Glucose, mmol/l	5.6±0.6	5.8±0.8	5.6±0.6
Cholesterol, mmol/l	6.2±1.1	6.6±1.5	6.8±1.3
SBP office, mm Hg	136.0±14.2	140.5±12.4	142.5±13.5
DBP office, mm Hg	94.1±12.4	92.9±8.5	91.9±7.4
IVS, mm	11.2±1.6	11.7±1.5	11.9±1.6
Diameter of radial artery, mm	2.6±1.1	2.8±0.9	2.8±0.9
TPW LV, mm	11.6±1.3	11.1±2.0	11.6±1.9
MMI LV, g/m ²	101.7±18.5	97.6±23.1	100.4±21.3

Comments: SBP — systolic blood pressure, DBP — diastolic blood pressure, IVS — interventricular septum, LV — left ventricle, TPW LV — thickness of posterior wall of left ventricle, MMI LV — left ventricular myocardial mass index.

mounted in the temperature stabilized (36 °C) chamber perfused with oxygenated Krebs-Henseleit solution; isometric transducer (MX-1S, Russia) was used to measure tonic activity. By using the micromanipulators, the arterial rings were stretched to produce a preload of 1 mN of force [21]. Record-

ing of changes in the arterial tone continued for 5 h. Time duration from dissection of the arterial ring to beginning of its perfusion did not exceed 20 min.

Statistics

The data were processed by using statistical methods (STATISTICA for Windows 10.0 (StatSoft, USA)). Data were described with the mean (M) ± standard deviation (SD). The quality of the data was checked using distribution histograms, in the case of pronounced deviations from the random distribution, the data were re-checked by primary documents for errors in values and violation of the criteria for selecting patients. All variables belonged to the 2 types of distribution: normal and binomial. Significant differences between the normally distributed quantitative values were determined by using Student's *t*-test (*paired* or *independent*). Non-parametric Mann — Whitney criterion was used to compare independent variables; Wilcoxon criterion was used to compare paired values. To evaluate relationships between the studied parameters, the Pearson's correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient were calculated. Values were considered statistically significant when *p* was <0.05.

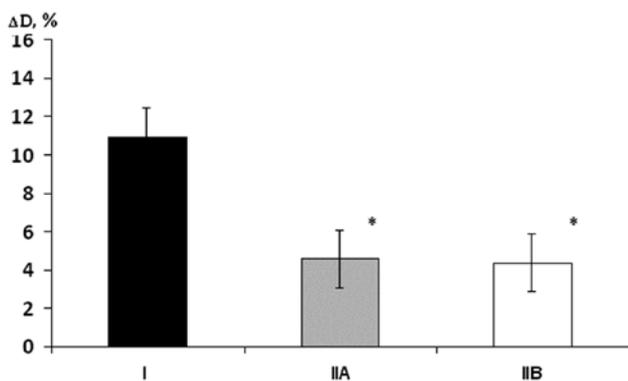


Fig. 1. Initial endothelium-dependent vasodilation (ΔD) in groups I, IIA, and IIB

* *p* < 0.01 when compared with group I.

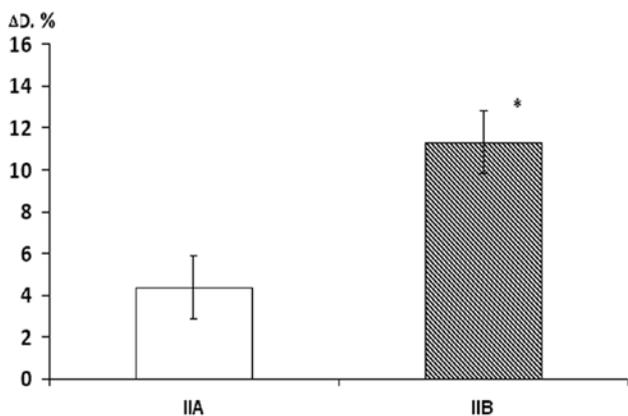


Fig. 2. Changes in parameters of endothelium-dependent vasodilation (ΔD) in group IIA (without lercanidipine) and group IIB (lercanidipine treatment)

* *p* < 0.05 between groups.

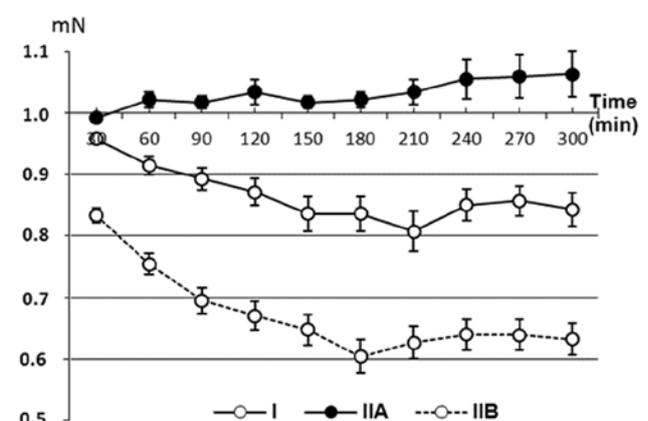


Fig. 3. Changes in the tone of isolated radial artery segments in the experiment. Vertical axis: changes in the tension of arterial segment (mN). Horizontal axis: duration of the experiment (min)

* *p* < 0.001 when compared with group IIA; # *p* < 0.001 when compared with group I.

Results

Clinical studies

Table demonstrates that main clinical parameters of patients from the studied groups were comparable.

The results of initial reactive hyperemia test showed that ΔD was $10.96 \pm 1.87\%$, $4.36 \pm 1.89\%$, and $4.36 \pm 1.89\%$ in patients from groups I, IIA, and IIB, respectively. Patients from groups IIA and IIB had similarly low ($p=0.01$) increase in ΔD compared with group I (Fig. 1).

Reactive hyperemia tests, repeated after the course of lercanidipine treatment, showed that ΔD in group IIB significantly increased to $11.32 \pm 2.22\%$ which was significantly higher ($p=0.02$) than both the initial value in this group and the value of this parameter in group IIA after treatment (Fig. 2). After lercanidipine treatment, values of ΔD in group IIB did not significantly differ from ΔD in group I.

One patient of group IIB did not respond to the reactive hyperemia test: no increase in his ΔD was detected according to results of the repeated reactive hyperemia test. One patient of group IIB complained about brief headache after taking lercanidipine; this patient refused to stop therapy or change medication; no other complications were observed.

Study of tonic activity of isolated radial artery

Direct measurements of tonic activity of isolated radial artery rings (Fig. 3) showed that relaxation of the arteries in group I began at first minutes of chamber perfusion; decrease in the tone of arterial rings was 0.04 mN 30 min after of perfusion; tonic force of arterial segments decreased by 0.8 mN after 210 min.

After that, tonic force increased by 0.05 mN and remained unchanged until the end of the experiment (at 0.15 mN below initial values). Dynamic changes in tonic activity of the rings from radial artery in group IIA were opposite: tonic tension of the rings remained steady for 4 h; the last hour of the experiment showed increase in arterial tension by 0.5 mN . Tonic activity of the ring from radial artery correlated well with duplex ultrasound data from reactive hyperemia test ($r=-0.87$, $p=0.001$). The study of the tonic activity of arterial rings from group IIB showed that, similarly to group I, relaxation of the arteries began in the very beginning of the perfusion, during the first minutes of the examination. Decrease in tonic force of the arterial rings in group IIB exceeded the corresponding values for group I. Indeed, amplitude of radial artery relaxation was 0.17 mN ; tonic force of segments decreased by 0.4 mN at 180 min compared with initial values. Starting from 210 min, we observed insignificant increase in arterial tension by 0.05 mN with corresponded tonic force of the segment of 0.65 mN which lasted until the end of the experiment.

Discussion

Ultrasonic scanning of radial artery demonstrated diversity in parameters of endothelium-dependent vasodilation in two groups of patients. The data showed that the radial artery in all patients was suitable as a conduit for CABG according to the Allen's test. However, duplex ultrasound of the

endothelium-dependent vasodilation provided evidence for dividing patients into two groups. Changes in diameter of the radial artery in group I were more than 8% ($\Delta D \geq 8\%$), whereas changes in diameter of the radial artery in group II were less than 8% ($\Delta D < 8\%$). This parameter characterizes functional condition of patient's radial artery [22]. Therefore, one may suggest preservation of the regulatory function of the epithelium and endothelium-dependent vasodilation of the radial artery in group I and abnormality in the regulatory function of the endothelium in group II. Perhaps, disruption of endocrine activity of the endothelium is caused by atherosclerosis which was the primary disease in this category of patients. Severe atherosclerosis, presented with atherosclerotic arterial stenosis, significantly reduces increases in the radial artery diameter in noninvasive testing [23].

Different functional properties of the radial arteries in groups I and II were confirmed by the results of the direct examination of the tonic activity in the radial artery rings. In group I, the arterial rings with preserved endothelium-dependent vasodilation continued to relax during the entire experiment; on the contrary, we observed constriction of the arterial rings in subgroup IIA. Development of the arterial spasm can be caused by mechanical stimulation of the radial artery during its dissection for CABG [24, 25]. Apart from this, the underlying reason for the arterial spasm can be abnormal function of endothelium in the radial artery of patients with ischemic heart disease. It has been well known that the vascular endothelium exerts endocrine activity, which depends on endothelial functional status. The data showed the existence of a certain pattern in the endothelial release of the vasoconstrictors and vasodilators [14]. Intact endothelium produces vasodilators. Endothelial dysfunction, caused by mechanical, infectious, metabolic, and immune influences, results in altered endocrine activity of the epithelium leading to predominant synthesis of vasoconstrictors [13]. Our data suggest that, in patients with positive reactive hyperemia test results, the isolated rings of the radial artery preserved both their tonic responsiveness and their ability to decrease the tonic force. The use of such arteries for conduits in CABG would obviously require minimum pharmacological tone control and perioperative myocardial infarction prevention.

The preoperative reactive hyperemia test results can help the doctors to discern whether the radial artery of a given patient can be used as the conduit for CABG; these test results can also help to make a decision about timely administration of necessary pharmacological treatment. Our study showed the positive effects of additional administration of calcium antagonist, lercanidipine.

Our data showed that administration of lercanidipine during preoperative preparation in patients with duplex ultrasound changes in the radial artery diameter less than 8% in the reactive hyperemia test contributed to the functional recovery of the radial artery. Beneficial effects of lercanidipine were confirmed by the results of repeated reactive hyperemia test and by direct examination of the tonic activity of the vascular rings isolated from the radial artery. In case of lercanidipine treatment, vascular relaxation significantly exceeded

relaxation of the arteries with initially preserved endothelium-dependent vasodilation. Mechanism of this effect was likely related to increase in NO production [26]. It has been known that in the presence of calcium antagonists cGMP increase in the vascular smooth muscle cells leads to increase in the expression level and activity of NO-synthase (15). Apart from that, vasoprotective action of calcium antagonists may be related to their antioxidant properties [27]. Indeed, some of the dihydropyridine calcium antagonists, especially those with lipophilic properties, such as amlodipine, lacidipine, and nisoldipine, inhibit lipid peroxidation in cell membranes [28]. It has been shown that the endothelial dysfunction is caused with the NO-dependent system damage by oxygen free radicals (reactive oxygen species), the products of lipid peroxidation [29], without changes in receptors or signaling pathways. Due to an increase in the nitric oxide half-life time, calcium antagonists improve endothelial function, inhibit smooth muscle cell proliferation, and prevent cytokine-mediated apoptosis. Beneficial effects of calcium antagonists on the vascular endothelium are caused by their ability to inhibit thromboxane A₂ synthesis and stimulate prostacyclin and NO release [30]. It has been also shown that calcium antagonists augment bradykinin release [31]. A significant factor determining the extent of vasoprotective effects may be suppression of the processes involved in atherogenesis [32]. It has been demonstrated that dihydropyridine calcium antagonists exert their antisclerotic (cholesterol ester hydrolysis and attenuation of intracellular lipid accumulation), antiproliferative (suppression of migration and proliferation of smooth muscle cells and macrophages), and antiplatelet effects via the NO-dependent mechanisms.

Conclusion

The radial artery duplex ultrasound study with the reactive hyperemia test provides a way for adequate evaluation of the functional properties of radial artery. Values of radial artery $\Delta D > 8\%$ in the reactive hyperemia test represent a prognostically good sign and suggest about preserved functional condition of the artery. This is confirmed by decrease in tonic force of the isolated arterial segment. Changes in diameter of radial artery less than 8% are prognostically unfavourable and may be considered as a criterion for contraindication of the use of the radial artery as a graft unless prior medicinal correction is performed before surgery. The use of calcium channel blocker, lercanidipine, in patients, whose reactive hyperemia test showed ΔD of less than 8%, at the preoperative preparation stage allows recovery of endothelium-dependent vasodilation and prevention of intraoperative constriction in isolated arterial segments. Therefore, the use of lercanidipine provides a way for effective correction of the functional condition of the arterial conduit from radial artery.

Declaration of interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of the paper.

References

1. Achouh P, Isselmou K. O., Boutekadjirt R, D'Alessandro C., Pagny G. Y., Fouquet R., Fabiani J. N., Acar C. Reappraisal of a 20-year experience with the radial artery as a conduit for coronary bypass grafting. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41(1): 87–92.
2. Ruttman E., Fischler N., Sakic A., Alber H., Chevtchik O., Schistek R., Ulmer H., Grimm M. Second internal thoracic artery versus radial artery in coronary artery bypass grafting: a long-term, propensity score-matched follow-up study. *Circulation.* 2011; 124(12): 1321–1329.
3. He G. W., Yang C. Q., Starr A. Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 676–683.
4. Friedman D. T., Pettersson G., Smedira N. G., Li J., Ellis S. G. Radial artery bypass grafts have an increased occurrence of angiographically severe stenosis and occlusion compared with left internal mammary arteries and saphenous vein grafts. *Circulation.* 2004; 109: 2086–2091.
5. Acar C., Jebara V. A., Portoghese M., Beyssen B., Pagny J. Y., Grare P., Chachques J. C., Fabiani J. N., Deloche A., Guermontprez J. L. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54: 652–660.
6. He G. W., Yang C. Q. Radial artery has higher receptor-mediated contractility but similar endothelial function compared with mammary artery. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 1346–1352.
7. Maniar H. S., Sundt T. M., Barner H. B., Prasad S. M., Peterson L., Absi T., Moustakidis P. Effect of target stenosis and location on radial artery graft patency. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 123: 45–52.
8. Ali E., Saso S., Ahmed K., Athanasiou T. When harvested for coronary artery bypass graft surgery, does a skeletonized or pedicled radial artery improve conduit patency. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010; 10(2): 289–292.
9. Miyagi N., Oshima N., Shirai T., Sunamori M. Skeletonised harvesting improves early-term and mid-term perfect patency of a radial artery graft. *Jpn J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54: 472–476.
10. Attaran S., John L., El-Gamel A. Clinical and potential use of pharmacological agents to reduce radial artery spasm in coronary artery surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 85(4): 1483–1489.
11. Shipulin V. M., Kozlov B. N., Korovin N. V., Afanasiev S. A. Intraoperative preparation of the radial artery for coronary artery bypass grafting. *Angiology and Vascular Surgery.* 2005; 2: 122–129.
12. Vecherskiĭ Yu. Yu., Andreev S. L., Murashev B. Yu. New aspects of using dihydropyridine calcium antagonists during coronary bypass surgery. *Ter. Arkh.* 2010; 82(12): 19–22.
13. Moens A. L., Goovaerts I., Claeys M. J., Vrints C. J. Flow-Mediated Vasodilation A Diagnostic Instrument, or an Experimental Tool? *Chest.* 2005; 127: 2254–2263.
14. Inoue T., Matsuoka H., Higashi Y., Ueda S., Sata M., Shimada K. E., Ishibashi Y., Node K. Flow-mediated vasodilation as a diagnostic modality for vascular failure. *Hypertens. Res.* 2008; 31(12): 2105–2113.
15. Ding Y., Vaziri N. D. Nifedipine and diltiazem but not verapamil up-regulate endothelial nitric-oxide synthase expression. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 292: 606–609.
16. Kohonen M., Teerenhovi O., Terho T., Laurikka J., Tarkka M. Is the Allen test reliable enough? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007; 32(6): 902–905.
17. Yokoyama N., Takeshita S., Ochiai M., Hoshino S., Koyama Y., Oshima A., Isshiki T., Sato T. Direct assessment of palmar circulation before transradial coronary intervention by color Doppler ultrasonography. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86: 218–221.
18. Afanasiev S. A., Ripp T. M., Kozlov B. N., Kondratieva D. S., Mordovin V. F., Shipulin V. M. Method of the noninvasive assessment of functional competence of the radial artery for use as a vascular graft during performing coronary bypass operations. Patent for an invention RUS 2421139 24.06.2009.

19. Leluk V. G., Leluk S. E. *Ultrasonic Angiology*. Moscow: Medicine Press; 2003: 121–124.
20. Balakhonova T. V., Pogorelova O. A., Alidzhanova Kh. G., Soboleva G. N., At'kov O. Y. Noninvasive investigation of endothelial function in patients with hypertension and hypercholesterolemia (HCE). *Ter. Arkh.* 1998; 70(4): 15–19.
21. Kondrat'eva D. S., Afanas'ev S. A., Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Shipulin V. M. Chronotropic and inotropic dependence of the myocardium in patients with rheumatic heart disease before and after amiodarone treatment. *Fiziol. Cheloveka.* 2008; 34(1): 52–56.
22. Zhen W., Tong H., Wang Y., Sun Y., Huang W., Ma Y., Tian J., Wu L. Coronary bypass revascularization with radial artery and internal mammary artery grafts. *Chin. Med. J.* 2002; 115(1): 55–57.
23. Atkov O. Y., Balakhonova T. V., Pogorelova O. A. Non-invasive ultrasound detection of endothelial dysfunction. *Eur. J. Ultrasound.* 1998; 7(1): 37–45.
24. Bokeriia L. A., Sigaev I. Iu., Katsiia G. V., Berishvili I. I., Piskun A. V., Buziashvili Iu. I., Alekian B. G., Chigogidze N. A. Results of hospital bypass angiography in patients with coronary artery disease undergoing arterial and vein myocardial revascularization. *Angiol. Sosud Kbir.* 2003; 9(2): 32–38.
25. Carpentier A., Guermonprez J. L., Deloche A., Frechette C., Dubost C. The aorta-to-coronary radial artery bypass graft. A technique avoiding pathological changes in grafts. *Ann. Thorac. Surg.* 1973; 16: 111–112.
26. Nakayama N., Ikezono K., Ohura M., Yabuuchi Y. Effects of the new long-acting dihydropyridine calcium antagonist pranidipine on the endothelium-dependent relaxation in isolated rat aorta in vitro. *Arzneimittelforschung.* 1993; 43(12): 1266–1270.
27. Luscher T. F. Endothelial dysfunction as a therapeutic target. The ENCORE trials. *Eur. Heart J.* 2000; 2 (Suppl D): 20–25.
28. Taddei S., Virdis A., Ghiadoni L., Uleri S., Magagna A., Salvetti S. Lacidipine restores endothelium-dependent vasodilation in essential hypertensive patients. *Hypertension.* 1997; 30: 1606–1612.
29. Vaziri N. D., Rodríguez-Iturbe B. Mechanisms of Disease: oxidative stress and inflammation in the pathogenesis of hypertension. *Nature Clinical Practice Nephrology.* 2006; 2(10): 582–593.
30. Berkels R., Taubert D., Bartels H., Breitenbach T., Klaus W., Roese R. Amlodipine increases endothelial nitric oxide by dual mechanisms. *Pharmacology.* 2004; 70: 39–45.
31. Cominacini L., Pasini A. F., Pastorino A. M., Garbin V., Davoli A., Rigoni A., Campagnola M., Tosetti M. L., Rosato P., Gaviraghi G. Comparative effects of different dihydropyridines on the expression of adhesion molecules induced by TNF-alpha on endothelial cells. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1837–1841.
32. Ishii N., Matsumura T., Shimoda S., Araki E. Anti-atherosclerotic potential of dihydropyridine calcium channel blockers. *J. Atheroscler. Thromb.* 2012; 19(8): 693–704.

Received March 23, 2018

Поступила 23.03.2018

Information about the contribution of the authors

- Ripp Tatiana M. — principal investigator of the study (author of the idea, ultrasonic researches).
 Kondratieva Dina S. — investigator of the study (laboratory researches, co-author of the idea, statistical analysis).
 Afanasiev Sergey A. — research organizer (co-author of the idea).
 Muslimova Elvira F. — laboratory researcher.
 Kozlov Boris N. — investigator of the study (cardiosurgery researches, co-author of the idea).
 Mordovin Viktor F. — research organizer.

Information about the authors

Ripp Tatiana M.*, Dr. Sci. (Med.), Senior Research Fellow, Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
 E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru; tatiana.m.ripp@gmail.com.

Kondratieva Dina S., Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Afanasiev Sergey A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Muslimova Elvira F., Cand. Sci. (Med.), Research Fellow, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Gene Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Kozlov Boris N., Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Department of Cardiosurgery, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Mordovin Viktor F., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Arterial Hypertension, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Сведения об авторах

Рипп Татьяна Михайловна*, д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
 E-mail: ripp@cardio-tomsk.ru; rripp@mail.ru; tatiana.m.ripp@gmail.com.

Кондратьева Дина Степановна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Муслимова Эльвира Фаритовна, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Козлов Борис Николаевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Мордовин Виктор Федорович, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением артериальных гипертензий, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

ВЛИЯНИЕ АГОМЕЛАТИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ВАРИАбельНОСТИ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Т. М. Попонина^{1*}, К. И. Гундерина^{1,2}, Ю. С. Попонина^{1,2}, М. В. Солдатенко²

¹ Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

² Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Цель: изучить изменение показателей variability сердечного ритма у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром, и определить влияние антидепрессанта агомелатина на variability ритма сердца, качество сна в течение 6 мес. наблюдения.

Материал и методы. В исследование включено 54 человека с острым коронарным синдромом и наличием тревожно-депрессивных расстройств. Пациенты были рандомизированы на 2 группы. В 1-й группе на фоне стандартной терапии острого коронарного синдрома дополнительно назначался антидепрессант агомелатин 25 мг/сутки, 2-й группе — плацебо. В период госпитализации и через 6 мес. проводилось 24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ, исследование показателей variability ритма сердца, контроль психического статуса, качества сна.

Результаты. У пациентов обеих исследуемых групп выявлена клинически выраженная тревога и субклинически выраженная депрессия, инсомния разной степени выраженности. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ у всех пациентов определялось снижение уровня показателей variability ритма сердца. Через 6 мес. отмечено статистически значимое уменьшение уровня тревоги и депрессии у пациентов на фоне приема агомелатина, нормализация сна, повышение показателей variability ритма сердца, в группе сравнения подобных изменений не выявлено.

Заключение. Дополнительное назначение агомелатина 25 мг/сутки пациентам с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесшим острый коронарный синдром, приводит к улучшению психического статуса, показателей variability сердечного ритма, нормализации сна. Отсутствие проаритмогенного эффекта агомелатина дает возможность корректировать тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с острым коронарным синдромом.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, аффективные расстройства, variability ритма сердца, агомелатин

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В. Влияние агомелатина на показатели variability ритма сердца у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 36–45. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45>

THE EFFECTS OF AGOMELATINE ON HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ANXIETY-DEPRESSIVE DISORDERS WHO SUFFERED ACUTE CORONARY SYNDROME

T. M. Poponina^{1*}, K. I. Gunderina^{1,2}, Yu. S. Poponina^{1,2}, M. V. Soldatenko²

¹ Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

² Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Aim: to study the changes in heart rate variability (HRV) in patients with anxiety and depressive disorders who suffered acute coronary syndrome (ACS) and to determine the effects of antidepressant agomelatine on HRV and sleep quality during six-month follow up.

Material and Methods. The study included 54 people with ACS, anxiety, and depressive disorders. Patients were randomly assigned to two groups. Antidepressant agomelatine 25 mg/day was administered to patients of group 1 in addition to standard therapy for ACS; group 2 received placebo. Twenty four-hour Holter ECG monitoring, HRV study, mental status monitoring, and sleep quality assessment were performed during hospitalization and at six-month follow up.

Results. Patients of both groups had clinically significant anxiety, subclinical depression, and insomnia of varying severity. According to Holter monitoring data, all patients had decline in HRV parameters. After six months, anxiety and depression significantly improved in patients administered with agomelatine; these patients had sleep normalization and improved HRV. The comparison group did not have similar changes.

Conclusion. Additional administration of agomelatine 25 mg/day to patients with anxiety and depressive disorders after ACS resulted in improvement of mental status, heart rate variability, and sleep quality. Due to the absence of pro-arrhythmic effects, administration of agomelatine allows to correct anxiety-depressive disorders in patients with ACS.

Keywords: acute coronary syndrome, affective disorders, heart rate variability, agomelatine

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Yu. S., Soldatenko M. V. The Effects of Agomelatine on Heart Rate Variability in Patients with Anxiety-Depressive Disorders Who Suffered Acute Coronary Syndrome. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 36–45. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-36-45>

Введение

Несмотря на применение инвазивных и фармакологических методов лечения и профилактики острого коронарного синдрома (ОКС) [1, 2], смертность от сердечно-сосудистых заболеваний как в России, так и в Европе сохраняет лидирующие позиции [3–5]. Установлено, что депрессивные расстройства наряду с избыточным весом, курением, дислипидемией связаны более чем с 90%-м риском возникновения острого инфаркта миокарда (ОИМ) [6]. Российские многоцентровые исследования «КОМПАС» и «КООРДИНАТА» показали не только высокую распространенность, но и слабую выявляемость тревожно-депрессивных расстройств среди пациентов с сердечно-сосудистой патологией [7, 8]. Установлено, что своевременно не диагностированные и не корригируемые тревожно-депрессивные расстройства у кардиологических больных способствуют возникновению повторных неблагоприятных коронарных событий в ближайшие 1–5 лет [9]. У 50–70% пациентов, поступивших в стационар с клиникой ОКС, выявлен текущий депрессивный эпизод [10]. У больных, страдающих аффективными расстройствами, установлено трехкратное повышение риска повторных коронарных событий в течение 24 мес. после перенесенного ОИМ [11, 12]. Лечение аффективных расстройств антидепрессантами у пациентов, перенесших ОКС, приводит к меньшему риску возникновения повторных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в течение 8 лет [13].

В настоящее время основной гипотезой, объясняющей негативное влияние аффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца, является дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпатно-адреналовой, серотонинергической систем. Нарушение баланса данных структур способствует возникновению дислипидемии, артериальной гипертензии, дисфункции эндотелия, повышению агрегации тромбоцитов, активации провоспалительных ферментов [14].

Согласно проведенным исследованиям, аффективные расстройства сопровождаются дисбалансом между симпатической и парасимпатической нервными системами, что оказывает негативное влияние на вегетативную регуляцию сердца. Снижение уровня показателей variability ритма сердца (ВРС) сопровождается увеличением частоты первичных сердечно-сосудистых событий, внезапной сердечной смерти от злокачественной аритмии [15]. Кроме того, имеется тесная связь между депрессивными расстройствами и нарушениями сна. Частота встречаемости нарушений сна при аффективных расстройствах составляет 80–90%, а по данным полисомнографического исследования — до 100% [16]. Анализ 13 когортных исследований, включающий 122 501 респондента, страдающего бессонницей, выявил увеличение случаев сердечно-сосудистых событий на 45% по сравнению с людьми, не страдающими нарушениями сна [16]. С учетом тесной взаимосвязи депрессивного расстройства и нарушения сна остается актуальным подбор терапии, корригирующей оба эти расстройства.

Цель исследования: изучить изменения показателей ВРС у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших ОКС, и определить влияние антидепрессанта агомелатина на ВРС, качество сна в течение 6 мес. наблюдения.

Материал и методы

Проведено пилотное рандомизированное сравнительное проспективное исследование, включающее пациентов с диагнозом ОКС (нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда с формированием патологического зубца Q — Q-ИМ и не Q-ИМ) с наличием аффективных расстройств. Критериями включения в исследование были наличие ОКС, симптомов депрессивного эпизода средней и легкой степени тяжести, генерализованного тревожного расстройства, тревожно-депрессивного расстройства по типу тревожно-депрессивной реакции,

синусового ритма по данным ЭКГ, подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились тяжелая сопутствующая соматическая патология, тяжелая интоксикация, наличие когнитивных расстройств, ограничивающих контакт с пациентом, наличие признаков биполярной депрессии, фибрилляция предсердий в анамнезе, предшествующая терапия психотропными препаратами, а также отказ пациента от проведения необходимых исследований. Диагноз нестабильной стенокардии или ОИМ был выставлен на основании клиники, динамики ЭКГ, уровня кардиоспецифических ферментов, эхокардиографии (ЭхоКГ), данных коронарорентрокулографии. Оценка когнитивного статуса проводилась с помощью шкалы Mini-Mental State Examination. С целью выявления наличия симптомов тревоги и депрессии в качестве скрининга использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД). Так, из 250 поступивших в отделение пациентов с ОКС у 85 человек выявлены симптомы тревоги и депрессии [17]. Более детальная оценка степени выраженности тревоги и депрессии осуществлена с помощью шкалы депрессии Бека, шкалы тревоги Шихана. Оценка качества сна определялась с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна [18]. Все пациенты были осмотрены психиатром. В исследовании приняли участие 54 пациента, которые получали стандартную терапию ОКС: двойную дезагрегантную терапию — ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел, низкомолекулярный гепарин-эноксапарин, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, β -адреноблокаторы, при необходимости — нитраты, антагонисты кальциевых каналов. Методом закрытых конвертов пациенты 1-й группы были рандомизированы к приему агомелатина в дозе 25 мг/сутки, пациенты 2-й группы получали плацебо. Респондентам проводилась оценка психического статуса на 3–5-е сутки, холтеровское мониторирование ЭКГ — на 10–14-е сутки госпитализации и через 6 мес. Исследование проводилось с помощью аппаратов для холтеровского мониторирования «Schiller MT-100», данные обрабатывались с помощью программного обеспечения «Schiller». Анализировались следующие временные показатели: SDNN (мс) — стандартное отклонение всех интервалов; SDANN (мс) — стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи; RMSSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами; pNN 50% (%) — значение NN 50, деленное на общее число интервалов NN; ЦИ — циркадный индекс частоты сердечных сокращений (ЧСС) — отношение средней дневной к средней ночной ЧСС; продолжительность и дисперсию скорректированного интервала QT (QTc, dQTc соответственно), а также определяли градицию желудочковых нарушений ритма сердца.

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы STATISTICA for Windows, ver 10.0. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро – Уилка. При отсутствии согласия с нормальным распределением данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха [Me (Q25 и Q75)]. В случае согласия с нормальным распределением результаты были представлены в виде среднего арифметического M и среднеквадратичного отклонения SD. Количественные признаки анализировались с помощью критериев Манна – Уитни, Вилкоксона, Стьюдента, качественные — с помощью критерия Фишера. Для определения связи между количественными величинами в случае отсутствия нормального распределения признаков выполнялся корреляционный анализ по Спирмену, в случае нормального распределения — анализ по Пирсону. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты обеих исследуемых групп были сопоставимы по клинико-демографическим характеристикам (табл. 1).

Анкетирование с помощью шкалы Mini-Mental State Examination не выявило грубых когнитивных нарушений в обеих лечебных группах (в группе агомелатина 27,4 [27; 29] балла, в группе плацебо — 28,0 [27; 29] баллов; $p=0,31$).

Среди пациентов 1-й группы 19 человек (70,4%) перенесли ОИМ, из них Q-ИМ — 12 больших (44,4%), у 5 человек был диагностирован ИМ с элевацией сегмента ST (18,5%), 2 перенесли ИМ без зубца Q (7,4%), нестабильная стенокардия была выявлена у 8 респондентов (29,6%). У 12 пациентов (44%) течение ОИМ не сопровождалось клиническими проявлениями острой сердечной недостаточности (Killip I), у 4 (14%) человек степень выраженности сердечной недостаточности соответствовала Killip II, у 1 пациента (3,7%) — Killip III. Случаев кардиогенного шока не было. Течение ОИМ у 3 человек (11%) осложнилось формированием острой аневризмы левого желудочка, у 3 пациентов (11%) — ранней постинфарктной стенокардией, у 1 больного (3,7%) — рецидивирующим течением ИМ, у 1 пациента сформировалась недостаточность митрального клапана 2-й ст.

В группе сравнения у 18 пациентов был диагностирован ОИМ (66,7%), из них Q-ИМ — у 7 человек (26%), с элевацией сегмента ST — у 3 (11,1%), ИМ без зубца Q — у 8 пациентов (29,6%), нестабильная стенокардия выявлена у 9 респондентов (33,3%). У 14 респондентов (51,8%) с ОИМ группы сравнения отсутствовала клиника сердечной недостаточности, у 1 пациента (3,7%) степень выраженности острой левожелудочковой недостаточности соответствовала Killip II, у 2 человек — Killip III. Течение ОИМ в группе сравнения осложнилось у 1 пациента формированием острой аневризмы левого желудочка (3,7%). Ранняя постинфарктная стенокардия наблюдалась у 1 больного (3,7%).

Согласно данным анкетирования с помощью ГШТД, у пациентов выявлены признаки клинически выраженной тревоги и субклинически выраженной депрессии (табл. 2).

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

Параметры	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
Пол, м./ж., абс. (%)	12 (44,4%) / 15 (55,6%)	11 (40,7%) / 16 (59,3%)	1,0
Возраст (M±SD), лет	60,8±8,4	58,9±7,0	0,37
ИМТ (M±SD), кг	30,0±3,5	29,2±4,1	0,45
ИБС в анамнезе [Me (Q25; Q75)], лет	4,3±4,1 (2,0; 5,0)	4,2±4,1 (1;6,0)	0,87
ГБ [Me (Q25; Q75)], лет	9,3 [3,0; 12]	8,1 [2,5; 12]	0,74
СД в анамнезе, абс. (%)	7 (25,9%)	8 (29,6%)	0,82
НТГ в анамнезе, абс. (%)	5 (18,5%)	3 (11,1%)	0,64
Дислипидемия, абс. (%)	27 (100%)	26 (99%)	1,0
Систолическое АД (M±SD), мм рт. ст.	146,5±19,1	144,0±15,9	0,97
Диастолическое АД (M±SD), мм рт. ст.	83,8±8,7	82,1±10,7	0,59
ЧСС (M±SD), уд./мин	74,6±12,3	78,8±14,4	0,23
Курение, абс. (%)	9 (33%)	10 (37%)	0,18
ПИКС в анамнезе, абс. (%)	10 (37%)	8 (29%)	0,37
ИМ, абс. (%)	19 (70,4%)	18 (66,7%)	0,82
Нестабильная стенокардия, абс. (%)	8 (29,6%)	9 (33,3%)	0,64

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертония, САД — систолическое артериальное давление, ДАД — диастолическое артериальное давление. СД — сахарный диабет, НТГ — нарушение толерантности к углеводам, ЧСС — частота сердечных сокращений, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, *p* — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

Таблица 2

Характеристика психического статуса исследуемых групп на момент рандомизации

Показатели	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
ГШТД, тревога, баллов [Me (Q25; Q75)]	12,6 [10; 15]	11,6 [10; 12,5]	0,02
ГШТД, депрессия, баллов [Me (Q25; Q75)]	11,2 [10,0; 13,0]	9,4 [8,0; 11,0]	0,018
Шкала Бека, баллов [Me (Q25; Q75)]	26,5 [21; 30]	22,7 [19; 24]	0,004
Шкала Шихана, баллов [Me (Q25; Q75)]	60,4 [43; 80]	50 [38; 57]	0,04

Примечание: ГШТД — госпитальная шкала тревоги и депрессии, *p* — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

В обеих лечебных группах определялась клинически выраженная тревога и депрессия по ГШТД, причем уровень тревоги и депрессии в 1-й группе был статистически значимо выше, чем в группе сравнения (тревога по ГШТД, $p=0,02$; депрессия по ГШТД, $p=0,018$). При анализе данных анкетирования по шкале депрессии Бека как в группе агонелатина, так и в группе сравнения выявлена депрессивная симптоматика средней степени тяжести. Всем пациентам было проведено исследование качества сна с помощью анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна. В обеих исследуемых группах пациенты отмечали затруднение засыпания, непродолжительный сон с частыми ночными пробуждениями, множественными сновидениями, неудовлетворенность качеством сна и пробуждения; статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$), рисунок 1.

Согласно полученным результатам холтеровского мониторирования ЭКГ, выполненного в стационаре,

у пациентов 1-й группы диагностирована суправентрикулярная экстрасистолия (одиночные суправентрикулярные экстрасистолы — 285 [25; 428] экстрасистол в сутки); у 13 пациентов выявлены редкие эпизоды коротких пробежек наджелудочковой тахикардии. В общем было диагностировано 212 [23; 396] желудочковых экстрасистол, преимущественно I градации по классификации В. Lown и М. Wolf — у 14 человек (51,8%), III градации — у 10 человек (37%), IV градации — у 4 пациентов (14,8%). У всех пациентов 2-й группы зарегистрирована суправентрикулярная экстрасистолия (230 [78; 275] экстрасистол), статистически значимых различий с 1-й группой по количеству экстрасистол не выявлено: $p=0,39$; у 8 пациентов (29,6%) определялись эпизоды наджелудочковой тахикардии. У больных 2-й группы диагностировано 210 [13; 210] желудочковых экстрасистол, из них у 17 человек (63%) отмечалась желудочковая экстрасистолия I градации по В. Lown и М. Wolf, III градации — у 8 пациентов

(29%), IV градации — у 2 пациентов (7,4%). Статистически значимых межгрупповых различий не выявлено, $p > 0,05$.

У всех пациентов обеих групп отмечалось снижение показателей ВРС как днем, так и в ночное время; статистически значимых различий между группами не определялось (табл. 3). Кроме того, выявлено снижение циркадного индекса (ЦИ) ЧСС. В 1-й группе ЦИ составил 1,18 [1,13; 1,22], во 2-й группе — 1,19 [1,09; 1,23], статистически значимых межгрупповых различий не выявлено: $p = 0,618$.

При межгрупповом сравнении статистически значимых изменений продолжительности QTc и удлинения dQTc как исходно, так и через 6 мес. не выявлено. Интер-

вал QTc на момент госпитализации в группе агомелатина составлял 397 [374; 432] мс, в группе сравнения — 408 [389; 432] мс, $p = 0,42$. Через 6 мес. продолжительность QTc в группе агомелатина составила 408 [396; 438] мс, в группе плацебо — 410 [390; 429] мс, $p = 0,94$, что свидетельствует об отсутствии проаритмогенного действия агомелатина. При индивидуальном анализе выявлено, что исходно у 1 больного 1-й группы продолжительность QTc была равна 453 мс, через 6 мес. сохранялось удлинение интервала QTc до 461 мс, что сопровождалось наличием желудочковой экстрасистолии III градации и развитием повторного Q-ИМ. В группе сравнения на момент

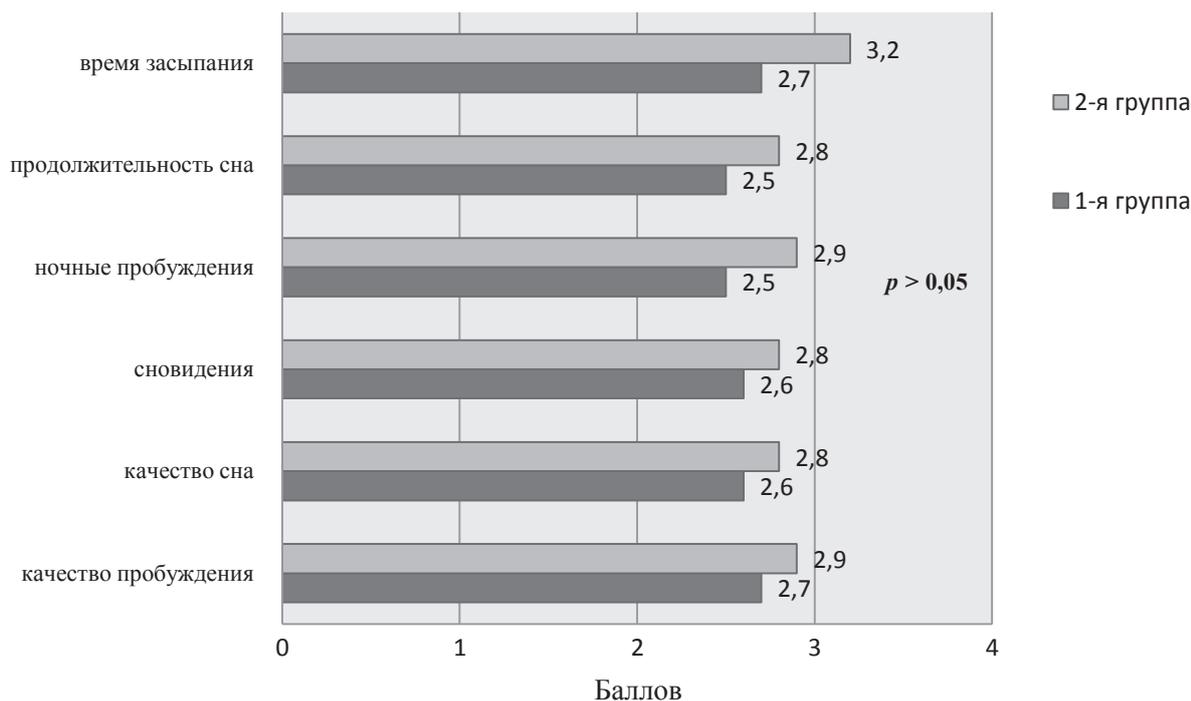


Рис. 1. Качество сна в исследуемых группах на момент рандомизации

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема агомелатина 25 мг/сутки, 2-я группа — группа сравнения. p — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

Таблица 3

Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов обеих исследуемых групп на госпитальном этапе

Показатели	День		p	Ночь		p	Сутки		p
	1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа		1-я группа	2-я группа	
SDNN, мс	92,6 [83; 100]	95,5 [90; 104]	0,42	84,0 [78; 94]	87,9 [81; 96]	0,1	88,8 [83; 98]	94,5 [90; 100]	0,04
SDANNi, мс	77,3 [69; 85]	81,3 [75; 92]	0,11	65,8 [56; 73]	73,4 [59; 86]	0,05	75,1 [67; 81]	82,9 [76; 94]	0,009
SDNNi, мс	40,7 [33; 46]	41,6 [33; 50]	0,38	39,2 [34; 43]	40,7 [35; 45]	0,10	40,3 [35; 45]	41,9 [32; 49]	0,15
rMMSD, мс	23,1 [18; 28]	25,3 [20; 31]	0,25	21,4 [18; 26]	22 [17; 27]	0,81	24,2 [20; 29]	25,5 [20; 31]	0,50
pNN 50, %	2,5 [1,5; 3,4]	2,3 [1,4; 3,4]	0,09	2,12 [1,2; 2,9]	2,1 [1,2; 3,1]	0,35	2,3 [1,4; 3,3]	2,4 [1,5; 3,5]	0,24

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема агомелатина 25 мг/сутки. 2-я группа — группа сравнения. SDNN — (мс) стандартное отклонение всех интервалов. SDANNi — (мс) стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. rMMSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами. pNN 50% (%) — значение NN 50, деленное на общее число интервалов NN, p — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

госпитализации удлинение QTc выявлено также у одного пациента, а через 6 мес. — у 2 пациентов до 455 [451; 459] мс, причем желудочковая экстрасистолия III градации была выявлена у обоих пациентов, из них один пациент был госпитализирован с прогрессирующей стенокардией, второй умер от повторного ОИМ.

Через 6 мес. лечения агомелатином по результатам анкетирования отмечалась положительная динамика в виде статистически значимого снижения уровня тревоги и депрессии: по ГШТД уровень тревоги снизился до 10,7 [10; 15] балла, $p=0,001$; депрессии — до 9,5 [8,0; 11,0] балла, $p=0,012$. По шкале Бека уровень депрессии снизился до 22,8 [8,0; 20] балла, $p=0,001$, уровень тревоги по шкале Шихана составил 26,1 [16; 30] балла, $p=0,001$. Во 2-й группе психический статус оставался неизменным: по ГШТД сохранился высоким уровень тревоги 11,5 [11; 13] балла, $p=0,07$, депрессии — 9,5 [8,0; 11,0] балла, $p=0,6$. По шкале Бека уровень депрессии был 23 [19; 25] балла, $p=0,6$, уровень тревоги по шкале Шихана — 50 [40; 59] баллов, $p=0,4$.

Через 6 мес. пациенты 1-й группы отмечали улучшение качества сна: сократилось время засыпания, увеличилась продолжительность сна, сократилась частота ночных пробуждений, улучшилось качество сна и пробуждения. В группе плацебо качество сна оставалось по-прежнему неудовлетворительным (рис. 2).

При сравнении данных холтеровского мониторинга ЭКГ, проведенного через 6 мес., у пациентов 1-й группы наблюдалось уменьшение частоты возникновения суправентрикулярной экстрасистолии (одиночные суправентрикулярные экстрасистолы — 196 [80; 319] экстрасистол в сутки); у 9 пациентов (33%) выявля-

ны редкие эпизоды коротких пробежек наджелудочковой тахикардии; отмечалось уменьшение числа (до 31,2 [5; 32], $p=0,000023$) и градации желудочковых экстрасистол: были зафиксированы желудочковые экстрасистолы преимущественно I градации по классификации В. Lown и М. Wolf — у 19 человек (70%), III градации — у 8 человек (29,6%). Исчезли парные и групповые желудочковые экстрасистолы. Через 6 мес. во 2-й группе зарегистрирована суправентрикулярная экстрасистолия (152 [20; 254] одиночные суправентрикулярные экстрасистолы, $p=0,70$). У 11 пациентов определялись эпизоды наджелудочковой тахикардии (40,7%). Отмечалось увеличение количества желудочковых экстрасистол, повышение их градации. Диагностировано 264 [10; 290] желудочковых экстрасистол, причем у 15 человек (55%) отмечалась желудочковая экстрасистолия I градации по Lown, у 10 пациентов (37%) — III градации по Lown, у 2 пациентов (7,4%) — желудочковая экстрасистолия IV градации по Lown. Через 6 мес. наблюдения выявлены статистически значимые различия временных показателей ВРС: в 1-й группе отмечалось увеличение всех показателей, в то время как в группе сравнения подобных изменений установлено не было (табл. 4).

В группе агомелатина определялось повышение уровня показателей ЦИ по сравнению с исходом (исход 1,18 [1,13; 1,22], через 6 мес. 1,28 [1,21; 1,33]; $p=0,000001$), во 2-й группе статистически значимых изменений ЦИ не выявлено (исход ЦИ 1,19 [1,09; 1,23], через 6 мес. — 1,17 [1,11; 1,21], $p=0,844$), при межгрупповом сравнении определялась статистически значимая разница ЦИ через 6 мес. (1-я группа — ЦИ 1,28 [1,21; 1,33], 2-я группа — ЦИ 1,17 [1,1; 1,21], $p=0,000042$).

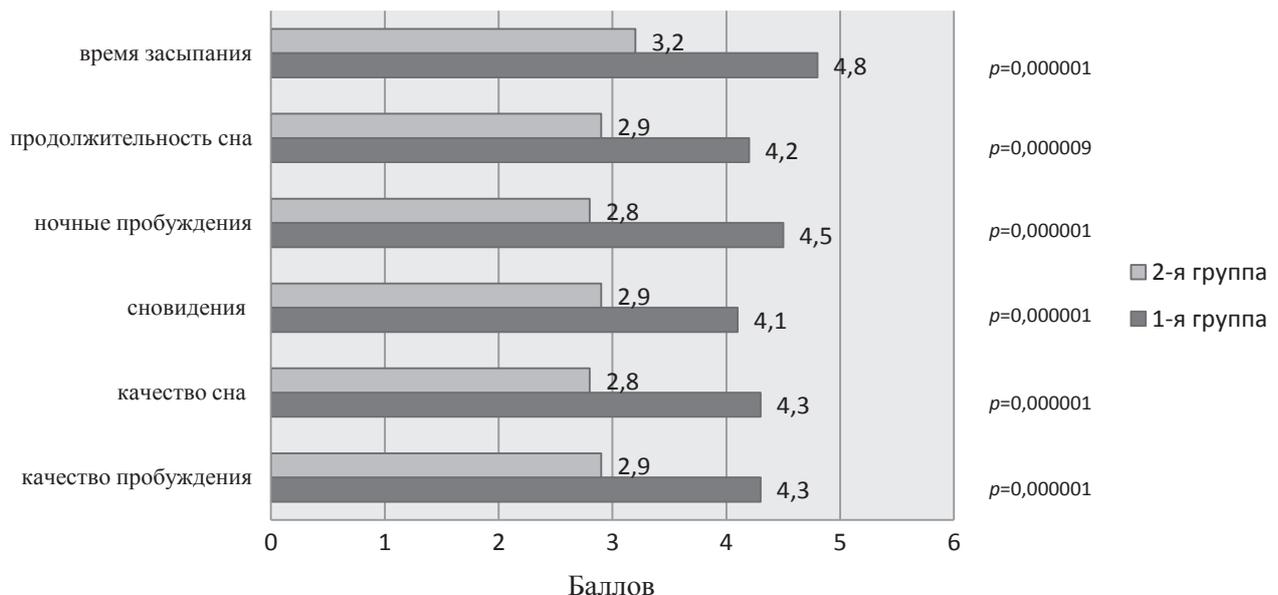


Рис. 2. Качество сна в исследуемых группах через 6 мес. наблюдения

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема агомелатина 25 мг/сутки. 2-я группа — группа сравнения, p — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

Таблица 4

Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов обеих исследуемых групп через 6 мес.

Показатели	День			Ночь			Сутки		
	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>	1-я группа	2-я группа	<i>p</i>
SDNN, мс	120,2 [113; 125]	97,9 [93; 105]	<0,0001	121,6 [116; 127]	86 [79; 94]	<0,0001	120,2 [112; 126]	94,7 [89; 102]	<0,0001
SDANNi, мс	102,5 [97; 110]	82,5 [74; 92]	<0,0001	102,6 [94; 109]	75,5 [63; 87]	<0,0001	103,2 [96; 110]	84,8 [72; 95]	0,000001
SDNNi, мс	65,6 [59; 74]	42,9 [35; 50]	<0,0001	59 [54; 67]	45,7 [37; 54]	0,000156	61,2 [55; 68]	38,7 [31; 45]	<0,0001
rMMSD, мс	35,9 [31; 42]	26,8 [23; 31]	0,000012	38 [34; 45]	25 [20; 35]	<0,0001	35 [31; 41]	25,5 [21; 29]	0,000007
pNN 50, %	3,8 [2,9; 4,7]	2,1 [1,5; 2,5]	<0,0001	4,4 [3,6; 5,2]	2,0 [2,4; 2,6]	<0,0001	4,3 [3,7; 5,1]	2,1 [1,6; 2,7]	<0,0001

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема агомелатина 25 мг/сутки. 2-я группа — группа сравнения. SDNN — (мс) стандартное отклонение всех интервалов. SDANNi — (мс) и стандартное отклонение средних значений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. SDNNi (мс) — среднее значение стандартных отклонений NN-интервалов, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи. rMMSD (мс) — квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами. pNN 50% (%) — значение NN 50, деленное на общее число интервалов NN. *p* — уровень статистической значимости различий показателей больных между лечебными группами.

При анализе частоты приема нитроглицерина в группе агомелатина 9 человек (33%) не пользовались нитратами, 18 человек (67%) в среднем принимали до 4 таблеток, 19 человек (70%) вызывали скорую медицинскую помощь в связи с затяжными ангинозными приступами (в среднем 3 случая). В группе сравнения 4 человека (15%) не принимали нитраты, 23 человека (85%) принимали нитроглицерин. 21 человек (78%) вызывал скорую медицинскую помощь — 2,6 случаев.

Через 6 мес. в группе дополнительного приема агомелатина снизилась частота ангинозных приступов и приема нитратов — 13 человек (48%) принимали нитроглицерин, в среднем до 1,6 таблетки, 11 человек вызывали скорую медицинскую помощь (41%), в среднем 1,8 случая. В группе сравнения — 23 человека принимали нитроглицерин (85%), 26 человек (96%) вызывали скорую медицинскую помощь, в среднем 3,8 случая.

Через 6 мес. наблюдения в группе агомелатина у 1 пациента был зарегистрирован повторный ОИМ (3,7%), 2 случая (7,4%) госпитализации с клиникой прогрессирующей стенокардии, было выполнено 2 неотложных эндоваскулярных реваскуляризации миокарда, 1 аортокоронарное шунтирование, случаев смерти от сердечно-сосудистых событий зафиксировано не было. В группе сравнения через 6 мес. 1 больной умер от повторного ИМ; 9 пациентов (33%) были госпитализированы с клиникой прогрессирующей стенокардии, 2 пациентам (7,4%) было выполнено аортокоронарное шунтирование, 4 пациентам (14,8%) — эндоваскулярная реваскуляризация миокарда. Статистически значимых различий по частоте возникновения повторных сердечно-сосудистых событий (повторных ИМ, рецидивов стенокардии, потребности в проведении неотложной операции реваскуляризации миокарда) между группами не выявлено ($p=0,49$; $p=0,64$; $p=1,0$; $p=1,0$; $p=0,82$ соответственно).

При проведении корреляционного анализа у пациентов 1-й группы выявлена отрицательная корреляция между частотой обращения в скорую медицинскую помощь по поводу затяжных ангинозных болей и показателями

BPC (SDNN мс, $r=-0,78$; $p=0,00001$; SDANNi мс, $r=-0,66$; $p=0,000142$; SDNNi мс, $r=-0,42$; $p=0,028$; rMMSD мс, $r=-0,609$; $p=0,000745$; pNN 50 %, $r=-0,65$; $p=0,00019$). Также выявлена отрицательная корреляция между частотой госпитализации и показателями BPC (SDNN мс, $r=-0,527$; $p=0,004$; rMMSD мс, $r=-0,400$; $p=0,03$); между частотой потребности в проведении экстренной повторной реваскуляризации миокарда и показателями BPC (SDNN мс, $r=-0,418$; $p=0,029$; rMMSD мс, $r=-0,38$; $p=0,049$).

В группе сравнения выявлена отрицательная корреляция между частотой обращения в скорую медицинскую помощь и показателями BPC (SDNN мс, $r=-0,616$; $p=0,0006$; SDANNi мс, $r=-0,422$; $p=0,02$; SDNNi мс, $r=-0,56$; $p=0,0019$; rMMSD мс, $r=-0,422$; $p=0,028$; pNN 50%, $r=-0,57$; $p=0,0018$). Также выявлена отрицательная корреляция между частотой экстренной повторной реваскуляризации миокарда и показателями BPC (SDNN мс, $r=-0,53$; $p=0,004$; SDNNi мс, $r=-0,58$; $p=0,0014$; rMMSD мс, $r=-0,53$; $p=0,004$).

Корреляция между частотой возникновения повторного ОИМ и смерти в обеих исследуемых группах не выявлена ввиду малой выборки.

Обсуждение

Согласно данным литературы, снижение BPC, удлинение интервала QTc и dQTc на фоне ОИМ объясняется изменением геометрии полостей сердца из-за возникновения зон некротизированного или ишемизированного миокарда. Вовлечение в патологический процесс кардио-кардиальных, симпато-симпатических и симпато-вагальных рефлексов, механическое растяжение чувствительных окончаний стимулируют афферентную симпатическую импульсацию, что приводит к усилению симпатического и ослаблению вагусного влияния на синусовый узел [18]. Симпатическое влияние снижает порог фибрилляции желудочков, что приводит к повышению риска возникновения желудочковой тахикардии, фибрилляции желудочков, внезапной смерти [19]. Кроме того, анализ данных BPC в ночное время выявил низкий

уровень показателей, косвенно характеризующих влияние парасимпатического звена вегетативной нервной системы на сердце (rMSSD, pNN50). По данным литературы, в период сна отмечается повышение влияния вагуса на сердечно-сосудистую систему, что выражается в снижении артериального давления, ЧСС, температуры тела. В нашем исследовании мы рассмотрели изменения ВРС в ночное время у пациентов с разной степенью выраженности инсомнии. Вероятно, нарушение сна способствует смещению симпато-вагального баланса в сторону симпатической активации и ослаблению парасимпатического влияния на сердечно-сосудистую систему. В литературе есть данные о том, что повышение симпатической активности во время быстрого сна сопровождается учащением случаев ИМ, внезапной сердечной смерти, пароксизмов фибрилляции предсердий, случаев срабатывания имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов [20].

Результаты проведенного нами пилотного исследования показали, что нарушения сна, часто сопровождающие аффективные расстройства, оказывают дополнительно негативное влияние на течение нестабильной стенокардии, ОИМ. Выявленные нами среди пациентов с ОКС и тревожно-депрессивными расстройствами отрицательные корреляционные связи между показателями ВРС и частотой обращения в скорую медицинскую помощь по поводу затяжных ангинозных болей, частотой госпитализаций, потребностью в проведении экстренной повторной реваскуляризации миокарда подтверждают данные многочисленных исследований, что риск повторных коронарных событий выше у данного контингента пациентов, чем среди пациентов без клиники аффективных расстройств.

Заключение

Применение агомелатина в дозе 25 мг/сутки у пациентов с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших ОКС, снижает уровень тревоги и депрессии, улучшает качество сна, способствует нормализации показателей ВРС не только днем, но и в ночное время суток, не влияет на продолжительность интервала QTc и dQT. Отсутствие проаритмогенного эффекта агомелатина у пациентов с ОКС позволяет широко использовать этот препарат среди данной группы больных. Отсутствие протромботического потенциала, показанного нами ранее [21], способность агомелатина в достижении нормализации концентрации общего фибриногена и растворимого фибрин-мономерного комплекса плазмы крови в более короткие сроки также свидетельствует о безопасности назначения агомелатина пациентам с ОКС.

Литература

- Марков В. А., Максимов И. В., Рябов В. В., Репин А. Н., Вышлов Е. В., Попонина Т. М., Сулова Т. Е., Сыркина А. Г., Балахонова М. В., Демьянов С. В., Крылов А. Л., Антипов С. И., Попонина Ю. С., Кистенева И. В., Панфилова Е. В., Зимина Н. Н., Штатолкина М. А. Разработка и внедрение новых методов лечения острого коронарного синдрома. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; 22(3): 10–15.
- Попонина Т. М., Капилевич Н. А., Кистенева И. В., Марков В. А., Новицкий В. В. Влияние дезагрегантов на агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2004; 19(4): 52–56.
- Умершие по основным классам причин смерти. В кн.: *Здравоохранение в России 2017*. М.: Росстат; 2017: 29–31.
- Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 5–10.
- World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact-sheet no. 310. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Updated May 2018.
- Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952.
- Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смудевич А. Б., Дробижев М. Ю., Шальнова С. А., Погосова Г. В. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общемедицинской практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004; 1: 48–54.
- Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Шальнова С. А., Ромасенко Л. В., Деев А. Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 47(3): 28–37.
- Wu Q., Kling J. M. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb; 95(6): e2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815.
- Huffman J. C., Mastromauro C. A., Sowden G. L., Wittmann C., Rodman R., Januzzi J. L. A collaborative care depression management program for cardiac inpatients: depression characteristics and in-hospital outcomes. *Psychosomatics*. 2011; 52(1): 26–33. DOI: 10.1016/j.psych.2010.11.021.
- Meijer A., Conradi H. J., Bos E. H., Thombs B. D., van Melle J. P., de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2011 May-Jun; 33(3): 203–216. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2011.02.007.
- Meijer A., Conradi H. J., Bos E. H., Anselmino M., Carney R. M., Denollet J., Doyle F., Freedland K. E., Grace S. L., Hosseini S. H., Lane D. A., Pilote L., Parakh K., Rafanelli C., Sato H., Steeds R. P., Welin C., de Jonge P. Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2013 Aug; 203(2): 90–102. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.111195.
- Kim J. M., Stewart R., Lee Y. S., Lee H. J., Kim M. C., Kim J. W., Kang H. J., Bae K. Y., Kim S. W., Shin I. S., Hong Y. J., Kim J. H., Ahn Y., Jeong M. H., Yoon J. S. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 24; 320(4): 350–358. DOI: 10.1001/jama.2018.9422.
- Васюк Ю. А., Лебедев А. В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начинается. Часть 1. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3: 41–51.
- Alvares G. A., Quintana D. S., Hickie I. B., Guastella A. J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci*. 2016 Mar; 41(2): 89–104. DOI: 10.1503/jpn.140217.
- Полуэктов М. Г., Лященко Е. А. Расстройства сна при депрессии. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 31: 20–27.
- Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Марков В. А. Оценка психического статуса и его коррекция агомелатином у больных острым коронарным синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12(6): 48–53.

18. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Вариабельность сердечного ритма: методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Анналы аритмологии*. 2009; 6(4): 21–32.
19. Beinart R., Zhang Y., Lima J. A., Bluemke D. A., Soliman E. Z., Heckbert S. R., Post W. S., Guallar E., Nazarian S. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Nov 18–25; 64(20): 2111–2119. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.039. Epub 2014 Nov 10.
20. Mansukhani M. P., Shihan W., Virend K. Sleep, death, and the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015 Sep; 309(5): 739–749. DOI: 10.1152/ajpheart.00285.2015.
21. Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В., Марков В. А. Влияние агонелатина на состояние плазменного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1(7): 1414–1419.
10. Huffman J. C., Mastromauro C. A., Sowden G. L., Wittmann C., Rodman R., Januzzi J. L. A collaborative care depression management program for cardiac inpatients: depression characteristics and in-hospital outcomes. *Psychosomatics*. 2011; 52(1): 26–33. DOI: 10.1016/j.psych.2010.11.021.
11. Meijer A., Conradi H. J., Bos E. H., Thombs B. D., van Melle J. P., de Jonge P. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis of 25 years of research. *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2011 May-Jun; 33(3): 203–216. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2011.02.007.
12. Meijer A., Conradi H. J., Bos E. H., Anselmino M., Carney R. M., Denollet J., Doyle F., Freedland K. E., Grace S. L., Hosseini S. H., Lane D. A., Pilote L., Parakh K., Rafanelli C., Sato H., Steeds R. P., Welin C., de Jonge P. Adjusted prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: individual patient data meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*. 2013 Aug; 203(2): 90–102. DOI: 10.1192/bjp.bp.112.111195.
13. Kim J. M., Stewart R., Lee Y. S., Lee H. J., Kim M. C., Kim J. W., Kang H. J., Bae K. Y., Kim S. W., Shin I. S., Hong Y. J., Kim J. H., Ahn Y., Jeong M. H., Yoon J. S. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Jul 24; 320(4): 350–358. DOI: 10.1001/jama.2018.9422.
14. Vasyuk Y. A., Lebedev A. V. Depression, anxiety and myocardial infarction: everything just begins. Part I. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2007; 3: 41–51 (In Russ).
15. Alvares G. A., Quintana D. S., Hickie I. B., Guastella A. J. Autonomic nervous system dysfunction in psychiatric disorders and the impact of psychotropic medications: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci*. 2016 Mar; 41(2): 89–104. DOI: 10.1503/jpn.140217.
16. Poluektov M. G., Lyashenko Y. A. Sleep disorders under depression. *Effective pharmacotherapy*. 2014; 31: 20–27 (In Russ).
17. Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Марков В. А. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12(6): 48–53 (In Russ).
18. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Cardiac rhythm variability: methods of measurement, interpretation, clinical use. *J. Annaly Aritmologii*. 2009; 6(4): 21–32 (In Russ).
19. Beinart R., Zhang Y., Lima J. A., Bluemke D. A., Soliman E. Z., Heckbert S. R., Post W. S., Guallar E., Nazarian S. The QT interval is associated with incident cardiovascular events: the MESA study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014 Nov 18–25; 64(20): 2111–2119. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.039. Epub 2014 Nov 10.
20. Mansukhani M. P., Shihan W., Virend K. Sleep, death, and the heart. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2015 Sep; 309(5): 739–749. DOI: 10.1152/ajpheart.00285.2015.
21. Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонина Ю. С., Солдатенко М. В., Марков В. А. Effect of agomelatine on plasma hemostasis in patients with acute coronary syndrome associated with anxiety and depressive disorders. *J. Clinical Medicine*. 2015; 1(7): 1414–1419 (In Russ).

References

1. Markov V. A., Maximov I. V., Ryabov V. V., Repin A. N., Vyshlov E. V., Poponina T. M., Suslova T. E., Syrkina A. G., Balakhonova M. V., Demyanov S. V., Krylov A. L., Antipov S. I., Poponina Yu. S., Kisteneva I. V., Panfilova E. V., Zimina N. N., Shtatolkina M. A. New points of view acute coronary syndrome treatment. *The Siberian Medical Journal*. 2007; 22(3): 10–15 (In Russ).
2. Poponina T. M., Kapilevich N. A., Kisteneva I. V., Markov V. A., Novitsky V. V. Antiaggregant influence on platelet aggregation in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *The Siberian Medical Journal*. 2004; 19(4): 52–56 (In Russ).
3. Deaths by main classes of death causes. In: Health Care in Russia 2017. M.: Rosstat; 2017: 29–31.
4. Oganov R. G., Maslenikova G. Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2012; 11(1): 5–10 (In Russ).
5. World Health Organization. The top 10 causes of death. Fact-sheet no. 310. <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Updated May 2018.
6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952.
7. Oganov R. G., Olbinskaya L. I., Smulevich A. B., Drobizhev M. YU., Shalnova S. A., Pogosova G. V. Depressions and Disorders of Depressive Spectrum in General Medical Practice. Results of the COMPAS program. *Kardiologiya*. 2004; 1: 48–54 (In Russ).
8. Chazov E. I., Oganov R. G., Pogosova G. V., Shalnova S. A., Deev A. D. Clinico-Epidemiological Program of the Study of Depression in Cardiological Practice in Patients with Arterial Hypertension and Ischemic Heart Disease (COORDINATA). *Kardiologiya*. 2007; 47(3): 28–37 (In Russ).
9. Wu Q., Kling J. M. Depression and the Risk of Myocardial Infarction and Coronary Death: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb; 95(6): e2815. DOI: 10.1097/MD.0000000000002815.

Поступила 17.09.2018
Received September 17.2018

Сведения об авторах

Попонина Татьяна Михайловна*, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Гундерина Ксения Ивановна, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: gunderinaki@mail.ru.

Попонина Юлия Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Солдатенко Михаил Владимирович, канд. мед. наук, научный сотрудник отделения ультразвуковой и функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Information about the authors

Poponina Tatiana M.*, Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University, Russian Academy of Sciences.
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Gunderina Kseniya I., Cardiologist of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: gunderinaki@mail.ru.

Poponina Yuliya S., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University; Cardiologist of Emergency Cardiology Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

Soldatenko Mikhail V., Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Ultrasound and Functional Diagnostics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДИК МОНОПОЛЯРНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ АБЛАЦИИ МИОКАРДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДЛИТЕЛЬНО ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ: PROPENSITY SCORE MATCHING АНАЛИЗ

А. В. Евтушенко^{1, 2*}, В. В. Евтушенко¹, Е. Н. Павлюкова¹, И. О. Курлов¹, В. Х. Ваизов¹, В. А. Катков¹,
Е. Н. Кириакиди², С. В. Попов¹

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Статья посвящена оценке результатов клинического применения различных методов монополярной радиочастотной аблации миокарда предсердий.

Материал и методы. Всего в исследование включены 298 пациентов с приобретенной патологией сердца, осложненной фибрилляцией предсердий. Все операции выполнялись в условиях искусственного кровообращения и кардиopleгии. В основную анализируемую группу вошли 198 пациентов, которым аблация была выполнена с использованием пенетрирующей радиочастотной техники. Контрольная группа состояла из 100 пациентов, которым была выполнена операция с использованием «классического» монополярного метода радиочастотного воздействия. Обе группы существенно не различались по всем показателям до операции, тем не менее для повышения доверия к результатам была проведена псевдорандомизация с использованием методики Propensity score matching.

Результаты. Анализ результатов показал, что пенетрирующая методика воздействия имеет значительно более высокую эффективность по сравнению с «классической» методикой в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. В раннем послеоперационном периоде ее эффективность составляет 93%, а в долгосрочной перспективе — 88%. Эффективность «классической» монополярной процедуры ниже: 86 и 68% соответственно.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пенетрирующая радиочастотная аблация, propensity score matching

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Павлюкова Е. Н., Курлов И. О., Ваизов В. Х., Катков В. А., Кириакиди Е. Н., Попов С. В. Сравнение эффективности различных методик монополярной радиочастотной аблации миокарда для лечения длительно персистирующей фибрилляции предсердий: propensity score matching анализ. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 46–56. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-46-56>

CLASSICAL MONOPOLAR RADIOFREQUENCY ABLATION IN TREATMENT OF LONG-STANDING PERSISTENT ATRIAL FIBRILLATION: PROPENSITY SCORE MATCHING ANALYSIS

А. V. Evtushenko^{1, 2*}, V. V. Evtushenko¹, E. N. Pavlyukova¹, I. O. Kurlov¹, V. Kh. Vaizov¹, V. A. Katkov¹,
E. N. Kiriakidi², S. V. Popov¹

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

The article is devoted to the evaluation of the results of clinical application of penetrating radiofrequency ablation techniques on atrial myocardium.

Material and Methods. A total of 298 patients with valvular heart disease complicated with atrial fibrillation were operated. All operations were performed under cardiopulmonary bypass and cardioplegia. The main group consisted of 198 patients who were operated using penetrating technique radiofrequency exposure. The control group consisted of 100 patients who underwent surgery with the use of «classical» monopolar radiofrequency-ablation technique. Both groups did not significantly differ in any parameter before surgery, but to increase confidence in the results, pseudo-randomization was performed using the Propensity score matching technique.

Results. Patients with previous heart surgery were excluded during the selection of candidates for the procedure because of the presence of adhesions in the pericardium that did not allow good visualization of the left atrium, sufficient to perform the procedure. Penetrating technique had significantly higher efficiency compared to the «classic» technique in the early and long-term postoperative periods. The efficiency was 93% in the early postoperative period and 88% in the long term. The efficacy of «classical» monopolar procedure was lower: 86 and 68%, respectively.

Keywords: atrial fibrillation, penetrating radiofrequency technique, propensity score matching

Conflict of interest: the authors state that there is no conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Pavlyukova E. N., Kurlov I. O., Vaizov V. Kh., Katkov V. A., Kiriakidi E. N., Popov S. V. Classical Monopolar Radiofrequency Ablation in Treatment of Long-Standing Persistent Atrial Fibrillation: Propensity Score Matching Analysis. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 46–56. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-46-56>

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) относится к одним из наиболее распространенных и социально значимых расстройств сердечного ритма. Так, в популяции семидесятилетних ее встречаемость достигает 10%. По данным Фремингемского исследования, ФП увеличивает риск развития сердечной недостаточности (СН) с 3,2 до 20,6% у мужчин и с 2,9 до 26,0% у женщин, а также повышает общую летальность в 2 раза, а летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях — почти в 3 раза. Расходы на лечение пациентов с ФП только в США могут достигать 8–16 млрд долларов в год. При этом в кардиохирургической практике она осложняет течение от 10 до 65% всех случаев.

Общеизвестным является факт, что персистенция ФП даже после успешного хирургического лечения заболеваний сердца ухудшает состояние прооперированных как минимум на 1 ФК NYHA, повышает риск инфарктов паренхиматозных органов и инсультов примерно в 7 раз, а также снижает качество их жизни и психологического комфорта. Известно также, что сохраняющаяся после операции ФП снижает производительность сердца и снижает эффективность самой операции, в частности тем, что ухудшает расход крови по аортокоронарным шунтам.

ФП — это огромная нагрузка на общественное здравоохранение, связанная со значительной заболеваемостью и смертностью. Хирургическое лечение ФП в настоящее время рекомендуется при пароксизмальной, персистирующей или длительно персистирующей ФП во время сопутствующей операции на сердце. Хирургическое лечение ФП как самостоятельная операция может рассматриваться с осторожностью у пациентов с непереносимостью или резистентностью к антиаритмическим препаратам. Несколько исследований дали многообещающие результаты, используя новые абляционные методы, разработанные за последние несколько лет. Тем не менее по-прежнему существует потребность в дополнительных высококачественных рандомизированных исследованиях, чтобы иметь возможность делать надежные клинические рекомендации относительно хирургического лечения ФП [1].

Основными проблемами хирургических подходов к лечению ФП на открытом сердце являются трудности достижения трансмурального повреждения стенки предсердия.

Помимо использования различных устройств для абляции ФП существует несколько способов выполнения

самой процедуры абляции. Традиционно двумя вариантами были катетерная технология и хирургическая абляция.

Хирургическое лечение ФП является быстро развивающейся областью сердечно-сосудистой хирургии. В пользу этого говорит множество исследований, охватывающих различные доступные варианты абляционных техник [1].

Однако при оценке результатов эффективности различных методик хирургического лечения ФП есть некоторые нюансы. Во-первых, при представлении результатов есть переменное определение «успех». Это часто описывается как «свобода от ФП» хотя и не определяется далее более конкретно [1]. И, наоборот, в нескольких исследованиях сообщается об «успехе», когда пациенты находятся в синусовом ритме (СР) при наблюдении [1].

Во-вторых, существует огромная гетерогенность в отношении периодов наблюдения, используемых в каждом исследовании. В различных исследованиях периоды наблюдения варьируются от 1 до 5 лет, при этом отсутствие стандартизованного интервала очень затрудняет надежное сравнение результатов [2].

При обзоре современной литературы очевидно, что при хирургическом лечении ФП используется множество наборов линий повреждения. Объяснением этому может быть переход к минимально инвазивной хирургии, целью которого является достижение хороших результатов при использовании менее инвазивных методов. Кроме того, широко признано, что процедура «Лабиринт III» имеет ограниченное применение из-за ее технической сложности. Это привело к разработке других методов воздействия, которые менее инвазивны и легче выполнимы. Было бы целесообразно установить некоторую общую совокупность линий повреждения миокарда предсердий, которую можно было бы использовать в исследованиях.

В настоящее время EACTS рекомендуют использовать терминологию «Лабиринт» («MAZE»), «изоляция легочных вен» (PVI) и «ушко левого предсердия» (LAA) при описании различных модификаций процедур [3]. Это устранило бы разночтения в многообразии схем воздействия на миокард в каждом исследовании и позволяло бы точно сравнивать результаты исследований [1].

Исследования последних лет показали, что выполнение полного набора линий схемы «Лабиринт» в левом предсердии имеет преимущество перед одной только изоляцией легочных вен у пациентов, оперированных одномоментно по

поводу пороков митрального клапана и пароксизмальной ФП [4]. Но в то же время в некоторых работах отмечается, что выполнение набора линий для абляции может сильно варьироваться и влиять на результат [5].

Кроме того, имеются ограниченные данные по сравнению различных источников энергии при абляции ФП. В нескольких исследованиях изучалось использование индивидуальных методов абляции для лечения ФП в сочетании с кардиохирургическими вмешательствами [1]. Однако очень немногие исследования сравнивали возможности различных источников энергии друг с другом [1]. Будущие исследования, выполняющие это сравнение, были бы жизненно важны, поскольку необходимы доказательства для определения способов абляции с самыми высокими показателями успеха и наименьшими осложнениями [1].

Основным ограничением в оценке эффективности того или иного метода хирургического лечения ФП является большой пробел в литературных данных при попытках найти рандомизированные исследования, необходимые для получения достоверных результатов и позволяющие создать правильные клинические рекомендации. Существует определенная необходимость в более хорошо проработанных проспективных рандомизированных исследованиях, рассматривающих различные методы абляции [1].

Кроме того, выраженная разнородность исследуемых больных ставит под сомнение тот факт, что именно какой-то один источник энергии для выполнения абляции ФП имеет преимущество перед остальными. Необходимо более глубокое изучение механизмов запуска и поддержания ФП для того, чтобы одномоментно воздействовать на несколько звеньев патогенеза. С учетом описанного выше гибридного лечения ФП необходимо предложить концепцию комплексного подхода, способного воздействовать с разных сторон на ФП. Все вышеописанные исследования практически не включали в себя пациентов с ревматической болезнью сердца, что также ставит под сомнение проекцию их результатов на общую популяцию.

Цель исследования: сравнение ближайших и отдаленных результатов (до 120 мес.) двух разновидностей («классической» и модифицированной пенетрирующей) монополярной методики радиочастотного (РЧ) воздействия на миокард при лечении длительно персистирующей ФП.

Материал и методы

В период с 1998 по 2018 г. по поводу длительно персистирующей ФП было прооперировано 298 пациентов ($n=298$), таблица 1. Всем пациентам хирургическое лечение ФП проводилось как сопутствующая процедура при лечении пороков сердца. В качестве источника энергии использовался РЧ-генератор, имеющий мощность на выходе до 100 Вт. При этом основным рабочим диапазоном была энергия 30–40 Вт. Данный диапазон был подобран экспериментальным путем на этапе разработки и клинических испытаний прибора. Именно данная мощность

энергии позволяла добиться трансмурального повреждения миокарда предсердий при использовании электродов рабочим диаметром от 6 до 10 мм без обугливания и структурного повреждения стенки предсердий. По мере совершенствования подходов к РЧ-абляции миокарда были сформированы 2 группы пациентов. В качестве основной анализируемой группы были выделены пациенты с принципиально новым подходом к деструкции миокарда предсердий, так называемой пенетрирующей монополярной методикой воздействия ($n=198$). Основным отличием данной методики является модифицированный монополярный электрод с игольчатым наконечником, который позволяет проводить РЧ-воздействие на всю толщину стенки предсердия, вызывая трансмуральное повреждение.

Вторую (контрольную) группу составили пациенты, которым РЧ-воздействие проводилось по «классической» монополярной методике с использованием шаровидного электрода рабочим диаметром 8 мм ($n=100$).

Как в основной, так и в контрольной группах пассивный электрод деструктора располагался под лопатками пациента. Контроль трансмуральности повреждения осуществлялся автоматически методом импедансометрии с индикацией на панели прибора.

В обеих группах воздействие на миокард предсердий проводилось по схеме «Лабиринт IV», при этом воздействие проводилось как эпи-, так и эндокардиально с тем учетом, чтобы линии РЧ-повреждения, нанесенные на эпикард, дублировались на эндокарде. Данный прием позволял повысить вероятность достижения трансмуральности повреждения.

Контроль эффективности процедуры осуществлялся стимуляцией площадки легочных вен после восстановления сердечной деятельности. При отсутствии проведения стимулов на предсердия процедура считалась выполненной эффективно.

Обе группы не имели статистически значимых различий по дооперационным показателям, таким как возраст, размеры полостей сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), продолжительность персистенции ФП.

В раннем послеоперационном периоде пациентам проводилась учащающаяся электрокардиостимуляция (ЭКС) в режиме ААI для подавления эктопической активности предсердий. Назначение антиаритмических препаратов (амиодарон) проводилось по необходимости, в случае развития пароксизмов наджелудочковых тахикардий либо частой предсердной экстрасистолии при отсутствии противопоказаний к назначению препарата.

Оценка эффективности процедуры в раннем и отдаленном послеоперационном периодах проводилась с использованием ЭКГ в 12 отведениях, суточного мониторинга ЭКГ (преимущественно системы фирм «Schiller» и «Инкарт»), опроса пациентов путем телефонной беседы или электронной почты. Функциональный класс СН оценивался с помощью теста с 6-минутной ходьбой.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA 10

Таблица 1

Характеристика пациентов обеих групп (n=298)

Параметры	Пенетрирующая монополярная методика	«Классический» монополярный «Лабиринт»	p-value
Общее количество пациентов, n	198	100	-
Соотношение мужчины/женщины	0,64	0,61	0,3
Средний возраст, лет	51,1±7,6	50,8±9,8	0,4
Средний класс СН (NYHA)	2,5±0,3	2,4±0,9	0,1
Диаметр ПП, мм	63,4±5,1	63,2±7,9	0,2
Диаметр ЛП, мм	51,6±6,4	52,2±7,1	0,4
Объем ЛП, мл	220,1±7,3	223,4±4,8	0,7
СДЛА, мм рт. ст.	43,5±10,2	44,5±9,6	0,4
ПЖ, мм	25,4±5,63	24,9±6,05	0,3
Толщина МЖП, мм	10,2±1,74	10,4±1,58	0,1
КДР, мм	53,3±9,2	52,9±12,9	0,6
КСР, мм	36,01±8,2	34,2±8,03	0,2
КДО, мл	125,9±45,5	121,4±49,2	0,08
КСО, мл	51,9±30,4	47,6±28,6	0,3
ФВ (М), %	59,9±11,5	62,9±11,8	0,02
ФВ (В), %	60,01±10,3	62,3±9,6	0,4
КДИ	67,5±22,04	64,02±23,7	0,1
КСИ	27,9±14,9	24,9±13,7	0,07
Средний градиент на МК (у больных с митральным стенозом), мм рт. ст.	11,1±1,5	10,7±2,3	0,08
Степень регургитации МК, ERO, мм ²	22,0±1,2	23,1±1,6	0,4
Средняя доказанная давность ФП, лет	4,5±1,2	4,6±1,1	0,1
Заболевания, осложнившиеся ФП			
Врожденные пороки сердца	10	14	0,02
Приобретенные пороки сердца	187	83	0,4
ИБС	1	3	0,03
Этиология пороков сердца			
Ревматизм	153	71	0,06
Дегенеративный кальциноз аортального клапана	5	1	0,002
Дисплазия соединительной ткани	25	7	0,01
Врожденные септальные дефекты	10	16	0,04
Инфекционный эндокардит	4	2	0,2
Выполненные вмешательства			
Протезирование МК	74	35	0,3
Протезирование МК и пластика ТК	64	34	0,1
Протезирование МК и AoK	5	3	0,4
Протезирование МК, AoK, пластика ТК	4	3	0,02
Реконструкция МК	31	4	0,003
Протезирование AoK	5	1	0,02
Пластика ДМПП	10	16	0,01
Пластика ДМПП и коронарное шунтирование	-	1	-
Коронарное шунтирование	1	3	0,03
Протезирование МК и коронарное шунтирование	2	-	-
Пластика ЛП	31	11	0,01

Примечание: СН — сердечная недостаточность, ПП — правое предсердие, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ (М) — фракция выброса, М-режим, ФВ (В) — фракция выброса, В-режим, КДИ — конечный диастолический индекс объема ЛЖ, КСИ — конечный систолический индекс объема ЛЖ, МК — митральный клапан, ТК-трикуспидальный клапан, AoK — аортальный клапан, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

for Windows (StatSoft). Проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили критерием Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk). Равенство дисперсий проверялось с использованием критерия Левена. Описание данных осуществлялось с помощью среднего и стандартного отклонения — $M \pm StD$ (в случае нормальности распределения данных), медианы, верхнего и нижнего квартилей, межквартильного размаха (при распределении, отличающемся от нормального). Для оценки степени значимости межгрупповых различий использовали t -критерий Стьюдента и U -критерий Манна — Уитни. Для оценки степени значимости внутригрупповых различий (динамика показателей до и после воздействия внутри одной группы) использовали тест Вилкоксона. При сравнении в динамике 3 и более показателей пользовались методом попарных сравнений с поправкой Бонферрони. Для оценки качественных показателей использовали критерий χ^2 (при ожидаемом количестве событий более 5) либо точный критерий Фишера в случае меньшего количества событий. Уровень значимости « p » принимали равным 0,05, соответственно, доверительная вероятность (P дов.)=0,95.

Оценка отдаленных результатов хирургического лечения ФП проводилась с использованием кривых Каплана — Мейера. При сравнении межгрупповой эффективности применялся log-rank тест. Псевдорандомизация проведена методом propensity score matching с использованием способов Kernel и поиска ближайшего соседа.

Результаты

Эффективность процедуры у тех пациентов, которым РЧ-процедура «Лабиринт» выполнена по классической методике воздействия с использованием шаровидного монополярного электрода, при выписке из стационара составила 78%. При этом назначение антиаритмических препаратов (преимущественно амиодарона) позволяет поддерживать эффект операции в сроки наблюдения

до 12 мес. Дисфункция синусового узла, потребовавшая проведения временной ЭКС, зарегистрирована у 80% пациентов. 10 пациентам потребовалась в дальнейшем имплантация постоянного искусственного водителя ритма. Ранняя послеоперационная летальность в данной группе пациентов составила 5 человек (5%). Все случаи послеоперационной летальности не связаны с кардиальными причинами.

При изучении ранних и отдаленных результатов применения пенетрирующей методики РЧ-воздействия (табл. 2) выявлено, что эффективность методики при выписке пациентов из стационара составила 92% и при применении антиаритмической терапии (ААТ) остается на этом уровне в сроки наблюдения 6–12 мес. При этом ранняя дисфункция синусового узла (ДСУ), потребовавшая проведения временной ЭКС, наблюдалась у 40% больных. Имплантация постоянного водителя ритма потребовалась 7 пациентам (3,5%). 3 пациента в раннем послеоперационном периоде находились на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в связи с пневмонией, 2 из них скончались.

Несмотря на полученную однородность дисперсии, исходно были выявлены статистически значимые различия по ряду показателей между анализируемыми группами. В связи с этим для повышения доверия к анализируемому данным было решено использовать метод псевдорандомизации propensity score matching [6–8]. Пары были сформированы на основании ключевых показателей, таких как основная этиология поражения сердца, преобладающий тип порока, сопутствующие вмешательства на сердце, длительность персистенции ФП, основные ЭхоКГ показатели до и после вмешательства, продолжительность искусственного кровообращения (ИК) и пережатия аорты. Для формирования пар использовался метод подбора с помощью поиска «ближайшего соседа», соответствующего заданному отрезку PS.

Таблица 2

Ранние и среднесрочные результаты применения различных методик РЧ-воздействия на предсердия ($n=298$)

Показатели	Пенетрирующая методика ($n=198$)	«Классическая» методика ($n=100$)
Ранняя ДСУ	81 (41%)	86 (86%)
СР при выписке	184 (93%)	78 (78%)
ЭКМО	3 (1,5%)	-
Летальность	3 (1,5%)	2 (2%)
В сроки до 12 мес.		
А) СР без ААТ	174 (88%)	51 (51%)
Б) СР с ААТ	184 (93%)	68 (68%)
Потребность в ЭКС	7 (3,5%)	10 (10%)
Летальность	4 (2%) — от некардиальных причин	5 (5%) — 1 пациент скончался от геморрагического инсульта
Тромбоземболии	0	0
Без эффекта	10 (5%)	19 (19%)

Примечание: СР — синусовый ритм, ААТ — антиаритмическая терапия.

Заданный отрезок был рассчитан на основании стандартного отклонения, после чего выполнен подбор пар. Данный способ позволил сформировать 81 пару наблюдений, что явилось достаточным для статистической об-

работки полученного материала и позволило оценить результаты хирургического лечения длительно персистирующей ФП в обеих группах на однородном материале (табл. 3).

Таблица 3

Формирование пар сравнения на основе метода PSM

Параметры	Группа с пенетрирующей методикой (n=81)	Группа с «классической» монополярной методикой (n=81)	<i>p</i>	Difference
Возраст, лет	50,8±8,5	51,6±10,2	0,57	0,571
Женщин, <i>n</i>	53 (65,4%)	49 (60,5%)	0,52	-0,075
ЛП до вмешательства, мм	51,9±6,0	51,7±7,3	0,9	1,041
ЛП после вмешательства, мм	46,1±5,4	46,4±5,4	0,76	1,041
ПЖ до вмешательства, мм	24,9±5,9	25,2±6,3	0,7	1,041
ПЖ после вмешательства, мм	21,9±4,0	22,4±4,5	0,45	1,041
МЖП до вмешательства, мм	10,4±2,1	10,5±1,4	0,8	1,041
МЖП после вмешательства, мм	10,5±2,0	10,5±1,7	0,90	1,041
КДР до вмешательства, мм	52,0±10,9	52,0±11,2	0,99	1,041
КДР после вмешательства, мм	49,9±6,0	49,5±7,3	0,75	1,041
КСР до вмешательства, мм	33,4±8,0	34,2±8,2	0,71	1,041
КСР после вмешательства, мм	32,6±6,4	32,6±7,0	1,0	1,041
ФВ (М) вмешательства, %	63,3±10,7	62,3±11,6	0,60	1,041
ФВ (М) после вмешательства, %	63,3±9,7	63,4±10,1	0,95	1,041
КДО до вмешательства, мл	118,1±43,1	120,1±48,7	0,79	1,041
КДО после вмешательства, мл	104,3±32,3	105,9±34,0	0,76	1,041
КСО до вмешательства, мл	46,3±28,3	47,5±27,8	0,79	1,041
КСО после вмешательства, мл	40,3±19,9	41,5±22,7	0,71	1,041
ФВ(В) до вмешательства, %	62,2±9,1	62,0±9,4	0,91	1,041
ФВ(В) после вмешательства, %	62,2±7,5	62,0±8,9	0,89	1,041
КДИ до вмешательства, мл/м ²	63,1±20,0	63,7±23,1	0,87	1,041
КДИ после вмешательства, мл/м ²	55,8±14,5	56,1±15,7	0,87	1,041
КСИ до вмешательства, мл/м ²	24,5±13,1	25,1±13,2	0,75	1,041
КСИ после вмешательства, мл/м ²	21,6±9,3	22,2±11,0	0,69	1,041
СДПЖ до операции, мм рт. ст.	43,9±8,5	43,9±9,4	0,99	1,041
СДПЖ после операции, мм рт. ст.	34,3±8,1	34,3±7,3	1,0	1,041
Время ИК, мин	121,1±25,6	125,6±28,3	0,28	1,041
Пережатие аорты, мин	77,0±20,3	79,5±23,1	0,45	1,041
Протезирование МК, <i>n</i>	58 (72%)	60 (74%)	0,337	-0,052
Пластика МК, <i>n</i>	23 (28%)	21 (26%)	0,337	0,052
Пластика ЛП, <i>n</i>	15 (19%)	14 (17%)	0,45	0,054
Сопутствующее вмешательство на ТК	15 (19%)	14 (17%)	0,1	1,045
Сопутствующее вмешательство на Аок	3 (3,7%)	4 (4,6%)	0,08	1,045
Продолжительность ФП, мес.	26,7±11,3	24,5±12,1	0,09	1,05
ФВ ЛЖ, %	55,7±4,2	54,9±3,3	0,122	0,751
Средний класс СН по NYHA	2,5±0,5	2,7±0,3	0,688	-0,051
Этиология				
Ревматический порок, <i>n</i>	60 (74%)	60 (74%)	0,99	0,042
Дегенеративный порок, <i>n</i>	20 (24,8%)	20 (24,8%)	1,0	0,150
ИЭ, <i>n</i>	1 (1,2%)	1 (1,2%)	1,0	0,041
Характер поражения митрального клапана				
Стеноз, <i>n</i>	57 (70%)	58 (72%)	0,382	-0,052
Недостаточность, <i>n</i>	21 (26%)	21 (26%)	1,0	0,036
Сочетанное поражение, <i>n</i>	3 (4%)	2 (3%)	0,646	0,215

Примечание: СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, ИЭ — инфекционный эндокардит.

После формирования пар сравнения проводился попарный анализ показателей, оценивались отдаленные результаты на основе использования метода Каплана — Мейера.

По данным сравнения на основании составленных пар подтверждено преимущество пенетрирующей методики над обычной монополярной с использованием классического шаровидного электрода (табл. 4, рис. 1).

После распределения пациентов на пары сравнения по методу PSM мы получили возможность оценить непосредственно влияние самого метода пенетрирующей РЧ-абляции на исход лечения длительно персистирующей ФП.

Так как метод PSM позволяет исключить возможное влияние сторонних факторов на анализ эффективности непосредственно самой методики, то это позволило создать математическую модель на основании использова-

ния логистической регрессии, где анализируемым фактором оказался сам метод пенетрирующей РЧ-абляции, таблица 5.

Как видно из приведенной таблицы, отношение шансов составляет 2,66, а в ДИ не входит 1, что говорит о статистической значимости результата, а также о том, что использование пенетрирующей методики выступает протективным фактором, позволяя увеличить шансы на успех хирургического лечения в 2,66 раза.

Обсуждение

ФП после хирургического лечения патологии сердца является распространенным, дорогостоящим и ухудшающим течение послеоперационного периода осложнением в кардиохирургии [9]. Мало того что она ухудшает течение послеоперационного периода у пациентов, но и, усугубляя явления сердечной недостаточности, фактически сводит на нет все результаты труда кардиохирургов [10]. После операций на сердце ФП встречается в среднем в 35% случаев у пациентов, не имеющих в анамнезе данного вида аритмии. При наличии данных за ФП в анамнезе риск возникновения ее приближается к 100% в послеоперационном периоде [11]. Пик возникновения ФП приходится на 2-й послеоперационный день, что приводит к пролонгированию в среднем на 12–24 ч времени нахождения в палате отделения реанимации и интенсивной терапии. Стоимость лечения таких пациентов крайне высока, а эффективность существующих методов профилактики является достаточно низкой [9]. Послеоперационная ФП была идентифицирована как независимый предиктор многих неблагоприятных исходов, в том числе от 2- до 4-кратного повышенного риска

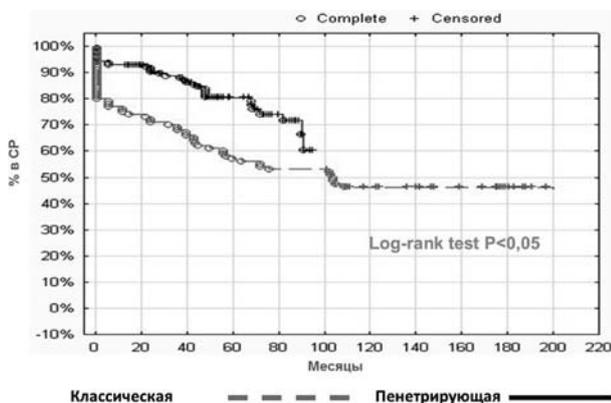


Рис. 1. Сравнение эффективности «классической» монополярной и пенетрирующей методик воздействия в отдаленном периоде

Таблица 4

Сравнение ранних и среднесрочных результатов пенетрирующей и «классической» монополярной методик РЧА (попарный анализ на основании метода PSM)

Параметры	Пенетрирующая методика (n= 81)	«Классическая» методика (n=81)	p-value
Ранняя ДСУ, n (%)	34 (42)	69 (86)	<0,001
СР при выписке, n (%)	77 (95)	63(78)	0,03
В сроки 12 мес.			
А) СР без ААТ, n (%)	73 (90)	41 (51)	<0,001
Б) СР с ААТ, n (%)	77 (95)	55 (68)	<0,001
ЭИТ, n (%)	4 (5)	9 (11)	0,002
ЭКС, n (%)	3 (3,7)	10 (12)	<0,001
Летальность, n (%)	2 (2,5)	3 (3,7)	0,09
Тромбоземболии, n (%)	0	0	ns

Примечание ЭИТ — электроимпульсная терапия.

Таблица 5

Математическая модель эффективности использования пенетрирующей методики РЧ-абляции миокарда предсердий

Результаты	Отношение шансов (Odds ratio)	Стандартная ошибка среднего	z	p	95%-й ДИ
Пенетрирующая методика	2,66	0,93	2,81	0,005	1,34–5,28

инсульта, повторной операции по поводу кровотечения, инфекции, почечной или респираторной недостаточности, остановки сердца, церебральных осложнений, необходимости имплантации постоянного ЭКС и 2-кратного увеличения смертности в раннем послеоперационном периоде [9, 12, 13]. Патогенез послеоперационной ФП не до конца изучен, но, вероятно, включает взаимодействие между ранее существовавшими физиологическими компонентами, местным и системным воспалением. Послеоперационная ФП ассоциируется с многочисленными факторами риска, включая преклонный возраст, ранее существовавшие условия, вызвавшие ремоделирование камер сердца, и некоторые внесердечные сосудистые заболевания. Клиническое ведение такой ФП включает как профилактические, так и терапевтические меры, хотя эффективность многих вмешательств остается под вопросом [9].

Медикаментозная терапия ФП даже в последнее время отличается крайне низкой эффективностью: более чем в 50% ФП рецидивирует по прошествии одного года лечения, и в 84% случаев рецидив наблюдается к концу второго года лечения, а кроме того, лечение пациентов с ФП связано с высокими экономическими затратами [9, 20], поэтому наиболее эффективным считается хирургическое лечение ФП.

Наличие у пациента структурной патологии сердца (пороки, ишемическая болезнь сердца), осложнением которых является ФП, делает медикаментозное лечение аритмии нецелесообразным. Основным методом лечения в такой ситуации является хирургический, 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 [14].

Выполнение процедуры «Лабиринт» существенно повышает шансы на сохранение СР в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анализ анатомических данных аутопсийного материала позволяет говорить о том, что жировая ткань, покрывающая структуры левого и правого предсердий (в частности, легочных вен), не позволяет выполнить адекватную РЧ-деструкцию эпикардиально [19]. Очевидно, что альтернативой «классическому» РЧ-воздействию в условиях глубокой гипотермии должны стать новые принципы проведения РЧ-энергии вглубь миокарда. Эти методы, в идеале, должны обеспечивать нагрев всех слоев миокарда с одинаковой температурой в диапазоне 50–70 °С при минимализации

времени и площади воздействия. Решить эту проблему помогает использование пенетрирующей методики РЧ-воздействия. Она позволяет сразу проводить деструкцию на всю глубину миокарда, а особая конструкция устройства делает возможным воздействие практически на любую глубину. Жировая ткань также не является препятствием для воздействия, так как электрод проходит через нее и достигает непосредственно миокарда. Благодаря этому возможно обеспечивать нагрев всех слоев миокарда с одинаковой температурой в диапазоне 50–70 °С при минимализации времени и площади воздействия [15, 16].

Анализ клинических данных показал, что применение пенетрирующей методики воздействия является более эффективным, чем использование обычной («классической») монополярной методики воздействия. Статистически значимая разница (по данным log-rank теста) между сплошной выборкой пациентов и при сравнении подгрупп пациентов с атриомегалией показывает преимущество пенетрирующей методики перед обычной монополярной. Очевидно, что это преимущество обусловлено рядом факторов. Первым и наиболее важным фактором является сам принцип методики, позволяющий воздействовать непосредственно на всю толщину миокарда в единый момент времени, что сокращает площадь и время воздействия, а также позволяет провести РЧ-воздействие в тех участках миокарда, которые покрыты жировой тканью. Вторым положительным эффектом применения данной методики является то, что при нанесении эпикардиального повреждения пенетрирующим электродом следы его воздействия отчетливо видны на эндокарде, что позволяет продублировать эпикардиальные линии повреждения эндокардиальными, которые четко совпадут. Результатом данного технического решения является гарантированная трансмуральность повреждения миокарда предсердий, что подтверждено и биопсийным материалом, и стимуляцией изолированных зон предсердий с отсутствием проведения стимула на соседние участки миокарда.

В настоящее время развитие пенетрирующих систем получает распространение, в частности, для лечения желудочковых нарушений ритма сердца. Так, группа исследователей опубликовала экспериментальную работу, в которой показала, что использование игольчатого электрода с орошением приводит к более глубокому повреждению миокарда левого желудочка при потенциальной абляции эктопических очагов, чем применение стандартного монополярного электрода [17]. При этом *in vivo* не было зафиксировано каких-либо серьезных осложнений, связанных с применением данной техники.

В нашем исследовании на основании большого клинического материала (198 пациентов) сделано заключение об эффективности применения данной методики. При этом у всех пациентов, вошедших в исследование, не зарегистрировано ни одного случая осложнений, связанных непосредственно с процедурой. Это говорит о том, что предлагаемая нами техника легко применима в клинике и безопасна в использовании. Анализ литературных дан-

ных показывает, что она не уступает в эффективности биполярной методике воздействия, особенно в раннем и среднесрочном периодах наблюдения [18]. К преимуществам пенетрирующей методики РЧ-абляции можно также отнести и ее универсальность, позволяющую использовать один и тот же электрод для лечения как наджелудочковых, так и желудочковых нарушений ритма сердца в условиях стернотомии. Также к преимуществам относится и возможность применения пенетрирующего электрода в зонах фиброзных колец митрального и трикуспидального клапанов, которые являются проблемными участками из-за большой разницы в толщине миокарда.

Заключение

Таким образом, использование пенетрирующей технологии РЧ-абляции для лечения длительно персистирующей ФП является эффективным и безопасным. Обязательное дублирование эпикардиальных линий эндокардиальными позволяет добиться гарантированной трансмуральности повреждения миокарда предсердий и обеспечивает стабильные результаты процедуры в среднесрочном и отдаленном периодах. Кроме того, использование данной методики в условиях гипотермии миокарда дает возможность сократить время воздействия, необходимое для необратимой деструкции кардиомиоцитов, что позволяет добиться еще нескольких положительных эффектов.

Литература

- Kyprianou K., Pericleous A., Stavrou A., Dimitrakaki I. A., Chaloumas D., Dimitrakakis G. Surgical management of atrial fibrillation. *World J. Cardiol.* 2016 January 26; 8(1): 41–56. DOI: 10.4330/wjcv.v8.i1.41.
- Shemin R. J., Cox J. L., Gillinov A. M., Blackstone E. H., Bridges C. R. Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 1225–1230. PMID: 17307507. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.094.
- Dunning J., Nagendran M., Alfieri O. R., Elia S., Kappetein A. P., Lockowandt U., Sarris G. E., Kolh P. H. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 44: 777–791. PMID: 23956274. DOI: 10.1093/ejcts/ezt413.
- Богачев-Прокофьев А. В., Пивкин А. Н., Железнев С. И., Афанасьев А. В., Шарифулин Р. М., Караськов А. М. Результаты различных схем абляции предсердий при коррекции пороков митрального клапана и пароксизмальной фибрилляции предсердий: рандомизированное исследование. *Анналы аритмологии.* 2016; 13(3): 128–137.
- Пиданов О. Ю., Богачев-Прокофьев А. В., Елесин Д. А., Иванецкий Э. А., Бобровский О. А., Шиленко П. А., Дурьгин П. А., Зотов А. С., Вачев С. А., Вайкин В. Е., Мамчур С. Е., Сапельников О. В., Быстров Д. О. Торакоскопическая абляция для лечения пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий в России. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2018; 22(2): 14–21. DOI: 10.21688-1681-3472-2018-2-14-21.
- Rosenbaum P. R., Rubin D. B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983; 70(1): 41–55.
- D'Agostino R. B. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a nonrandomized control group. *Statistics in Medicine.* 1998; 17(19): 2265–2281.
- Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А., Дюсупов А. А. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий между сравниваемыми группами в обсервационных исследованиях с дихотомическим исходом. *Экология человека.* 2016; 05: 50–64.
- Greenberg J. W., Lancaster T. S., Schuessler R. B., Melby S. J. Post-operative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 52(4): 665–672. DOI: 10.1093/ejcts/ezx039.
- Евтушенко А. В. Постоянная электрокардиостимуляция у больных с мерцательной аритмией и протезом митрального клапана. Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 1996: 180.
- Богачев-Прокофьев А. В., Сапегин А. В., Пивкин А. Н., Шарифулин Р. М., Афанасьев А. В., Овчаров М. А., Караськов А. М. Среднеотдаленные результаты профилактической абляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и атриомегалией: пилотное рандомизированное исследование. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017; 21(2): 98–107. DOI: 10.21688-1681-3472-2017-2-98-107.
- Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Саушкина Ю. В., Минин С. М., Петлин К. А., Смышляев К. А., Ваизов В. Х., Гусакова А. М., Сулова Т. Е., Лишманов Ю. Б., Попов С. В. Клиническая оценка радиочастотной денервации сердца. *Вестник аритмологии.* 2014; 76: 5–10.
- 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; 32(3): 29–34.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Смышляев К. А., Быков А. Н., Кистенев Ю. В., Анфиногенова Я. Д., Павлюкова Е. Н., Курлов И. О., Попов С. В. Зависимость глубины радиочастотного повреждения миокарда от исходного сопротивления тканей в различных температурных условиях. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2016; 20(1): 35–39.
- Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Быков А. Н., Сырякин В. И., Кистенев Ю. В., Анфиногенова Я. Д., Смышляев К. А., Курлов И. О. Экспериментальное исследование эффективности радиочастотной деструкции миокарда с применением орошаемого и сухого пенетрирующего активных электродов. *Медицинская техника.* 2016; 4(298): 22–25.
- Berte B., Cochet H., Magat J., Naulin J., Ghidoli D., Pillois X., Casassus F., Yamashita S., Mahida S., Derval N., Hocini M., Quesson B., Bernus O., Weerasooriya R., Haïssaguerre M., Sacher F., Jais P. Irrigated Needle Ablation Creates Larger and More Transmural Ventricular Lesions Compared With Standard Unipolar Ablation in an Ovine Model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2015; 8: 1498–1506. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002963.
- Phan K., Xie A., Tian D. H., Shaikhrezai K., Yan T. D. Systematic review and meta-analysis of surgical ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2014; 3: 3–14. PMID: 24516793. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.04.
- Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Петлин К. А., Беленкова Е. М., Князева Е. К., Антонченко И. В., Ваизов В. Х., Попов С. В., Шипулин В. М. Пути оптимизации достижения трансмуральности повреждения миокарда предсердий при радиочастотном воздействии. *Вестник аритмологии.* 2007; 48: 15–21.
- Тепляков А. Т., Гарганеева А. А., Аптекарь В. Д., Рыбальченко Е. В., Степачева Т. А. Оценка ангиопластики, коронарного шунтирования и консервативной терапии у постинфарктных больных с односторонним стенозированием коронарного русла при 3-летнем проспективном наблюдении. *Кардиология.* 2003; 43(7): 16.

References

- Kyprianou K., Pericleous A., Stavrou A., Dimitrakaki I. A., Chaloumas D., Dimitrakakis G. Surgical management of atrial fibrillation. *World J. Cardiol.* 2016 January 26; 8(1): 41–56. DOI: 10.4330/wjc.v8.i1.41.
- Shemin R. J., Cox J. L., Gillinov A. M., Blackstone E. H., Bridges C. R. Guidelines for reporting data and outcomes for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 1225–1230. PMID: 17307507. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2006.11.094.
- Dunning J., Nagendran M., Alfieri O. R., Elia S., Kappetein A. P., Lockowandt U., Sarris G. E., Kolh P. H. Guideline for the surgical treatment of atrial fibrillation. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2013; 44: 777–791. PMID: 23956274. DOI: 10.1093/ejcts/ezt413.
- Bogachev-Prokofiev A. V., Pivkin A. N., Zheleznev S. I., Afanas'ev A. V., Sharifulin R. M., Karaskov A. M. Results of various atrial ablation schemes for correction of mitral valve defects and paroxysmal atrial fibrillation: a randomized trial. *Ann. Arrhythmology.* 2016; 13(3): 128–137 (In Russ).
- Pidanov O. Yu., Bogachev-Prokofiev A. V., Elesin D. A., Ivanitskiy E. A., Bobrovskiy O. A., Shilenko P. A., Durygin P. A., Zotov A. S., Vachev S. A., Vaykin V. E., Mamchur S. E., Sapelnikov O. V., Bystrov D. O. Thoracoscopic ablation for the treatment of patients with isolated form of atrial fibrillation in Russia. *Pathology of Blood Circulation and Cardiosurgery.* 2018; 22(2): 14–21 (In Russ). DOI: 10.21688-1681-3472-2018-2-14-21.
- Rosenbaum P. R., Rubin D. B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983; 70(1): 41–55.
- D'Agostino R. B. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a nonrandomized control group. *Statistics in Medicine.* 1998; 17(19): 2265–2281.
- Grzhibovskiy A. M., Ivanov S. V., Gorbatova M. A., Dyusupov A. A. Use of pseudorandomization (propensity score matching) to eliminate systematic differences between compared groups in observational studies with dichotomous outcome. *The Ecology of Man.* 2016; 05: 50–64 (In Russ).
- Greenberg J. W., Lancaster T. S., Schuessler R. B., Melby S. J. Post-operative atrial fibrillation following cardiac surgery: a persistent complication. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2017; 52(4): 665–672. DOI: 10.1093/ejcts/ezz039.
- Evtushenko A. V. Permanent electrocardiostimulation in patients with atrial fibrillation and mitral valve prosthesis. Diss. on competition of a scientific degree of the candidate of medical sciences. Novosibirsk; 1996: 180 (In Russ).
- Bogachev-Prokofiev A. V., Sapegin A. V., Pivkin A. N., Sharifulin R. M., Afanas'ev A. V., Ovcharov M. A., Karaskov A. M. Mid-term results of preventive atrial ablation in patients with mitral valve defects and atriomegaly: a pilot randomized trial. *Pathology of Blood Circulation and Cardiosurgery.* 2017; 21(2): 98–107 (In Russ). DOI: 10.21688-1681-3472-2017-2-98-107.
- Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Saushkina Yu. V., Minin S. M., Petlin K. A., Smyshlyayev K. A., Vaizov B. Kh., Guskova A. M., Sushlova T. E., Lishmanov Yu. B., Popov S. V. Clinical evaluation of radiofrequency denervation of the heart. *Vestnik Aritmologii.* 2014; 76: 5–10 (In Russ).
- Evtushenko V. V., Makogonchuk I. S., Evtushenko A. V. Rules and principles for selecting patients for surgical treatment of acquired heart defects complicated by atrial fibrillation. *Siberian Medical Journal.* 2017; 32(3): 29–34 (In Russ).
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37: 2893–2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Smyshlyayev K. A., Bykov A. N., Kistenev Yu. V., Anfinogenova Ya. D., Pavlyukova E. N., Kurlov I. O., Popov S. V. Dependence of the depth of radiofrequency damage of the myocardium on the initial resistance of tissues under different temperature conditions. *Pathology of Blood Circulation and Cardiosurgery.* 2016; 20(1): 35–39 (In Russ).
- Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Bykov A. N., Syryamkin V. I., Kistenev Yu. V., Anfinogenova Ya. D., Smyshlyayev K. A., Kurlov I. O. Experimental study of the effectiveness of radiofrequency destruction of the myocardium with the use of irrigated and dry penetrating active electrodes. *Medical Equipment.* 2016; 4(298): 22–25 (In Russ).
- Berte B., Cochet H., Magat J., Naulin J., Ghidoli D., Pillois X., Casassus F., Yamashita S., Mahida S., Derval N., Hocini M., Quesson B., Bernus O., Weerasooriya R., Haïssaguerre M., Sacher F., Jais P. Irrigated Needle Ablation Creates Larger and More Transmural Ventricular Lesions Compared with Standard Unipolar Ablation in an Ovine Model. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.* 2015; 8: 1498–1506. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.002963.
- Phan K., Xie A., Tian D. H., Shaikhrezai K., Yan T. D. Systematic review and meta-analysis of surgical ablation for atrial fibrillation during mitral valve surgery. *Ann. Cardiothorac. Surg.* 2014; 3: 3–14. PMID: 24516793. DOI: 10.3978/j.issn.2225-319X.2014.01.04.
- Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Petlin K. A., Belenkova E. M., Knyazeva E. K., Antonchenko I. V., Vaizov V. Kh., Popov S. V., Shipulin V. M. Ways of optimizing the attainment of transmural damage to atrial myocardium with radio-frequency effects. *Vestnik aritmologii = Herald Arrhythmology.* 2007; 48: 15–21 (In Russ).
- Teplyakov A. T., Jarganeeva A. A., Aptekar V. D., Rybalchenko E. V., Stepacheva T. A. Evaluation of anti-ischemic efficacy of balloon angioplasty, coronary bypass surgery, and conservative therapy in post-infarction patients with single vascular parentoral coronary treatment with 3-year-of-10 am of the co-mode of the nymets. *Cardiology = Kardiologiya.* 2003; 43(7): 16 (In Russ).

Поступила 19.09.2018
Received September 19.2018

Информация о вкладе авторов

- Евтушенко В. В. — хирургическое лечение, пред- и постоперационное ведение пациентов, разработка методик обследования и лечения, сбор материала, написание текста статьи.
- Евтушенко А. В. — планирование исследования, разработка методик обследования и лечения, сбор материала, редактирование текста статьи.
- Павлюкова Е. Н. — пред-, интра- и постоперационное обследование пациентов, ведение базы наблюдения пациентов, консультативная помощь в написании текста статьи, консультативная помощь в разработке дизайна исследования.
- Курлов И. О. — пред-, интра- и постоперационное обследование пациентов, ведение базы наблюдения пациентов.
- Ваизов В. Х. — пред-, интра- и постоперационное обследование пациентов, ведение базы наблюдения пациентов.
- Катков В. А. — пред-, интра- и постоперационное обследование пациентов, ведение базы наблюдения пациентов.
- Кириакиди Е. Н. — подготовка планирования исследования.
- Попов С. В. — общее руководство работой, консультации пациентов, разработка методов диагностики и лечения пациентов.

Сведения об авторах

Евтушенко Алексей Валерьевич*, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: ave@cardio-tomsk.ru.

Евтушенко Владимир Валериевич, канд. мед. наук, врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: evtushenko.vladimir@gmail.com.

Павлюкова Елена Николаевна, д-р мед. наук, профессор, и.о. руководителя отделения атеросклероза и хронической ишемической болезни сердца, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Курлов Игорь Олегович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Ваизов Валерий Харисович, канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Катков Вадим Анатольевич, врач отделения функциональной диагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Кириакиди Елена Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

Information about the authors

Evtushenko Alexey V.*, Dr. Sci. (Med.), Head Researcher of Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: ave@cardio-tomsk.ru.

Evtushenko Vladimir V., Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon of Cardiovascular Surgery Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: evtushenko.vladimir@gmail.com.

Pavlyukova Elena N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Atherosclerosis and Coronary Artery Disease, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Kurlov Igor O., Cand. Sci. (Med.), Researcher of the Department of Arrhythmia Surgical Treatment and Cardiac Pacing, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Vaizov Valeriy Kh., Cand. Sci. (Med.), Physician of Functional Diagnostics Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Katkov Vadim A., Physician of Functional Diagnostics Department, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.

Kiriakidi Elena N., Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of Public Health and Health Care Management, Siberian State Medical University.

Popov Sergey V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Arrhythmia Surgical Treatment and Cardiac Pacing, Director of Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: psv@cardio-tomsk.ru.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ АБЛАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ИЗОЛИРОВАННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

О. Ю. Пиданов*, Н. А. Коломейченко

Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации,
107150, Российская Федерация, Москва, ул. Лосиноостровская, 45

Актуальность. Фибрилляция предсердий — наиболее распространенное нарушение ритма сердца в мире. Фибрилляция предсердий зависит от возраста, повышает общую смертность в популяции в 1,9 раза, риск инсульта в 5 раз, запускает генез аритмогенной кардиомиопатии и усугубляет сердечную недостаточность. Новый хирургический метод лечения фибрилляции предсердий — торакоскопическая абляция — является перспективным и показывает высокую эффективность и безопасность у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Цель исследования: оценить непосредственные результаты эффективности и дать оценку безопасности радиочастотной торакоскопической абляции левого предсердия у пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий.

Материал и методы. В исследование включено 127 пациентов (89 мужчин и 38 женщин), которым в период с декабря 2013 по июнь 2017 г. выполнена радиочастотная торакоскопическая абляция левого предсердия по поводу изолированной формы фибрилляции предсердий. Средний возраст пациентов составил 57,5±9,5 года. Средняя продолжительность анамнеза фибрилляции предсердий составила 60 (24; 120) мес. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий была представлена у 9 (7%) пациентов, персистирующая — у 69 (54%), персистирующая длительно существующая — у 49 (39%) пациентов.

Результаты. Средняя продолжительность процедуры составила 146,7±29,1 мин. Общее число осложнений в период освоения составило 24% (из них тяжелых 6%). По окончании этого периода количество осложнений снизилось до 3,9% (тяжелых не было). Свободными от фибрилляции предсердий на данный момент были 90,5% пациентов.

Заключение. Радиочастотная торакоскопическая абляция левого предсердия (Dallas Lesion Set) — эффективный и хорошо воспроизводимый метод хирургического лечения пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий. Частота развития осложнений значительно снижается после окончания периода освоения методики.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, миниинвазивная хирургия, торакоскопическая абляция, радиочастотная абляция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Пиданов О. Ю., Коломейченко Н. А. Непосредственные результаты торакоскопической абляции в лечении пациентов с изолированной формой фибрилляции предсердий. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 57–62. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-57-62>

IMMEDIATE RESULTS OF THORACOSCOPIC ABLATION FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH LONE ATRIAL FIBRILLATION

O. Yu. Pidanov*, N. A. Kolomeychenko

Cardiac Surgery Department of Clinical Hospital of the Presidential Administration,
45, Losinoostrovskaya str., Moscow, 107150, Russian Federation

Background. Atrial fibrillation remains the most common sustained arrhythmia, with an expected increase in our aging population. In addition to the significant morbidity that is secondary to hemodynamic compromise and tachycardia-induced cardiomyopathy, stroke remains the most feared complication, with a 5-fold increased risk. New surgical approaches show promising results and perfect safety for treatment patients with different types of atrial fibrillation.

Subject: to describe surgical technique and to evaluate the short-term efficacy and safety of radiofrequency thoracoscopic ablation (Dallas Lesion Set) in patients with lone atrial fibrillation.

Material and Methods. Epicardial bipolar radiofrequency ablation was performed on the beating heart through a bilateral endoscopic approach in 127 consecutive patients with lone atrial fibrillation. This included isolation of the pulmonary veins using a clamp; isolation of the posterior left atrial wall, including a trigonal line to the aortic noncoronary sinus using a linear ablation device; and clip or resection of the left atrial appendage. Paroxysmal atrial fibrillation was registered in 7% of patients; persistent and persistent long-standing atrial fibrillation was registered in 54 and 39% of patients respectively.

Results. Mean duration of atrial fibrillation was 60 (24; 120) months. Mean operation time was 146.7±29.1 minutes. Com-

plications rates were 24% during the learning curve period and 3,9% beyond this period. Freedom from atrial fibrillation and others rhythm disturbances was achieved in 90,5% of patients at discharge.

Conclusion. Endoscopic radiofrequency ablation on the beating heart demonstrated high success rates in patients with all types of atrial fibrillation. The rates of complications and procedure-related morbidity decreased at times beyond the learning curve period.

Keywords: atrial fibrillation, minimally invasive surgery, thoracoscopic ablation, radiofrequency ablation

Conflict of interest: the authors state that there is no conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

For citation: Pidanov O. Yu., Kolomeychenko N. A. Immediate Results of Thoracoscopic Ablation for Treatment of Patients with Lone Atrial Fibrillation. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 57–62. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-57-62>

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) — наиболее часто регистрируемая аритмия во всех популяционных исследованиях [1]. Наличие ФП приводит к повышению риска развития инсульта в 5 раз, является независимым предиктором увеличения смертности в 1,9 раза, является причиной аритмогенной кардиомиопатии и застойной сердечной недостаточности [2, 3].

Операция «Лабиринт», предложенная в 1987 г. американским хирургом James L. Cox, стала «золотым стандартом» лечения ФП ввиду своей высокой эффективности [4]. Несмотря на это, операция «Лабиринт» не получила широкого распространения как 30 лет назад, так и сейчас в связи с высокой травматичностью и необходимостью применения искусственного кровообращения. Сегодня операция «Лабиринт» чаще всего выполняется в модификациях, использующих радиочастотную или криоэнергию, и, как правило, во время других операций на сердце, когда уже выполнена стернотомия и уже есть необходимость в использовании искусственного кровообращения [5, 6].

Вопрос немедикаментозного лечения изолированной формы ФП традиционно рассматривается с точки зрения применения эндоваскулярных процедур. Действительно, при малой инвазивности и хорошей воспроизводимости катетерные методики показывают хорошие результаты у пациентов с пароксизмальной формой ФП [7]. Однако результаты изоляции легочных вен (ЛВ) у пациентов с персистирующей ФП остаются недостаточно удовлетворительными даже при повторных процедурах [8]. В подобных условиях для коррекции данных форм ФП перспективным выглядит использование процедуры «Лабиринт», которая будет выполнена минимально травматичным (торакоскопическим) способом. Такие операции стали возможны благодаря применению эндоскопической техники.

Результаты торакопических процедур позволяют говорить об их высокой эффективности, сопоставимой с операцией «Cox-MAZE» на открытом сердце, а накопление опыта позволило свести к минимуму количество осложнений [9].

Клиническим опытом применения торакоскопической абляции для лечения изолированной формы ФП в Российской Федерации обладают единичные кардиохирургические центры.

В данной статье мы приводим непосредственные результаты лечения пациентов с изолированной ФП методом торакоскопической абляции.

Материал и методы

С декабря 2013 по июнь 2017 гг. 127 пациентам с изолированной формой ФП выполнена торакоскопическая радиочастотная абляция (РЧА). Характеристика пациентов представлена в таблице.

Таблица

Характеристика пациентов

Количество пациентов	127
Возраст, лет	57,5±9,5
Мужчины, количество пациентов	89 (70%)
Женщины, количество пациентов	38 (30%)
ИМТ	29,5±4,7
BSA, m ²	2,1±0,2
Длительность ФП, мес.	60 (24; 120)
Тип ФП:	
Пароксизмальная, количество пациентов	9 (7%)
Персистирующая, количество пациентов	69 (54%)
Персистирующая длительно существующая, количество пациентов	49 (39%)
ФП к началу операции	78 (61,4%)
АГ, количество пациентов	99 (77,9%)
ОНМК (ТИА), количество пациентов	6 (4,7%)
СД, количество пациентов	11 (8,7%)
ХОБЛ, количество пациентов	11 (8,7%)
Стенозы КА >75%, количество пациентов	11 (8,7%)
Предшествующие РЧИ ЛП, количество пациентов	20 (15,7%)
NYHA III–IV	17 (13,4%)
Размер ЛП (парастеральная позиция), мм	43,7±5,5
Объем ЛП, мл	89,6±27,6
КДО ЛЖ, мл	118,4±29,8
КСО ЛЖ, мл	49,4±19,9
ФВ ЛЖ, %	59,9±7,9

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, АГ — артериальная гипертензия, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, КА — коронарная артерия, РЧИ — радиочастотная абляция, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ — фракция выброса.

Показанием для операции у всех пациентов была симптомная (EHRA III–IV) ФП, резистентная к медикаментозной или электроимпульсной терапии, а также в некоторых случаях операция была необходима после неэффективной катетерной изоляции ЛВ. Все пациенты подписали информированное согласие об альтернативных методах лечения ФП и возможных осложнениях и исходах предстоящего вмешательства.

В рамках предоперационного обследования пациентам выполнялись электрокардиография (ЭКГ), холтеровское ЭКГ мониторингирование, ЭхоКГ, рентген грудной клетки в 1-ой проекции, общеклинические и биохимические анализы крови. Обязательным методом обследования для всех пациентов являлась селективная коронарография. Для исключения тромбоза ушка левого предсердия (ЛП) пациентам выполнялась чреспищеводная ЭхоКГ (ЧПЭхоКГ) накануне операции, если продолжительность ФП была более 48 ч.

Всем пациентам с клиникой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) было проведено исследование функции внешнего дыхания.

Все операции были выполнены одним хирургом. Процедуры проводились с использованием эндоскопического оборудования KarlStorz (Germany). Применялся эндоскоп с изменяемым углом видимости

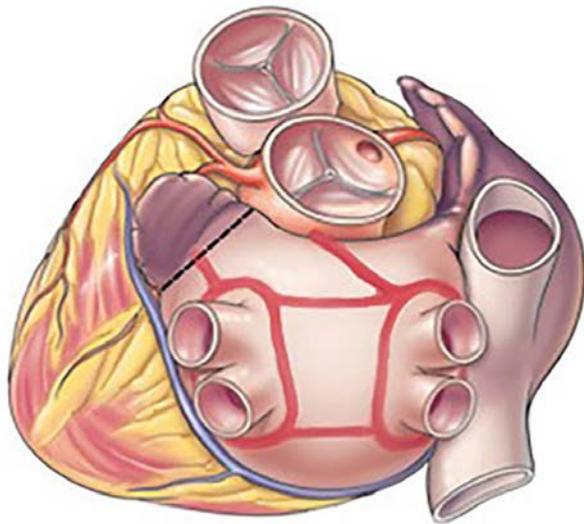


Рис. 1. Схема РЧА ЛП Dallas Lesion Set
Примечание: красным цветом обозначены линии абляции, пунктиром черного цвета — место ампутации ушка левого предсердия.

EndoCameleon 0-120 (KarlStorz, Germany). Схема абляции представляла собой последовательную антральную изоляцию правых и левых ЛВ и по биполярной технологии, абляции по крыше и основанию ЛП до достижения «box lesion set», линии в области «trigonum» и круговую абляцию основания ушка ЛП. Для изоляции ушка ЛП в 4 случаях использована клипса ушка ЛП (AtriClip, AtriCure Inc, Cincinnati, OH, USA); в 123 случаях (97%) выполнена аппаратная резекция ушка (EdoGia, Covidien, Dublin, Ireland). Подобная схема абляции известна в литературе как Dallas Lesion Set (рис. 1) [10].

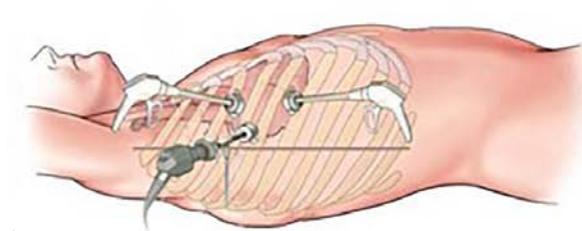
Статистическая обработка данных выполнена на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corp., USA) и SPSS STATISTICS (IBM Corp, USA). Данные представлены в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении значения) или $Me (Q1; Q3)$ при распределении значений, которые отличаются от нормального.

Методика проведения операции

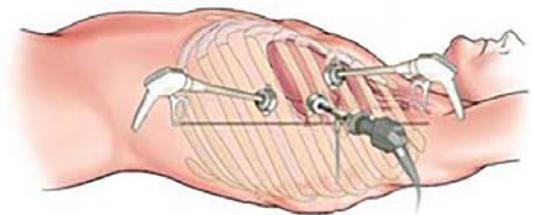
Безопасность оперативного лечения исследовалась нами в двух группах пациентов, сформированных по хронологическому принципу. Первая группа состояла из 50 первых пациентов, вторая — из последующих 77 пациентов. Пациенты располагались на операционном столе в спинальной позиции, руки располагались вдоль туловища. Пациенту придавалось сидячее положение с приподнятым около 30° головным концом операционного стола, что позволяло снизить уровень стояния диафрагмы в плевральной полости, особенно у тучных пациентов.

Интубация трахеи выполнялась двухпросветной трубкой. Контроль ее позиции осуществлялся при помощи бронхоскопа (Karl Storz, Germany). Для доступа в плевральную полость справа применялись 10 мм порты (Karl Storz, Germany). Расположение портов соответствовало следующей схеме: порт для камеры в 4-м межреберье по средней аксиллярной линии, рабочие порты в 3 и 5-м межреберьях по передней аксиллярной линии (рис. 2 А).

Вскрытие перикарда осуществлялось на 2–3 см выше и параллельно *n. phrenicus* от складки перикарда у верхней полой вены до диафрагмы, после чего он брался на 2–3 экспозиционные держалки, которые выводились из плевральной полости устройством Endoclose (Covidien, Dublin, Ireland). После этого появлялась возможность начинать высокочастотную искусственную вентиляцию



А



Б

Рис. 2. Схема расположения троакарных портов: А — справа, Б — слева

(ИВЛ) в правое легкое малыми объемами при помощи второго аппарата ИВЛ. Это помогало избежать гипоксии пациента.

Тупым путем вскрывались прямой и косой синусы перикарда. Для заведения зажима-аблятора (Isolator Synergy, Atricure EMR, Cincinnati, OH, USA) первым этапом за задней стенкой ЛВ диссектором с лампой на конце (Lumitip Dissector System, AtriCure Inc, Cincinnati, OH, USA) между верхней правой ЛВ и правой ветвью легочной артерии проводилась силиконовая лента. Силиконовая лента продолжалась в резиновый жгут, который выполнял роль проводника для биполярного радиочастотного зажима-электрода, бранши которого позиционировались эпикардially на мышечной части коллектора ЛВ. После пережатия ЛВ выполнялась РЧА (рис. 3А). Трансмуральность повреждения контролировалась по снижению проводимости согласно алгоритму работы радиочастотного генератора. После достижения трансмуральности повреждения миокарда зажим размыкался, репозиционировался и вновь смыкался для выполнения РЧА.

Для достижения максимально надежной изоляции ЛВ суммарно выполнялось по 14–16 подобных аппликаций биполярного электрода на коллектор ЛВ. После этого выполнялся контроль блока проведения через линию аблации. Для этого при синусовом ритме мультифункциональным электродом MLP 1 (AtriCure Inc, Cincinnati, OH, USA) проводилась последовательная стимуляция верхней и нижней правой ЛВ с частотой сердечных сокращений (ЧСС) на 30–50% выше собственного ритма и напряжением в 18 mV. Отсутствие повышения ЧСС в момент стимуляции расценивалось как достижение изоляции ЛВ. Если у пациента была ФП, электродом MLP 1 производилось считывание потенциала предсердий на изолированных ЛВ. Отсутствие сигнала с ЛВ расценивалось как достижение их изоляции.

Следующим этапом выполнялись линейные аблационные воздействия по крыше и по основанию ЛП по направлению к контрлатеральным ЛВ с помощью устройства для линейной аблации MLP 1 (рис. 3Б и 3В). Для получения максимальной надежности аблационных линий также использовались множественные аппликации (10–14 раз) аблационного электрода на одну точку. Для выполнения аблации от линии на крыше ЛП до точки напротив середины некоронарного синуса аорты (trigonum line) устанавливался дополнительный 10 мм порт в 4–5-м межреберье по окологрудной линии под контролем эндоскопа с сохранением целостности *a. mammaria*. В этой зоне выполнялись многократные аппликации MLP 1, избегая смещения электрода на зону расположения синусового узла (рис. 3Г). После завершения trigonum line через нижний рабочий порт в правую плевральную полость устанавливался силиконовый дренаж, который позиционировался в синусе. Точки установки портов герметизировались в конце операции.

В левую плевральную полость доступ осуществлялся через два 10 мм и один 5 мм порты со схемой расположения портов аналогично правосторонней с некоторым дорсальным смещением (рис. 2Б). Перикардия слева осуществлялась параллельно и на 2–3 см ниже диафрагмального нерва. Связка Маршалла коагулировалась и рассекалась. Позиционирование биполярного зажима-электрода для РЧА мышечной части левого коллектора ЛВ и выполнение аблации осуществлялось по схеме, аналогичной описанной выше. Завершались все аблационные линии под визуальным контролем, наносилась линия от устья верхней левой ЛВ к основанию ушка ЛП. После нанесения всех аблационных линий выполнялся тест блока проведения с области легочных вен и на легочные вены

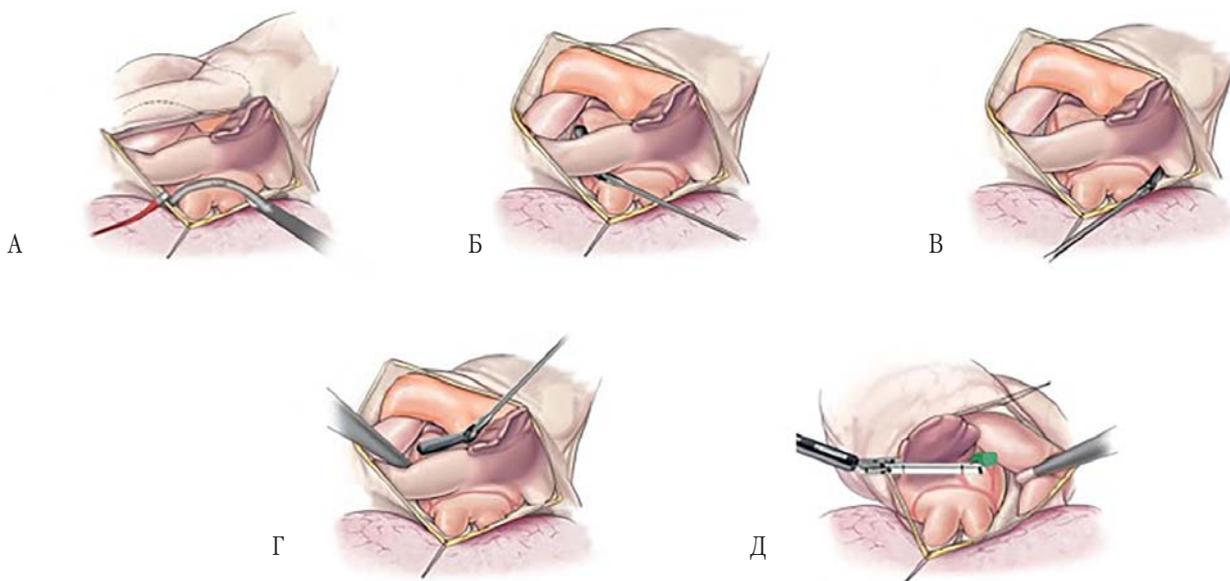


Рис. 3. Этапы операции: А — циркулярная изоляция ЛВ биполярным радиочастотным электродом; Б — нанесение аблационной линии по крыше ЛП; В — нанесение аблационной линии по основанию ЛП; Г — нанесение аблационной линии в trigonum; Д — резекция ушка ЛП

слева, с зоны изолированной задней стенки ЛП и на зону изолированной задней стенки ЛП («box zone»). При необходимости аблационные воздействия повторялись.

Изоляция полости ушка ЛП выполнялась наложением на основание ушка клипирующего или сшивающего устройства. В четырех случаях мы использовали устройство Atriclip, в остальных случаях накладывался сшивающий аппарат EndoGIA. При использовании сшивающего аппарата ушко ЛП резецировалось (рис. 3Д). После контроля качества гемостаза *ad oculus* через нижний порт проводился и позиционировался в плевродиафрагмальный синус торакальный дренаж. Места постановки троакаров ушивались.

Результаты

Среднее время вмешательства составило $146,7 \pm 29,1$ мин. В представленной серии 123 (96,8%) пациентам выполнен полный Dallas Lesion Set. Выраженный спаечный процесс в левой плевральной полости у двух пациентов не позволил выполнить аблационные воздействия, у двух пациентов не выполнена *trigonum line* из-за технических сложностей. У 78 пациентов на начало операции регистрировалась ФП. Во время нанесения аблационных линий восстановился синусовый или предсердный ритм у 28 пациентов (35,8%), остальным 50 пациентам была выполнена электрическая кардиоверсия в операционной или в палате интенсивной терапии. Восстановить синусовый или предсердный ритм удалось у 45 пациентов (90%). Среднее время ИВЛ составило $4,4$ (3; 6) ч. Средний объем кровопотери по дренажам составил $195,6 \pm 112,2$ мл. Среднее время нахождения в отделении реанимации составило $23,1 \pm 8,8$ ч.

Среднее пребывание в клинике после операции составило $8,6 \pm 2,8$ суток. В послеоперационном периоде у 14 (11%) пациентов регистрировалась ФП. У 7 пациентов выполнялась электрическая кардиоверсия, которая оказалась эффективной у 4 пациентов (57,1%). Попытка медикаментозного восстановления синусового ритма выполнялась у 7 пациентов; у 4 (57,1%) пациентов восстановление ритма было эффективным.

Трепетание предсердий (ТП) зарегистрировано у 15 (11,8%) пациентов. Для кардиоверсии у 9 пациентов был использован DC-shock с эффективностью 67% (6 больных). Медикаментозная терапия использовалась для восстановления ритма у 6 пациентов с эффективностью 66,6% (4 пациента). У 3 пациентов (2,5%) в послеоперационном периоде использовалась временная электрокардиостимуляция в течение 4–7 суток. Имплантаций постоянных водителей ритма не было.

Для антикоагулянтного сопровождения операции варфарин использовался у 91 (71,6%) пациента, дабигатран — у 25 (19,7%) пациентов. У 11 (8,7%) пациентов вторым этапом лечения на $9,5 \pm 4,9$ суток после торакаскопической аблации выполнено стентирование КА. У них применялась комбинация аспирина и клопидогреля; все пациенты имели стойкий синусовый ритм.

На момент выписки из стационара свободным от ФП был 121 пациент (95%), свободными от ФП и ТП — 115 пациентов (90,5%).

В первой группе пациентов зарегистрирован один летальный случай (кровотечение, 2%). У одного пациента (2%) развилась пневмония. В 4 случаях (8%) выявлен пневмоторакс, потребовавший дренирования, но не повлиявший на сроки пребывания в клинике. Два пациента (4%) первой группы перенесли рестернотомию для остановки кровотечения (в одном случае — разрыв ушка ЛП, в другом — повреждение ветви левой легочной артерии). Еще в одном случае кровопотеря по дренажам через 5 ч составила 600 мл, что потребовало хирургической ре-эксплорации через левостороннюю мини-торакотомию. Источник кровотечения не был найден. Всего процент осложнений в первой группе составил 24%.

Во второй группе в одном случае (1,3%) зарегистрирован пневмоторакс, потребовавший дренирования, и в двух случаях (2,6%) однократно выполнялась плевральная пункция. Всего осложнений во второй группе зарегистрировано 3,9%, и они не носили жизнеугрожающего характера. Повреждение диафрагмального нерва, гемоперикард, ОНМК / транзиторная ишемическая атака (ТИА), раневая инфекция нами не регистрировались ни у пациентов первой, ни второй групп.

Обсуждение

Мы представили опыт становления методики торакаскопической аблации в отделении кардиохирургии. На наш взгляд, торакаскопическая аблация не является принципиально новым методом лечения ФП. Фактически представленный метод лечения является модификацией классической и наиболее эффективной операции Cox-Maze.

Нами выполнялась аблационная схема Dallas Lesion Set. Эффективность этой схемы аблации не вызывает сомнений и составляет, по данным различных авторов, более 90% [11].

Наиболее дискуссионным этапом операции является нанесение аблационной линии в области *trigonum*. С одной стороны, нанесение этой линии является профилактикой возникновения макрорецентри-фронта вокруг кольца митрального клапана, что снижает вероятность развития левопредсердного трепетания и повышает эффективность процедуры. С другой стороны, выполнение этой линии через торакаскопический доступ является технически трудной задачей, что может вызывать сомнения в ее эффективности и иметь определенный риск повреждения зоны расположения синусового узла.

Для нанесения аблационной линии в *trigonum* мы модифицировали оригинальную методику, описанную J. R. Edgerton et al. [10]. Для этого мы использовали дополнительный доступ в правую плевральную полость в 4–5-м межреберье по парастеральной линии. Такой маневр позволил изменить плоскость воздействия электрода в требуемой зоне и минимизировать

вероятность повреждения области синусового узла. К сожалению, в нашей серии пациентов мы не проводили электрофизиологического исследования эффективности нанесения данной линии, но отсутствие эпизодов атипичного трепетания может косвенно говорить об оправданности выполнения абляции в этой зоне. Мы не сталкивались с необходимостью имплантировать пациентам электрокардиостимулятор по поводу остаточного синдрома слабости синусового узла. Во-первых, это говорит о том, что наша модификация методики проведения операции оправдана с точки зрения минимизации риска повреждения синусового узла во время операции. Во-вторых, это наблюдение ставит под сомнение гипотезу об «угасании» функции синусового узла при длительно существующей форме ФП.

Эффективность торакоскопической абляции в работе оценена в сроки до 12 мес. На основании исследования достаточно больших выборок можно заключить, что для качественного и безопасного выполнения схемы Dallas Lesion Set доступными на рынке электрохирургическими инструментами необходима модификация оригинальной методики операции. На сегодняшний день уровень осложнений при торакоскопической абляции может изменяться долями процентов [9], что позволяет применять хирургические методы лечения изолированной формы ФП по все более расширяющимся показаниям.

Одним из важных достоинств торакоскопических операций, описываемых в данной статье, является возможность резекции или клипирования ушка ЛП.

В настоящее время нет больших рандомизированных исследований, дающих однозначный ответ на вопрос: влияет ли выключение полости ушка ЛП на частоту кардиогенных эмболий по сравнению с антикоагулянтной терапией. Тем не менее значимость ушка ЛП в генезе формирования внутрисердечных тромбов и кардиогенных тромбоэмболий считается доказанной [11]. Кроме того, наличие побочных эффектов приема антикоагулянтов, равно как и ограничения, связанные с их применением, делает оправданным «выключение» ушка ЛП во время торакоскопической процедуры.

Заключение

Представленная статья отражает непосредственные результаты применения торакоскопической абляции для лечения пациентов с изолированной формой ФП. В нашем исследовании мы получили доказательства безопасности операции после прохождения этапа становления методики. Для качественного и безопасного выполнения схемы Dallas Lesion Set доступными на рынке электрохирургическими инструментами необходима модификация оригинальной методики операции. Эффективность торакоскопической абляции необходимо оценить на данных наблюдения свыше 12 мес.

Литература / References

1. Lloyd-Jones D. M., Wang T. J., Leip E. P., Larson M. G., Levy D., Vasan R. S., D'Agostino R. B., Massaro J. M., Beiser A., Ben-

jamin E. J. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1042–1046.

- Thom T., Haase N., Rosamond W., Howard V. J., Rumsfeld J., Manolio T., Zheng Z. J., Flegal K., O'Donnell C., Kittner S., Lloyd-Jones D., Goff D. C. Jr, Hong Y., Adams R., Friday G., Furie K., Gorelick P., Kissela B., Marler J., Meigs J., Roger V., Sidney S., Sorlie P., Steinberger J., Wasserthiel-Smoller S., Wilson M., Wolf P. Heart disease and stroke statistics — 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006; 113: e85–151.
- Wolf P. A., Abbott R. D., Kannel W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1991; 22: 983–988.
- Cox J. L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991; 101(4): 584–592.
- Stulak J. M., Suri R. M., Burkhart H. M., Daly R. C., Dearani J. A., Greason K. L., Joyce L. D., Park S. J., Schaff H. V. Surgical ablation for atrial fibrillation for two decades: are the results of new techniques equivalent to the Cox maze III procedure? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014; 147: 1478–1486.
- 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893–2962.
- McLellan A. J., Ling L. H., Azzopardi S., Lee G. A., Lee G., Kumar S., Wong M. C., Walters T. E., Lee J. M., Looi K. L., Halloran K., Stiles M. K., Lever N. A., Fynn S. P., Heck P. M., Sanders P., Morton J. B., Kalman J. M., Kistler P. M. A minimal or maximal ablation strategy to achieve pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation: a prospective multicentre randomized controlled trial (the Minimax study). *Eur. Heart J.* 2015; 36: 1812–1821.
- Ganesan A. N., Shipp N. J., Brooks A. G., Kuklik P., Lau D. H., Lim H. S., Sullivan T., Roberts-Thomson K. C., Sanders P. Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J. Am. Heart Assoc.* 2013; 2: e004549.
- Van Laar C., Kelder J., van Putte B. P. The totally thoracoscopic maze procedure for the treatment of atrial fibrillation. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2017; 24(1): 102–111.
- Edgerton J. R., Jackman W. M., Mack M. J. A New Epicardial Lesion Set for Minimal Access Left Atrial Maze: the Dallas Lesion Set. *Ann. Thorac. Surg.* 2009; 88: 1655–1657.
- Peritz D. C., Chung E. H. Left atrial appendage closure: An emerging option in atrial fibrillation when oral anticoagulants are not tolerated. *Cleve. Clin. J. Med.* 2015 Mar; 82(3): 167–176.

Поступила 09.09.2018
Received September 09, 2018

Сведения об авторах

Пиданов Олег Юрьевич*, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения, Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации.
E-mail: 9681@mail.ru.

Коломейченко Наталья Андреевна, врач-кардиолог кардиохирургического отделения, Клиническая больница Управления делами Президента Российской Федерации.

Information about the authors

Pidanov Oleg Yu.*, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon of Cardiac Surgery Department, Clinical Hospital at the Administrative Department of the President of the Russian Federation.
E-mail: 9681@mail.ru.

Kolomeychenko Natalia A., Cardiologist of Cardiac Surgery Department, Clinical Hospital at the Administrative Department of the President of the Russian Federation.



ХИРУРГИЧЕСКАЯ АБЛАЦИЯ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ С РЕДУКЦИОННОЙ АТРИОПЛАСТИКОЙ И БЕЗ АТРИОПЛАСТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С МИТРАЛЬНЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А. В. Богачев-Прокофьев, С. И. Железнев*, М. А. Овчаров, А. В. Афанасьев, Р. М. Шарифуллин,
С. О. Лавинюков

Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

Цель. Основной целью проспективного рандомизированного исследования являлась оценка безопасности и эффективности комбинированного подхода — абляции левого предсердия в сочетании с редукционной атриопластикой и без атриопластики у пациентов с митральными пороками сердца.

Материал и методы. Исследование проходило с сентября 2014 по февраль 2017 гг. и включало 120 пациентов с митральными пороками сердца, постоянной формой фибрилляции и левой атриомегалией. Пациенты были рандомизированы на две сравнимые группы: коррекция митрального порока с абляцией фибрилляции предсердий без редукции левого предсердия (МП+MAZE) — I группа; $n=60$; коррекция митрального порока в сочетании с абляцией левого предсердия и редукционной атриопластикой (МП+MAZE+АЛП) — II группа; $n=60$. Различий между группами по основным сравниваемым параметрам не отмечено.

Результаты. В раннем послеоперационном периоде летальность статистически значимо не отличалась: два пациента первой группы и три пациента второй группы ($p=0,64$). Кровотечения отмечены в пяти случаях (два и три случая) соответственно группам при $p=0,34$. Электрокардиостимулятор имплантирован 8 (13,3%) пациентам первой группы и 4 (6,7%) пациентам второй группы. Рецидив фибрилляции предсердий в раннем послеоперационном периоде встречался в равном проценте наблюдений. В отдаленном периоде погибли 4 пациента (один и три) соответственно группам, также без статистически значимого различия показателей. Свобода от фибрилляции предсердий на сроке 12 мес. составила 84,8 и 86,2% в группах по Кашлан — Майеру. К 36 мес. отдаленного периода у наблюдаемых пациентов новых случаев возврата фибрилляции предсердий не зарегистрировано. Свобода от тромбэмболических событий в этот срок наблюдения составила 88,6% в первой группе и 96,5% — во второй.

Заключение. Редукция левого предсердия у пациентов с абляцией левого предсердия и коррекцией митрального порока является безопасной и эффективной процедурой, однако выполнение редукции левого предсердия не влияет на свободу от возвратной фибрилляции предсердий в отдаленном периоде.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, атриомегалия, атриопластика, абляция фибрилляции предсердий, митральные пороки сердца

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда 16-15-10315

Для цитирования: Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Овчаров М. А., Афанасьев А. В., Шарифуллин Р. М., Лавинюков С. О. Хирургическая абляция фибрилляции предсердий с редукционной атриопластикой и без атриопластики у пациентов с митральными пороками сердца: проспективное рандомизированное исследование. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 63–70. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-63-70>

CONCOMITANT PROCEDURE OF ATRIAL FIBRILLATION ABLATION WITH AND WITHOUT LEFT ATRIOPLASTY DURING SURGICAL CORRECTION OF THE MITRAL VALVE DISEASE: PROSPECTIVE, RANDOMIZED TRIAL

A. V. Bogachev-Prokofiev, S. I. Zheleznev*, M. A. Ovcharov, A. V. Afanasyev, R. M. Sharifulin, S. O. Lavinukov

Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

Objective. Main objective of this prospective randomized study was to assess safety and efficiency of the combined approach for the left atrial ablation in combination with and without reduction left atrioptasty in patients with mitral valve disease.

Material and Methods. The study was performed from September, 2014 to February, 2017. A total of 120 patients with mitral valve disease, permanent atrial fibrillation (AF), and left atriomegaly were enrolled in the study. Patients were randomized to two groups: group I comprised patients who received correction of mitral valve disease in combination with AF ablation and without reduction atrioptasty of the left atrium (MV+MAZE); group II ($n=60$) comprised patients with correction of mitral valve disease in combination with AF ablation and with reduction atrioptasty of the left atrium (MV+MAZE+AP). Patient characteristics did not differ between groups.

Results. There were no significant differences between groups in the early mortality rates (2 patients in group I versus 5 patients in group II, $p=0.64$); bleeding rates (total 5 cases including 2 patients in group I and 3 patients in group II, $p=0.34$), and the rates of AF recurrence in the early postoperative period. Permanent pacemakers were implanted in 8 patients (13.3%) of group I and in 4 patients (6.7%) of group II. Total long-term mortality was 4 patients including 1 and 3 patients in group I and II, respectively, which did not significantly differed. The rates of one-year freedom from AF were 84.8 and 86.2% in group I and II, respectively. No new onsets of atrial fibrillation were observed for 36 months in both groups. The rates of freedom from thromboembolic events during the time of observation were 88.6% in group I and 96.5% in group II.

Conclusion. The left atrial reduction concomitant with the left atrial ablation and correction of mitral valve disease is safe and effective procedure. However, this procedure did not impact the rates of long-term freedom from AF.

Keywords: atrial fibrillation, atriomegaly, atrioptasty, atrial fibrillation ablation, mitral valve diseases

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Financial disclosure: the work was supported by the Russian Science Foundation (grant No. 16-15-10315)

For citation: Bogachev-Prokophiev A. V., Zheleznev S. I., Ovcharov M. A., Afanasyev A. V., Sharifulin R. M., Lavinukov S. O. Concomitant Procedure of Atrial Fibrillation Ablation with and without Left Atrioptasty during Surgical Correction of the Mitral Valve Disease: Prospective, Randomized Trial. *Siberian Medical Journal*. 2018; 33(3): 63–70. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-63-70>

Введение

К моменту хирургического лечения митральных пороков (МП) сердца в 50–75% случаев возникает фибрилляция предсердий (ФП) [1], которая существенно ухудшает как непосредственно результаты хирургического лечения МП, так и качество жизни в отдаленном периоде. «Золотым» стандартом хирургического лечения ФП является технология MAZE, выполняемая методом «cut and sew» [2], однако более широко применяются радиочастотная (РЧА) и криоабляция ФП с вполне сопоставимыми результатами [3].

Известно, что более 19% пациентов к моменту выполнения хирургического лечения МП уже имеют гигантское левое предсердие (ЛП) [4], что значительно уменьшает шансы на восстановление и сохранение синусового ритма в послеоперационном периоде. Возвратная ФП в послеоперационном периоде является достоверным предиктором неблагоприятных эмболических событий (инсультов, инфарктов) и сердечно-сосудистой летальности [5].

Выполнение редуционной атриопластики ЛП может улучшить результаты хирургического лечения ФП у больных с МП и атриомегалией. Однако она связана с более высоким хирургическим риском, что требует проведения анализа, изучения эффективности и целесообразности подобных тактических подходов.

Основной целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности комбинированного подхода — абляции ЛП в сочетании с редуционной атриопластикой в сравнении с аналогичной группой без атриопластики ЛП у пациентов с МП сердца.

Материал и методы

С сентября 2014 по февраль 2017 г. в проспективное рандомизированное исследование было включено 120 пациентов с МП сердца, которым выполнялось про-

тезирование либо реконструкция митрального клапана. Пациенты имели длительно персистирующую ФП и атриомегалию ЛП. Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы на две группы. В первой группе (МП+MAZE, $n=60$) выполнялась коррекция МП в сочетании с аблацией ЛП по схеме Maze IV. Во второй группе (МП+MAZE+АЛП, $n=60$) кроме вмешательства на митральном клапане и аблации ЛП выполнялась пликационная редуционная атриопластика ЛП (АЛП) по методике Kawazoe [6], см. таблицу.

Критериями включения в исследования были: возраст пациента более 18 лет с поражением митрального клапана, расширением ЛП более 6 см и длительно персистирующей ФП, показаниями для хирургического лечения в соответствии с критериями (the American College of Cardiology / American Heart Association Guidelines, 2017).

Критериями исключения являлись: пароксизмальная форма ФП, ранее выполненные открытые операции на сердце, сочетанное поражение аортального клапана и ишемическая болезнь сердца (ИБС), требующие хирургического лечения, низкая фракция выброса левого желудочка (менее 35%).

Первичной конечной точкой исследования являлась безопасность и эффективность комбинированного хирургического подхода, включающего аблацию и редуционную атриопластику ЛП. Оценивалась летальность, восстановление синусового ритма и свобода от ФП в отдаленном периоде. Вторичными точками являлись опасные жизнеугрожающие осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, динамика размеров ЛП).

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, все пациенты подписывали добровольное информированное согласие.

Средний возраст пациентов первой группы (МК+Maze IV) составил $51,4 \pm 9,8$ лет, второй группы (МК+MAZE IV+АЛП) — $50,9 \pm 9,2$ года. Средний период

Таблица

Характеристика пациентов сравниваемых групп

Показатели	МК+Maze IV (n=60)	МК+Maze IV+АЛП (n=60)	p
Пол (муж), n (%)	21 (35,0)	23 (38,3)	0,796
Возраст (годы)	51,4±9,8	50,9±9,2	0,818
Индекс массы тела (кг/м ²)	27,8±4,3	28,2±4,9	0,056
Поражение митрального клапана, n (%):			
стеноз	17 (28,4)	19 (31,6)	0,690
недостаточность	22 (36,6)	18 (30,0)	0,437
сочетанное поражение	21 (35,0)	23 (38,4)	0,705
Этиология митрального порока, n (%):			
ревматизм	37 (61,7)	42 (70,0)	0,336
дегенерация	22 (36,7)	17 (28,4)	0,329
эндокардит	1 (1,6)	1(1,6)	1,0
Длительность ФП (мес.)	23,4±20,2	22,4±16,0	0,798
III-IV NYHA функциональный класс (%)	40 (64,8)	43 (73,0)	0,553
Размер ЛП (см)	7,2±0,92	7,4±1,0	0,674
Фракция выброса ЛЖ (%)	59,8±11,0	59,1±8,5	0,691
Давление в легочной артерии (мм рт. ст.)	52,7±12,8	53,1±11,9	0,862

Примечание: АЛП — атриопластика левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек.

наблюдения пациентов соответственно группам составил 23,4±20,2 и 22,4±16,0 мес. На диагностическом этапе при эхокардиографическом (ЭхоКГ) исследовании определяли анатомо-гемодинамические показатели. Размеры ЛП в первой группе составили 7,2±0,92 мм, во второй группе — 7,4±1 мм. ФП классифицировали согласно ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. ФП считалась длительно персистирующей при давности существования более одного года. Сравнимые группы пациентов не различались по полу, возрасту, функциональному классу (NYHA), и сопутствующей патологии (табл.).

Хирургическая техника

После интубации всем пациентам выполняли чрезпищеводное ЭхоКГ исследование, оценивали функцию митрального клапана, исключали тромбоз ЛП. Хирургическое лечение выполняли стандартным методом, доступом через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения с бикавальной канюляцией и неглубокой гипотермией (32 °С). Применяли антеградную кардиоплегию с использованием раствора Кустодиол (Custodiol®; Kohler Pharma, Alsbach-Hahnlein, Germany), позволяющую получить адекватную остановку сердца и хорошую защиту миокарда на длительный период выключения сердца из кровообращения. Доступ к митральному клапану осуществлялся через левую атриотомию параллельно борозде Ватерстоуна, что позволяло получить хорошую визуализацию и являлось одним из элементов формирования «коробочки» — изоляции площадки легочных вен.

Процедуру фрагментации ЛП выполняли с использованием сухого биполярного радиочастотного абляционного зажима (Atricure clamp Atricure, Inc., Cincinnati,

OH, USA). Использовалась общепринятая схема: изоляция легочных вен (коробочка) + линия к митральному клапану + линия к коробочке + линия к ушку ЛП [2]. Во всех случаях ушко ЛП выключено из кровообращения резекцией или было ушито по основанию линейным швом. При митральной недостаточности в большинстве случаев выполнена пластика митрального клапана, включающая протезирование хорд и имплантацию жесткого или гибкого опорного кольца. У пациентов, которым не удавалось выполнить реконструктивное вмешательство, и у пациентов с митральным стенозом и сочетанным поражением выполняли протезирование митрального клапана современными механическими и биологическими протезами. Дилатированное ЛП редуцировали с использованием шовной пликационной техники [6, 7]. Выполняли линейную пластику от ушка ЛП до правых нижнедолевых легочных вен, парааннулярно к нижнему концу атриотомного доступа ЛП. Абляцию правого предсердия (ПП) выполняли по схеме: линия к фиброзному кольцу трикуспидального клапана, линия к ушку ПП, линии к устьям верхней и нижней полых вен, после чего выполнялась пластика трикуспидального клапана с использованием шовной аннулопластики по Де Вега.

Послеоперационное ведение пациентов

В раннем послеоперационном периоде всем пациентам выполнялось постоянное мониторирование сердечного ритма в течение двух дней с последующим ежедневным ЭКГ контролем в течение 10–12 дней госпитального периода. В послеоперационном периоде до года пациенты наблюдались поликлинически, проводился осмотр кардиолога-аритмолога в сроки 1, 3, 6, 9, 12 мес. В последующем периоде наблюдения контроль ритма и осмотр кардиолога осуществлялся один раз в 6 мес. На этапах

наблюдения выполняли запись ЭКГ, ЭхоКГ исследование и 24-часовое холтеровское мониторирование. Оценивали сердечный ритм, динамику полостей сердца, показатели антикоагулянтной терапии, случаи тромбозомболических осложнений, при необходимости проводили коррекцию антикоагулянтной и антиаритмической терапии.

Методы статистического анализа

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с применением пакета программ STATISTICA 10 for Windows (StatSoft). Проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили критерием Шапиро — Уилка (Shapiro — Wilk). Равенство дисперсий проверялось с использованием критерия Левена. Описание данных осуществлялось с помощью среднего и стандартного отклонения — $M \pm StD$, медианы, верхнего и нижнего квартилей, межквартильного размаха. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий использовали t -критерий Стьюдента (при нормальном распределении вариант или близком к таковому) и U -критерий Манна — Уитни (при отклонении распределения от нормального и для непараметрических критериев).

Внутригрупповые сравнения количественных признаков производились с применением теста Фридмана. Для последующих попарных сравнений использовался тест Вилкоксона для зависимых выборок с поправкой уровня значимости по Бонферрони.

Анализ выживаемости выполнялся с применением моделей пропорциональных интенсивностей Кокса, результаты представлены как отношение рисков (ОР) и 95%-й доверительный интервал (ДИ). Параметры для включения в многофакторную модель Кокса устанавливались на основании результатов однофакторного анализа с пороговым значением $p=0,25$. Для построения многофакторной модели Кокса применялась методика пошагового включения параметров (forward selection technique). Функция выживаемости рассчитывалась с использованием метода Каплана — Майера. Период риска возникновения события был определен в днях для каждого пациента. Каждый период между моментом рандомизации и наступлением события либо прекращением исследования представлял отдельное наблюдение. Для сравнения функций выживаемости в двух группах использовался лог-ранк тест. Статистически значимым считалось значение $p < 0,05$.

Для анализа категориальных конечных точек применялась логистическая регрессия (бинарная при количестве категорий, которое равно двум, и ординальная при количестве категорий более двух).

Результаты

Из включенных в исследование 120 пациентов с МП сердца, ФП и атриомегалией на госпитальном этапе погибли 5 человек. Летальность в группе (МК+MAZE) составила 2 (3,3%) пациента, в группе (МК+MAZE+АЛП) — 3 (5,0%) случая, при этом статистически значимых различий по этому показателю не отмечено ($p=0,647$). Причи-

нами летальных исходов были: в первой группе в одном случае ишемический инсульт, другом — полиорганная недостаточность. Во второй группе непосредственными причинами смерти были инфаркт миокарда, сердечная недостаточность (диастолическая дисфункция ЛЖ) и ишемический инсульт.

На госпитальном этапе были отмечены следующие нелетальные осложнения, не имеющие статистических различий в группах, обусловленные характером хирургического вмешательства, выполненного в условиях искусственного кровообращения, стернотомии и не связанные с выполнением РЧА предсердий и шовной редукционной пликацией ЛП: ишемический инсульт — 1, экссудативный перикардит — 8, экссудативный плеврит — 12, печеночная недостаточность — 2, раневая инфекция — 3, кровотечение, потребовавшее реторакотомии, — 5 случаев. Имплантация электрокардиостимулятора (ЭКС) потребовалась восьми пациентам первой группы (13,3%) и четырем (6,7%) второй группы. Причинами для имплантации ЭКС явились синусовая брадикардия и полная атриовентрикулярная блокада, ассоциированная с митральным протезированием.

В отдаленном периоде отмечено четыре летальных случая: в первой группе — один случай, причиной смерти явился геморрагический инсульт, связанный с передозировкой варфарина, у пациента с механическим искусственным клапаном сердца; во второй группе погибли три человека, причинами смерти были рак легкого, разрыв аневризмы абдоминальной аорты, ишемический инсульт, связанный с погрешностями антикоагулянтной терапии. Статистически значимых различий по летальности в группах не получено (рис. 1).

В раннем послеоперационном периоде зарегистрирован рецидив ФП у четырех пациентов, по два случая в группах сравнения. Согласно протоколу исследования, пациентам проводилась терапия, направленная на контроль ритма сердца, назначался кордарон в терапевтической дозе. Восстановление синусового ритма осуществляли кардиоверсией, ритм был восстановлен у двух

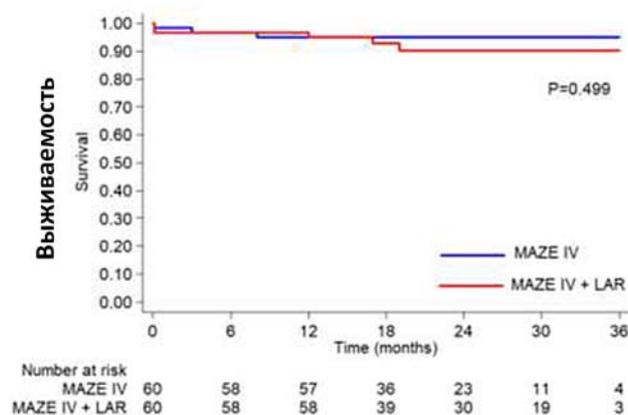


Рис. 1. Выживаемость в сравниваемых группах на этапах наблюдения до 36 мес. отдаленного периода

пациентов первой группы и одного во второй. Свобода от ФП, представленная методом Каплана — Майера, в срок 12 мес. после операции составила в первой группе 84,8% во второй — 86,2%. В отдаленном периоде более 12 мес. наблюдения свободными от ФП были 47 пациентов первой группы и 46 второй (рис. 2). За этот период наблюдения отмечено 16 эпизодов рецидива ФП, у 11 человек первой группы и пяти во второй. Выполнена успешная медикаментозная конверсия у 13 человек, электрическая дефибриляция сердца (ЭДС) проведена в трех случаях с восстановлением синусового ритма. Имплантация электрокардиостимулятора в отдаленном периоде не потребовалась ни в одной из групп.

Свобода от тромбоземболических событий, представленная методом Каплана — Майера, включающая госпитальный и отдаленный период 36 мес., составила 88,6% первой группе и 86,5% во второй (рис. 3). Она включала два случая инсульта с летальностью и один без летальности в раннем п/о периоде (два и один случай в первой и второй сравниваемых группах) и в отдаленном периоде — два случая без летальности, по одному в группах.

Всем пациентам в отдаленном периоде выполнялось трансторакальное ЭхоКГ, оценивались гемодинамические показатели, исследовалась динамика размеров ЛП. В сроки 12 мес. после операции у пациентов двух групп размеры ЛП были меньше в сравнении с дооперационными, в первой группе без атриопластики — с $72,0 \pm 9,2$ до $65,0 \pm 3,6$ мм, $p=0,368$, в группе с атриопластикой — с $74,0 \pm 1,0$ до $58,0 \pm 4,2$ мм, $p=0,01$, однако статистически значимой разницы по размеру ЛП в группах не получено. При дальнейшем исследовании на этапе 36 мес. во второй группе (МК+MAZE+АЛП) отмечены статистически значимо меньшие размеры ЛП в подгруппе пациентов с синусовым ритмом (с $72,0 \pm 9,2$ до $56,0 \pm 5,1$ мм, $p=0,01$).

Дискуссия

Эффективность хирургического лечения ФП у пациентов с МП сердца зависит от целого ряда факторов,

существенно влияющих на восстановление синусового ритма, основными из которых являются размер ЛП и длительность существования ФП [8, 15]. В ряде исследований установлено, что при небольших размерах ЛП и существовании ФП в течение нескольких лет эффективность хирургического восстановления синусового ритма составляет до 99% [9]. Однако достаточно часто естественное течение МП сердца сопровождается левой атриомегалией, когда размер ЛП достигает гигантских размеров [7]. Большой объем ЛП и высокое давление в ЛП, вызывая напряжение его стенок, не позволяют успешно восстановить и сохранить синусовый ритм после операции [10, 12, 15]. С целью улучшения результатов абляции ФП у пациентов с МП сердца и атриомегалией предложено дополнять различные схемы хирургического лечения ФП редуционной атриопластикой ЛП [11].

Данное рандомизированное исследование является одним из первых, оценивающих безопасность и эффективность хирургической тактики, включающей комбинированное вмешательство на ЛП — редуцицию и фрагментацию ЛП — при хирургической коррекции МП сердца. Гипотеза исследования отражала предположение о том, что при устранении патогенетических факторов, а именно при снижении объема и площади ЛП, и, следовательно, напряжения его стенок шансы на восстановление и сохранение синусового ритма сердца значительно вырастут при сопоставимой безопасности двух подходов.

Полученные результаты исследования показали, что по безопасности комбинированное вмешательство на ЛП (РЧА+ЛАП) у больных с МП не уступает стандартному подходу (изолированное РЧА) при коррекции МП и ФП. Госпитальная летальность и летальность в срок 36 мес. отдаленного периода не имели статистически значимых различий. Характер и число интраоперационных осложнений в группах, таких как экссудативные плевриты, перикардиты, органные дисфункции, кровотечения, раневая инфекция, а также

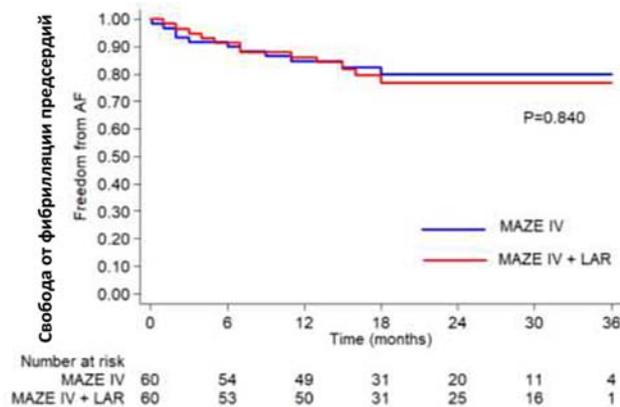


Рис. 2. Свобода от фибрилляции предсердий у пациентов исследуемых групп

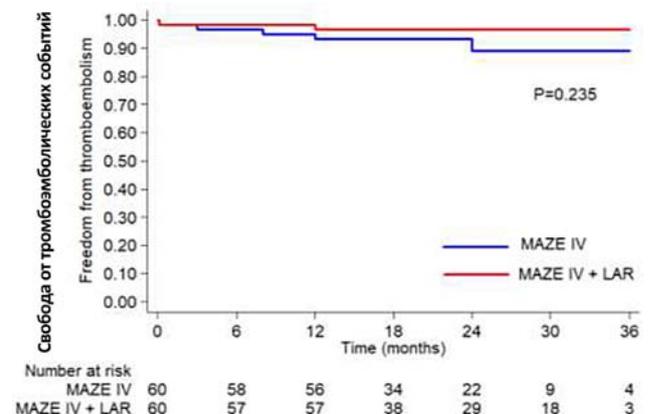


Рис. 3. Свобода от тромбоземболических событий у пациентов сравниваемых групп

жизнеугрожающие эмболические, геморрагические осложнения, инфаркт миокарда не имели статистически значимой разницы. Основной причиной имплантации ЭКС в обеих группах являлась синусовая брадикардия, а полная атриовентрикулярная блокада ассоциировалась с протезированием митрального клапана. Число тромбоэмболических осложнений за весь наблюдаемый период также различалось в группах на всех этапах исследования. Следует отметить, что возникшие осложнения не связаны с выполнением редуцированной атриопластики ЛП и РЧА ФП.

В отдаленном периоде на этапе 36 мес. синусовый ритм был сохранен у 79% пациентов первой группы и 76,8% в группе с редуцированной атриопластикой. Не получено статистически значимой разницы результатов по послеоперационной величине ЛП в целом по группам. Однако у пациентов второй группы (МК+Мазе+АЛП) с сохраненным синусовым ритмом размеры ЛП были достоверно меньше в сравнении с группой изолированного РЧ воздействия. Подобные результаты получены в исследовании S. Hyllen [14], у пациентов с синусовым ритмом после коррекции митральной недостаточности происходила редукция полости ЛП в отличие от группы пациентов с возникшей ФП. В то же время редукция ЛП способствует сохранению синусового ритма. В исследовании С. Kasemsarn [13] из 236 пациентов у 82% выполнялась модифицированная резекционная атриопластика заднебоковой стенки ЛП, что наряду с выполнением РЧА ЛП по схеме Maze IV способствовало длительному сохранению синусового ритма в отдаленном периоде.

Оценивая в нашем исследовании безопасность и эффективность комбинированной тактики (РЧА в сочетании с редуцированной атриопластикой ЛП) в сравнении с изолированным РЧА ФП у пациентов с хирургическим лечением пороков митрального клапана, следует отметить отсутствие статистически значимых различий полученных результатов как в раннем, так и отдаленном периодах наблюдения.

Заключение

Выполнение редуцированной атриопластики ЛП у пациентов с РЧА ФП и коррекцией порока митрального клапана является эффективным хирургическим методом, обеспечивающим безопасность процедуры в сравнении с группой без атриопластики и данными, полученными в других исследованиях, однако выполнение редукации ЛП не влияет на свободу от возвратной ФП в отдаленном периоде.

Ограничения исследования

В исследовании есть ограничения. Для подтверждения гипотезы исследования требуется более крупное рандомизированное исследование с более длительным сроком наблюдения.

Литература

- Gillinow A., Salman A. Ablation of atrial fibrillation with concomitant cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 19: 25–32.
- Cox J. L., Churyla A., Malaisrie S. C., Kruse J., Pham D. T., Kislitsina O. N., McCarthy P. M. When is a Maze Procedure a Maze Procedure? *Can. J. Cardiology.* 2018. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.05.008. Reference: CJCA 2827. Accepted Date: 7 May 2018.
- Benussi S., Pappone C., Nascimbene S., Oreto G., Caldarola A., Stefano P. L., Casati V., Alfieri O. A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 17: 524–529.
- Di Eusanio G., Gregorini R., Mazzola A., Clementi G., Procaccini B., Cavarra F., Taraschi F., Esposito G., Di Nardo W., Di Luzio V. Giant left atrium and mitral valve replacement: risk factor analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1988; 2: 151–159.
- Bando K., Kasegawa H., Okada Y., Kobayashi J., Kada A., Shimokawa T., Nasu M., Nakatani S., Niwaya K., Tagusari O., Nakajima H., Hirata M., Yagihara T., Kitamura S. Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for nonischemic mitral regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129(5): 1032–1040.
- Kawazoe K., Beppu S., Takahara Y., Nakajima N., Tanaka K., Ichihashi K., Fujita T., Manabe H. 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; 85(6): 885–892.
- Apostolakis E., Shunaiber J. The surgical management of giant left atrium. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008 February; 33(2): 182–190. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.11.003.
- Wanga W., Guod L., Martlanda A. M., Feng X., Mab J., Feng X. Biatrrial reduction plasty with reef imbricate technique as an adjunct to maze procedure for permanent atrial fibrillation associated with giant left atrial. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010; 10: 577–581.
- Kharqi K., Hutten B. A., Lemke B., Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation: a systematic review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27: 258–265.
- Candan O., Ozdemir N., Aung S. M., Hatipoglu S., Karabay C. Y., Guler A., Gecmen C., Dogan C. Atrial longitudinal strain parameters predict left atrial reverse remodeling after mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 30: 1049–1056. DOI: 10.1007/s10554-014-0433-9.
- Scherer M. Left atrial size reduction improves the sinus rhythm conversion rate after radiofrequency ablation for continuous atrial fibrillation in patients undergoing concomitant cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54: 34–38.
- Chen M. C., Chang J. P., Chang H. W. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest.* 2004 Jun; 125(6): 2129–2134.
- Kasemsarn Ch., Lertsomboon P., Sungkahaphong V., Chotivatanapong T. Left atrial reduction in modified maze procedure with concomitant mitral surgery. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals.* 2014; 22(4): 421–429. Author(s) 2013. Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav. DOI: 10.1177/0218492313492438.
- Hyllen S., Nozohoor Sh., Meurling C., Wierup P., Sjögren J. Left Atrial Reverse Remodeling Following Valve Surgery for Chronic Degenerative Mitral Regurgitation in Patients with Preoperative Sinus Rhythm: Effects on Long-Term Outcome. *J. Card. Surg.* 2013; 28: 619–626. DOI: 10.1111/jocs.12215.
- Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Петлин К. А., Беленкова Е. М., Антонченко И. В. Определение концепции повышения эффективности отдаленных результатов радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «лабиринт» на основании опыта двухсот операций. *Вестник аритмологии.* 2012; 69: 5–11.

References

- Gillinow A, Salman A. Ablation of atrial fibrillation with concomitant cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 19: 25–32.
- Cox J. L., Churyla A., Malaisrie S. C., Kruse J., Pham D. T., Kislitsina O. N., McCarthy P. M. When is a Maze Procedure a Maze Procedure? *Can. J. Cardiology.* 2018. DOI: 10.1016/j.cjca.2018.05.008. Reference: CJCA 2827. Accepted Date: 7 May 2018.
- Benussi S., Pappone C., Nascimbene S., Oreto G., Caldarola A., Stefano P. L., Casati V., Alfieri O. A simple way to treat chronic atrial fibrillation during mitral valve surgery: the epicardial radiofrequency approach. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2000; 17: 524–529.
- Di Eusano G., Gregorini R., Mazzola A., Clementi G., Procaccini B., Cavarra F., Taraschi F., Esposito G., Di Nardo W., Di Luzio V. Giant left atrium and mitral valve replacement: risk factor analysis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1988; 2: 151–159.
- Bando K., Kasegawa H., Okada Y., Kobayashi J., Kada A., Shimokawa T., Nasu M., Nakatani S., Niwaya K., Tagusari O., Nakajima H., Hirata M., Yagihara T., Kitamura S. Impact of preoperative and postoperative atrial fibrillation on outcome after mitral valvuloplasty for nonischemic mitral regurgitation. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129(5): 1032–1040.
- Kawazoe K., Beppu S., Takahara Y., Nakajima N., Tanaka K., Ichihashi K., Fujita T., Manabe H. 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; 85(6): 885–892.
- Apostolakis E., Shunaiber J. The surgical management of giant left atrium. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008 February; 33(2): 182–190. DOI: 10.1016/j.ejcts.2007.11.003.
- Wanga W., Guod L., Martlanda A. M., Feng X., Mab J., Feng X. Biatrrial reduction plasty with reef imbricate technique as an adjunct to maze procedure for permanent atrial fibrillation associated with giant left atrial. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2010; 10: 577–581.
- Kharqi K., Hutten B. A., Lemke B., Deneke T. Surgical treatment of atrial fibrillation: a systematic review. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2005; 27: 258–265.
- Candan O., Ozdemir N., Aung S. M., Hatipoglu S., Karabay C. Y., Guler A., Gecmen C., Dogan C. Atrial longitudinal strain parameters predict left atrial reverse remodeling after mitral valve surgery: a speckle tracking echocardiography study. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2014; 30: 1049–1056. DOI: 10.1007/s10554-014-0433-9.
- Scherer M. Left atrial size reduction improves the sinus rhythm conversion rate after radiofrequency ablation for continuous atrial fibrillation in patients undergoing concomitant cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54: 34–38.
- Chen M. C., Chang J. P., Chang H. W. Preoperative atrial size predicts the success of radiofrequency maze procedure for permanent atrial fibrillation in patients undergoing concomitant valvular surgery. *Chest.* 2004 Jun; 125(6): 2129–2134.
- Kasemsarn Ch., Lerdsomboon P., Sungkahaphong V., Chotivatanapong T. Left atrial reduction in modified maze procedure with concomitant mitral surgery. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals.* 2014; 22(4): 421–429. Author(s) 2013. Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0218492313492438.
- Hyllen S., Nozohoor Sh., Meurling C., Wierup P., Sjögren J. Left Atrial Reverse Remodeling Following Valve Surgery for Chronic Degenerative Mitral Regurgitation in Patients with Preoperative Sinus Rhythm: Effects on Long-Term Outcome. *J. Card. Surg.* 2013; 28: 619–626. DOI: 10.1111/jocs.12215.
- Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Belenkova E. M., Antonchenko I. V. Definition of the concept of increasing the effectiveness of the long-term results of radiofrequency atrial ablation by the «maze» procedure based on the experience of two hundred operations. *Vestnik Aritmologii.* 2012; 69: 5–11 (In Russ).

Поступила 07.09.2018

Received September 07.2018

Информация о вкладе авторов

Богачев-Прокофьев А. В. — концепция, дизайн исследования, утверждение окончательной версии статьи.

Железнев С. И. — концепция, дизайн исследования, утверждение окончательной версии статьи.

Овчаров М. А. — сбор, статистическая обработка и анализ данных.

Афанасьев А. В. — написание статьи.

Шарифуллин Р. М. — написание статьи.

Лавинюков С. О. — сбор, статистическая обработка и анализ данных.

Сведения об авторах

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: a_bogachev@meshalkin.ru.

Железнев Сергей Иванович*, д-р мед. наук, профессор, врач сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии клапанных пороков сердца, Центр новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: JSI1962@mail.ru.

Овчаров Михаил Александрович, исследователь Центра новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: mihail.ovcharoff@gmail.com.

Афанасьев Александр Владимирович, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии клапанных пороков сердца, центр новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: bwcsmile@gmail.com.

Шарифулин Равиль Махарамович, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии клапанных пороков сердца, центр новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru.

Лавинюков Сергей Олегович, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии клапанных пороков сердца, центр новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: s_lavinyukov@meshalkin.ru.

Information about the authors

Bogachev-Prokophiev Alexander V., Dr. Sci. (Med.), Head of New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: a_bogachev@meshalkin.ru.

Zheleznev Sergey I.,* Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiovascular Surgeon at Valvular Heart Disease Surgery Department, New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: JSI1962@mail.ru.

Ovcharov Michail A., Researcher at New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: mihail.ovcharoff@gmail.com.

Afanasyev Alexander V., Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon at Valvular Heart Disease Surgery Department, New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: bwcsmile@gmail.com.

Sharifulin Ravil M., Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon at Valvular Heart Disease Surgery Department, New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru.

Lavinukov Sergey O., Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon at Valvular Heart Disease Surgery Department, New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.
E-mail: s_lavinyukov@meshalkin.ru.

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ РАСШИРЕННОЙ МИОЭКТОМИИ В СОЧЕТАНИИ С ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ НА ПОДКЛАПАННЫХ СТРУКТУРАХ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТРОФИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

А. В. Афанасьев^{1*}, А. В. Богачев-Прокофьев¹, С. И. Железнев¹, Р. М. Шарифулин¹, А. С. Залесов¹,
Д. Ю. Козьмин², А. М. Караськов¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
630055, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Речкуновская, 15

²Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации,
414011, Российская Федерация, Астрахань, ул. Покровская роща, 4

Цель. Миоэктомия межжелудочковой перегородки является «золотым» стандартом хирургического лечения пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Аномалии подклапанного аппарата митрального клапана могут играть важную роль в персистенции остаточного градиента давления в выводном тракте левого желудочка после операции. Цель настоящего исследования: оценить результаты миоэктомии в сочетании с вмешательствами на подклапанных структурах.

Материал и методы. С июля 2015 по декабрь 2016 г. в исследование включено 40 пациентов, которым была выполнена миоэктомия межжелудочковой перегородки с подклапанными вмешательствами. Пиковый градиент давления перед операцией составил $92,3 \pm 16,9$ мм рт. ст. Толщина межжелудочковой перегородки составила $26,8 \pm 4,5$ мм. У всех пациентов до операции была умеренная или выраженная митральная регургитация, обусловленная систолическим движением передней створки митрального клапана.

Результаты. Случаев резидуальной митральной регургитации не было. Остаточное движение передней створки митрального клапана было выявлено у 5% пациентов. Послеоперационный градиент давления в выводном тракте левого желудочка составил $8,7 \pm 4,5$ мм рт. ст. В срок наблюдения 12 мес. все пациенты были живы. Среди пациентов 87,5% находились в I и 12,5% — во II функциональном классе по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца. Резидуальная митральная регургитация отмечена у 10% пациентов.

Заключение. Миоэктомия межжелудочковой перегородки в сочетании с вмешательством на подклапанных структурах митрального клапана эффективно устраняет обструкцию выводного тракта левого желудочка и позволяет сохранить высокую свободу от митральной регургитации через 12 мес. после операции.

Ключевые слова: гипертрофическая кардиомиопатия, митральный клапан, миоэктомия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Афанасьев А. В., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Шарифулин Р. М., Залесов А. С., Козьмин Д. Ю., Караськов А. М. Непосредственные результаты расширенной миоэктомии в сочетании с вмешательством на подклапанных структурах митрального клапана у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 71–77. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-71-77>

SEPTAL MYECTOMY WITH SUBVALVULAR APPARATUS INTERVENTION IN PATIENTS WITH HYPERTROPHIC OBSTRUCTIVE CARDIOMYOPATHY: IMMEDIATE RESULTS

A. V. Afanasyev^{1*}, A. V. Bogachev-Prokophiev¹, S. I. Zheleznev¹, R. M. Sharifulin¹, A. S. Zalesov¹,
D. Yu. Kozmin², A. M. Karaskov¹

¹Meshalkin National Medical Research Center,
15, Rechkunovskaya str., Novosibirsk, 630055, Russian Federation

²Federal Center for Cardiovascular Surgery,
4, Pokrovsky grove, Astrakhan, 414011, Russian Federation

Aim. Surgical septal myectomy is a standard treatment option for patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Subvalvular abnormalities of the mitral valve may play an important role in residual left ventricular outflow tract obstruction. This study aimed to evaluate the surgical outcomes of septal myectomy with subvalvular interventions.

Material and Methods. Between July, 2015 and December, 2016, 40 eligible patients underwent septal myectomy with subvalvular intervention. The peak gradient was 92.3 ± 16.9 mm Hg. The mean septum thickness was 26.8 ± 4.5 mm. Moderate or severe systolic anterior motion syndrome-mediated mitral regurgitation was observed in all patients.

Results. There was no residual mitral regurgitation. Residual systolic anterior motion syndrome was observed in 5%. The postoperative gradient was 8.7 ± 4.5 mm Hg. At 12-month follow-up, all patients were alive. According to the New York Heart Association (NYHA) classification, 87.5 and 12.5% of patients had NYHA functional classes I and II, respectively. The prevalence rate of residual mitral regurgitation was 10%.

Conclusions. Concomitant subvalvular intervention during septal myectomy effectively eliminated left ventricular outflow tract obstruction and provided high freedom from residual mitral regurgitation one year after surgery.

Keywords: hypertrophic cardiomyopathy, mitral valve, myectomy

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Afanasyev A. V., Bogachev-Prokophiev A. V., Zheleznev S. I., Sharifulin R. M., Zalesov A. S., Kozmin D. Yu., Karaskov A. M. Septal Myectomy with Subvalvular Apparatus Intervention in Patients with Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy: Immediate Results. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 71–77. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-71-77>

Введение

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) — это генетически обусловленное заболевание, характеризующееся утолщением стенок левого желудочка ≥ 15 мм, не связанное с рабочей нагрузкой (функциональной гипертрофией) [1]. Миоэктомия межжелудочковой перегородки (МЖП) является «золотым» стандартом хирургического лечения пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. Классическая миоэктомия по Морроу с двумя параллельными разрезами в базальной части межжелудочковой перегородки подвергалась критике за недостаточную резекцию миокарда в среднежелудочковой части МЖП; в связи с этим была предложена расширенная миоэктомия [2]. Расширенная миоэктомия позволяет элиминировать обструкцию выводного тракта левого желудочка (ВОЛЖ) в большинстве случаев. Однако фиброзные изменения и прямые крепления аномальных папиллярных мышц и вторичных хорд митрального клапана (МК) могут играть важную роль в персистенции остаточного градиента давления в ВОЛЖ и значимой митральной регургитации после операции [2–5].

В данной работе мы представляем результаты расширенной миоэктомии в сочетании с вмешательствами на подклапанных структурах МК асимптомных пациентов с обструктивной ГКМП и выраженной гипертрофией МЖП.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом института. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. В период с июля 2015 по декабрь 2016 г. было пролечено 110 пациентов с обструктивной ГКМП. В настоящее исследование включены 40 пациентов старше 18 лет с выраженной гипертрофией МЖП и значимым градиентом давления в ВОЛЖ, которым была выполнена расширенная миоэктомия и вмешательство на подклапанных структурах МК. Показания к операции определялись согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1].

Таблица 1

Предоперационные характеристики пациентов

Параметры	n=40
Возраст, лет	49,6±14,3
Женский пол, n (%)	26 (65,0)
NYHA II, n (%)	13 (32,5)
NYHA III, n (%)	27 (67,5)
ФВ ЛЖ, %	76,2±7,5
КДО ЛЖ, мл	57,1±14,6
Градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	92,3±16,9
Толщина МЖП, мм	26,8±4,5
Умеренная МР, n (%)	23 (57,5)
Выраженная МР, n (%)	17 (42,5)

Примечание: NYHA — функциональный класс согласно Нью-Йоркской Ассоциации сердца; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДО; ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ВОЛЖ — выводной отдел левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; МР — митральная регургитация.

Критерии включения:

- гипертрофия МЖП ≥ 20 мм по данным эхокардиографии;
- пиковый градиент давления в ВОЛЖ ≥ 50 мм рт. ст. в покое;
- передне-систолическое движение передней створки МК (SAM-синдром);
- умеренная или выраженная митральная регургитация.

Критерии исключения:

- спиртовая редукция миокарда в анамнезе;
- органические изменения МК (ревматизм, дисплазия, эндокардит, кальциноз);
- сочетанные вмешательства на других клапанах сердца;
- одномоментное коронарное шунтирование;
- фибрилляция предсердий;
- имплантированный кардиовертер-дефибриллятор.

Исходные данные о пациентах, включенных в исследование, представлены в таблице 1. Первичной конечной точкой исследования был резидуальный градиент давления в ВОЛЖ непосредственно после операции по данным инва-

зивной прямой тензиометрии. Вторичные точки эффективности включали резидуальную митральную регургитацию, SAM-синдром, резидуальный градиент давления в ВОЛЖ по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭхоКГ), выживаемость, функциональный класс через 12 мес. после операции. Оценка степени выраженности митральной регургитации проводилась согласно рекомендациям Европейской ассоциации эхокардиографии [6].

Детали хирургической техники

После индукции анестезии всем пациентам выполнялась ЧПЭхоКГ (Philips iE33, Philips Ultrasound Inc., PA, USA) для оценки функции МК и моделирования адекватной глубины и протяженности зоны миоэктомии МЖП (рис. 1).

Трансаортальная расширенная миоэктомия по методике Schaff [7] была выполнена всем пациентам. Вмешательства на подклапанных структурах МК выполняли

трансаортально и включали резекцию укороченных вторичных хорд передней створки МК (рис. 2А) и мобилизацию папиллярных мышц (рис. 2В) по технике, описанной Ferrazzi [4].

Контрольная ЧПЭхоКГ выполнялась после отключения искусственного кровообращения для оценки результатов операции. Прямое измерение градиента ВОЛЖ с помощью одноходового центрального венозного катетера, помещенного трансаортально в полость левого желудочка, и кардиоплегической канюли (рис. 3А, В).

Анализ данных хирургического лечения проводился с помощью программы STATISTICA для Windows версия 10.0 (Statsoft, Inc, США). Проверка гипотезы о нормальности распределения признаков производилась с помощью критерия Шапиро — Уилка. Условие равенства дисперсий распределений признаков проверялось с помощью расчета критерия Левена.

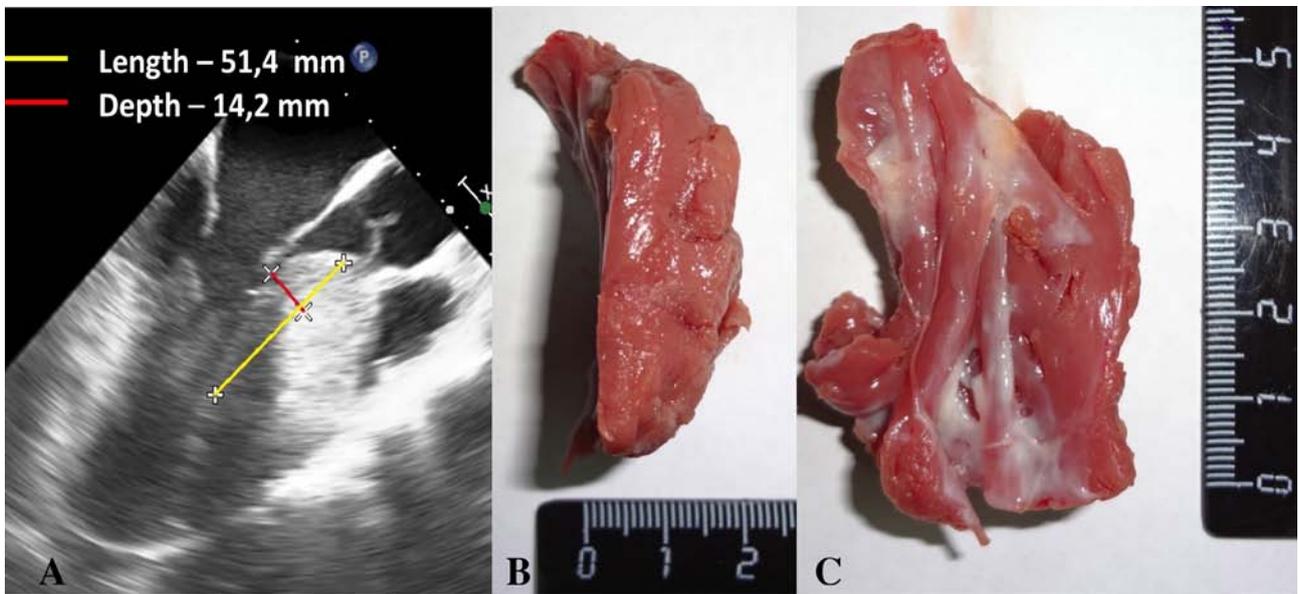


Рис. 1. Моделирование адекватной глубины и протяженности резекции межжелудочковой перегородки и сопоставление его с макропрепаратом. (А) моделирование адекватной глубины и протяженности резекции, (В) макропрепарат резецированного миокарда, сагитальная проекция, (С) фронтальная проекция

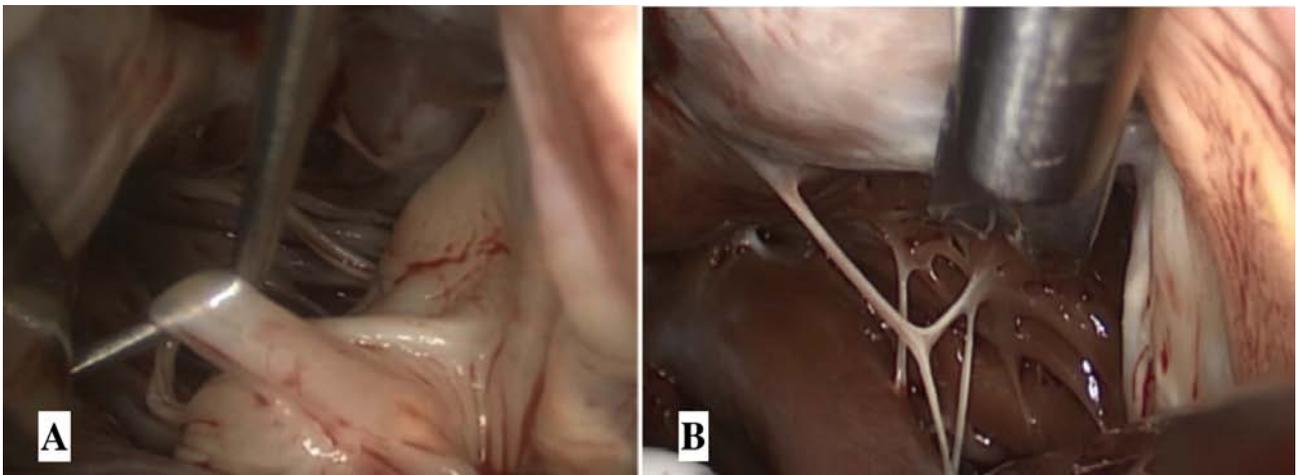


Рис. 2. Интраоперационные фото: (А) подготовка к резекции вторичной хорды митрального клапана, (В) мобилизация папиллярной мышцы

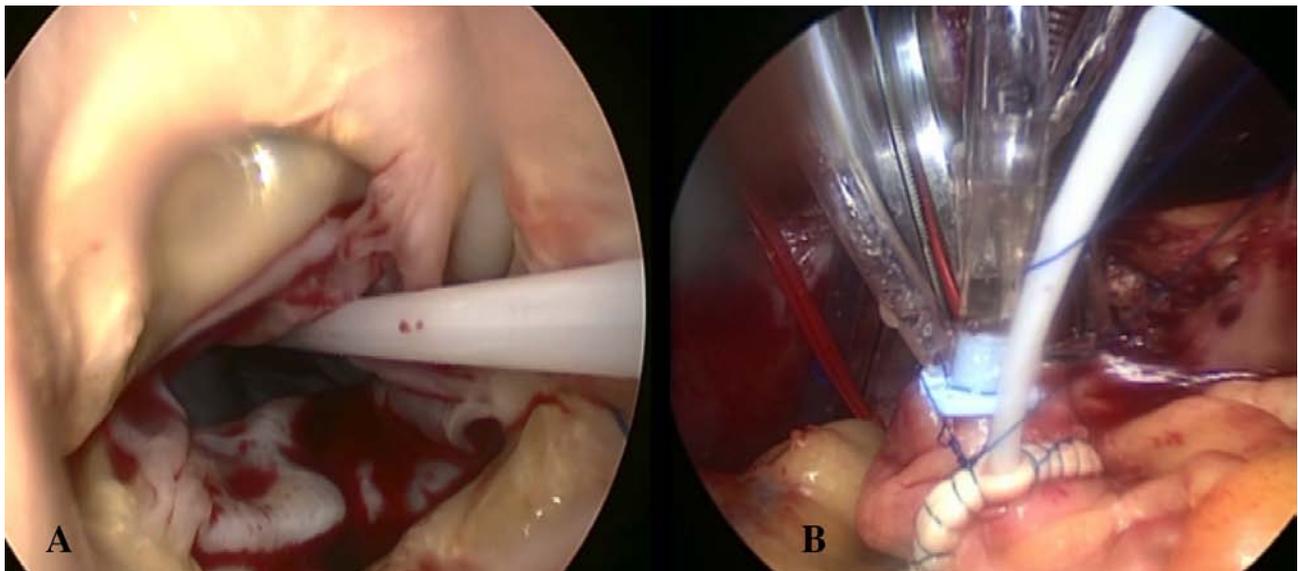


Рис. 3. Интраоперационные фото: (А) центральный катетер для измерения прямого давления в полости левого желудочка, (В) кардиоплегическая канюля для мониторинга прямого давления в аорте

Для описательной статистики количественных нормально распределенных признаков с равенством дисперсий использовались параметрические методы: вычисление средних значений и стандартных отклонений; для количественных признаков с распределением, отличным от нормального, и качественных порядковых признаков использовались непараметрические методы — вычисление медиан и соответствующий интервал между 25 и 75 перцентилями (Q1; Q3); для качественных номинальных признаков — относительные частоты в процентах.

Для определения статистически значимых различий парных сравнений применялся: в группах номинальных данных — непараметрический критерий МакНемара; в группах порядковых данных — непараметрический критерий знаков Уилкоксона; в группах непрерывных данных — парный *t*-критерий (при нормальном распределении признака) или непараметрический критерий знаков Уилкоксона (при распределении, отличающемся от нормального). Уровень статистической значимости для всех используемых методов установлен как $p \leq 0,05$.

Результаты

Среднее время искусственного кровообращения составило 62 ± 15 мин; среднее время пережатия аорты — 45 ± 14 мин (табл. 2). Градиент давления между левым желудочком и аортой по данным прямой тензиометрии составил $12,2 \pm 6,3$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ относительно исходных значений); по данным ЧПЭхоКГ — $15,3 \pm 3,6$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ относительно исходных значений). Значимой резидуальной регургитации при контроле выявлено не было. В одном случае потребовалось возобновление искусственного кровообращения и окклюзии аорты ввиду остаточной обструкции ВОЛЖ и SAM-синдрома. Выполнена более расширенная миоэктомия с захватом свободной стенки левого желудочка до митрального клапана.

Таблица 2

Интраоперационные данные

Признаки	<i>n=40</i>
Резекция вторичных хорд, <i>n</i> (%)	40 (100)
Мобилизация папиллярных мышц, <i>n</i> (%)	36 (90,0)
Длительность ИК, мин	$62,1 \pm 14,6$
Длительность пережатия аорты, мин	$45,4 \pm 14,1$
Прямой градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	$8,7 \pm 4,5$
ЧПЭхоКГ градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	$15,3 \pm 3,6$
Резидуальная МР, <i>n</i> (%)	0
Резидуальный SAM, <i>n</i> (%)	2 (5,0)
КДО ЛЖ, мл	$84,4 \pm 19,2$
ФВ ЛЖ, %	$66,2 \pm 7,3$
Повторное пережатие аорты, <i>n</i> (%)	1 (2,5)
Протезирование МК, <i>n</i> (%)	0

Примечание: ИК — искусственное кровообращение; ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; КДО ЛЖ — конечно-диастолический объем левого желудочка; ВОЛЖ — выводной отдел левого желудочка; МР — митральная регургитация; SAM — систолическое движение передней створки митрального клапана.

Случаев госпитальной летальности не было. Перед выпиской градиент в ВОЛЖ по данным трансторакальной эхокардиографии составил $13,4 \pm 5,0$ мм рт. ст. ($p < 0,001$ относительно исходных значений). Двоим пациентам потребовалась имплантация постоянного водителя ритма ввиду развития полной АВ-блокады (табл. 3).

Спустя 6 дней после операции у одного пациента выявлен дефект межжелудочковой перегородки с незначительным лево-правым сбросом (2 мм шунт). Принята тактика динамического наблюдения.

В сроки наблюдения 12 мес. после операции случаев отдаленной летальности не было. Функциональный

Таблица 3

Непосредственные результаты

Признаки	n=40
Госпитальная летальность, n (%)	0
Полный АВ-блок, n (%)	2 (5,0)
ДМЖП, n (%)	1 (2,5)
Разрыв стенки ЛЖ, n (%)	0
АоН, n (%)	0

Примечание: АВ-блок — атриоventрикулярный блок; ДМЖП — дефект межжелудочковой перегородки, ЛЖ — левый желудочек; АоН — аортальная недостаточность.

Таблица 4

Срок наблюдения 12 месяцев

Признаки	MSA group, n=40
Выживаемость, %	100
NYHA I, n (%)	35 (87,5)
NYHA II, n (%)	5 (12,5)
Резидуальная МР, n (%)	4 (10,0)
Градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	9,1±2,4
Т6Х, м	432,2±43,1
QOL (SF-36), PH	59,1±4,8
QOL (SF-36), MH	50,4±3,9

Примечание: NYHA — функциональный класс согласно Нью-Йоркской ассоциации сердца; ВОЛЖ — выводной отдел левого желудочка; МР — митральная регургитация; Т6Х — тест 6-минутной ходьбы; QOL (SF-36) — качество жизни (Опросник короткая форма — 36); PH — физический компонент здоровья; MH — психологический компонент здоровья.

класс по NYHA и результаты теста с 6-минутной ходьбой представлены в таблице 4. Качество жизни пациентов по данным короткой формы опросника SF-36: физический компонент 59,1±4,8, психологический компонент 50,4±3,9.

По данным проведенной трансторакальной эхокардиографии градиент в ВОЛЖ составил 9,1±2,4 мм рт. ст. в покое ($p < 0,001$ относительно исходных значений). Митральная регургитация 1–2-й степени зафиксирована у 4 (10,0%) пациентов. Пациент с ятрогенным дефектом межжелудочковой перегородки находился в I функциональном классе по NYHA.

Обсуждение

Исследование показало высокую эффективность расширенной миоэктомии в сочетании с вмешательством на подклапанных структурах. Аномалии хорд и сосочковых мышц митрального клапана вносят весомый вклад в формирование обструкции ВОЛЖ. В недавнем исследовании Ferrazzi и соавт. [4] прояснили данный механизм, показали, что трансаортальная резекция вторичных хорд увеличивает площадь передней створки МК, уменьшает

натяжение и сдвигает зону коаптации створок МК назад от ВОЛЖ у пациентов с незначительной гипертрофией МЖП. Авторы также показали значимое снижение градиента давления ВОЛЖ сразу после операции: 9 ± 5 и 13 ± 10 мм рт. ст. соответственно ($p = 0,041$), что согласуется с результатами нашего исследования на группе пациентов с выраженной гипертрофией МЖП.

По данным авторов из клиники Мейо [3], хирургическое вмешательство на митральном клапане у пациентов с ГКМП является крайне редкой необходимостью, оно потребовалось лишь у 2,1% пациентов без аномалий МК и подклапанных структур. Они также сделали вывод, что наличие аномалий хорд и сосочковых мышц МК не влияет на функциональные и клинические результаты при условии выполнения адекватной миоэктомии МЖП. Однако они предположили, что вмешательство на папиллярных мышцах, участвующих в создании обструкции ВОЛЖ, должно выполняться. Тем не менее частота выполнения протезирования МК в их выборке составила 23,6% (41 из 133 пациентов). Регрессионный анализ показал, что протезирование МК было ассоциировано с повышенным риском отдаленной летальности [вероятность риска 2,89 (95%-й ДИ: 1,22–6,82; $p = 0,016$), а также продемонстрировали преимущества сохранения МК в выживаемости ($p = 0,002$). Яркий пример влияния протезирования МК на выживаемость пациентов с ГКМП был показан Vassileva и соавт. [8]. Так, госпитальная летальность при анализе более тысячи операций в США составляла 0 и 11,8% летальности соответственно в группах пластики и протезирования МК, $p < 0,05$. В единственном рандомизированном исследовании [9] также была показана более высокая 2-летняя выживаемость при сохранении МК ($96,7 \pm 3,3$ против $87,2 \pm 4,9\%$ соответственно, $p = 0,034$). В связи с этим протезирование МК не может являться альтернативным методом лечения пациентов с ГКМП, как было предложено ранее [10, 11]. Текущие рекомендации по ведению пациентов с ГКМП [1, 5] не содержат информации относительно вмешательств на МК ввиду недостаточной доказательной базы.

Разными авторами были предложены различные методики клапаносохраняющих операций у пациентов с ГКМП, включая увеличение передней створки МК [12–14], ретенционные пластики [15, 16], пликационные техники [17–19] и подклапанные вмешательства [4, 7, 19]. Выбор техники чаще всего хирург-зависимый, нежели универсальный, особенно в случае необходимости выполнения повторной окклюзии аорты. Тем не менее решение о необходимости дополнительных вмешательств на МК должно быть взвешенным. В нашей практике любые поражения МК подвергаются вмешательствам, однако мы считаем сложные реконструктивные технологии [12–19] для изолированной SAM-индуцированной митральной регургитации у пациентов с ГКМП не оправданными. Так, использование заплат из ксеноперикарда для увеличения площади передней створки влечет за собой риск отдаленной дисфункции вследствие ее дегенерации.

Некоторые авторы предлагают использование Альфиери-техники у пациентов с ГКМП, незначительной гипертрофией МЖП и отсутствием органических изменений на МК [20, 21]. Однако данная методика предполагает открытие левого предсердия для адекватной экспозиции, и долговечность вызывает большие вопросы. Bhudia и соавт. [22], имея большой опыт выполнения техники Альфиери, предостерегли, что использование данной пластики не гарантирует высокой эффективности ввиду остаточной дистопии а1, а3 сегментов передней створки МК. Еще одним значимым недостатком технологии является повышенный риск формирования митрального стеноза; более того, это не способствует элиминации обструкции ВОЛЖ при недостаточно адекватно выполненной миоэктомии [22]. Таким образом, и техника Альфиери не может рассматриваться как операция выбора у пациентов с ГКМП и аномалиями подклапанных структур МК.

Данное исследование не лишено ограничений. В частности, данная работа представляет собой опыт одного центра с относительно небольшим размером выборки и краткосрочным наблюдением. Тем не менее наши результаты соотносятся с работами других авторов по заданной проблеме. Будущие исследования с большей выборкой и более отдаленными результатами с группой сравнения смогут показать клинические и гемодинамические преимущества сочетанных вмешательств на хордах и сосочковых мышцах МК перед изолированной расширенной миоэктомией.

Миоэктомия межжелудочковой перегородки в сочетании с вмешательством на подклапанных структурах митрального клапана выполнима у большинства пациентов, эффективно устраняет обструкцию выводного тракта левого желудочка и позволяет сохранить высокую свободу от митральной регургитации через 12 мес. после операции.

Литература / References

- Elliott P. M., Anastasakis A., Borger M. A., Borggreffe M., Cecchi F., Charron P., Hagege A. A., Lafont A., Limongelli G., Mahrholdt H., McKenna W. J., Mogensen J., Nihoyannopoulos P., Nistri S., Pieper P. G., Pieske B., Rapezzi C., Rutten F. H., Tillmanns C., Watkins H. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2014; 35: 2733–2779.
- Messmer B. J. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 58: 575–577.
- Hong J. H., Schaff H. V., Nishimura R. A., Abel M. D., Dearani J. A., Li Z., Ommen S. R. Mitral regurgitation in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy: implications for concomitant valve procedures. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016; 68: 1497–1504.
- Ferrazzi P., Spirito P., Iacovoni A., Calabrese A., Migliorati K., Simon C., Pentiricci S., Poggio D., Grillo M., Amigoni P., Iacone M., Mortara A., Maron B. J., Senni M., Bruzzi P. Transaortic chordal cutting: mitral valve repair for obstructive hypertrophic cardiomyopathy with mild septal hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 66: 1687–1696.
- Gersh B. J., Maron B. J., Bonow R. O., Dearani J. A., Fifer M. A., Link M. S., Naidu S. S., Nishimura R. A., Ommen S. R., Rakowski H., Seidman C. E., Towbin J. A., Udelson J. E., Yancy C. W. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2011; 124: 2761–2796.
- Lancellotti P., Moura L., Pierard L. A., Agricola E., Popescu B. A., Tribouilloy C., Hagendorff A., Monin J. L., Badano L., Zambrano J. L. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native disease). *Eur. J. Echocardiogr.* 2010; 11: 307–332.
- Schaff H. V., Said S. M. Transaortic extended septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 17: 238–235.
- Vassileva C. M., Boley T., Markwell S., Hazelrigg S. Mitral valve repair is underused in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Heart Surg. Forum.* 2011; 14: e376–379.
- Bogachev-Prokophiev A., Afanasyev A., Zheleznev S., Fomenko M., Sharifulin R., Kretov E., Karaskov A. Mitral valve repair or replacement in hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a prospective randomized study. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2017; 25: 356–362.
- Cooley D. A., Wukasch D. C., Leachman R. D. Mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Results in 27 patients. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* 1976; 17: 380–387.
- Fighali S., Krajcer Z., Leachman R. D. Septal myomectomy and mitral valve replacement for idiopathic hypertrophic subaortic stenosis: short- and long-term follow-up. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1984; 3: 1127–1134.
- Van der Lee C., Kofflard M. J., van Herwerden L. A., Vletter W. B., ten Cate F. J. Sustained improvement after combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation.* 2003; 108: 2088–2092.
- Kofflard M. J., van Herwerden L. A., Waldstein D. J., Ruygrok P., Boersma E., Taams M. A., Ten Cate F. J. Initial results of combined anterior mitral leaflet extension and myectomy in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 197–202.
- Vriesendorp P. A., Schinkel A. F., Soliman O. I., Kofflard M. J., de Jong P. L., van Herwerden L. A., Ten Cate F. J., Michels M. Long-term benefit of myectomy and anterior mitral leaflet extension in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2015; 115: 670–675.
- Delmo Walter E. M., Siniawski H., Hetzer R. Sustained improvement after combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in preventing systolic anterior motion in hypertrophic obstructive cardiomyopathy in children. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2009; 36: 546–552.
- Nasser B. A., Stamm C., Siniawski H., Kukucka M., Komoda T., Delmo Walter E. M., Hetzer R. Combined anterior mitral valve leaflet retention plasty and septal myectomy in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2011; 40: 1515–1520.
- Cooley D. A. Surgical techniques for hypertrophic left ventricular obstructive myopathy including mitral valve plication. *J. Card. Surg.* 1991; 6: 29–33.
- McIntosh C. L., Maron B. J., Cannon R. O., Klues H. G. Initial results of combined anterior mitral leaflet plication and ventricular septal myotomy-myectomy for relief of left ventricular outflow tract obstruction in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 1992; 86: 1160–1167.
- Balaram S., Tyrie L., Sherrid M. V., Afthinos J., Hillel Z., Winsons G., Swistel D. G. Resection-plication-release for hypertrophic cardiomyopathy: clinical and echocardiographic follow-up. *Ann. Thorac. Surg.* 2008; 86: 1539–1545.
- Basaran M., Selimoglu O., Yildirim T., Ogun N. T. Use of Alfieri stitch technique in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5: 738–739.
- Sado D. M., Flett A. S., McGregor C. G. A., Pantazis A. A., Elliott P. M., Moon J. C. Myectomy plus Alfieri technique for outflow tract obstruction in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2010; 122: 938–939.

22. Bhudia S. K., McCarthy P. M., Smedira N. G., Lam B. K., Rajeswaran J., Blackstone E. H. Edge-to-edge (Alfieri) mitral repair: results in diverse clinical settings. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77:1598–1606.

Поступила 17.08.2018
Received August 17.2018

Информация о вкладе авторов

Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Козьмин Д. Ю., Караськов А. М. — концепция, дизайн исследования, утверждение окончательной версии статьи.

Шарифуллин Р. М., Залесов А. С. — сбор, статистическая обработка и анализ данных.

Афанасьев А. В. — написание статьи.

Сведения об авторах

Афанасьев Александр Владимирович*, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии клапанных пороков сердца, Центр новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: bwcsmile@gmail.com.

Богачев-Прокофьев Александр Владимирович, д-р мед. наук, руководитель Центра новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: a_bogachev@meshalkin.ru.

Железнев Сергей Иванович, д-р мед. наук, профессор, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии клапанных пороков сердца, Центр новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: JSI1962@mail.ru.

Шарифуллин Равиль Махарамович, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии клапанных пороков сердца, Центр новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

E-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru.

Залесов Антон Сергеевич, врач центра новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Козьмин Дмитрий Юрьевич, заведующий отделением Федерального центра сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Астрахань

Караськов Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра имени академика Е. Н. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Information about the authors

Afanasyev Alexander V.*, Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon at Valvular Heart Disease Surgery Department, New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: bwcsmile@gmail.com.

Bogachev-Prokophiev Alexander V., Dr. Sci. (Med.), Head of New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: a_bogachev@meshalkin.ru.

Zheleznev Sergey I., Dr. Sci. (Med.), Professor, Cardiovascular Surgeon at Valvular Heart Disease Surgery Department, New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: JSI1962@mail.ru

Sharifulin Ravil M., Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular Surgeon at Valvular Heart Disease Surgery Department, New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.

E-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru

Zalesov Anton S., Physician at New Surgical Technologies Center, Meshalkin National Medical Research Center.

Kozmin Dmitry Yu., Cardiac Surgery Department of the Federal Center for Cardiovascular Surgery, Astrakhan, Russian Federation.

Karaskov Alexander M., Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Meshalkin National Medical Research Center.

НЕЙРОПСИХОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С ЭПИЛЕПСИЕЙ И КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ КРАНИОЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ДИСПРОПОРЦИИ НА ФОНЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ

В. И. Ларькин, Н. С. Стельмах*

Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12

В ходе проведения исследования проанализированы истории болезни 124 пациентов с эпилептическими приступами (криптогенная эпилепсия). Диагноз был поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии и/или видео-ЭЭГ-мониторинга в формате 10 ч. Группа I состояла из 36 пациентов с уровнем ликворо-краниального индекса в пределах физиологической нормы (от 1,6 до 3,6, при среднем значении $2,1 \pm 0,2$), которым в период госпитализации и на амбулаторно-поликлиническом этапе проводилась стандартная многокомпонентная терапия. Группу II составили 42 пациента, у которых, согласно комплексному анатомо-функциональному обследованию, ликворо-краниальный индекс был меньше физиологической нормы (от 0,8 до 1,2; при среднем значении $1,0 \pm 0,1$), терапия проводилась по стандартной схеме и была идентична таковой, проводимой в группе I. Группа III (основная, $n=46$) характеризовалась ликворо-краниальным индексом менее физиологической нормы (от 0,8 до 1,2; при среднем значении $0,9 \pm 0,1$) и модифицированной терапией. Установлено, что у пациентов с низким ликворо-краниальным индексом, получающих стандартную терапию, на протяжении 2 лет наблюдения развивается более выраженный когнитивный дефицит по сравнению с пациентами с низким ликворо-краниальным индексом, получающими модифицированную терапию. Своевременная коррекция повышенного внутричерепного давления позволила предотвратить значительное усугубление патопсихологического дефицита, нарушений кратковременной и долговременной памяти и когнитивной деятельности в целом.

Ключевые слова: эпилепсия, краниocereбральный индекс, нейропсихологический статус

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Ларькин В. И., Стельмах Н. С. Нейропсихологический статус больных с эпилепсией и клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции на фоне модифицированной терапии. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 78–85. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-78-85>

NEUROPSYCHOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH EPILEPSY AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF CRANIOCEREBRAL DISPROPORTION ON THE BACKGROUND OF MODIFIED THERAPY

V. I. Larkin, N. S. Stelmakh*

Omsk State Medical University,
12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation

In the course of the study, 124 case records of patients with epileptic seizures (cryptogenic epilepsy) were analyzed. Diagnosis was established based on a typical clinical presentation, anamnesis, electroencephalogram (EEG) dynamics, and/or video EEG monitoring in the 10-hour format. Group I comprised 36 patients with normal liquor-cranial indexes ranging from 1.6 to 3.6 with an average value of 2.1 ± 0.2 ; these patients received standard multicomponent therapy during the hospitalization and at the outpatient-polyclinic stage. Group II comprised 42 patients who had liquor-cranial indexes below the lower limit of normal ranging from 0.8 to 1.2 with an average value of 1.0 ± 0.1 ; these patients also received therapy for primary diagnosis according to standard therapy scheme, which was identical to that in group I. Patients of group III (main group, $n=46$) had liquor-cranial indexes below physiological norm (from 0.8 to 1.2 with an average value of 0.9 ± 0.1) and received modified therapy. Two-year follow up study showed that more severe cognitive deficit developed in patients with low cerebrovascular indexes receiving standard therapy compared to patients with low cerebrovascular indexes who received modified therapy. The absence of significant differences between patients of group I and III suggest that timely correction of increased intracranial pressure allowed to prevent significant aggravation of pathopsychological characteristics, loss of short-term and long-term memory, and overall cognitive function decline.

Keywords: epilepsy, craniocerebral index, neuropsychological status

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

For citation: Larkin V. I., Stelmakh N. S. Neuropsychological Status of Patients with Epilepsy and Clinical Manifestations of Craniocerebral Disproportion on the Background of Modified Therapy. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 78–85. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-78-85>

Введение

На сегодняшний день ученые доказали наличие взаимосвязи между течением заболевания и нарушением когнитивных функций в зависимости от локализации патологического процесса и типа приступов [1]. Отмечено, что у больных, страдающих симптоматической эпилепсией, интеллектуальные нарушения возникают чаще, чем у пациентов с эпилепсией с неустановленной этиологией [2]. Многие авторы сходятся во мнении, что когнитивные нарушения у пациентов, страдающих эпилепсией, связаны с ранним началом заболевания, частотой и характером приступов, длительным течением эпилепсии, наличием структурно-морфологических поражений головного мозга [3–5].

Дебют заболевания в первые 5 лет жизни нередко обуславливает развитие тяжелых когнитивных нарушений, зачастую доходящих до степени умственной отсталости и деменции. Частые приступы и вторичная генерализация эпилептических приступов способствуют усугублению когнитивного дефицита [6, 7]. Но и среди пациентов с недавно диагностированной эпилепсией проблемы в когнитивной сфере также распространены больше, чем в общей популяции. Согласно данным G. A. Baker, у взрослых пациентов уже через год после дебюта заболевания ухудшаются средние показатели памяти, скорости психомоторных реакций и способности к обучению [8]. Также доказано, что даже фокальные и тонико-клонические приступы оказывают негативное влияние на когнитивные способности, особенно это касается памяти [9]. Серьезное повреждающее действие на головной мозг оказывают генерализованные эпилептические приступы, что обусловлено возникновением тяжелых нарушений гомеостаза, а также развитием гипоксии, гипертензии и гипертермии [10].

Множество сложных механизмов развития как самого заболевания, так и когнитивных нарушений у пациентов с разными формами эпилепсии заставляют врача задуматься над выбором эффективной патогенетической и симптоматической терапии, направленной в том числе и на коррекцию когнитивного дефицита у данной категории пациентов [11]. Особый интерес вызывает группа «малоголовых» пациентов, имеющих малый объем резервных ликворных пространств, головного мозга и врожденное снижение интеллекта. Вероятно, данная категория пациентов имеет высокий риск развития эпилепсии и более тяжелое ее течение. Однако эта гипотеза требует подтверждения.

Цель исследования: на основании комплексного анализа выявить особенности нейропсихологического статуса больных эпилепсией с краниocereбральной диспропорцией на фоне модифицированной терапии.

Материал и методы

В ходе проведения исследования осуществляли сравнительный анализ данных клинических, инструментальных и лабораторных методов исследований. Были

проанализированы истории болезни 124 пациентов с эпилептическими приступами (криптогенная эпилепсия). Диагноз был поставлен на основании типичной клинической картины, анамнеза, динамики электроэнцефалографии (ЭЭГ) и/или видео-ЭЭГ-мониторинга в формате 10 ч. Возрастной диапазон больных на момент включения в исследование составил 18–45 лет. Половой состав обследованных пациентов был представлен 67 мужчинами и 57 женщинами, средний возраст участников исследования составил $35,9 \pm 6,8$ года. Все пациенты прошли лечение в Эпилептологическом центре бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» в период с 2011 по 2017 г.

На основании определения ликворо-краниального индекса [12] и характеристик стандартной и модифицированной терапии было выделено три группы. Дизайн исследования соответствовал международным принципам Хельсинкской декларации и всем этическим стандартам по защите людей в процессе выполнения научной работы. Группа I состояла из 36 пациентов (20 мужчин и 16 женщин, средний возраст в группе — $34,0 \pm 7,2$ года) с уровнем ликворо-краниального индекса в пределах физиологической нормы (от 1,6 до 3,6; при среднем значении $2,1 \pm 0,2$), которым в период госпитализации и на амбулаторно-поликлиническом этапе проводилась стандартная многокомпонентная терапия. Группу II составили 42 пациента (22 мужчины и 20 женщин, средний возраст в группе — $37,7 \pm 8,2$ года), у которых согласно комплексному анатомо-функциональному обследованию ликворо-краниальный индекс был меньше физиологической нормы (от 0,8 до 1,2; при среднем значении $1,0 \pm 0,1$), а терапия основного заболевания также проводилась по стандартной схеме и была идентична терапии, проводимой в группе I. Группа III (основная) характеризовалась ликворо-краниальным индексом менее физиологической нормы (от 0,8 до 1,2; при среднем значении $0,9 \pm 0,1$) и модифицированной терапией. В данной группе было 46 пациентов, из которых было 26 мужчин и 20 женщин, средний возраст в группе составил $36,1 \pm 5,1$ года.

В соответствии с дополнительным критерием каждая из групп была поделена на три подгруппы: подгруппы 1 в каждой группе были представлены пациентами с длительностью заболевания до 1 года (численность в подгруппах I₁ — 12, II₁ — 14, III₁ — 13), подгруппы 2 были представлены пациентами с длительностью заболевания от 1 года до 5 лет (численность в подгруппах I₂ — 12, II₂ — 16, III₂ — 17), подгруппы 3 были представлены пациентами с длительностью заболевания от 5 до 10 лет (численность в подгруппах I₃ — 12, II₃ — 12, III₃ — 16).

Минимальная длительность клинического и инструментального наблюдения за пациентами с момента включения пациента в исследование составила 2 года. При этом были намечены следующие обязательные контрольные точки: момент госпитализации / обращение за медицинской помощью, 1 и 2 года от момента включения в исследование. Общая длительность исследования составила 5 лет.

В группах I и II проводилась идентичная терапия основного заболевания. В группе III проводилась модифицированная терапия (табл. 1). Эффективность терапии оценивали по наличию и длительности полного контроля над эпилептическими приступами, а также урежением частоты эпилептических приступов на 50% и более.

При постановке диагноза учитывался анамнез, клинические проявления, данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Диагноз устанавливался на основании определения заболевания, сформулированного последней ревизией Международной противоэпилептической лиги, и Международной классификации эпилепсии. Эпилептические приступы были классифицированы на основании Международной классификации эпилептических приступов и по форме заболевания. Всем пациентам проводился тщательный клинический осмотр, нейровизуализация, рутинная ЭЭГ и ВЭЭГ-мониторирование ночного сна (10 ч), магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография (КТ) и рентгенография головы.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Проверка соответствия распределения количественных признаков нормальному проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Для сравнения количественных признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, в двух не связанных между собой выборках использовали *t*-критерий Стьюдента. В случае отличия распределения от нормального применяли критерий Манна — Уитни, а для двух связан-

ных выборок — критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных признаков использован χ^2 -тест.

Результаты и обсуждение

При первичном осмотре пациенты группы III предъявляли жалобы, аналогичные жалобам пациентов группы II (табл. 2). На наличие приступов жаловались 100% пациентов во всех группах. Головная боль беспокоила пациентов III группы на 2,5% реже, чем в группе II, но на 4,3% чаще, чем в группе I; утомляемость — на 1,1 и 1,8% соответственно. Снижение памяти пациенты группы III отмечали на 0,5% чаще, чем в группе II, и на 4,4% чаще, чем в группе I; нарушение сна — на 1,4 и 11,8% соответственно.

За два года наблюдений в группе III на фоне модифицированной терапии доля пациентов, предъявляющих жалобы на головную боль, снизилась на 25%, в то время как в группе II, пациенты которой получали лечение по стандартной схеме, — на 9,9%; на снижение памяти — на 11,4 и 4,9% соответственно, на утомляемость — на 17,9 и 5,5%, на нарушение сна — на 19,9 и 7,5% соответственно (рис. 1).

Таким образом, через 2 года ведения пациентов по предложенной нами схеме доля пациентов с жалобами на головную боль была на 18,8% ниже, чем в группе пациентов, получающих стандартную терапию, с жалобами на снижение памяти — на 6,3%, на утомляемость — на 14,1%, на нарушения сна — на 12,3% ниже. Кроме того, 2 пациента в группе III перестали предъявлять жалобы на эпилептические приступы в связи с их очень редким проявлением (1 раз за первый год наблюдения, на втором году эпилептические приступы отсутствовали).

Таблица 1

Сравнение принципов стандартной и модифицированной терапии криптогенной эпилепсии

Параметры терапии	Виды терапии	
	Стандартная терапия	Модифицированная терапия
Частота визитов	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
Определение внутричерепного давления в динамике лечения	Нет	Есть
Прием диакарба с препаратами калия	Нет	Есть
Динамическая коррекция терапии в зависимости от внутричерепного давления	Нет	Есть
Противоэпилептическая терапия при возникновении единичного эпилептического приступа	Нет	Есть

Таблица 2

Жалобы пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции в начале исследования

Жалобы	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Группа III (n=46)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Головная боль	24	66,7	30	71,4	32	69,6
Снижение памяти	33	91,7	40	95,2	44	95,7
Утомляемость	30	83,3	36	85,7	39	84,8
Приступы	36	100	42	100	46	100
Нарушение сна	21	58,3	27	64,3	30	65,2

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено.

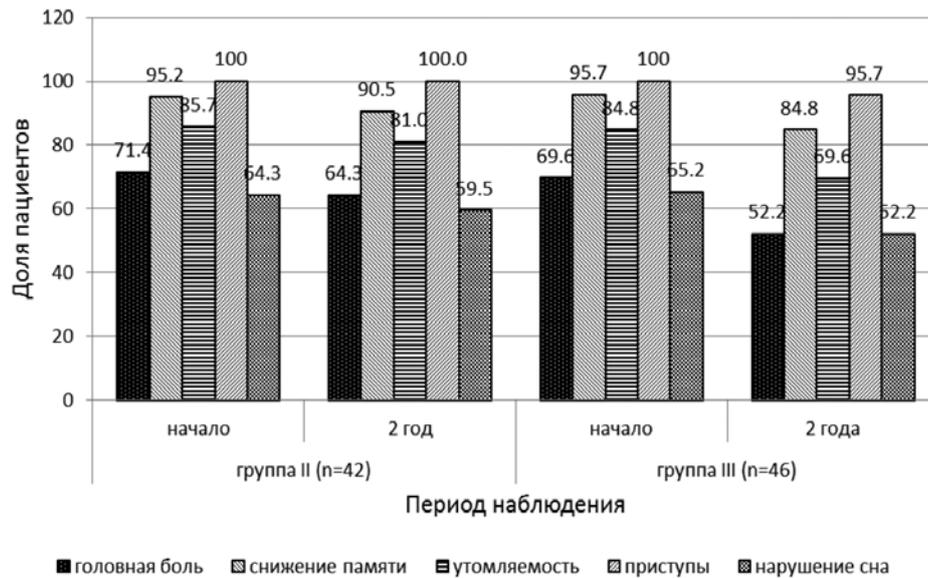


Рис. 1. Жалобы пациентов с эпилепсией в начале наблюдения и через 2 года на фоне применения стандартной и модифицированной терапии

Анализ результатов Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) показал, что выраженность когнитивных расстройств в начале наблюдения по сумме баллов у пациентов группы III статистически значимо не отличалась от пациентов группы II по соответствующим подгруппам. За 2 года ведения пациентов по модифицированной методике удалось сохранить когнитивные функции, а у некоторых пациентов даже несколько их улучшить. Так, у пациентов с длительностью заболевания

менее года средний балл увеличился на 2% и превышал аналогичный показатель в группе I на 0,8%, в группе II — на 10,6%. У пациентов с длительностью заболевания 1–5 лет средний балл увеличился на 0,9% и превышал аналогичный показатель в группе I на 9,2%, в группе II — на 24,3%. У пациентов с длительностью заболевания более 5 лет средний балл увеличился на 2,7% и превышал аналогичный показатель в группе I на 12,3%, в группе II — на 35,2% (табл. 3).

Таблица 3

Результаты тестирования пациентов с эпилепсией по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (среднее количество баллов по каждому показателю) через 2 года наблюдения (M±σ)

Показатели	Максимальный балл	Под-группа I ₁ (n=12)	Под-группа I ₂ (n=12)	Под-группа I ₃ (n=12)	Под-группа II ₁ (n=14)	Под-группа II ₂ (n=16)	Под-группа II ₃ (n=12)	Под-группа III ₁ (n=13)	Под-группа III ₂ (n=17)	Под-группа III ₃ (n=16)
Черчение ломаной линии	1	0,90±0,11	0,72±0,07	0,55±0,05	0,81±0,09	0,63±0,08	0,47±0,09	0,87±0,1	0,7±0,11	0,52±0,06
Оптико-пространственная деятельность (куб)	1	0,89±0,12	0,81±0,12	0,65±0,06	0,81±0,09	0,70±0,1	0,53±0,04	0,9±0,09	0,8±0,1	0,64±0,07
Оптико-пространственная деятельность (часы)	3	2,25±0,5	2,2±0,8	2,0±1,0	2,1±0,7	1,9±0,8	1,5±1,0	2,2±0,7	2,1±0,6	2,0±0,8
Называние	3	3	2,9±0,1	2,7±0,3	2,9±0,1	2,8±0,2	2,6±0,3	2,9±0,1	2,9±0,1	2,8±0,2
Внимание	2	1,9±0,1	1,7±0,2	1,4±0,4	1,8±0,1	1,5±0,4	1,1±0,4	2	1,9±0,1	1,7±0,2
Реакция	4	3,1±0,6	2,6±1,0	2,1±1,2	2,9±0,7	2,2±1,0	1,6±1,1	3,3±0,6	2,7±0,8	2,2±0,7
Повторение предложений	2	1,5±0,4	1,2±0,6	1,0±0,5	1,4±0,5	1,1±0,6	0,7±0,5	1,5±0,4	1,3±0,5	1,0±0,6
Скорость	1	0,75±0,3	0,70±0,25	0,51±0,3	0,71±0,3	0,59±0,4	0,38±0,31	0,76±0,2	0,69±0,3	0,49±0,3
Абстрактное мышление	2	1,7±0,3	1,54±0,32	1,21±0,51	1,61±0,21	1,46±0,41	1,17±0,48	1,65±0,3	1,51±0,4	1,2±0,4
Отсроченное воспроизведение	5	3,6±0,5	3,4±0,8	2,9±1,1	2,85±0,7	2,55±1,1	2,3±1,1	3,5±0,7	3,2±0,5	2,8±0,8
Ориентировка	6	5,54±0,45	5,15±0,65	4,87±0,55	5,29±0,55	4,8±0,35	4,7±0,71	5,6±0,4	5,2±0,7	5,0±0,5
Среднее количество баллов	30	24,9±2,9	20,6±2,1	17,1±1,6	22,7±2,2	18,1±1,9	14,2±1,6	25,1±1,9	22,5±2,3	19,2±2,6

Среди параметров теста наибольшие сложности у пациентов с эпилепсией вызывали такие разделы, как: тест «Часы», характеризующий оптико-пространственную деятельность, и «Повторение предложений». Так, у пациентов в группе I за 2 года наблюдения показатель в тесте «Часы» снизился в среднем на 4%, в группе II — на 11,7%, а в группе III — на 3,2%. Показатель в тесте «Повторение предложений» у пациентов в группе I снизился в среднем на 9,7%, в группе II — на 16,7%, в группе III — на 6,3%.

Также большие затруднения у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции вызывали задания, оценивающие внимание, реакцию и скорость. Так, показатель в тесте «Внимание» снизился за 2 года в группе I на 6%, в группе II — на 7,7%, в группе III — на 5,7%. Показатель в тесте «Реакция» за 2 года снизился в группе I на 4,7%, в группе II — на 8,3%, в группе III — на 4,5%. Показатель в тесте «Скорость» за 2 года снизился в группе I на 8,3%, в группе II — на 8,7%, в группе III — на 6,1%.

Результаты по перечисленным тестам варьировали в зависимости от продолжительности заболевания и у пациентов с низким ликворо-краниальным индексом были выше в группе пациентов, получающих модифицированную терапию, что свидетельствует о возможности коррекции и улучшения интеллектуально-мнестических функций, которые они отражают.

Наиболее стабильными на протяжении 2 лет наблюдения у пациентов с эпилепсией оставались результаты по таким тестам, как «Называние» и «Ориентировка».

При оценке по шкале MMSE большинство пациентов группы III, как и в группах I и II, набрали 28–30 баллов, средний суммарный балл составлял 25,9, что на 5,8% ниже, чем в группе I, и на 0,78% выше, чем в группе II. Случаев тяжелой деменции не отмечалось, случаи деменции умеренной степени были единичными. Таким образом, в начале нашего исследования статистически значимых отличий по доле пациентов с когнитивными нарушениями различной степени выраженности между группами не выявлялось. При тестировании через 2 года наблюдений отмечалось снижение суммарного балла в группе I на 6,2%, в группе II — на 8,9%, в группе III — на 1,5%. Таким образом, в группе III на фоне модифицированной тера-

пии снижение когнитивных функций было наименьшим, а суммарный балл по шкале MMSE был на 1,2% ниже, чем в группе I, и на 9% выше, чем в группе II (табл. 4).

При более детальном анализе установлено, что на фоне модифицированной терапии доля пациентов с отсутствием когнитивных нарушений на 2,2% превышала аналогичный показатель в группе I и на 19,4% — в группе II; доля пациентов предметными нарушениями была на 2,1% ниже. Доля пациентов с деменцией умеренной степени в группе III была на 4,8% больше, чем в группе I, но на 39,2% меньше, чем в группе II. Таким образом, нормализация внутричерепного давления позволяла предотвратить развитие более тяжелых когнитивных нарушений.

Результаты исследования слухоречевой памяти по А. Р. Лурии с отсроченным воспроизведением показали, что если в начале исследования большинство пациентов с эпилепсией могли вспомнить 3–4 слова из 10 названных, то через 2 года наблюдения в группах I и III статистически значимых различий установлено не было, а в группе II на 11,9% увеличивалась доля пациентов, которые могли воспроизвести лишь 2–3 слова.

Исследование слухоречевой памяти при воспроизведении числовых рядов в прямом и обратном порядке (из теста Векслера) показало, что в начале исследования в группе III повторить числовой ряд в прямом порядке смогли 76,1% пациентов, в обратном — 54,3%. Через 2 года наблюдения в группе I повторить числовой ряд в прямом порядке смогли 80,5%, в обратном — 58,3%, что на 3,4 и 8,8% ниже, чем в начале исследования. В группе II доля пациентов, которые успешно справились с заданием, снизилась на 9,4 и 17,5% соответственно и была на 14,3 и 22,5% ниже аналогичных показателей группы I. В группе III доля пациентов, которые смогли повторить числовой ряд в прямом и обратном порядке, составила 78,3 и 52,1%, то есть на 2,7 и 10,6% ниже аналогичных показателей группы I, но на 13,5 и 15,3% выше показателей группы II.

В целом, на начальном этапе исследования нарушения памяти различной степени регистрировались в группах II и III на 25,7 и 24,5% чаще, чем в группе I, что

Таблица 4

Доля пациентов с различным уровнем когнитивных нарушений у пациентов с эпилепсией с признаками краниocereбральной диспропорции при оценке по MMSE через 2 года наблюдения

Уровень когнитивных функций	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Группа III (n=46)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет нарушений	13	36,2	13	31	17	37*
Преддементные	12	33,3	14	33,3	15	32,6
Деменция легкой степени	8	22,2	9	21,4	10	21,7
Деменция умеренной степени	3	8,3	6	14,3	4	8,7*
Тяжелая деменция	0	0	0	0	0	0
Средний балл	25,8±4,1		23,4±3,9		25,5±3,7	

Примечание: * — статистически значимые отличия от группы II ($p < 0,05$).

свидетельствует о влиянии низкого ликворо-краниального индекса на выраженность интеллектуально-мнестических нарушений при эпилепсии. При повторном тестировании через 1 и 2 года наблюдений отмечалось увеличение доли пациентов с нарушением памяти, наиболее выраженной в подгруппе с низким ликворо-краниальным индексом и длительностью заболевания более 5 лет (на 11,1%), таблица 5.

В группе пациентов, получающих модифицированную терапию, статистически значимого ухудшения интеллектуально-мнестических способностей выявлено не было: доля пациентов с нарушениями памяти в подгруппе с продолжительностью заболевания 1–5 лет увеличилась на 1,7% более 5 лет — на 3,9%, а в подгруппе с длительностью заболевания менее года уменьшилась на 0,8%.

Для оценки внимания у пациентов с эпилепсией и признаками краниocereбральной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии в нашем исследовании применялся тест Шульце. Пациенты группы III, как и пациенты группы II, в начале исследования в подавляющем большинстве (95,6%) выполняли тест в медленном темпе, но правильно. Отмечено, что эффективность работы в группе пациентов II была на 17,2% выше, чем в группе I, а в группе III — на 18,4% выше, чем в группе I, и на 0,98% выше, чем в группе II. Степень вработываемости в группах II и III была выше на 20% по сравнению с группой I. Большинство пациентов обладали хорошей психической устойчивостью к выполнению задания, между группами не выявлено статистически значимых отличий. Это свидетельствует о том, что группы II и III на начальном этапе исследования были сопоставимы по основным показателям.

На протяжении двух лет наблюдения отмечалось замедление скорости работы с таблицами Шульце. Так, эффективность работы в группе I возросла на 9,2%, в группе II — на 7,8% и была на 15,7% выше, чем в группе I. В группе III эффективность работы сократилась на 9,7% и была ниже на 2,1% по сравнению с группой I и на 15,5% — по сравнению с группой II.

Степень вработываемости увеличилась в группе I на 10%, в группе II — на 8,3% и была на 18,2% выше по сравнению с группой I. В группе III степень вработываемости сократилась на 8,3%, была ниже аналогичного показателя группы II на 15,4% и не отличалась от значений в группе I. Показатель психической устойчивости в группе I увеличился на 10%, в группе II — на 9,1%, в группе III он не изменился и соответствовал значению в группе I.

Таким образом, применение модифицированной терапии у пациентов с признаками краниocereбральной диспропорции и низким ликворо-краниальным индексом позволяет профилактировать развитие дефицита внимания на протяжении двух лет наблюдения.

Большинство обследованных пациентов на начальном этапе исследования обладали хорошей психической устойчивостью к выполнению задания, однако у пациентов с низким ликворо-краниальным индексом, получающих стандартную терапию, на протяжении двух лет наблюдения отмечалась большая тенденция к истощаемости по сравнению с другими группами, при этом истощаемость имела гипостенический вариант (рис. 2).

Необходимо отметить, что если в начале исследования у большинства пациентов (63,7%) внимание характеризовалось как устойчивое, а истощаемое внимание имели в три раза меньше пациентов, то через 2 года наблюдения в группе II увеличивалась доля пациентов с неустойчивым и истощаемым вниманием на 49,7 и 39,9% соответственно (рис. 3). В то же время в группе I доля пациентов с неустойчивым и истощаемым вниманием возрастала на 25,2 и 14,4%, а в группе III — на 14,5 и 9,2% соответственно.

Таким образом, в группе молодых лиц с эпилепсией и низким ликворо-краниальным индексом, получающих модифицированную терапию, доля пациентов с устойчивым вниманием была на 25% выше по сравнению с группой, получающей стандартную терапию, а с неустойчивым и истощаемым вниманием — на 18,7 и 21,6% ниже и статистически значимо не отличалась от показателей группы лиц с ликворо-краниальным индексом в пределах нормы.

Таблица 5

Доля пациентов с нарушениями памяти на фоне эпилепсии и клиническими проявлениями краниocereбральной диспропорции на протяжении 2 лет наблюдения (%)

Подгруппы	Начало наблюдения	1 год	2 года
Подгруппа I ₁ (n=12)	38,6	40,3	42,8
Подгруппа I ₂ (n=12)	41,7	43	45,8
Подгруппа I ₃ (n=12)	45,2	47,9	49,1
Подгруппа II ₁ (n=14)	48,3	50,8	53,1
Подгруппа II ₂ (n=16)	52,4	54,7	56,9
Подгруппа II ₃ (n=12)	55,8	58,8	62
Подгруппа III ₁ (n=13)	48,2	48,2	47,8
Подгруппа III ₂ (n=17)	51,9	52,2	52,8
Подгруппа III ₃ (n=16)	56,1	57,2	58,3

Примечание: статистически значимых различий на протяжении 2 лет наблюдения не выявлено.

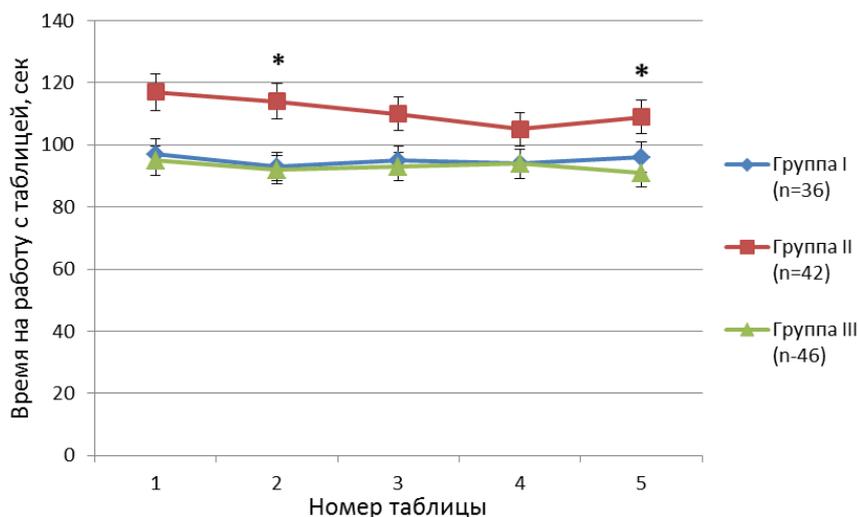


Рис. 2. «Кривая истощаемости» по результатам теста Шульте, проведенного у пациентов с эпилепсией через 2 года после включения в исследование

Примечание: * — наличие статистически значимых отличий между группами, получающими стандартную и модифицированную терапию.

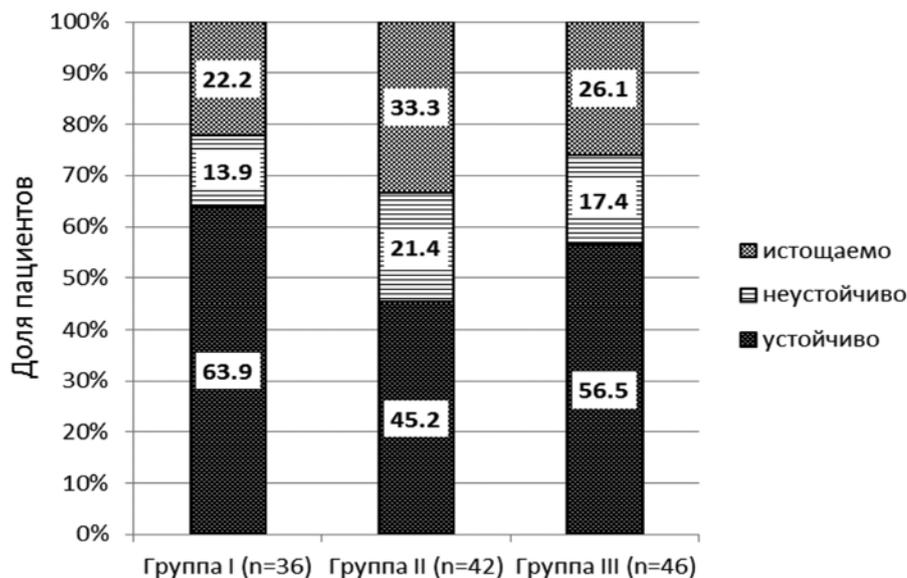


Рис. 3. Характеристика внимания пациентов с эпилепсией и признаками краниальной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии через 2 года наблюдения

В целом, если в начале исследования нарушения внимания регистрировались у трети пациентов группы I, а у пациентов групп II и III они выявлялись на 24,9 и 28,2% чаще, то через 2 года наблюдения в группе I данный показатель вырос на 18,4%; в группе II — на 43,8%, что на 51,8% выше, чем в группе I; а в группе III этот показатель увеличился на 11,3%, что на 20,5% выше, чем в группе I, но на 20,6% ниже, чем в группе II.

Заключение

Таким образом, при нейропсихологическом тестировании выявлены различия в когнитивных функциях у пациентов на фоне проведения стандартной и моди-

фицированной терапии. Установлено, что у пациентов с низким ликворо-краниальным индексом, получающих стандартную терапию, на протяжении 2 лет наблюдения развивается более выраженный когнитивный дефицит по сравнению с пациентами с низким ликворо-краниальным индексом, получающими терапию по предложенной нами методике. Своевременная коррекция повышенного внутричерепного давления позволяет предотвратить значительное усугубление патопсихологического дефицита, нарушений кратковременной и долговременной памяти и когнитивной деятельности в целом, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий между группами I и III.

Литература

1. Цыганова А. А. Когнитивные расстройства, снижающие качество жизни при эпилепсии. Сборник научных трудов. Вопросы медицинской реабилитации при оказании психиатрической помощи. Иваново; 2016: 216–224.
2. Торопина Г. Г., Арина Г. А., Зенкова А. Л., Миронова М. Л. Современные представления о характере и патогенезе когнитивных нарушений у больных эпилепсией. Обзор литературы. *Неврологический журнал*. 2014; 3: 36–49.
3. Громов С. А., Липатова Л. В., Якунина О. Н. Непсихотические психические и когнитивные расстройства у больных эпилепсией со стойким контролем припадков и их динамика в процессе лечения. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2016; 4: 17–24.
4. Лесик О. О., Жаднов В. А. Системный подход и гендерные аспекты эпилепсии. *Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова*. 2017; 25(1): 118–132.
5. Якунина О. Н., Липатова Л. В. Клинико-психологические возрастные особенности больных эпилепсией. *Вестник психотерапии*. 2012; 44(49): 30–40.
6. Мухин К. Ю. Когнитивная эпилептиформная дезинтеграция: дефиниция, диагностика, терапия. *Русский журнал детской неврологии*. 2012; 7(1): 3–20.
7. Усюкина М. В., Фролова А. В. Деменция при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2011; 111(5): 72–75.
8. Baker G. A., Taylor J., Aldenkamp A. P. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia*. 2011; 52: 1084–1091.
9. Калинин В. В. Коррекция аффективных и когнитивных нарушений у больных эпилепсией и значение ламотриджина. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2013; 2: 78–83.
10. Карлов В. А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. М.: Медицина; 2010: 720.
11. Котова О. В. Когнитивный дефицит при эпилепсии. *Российский медицинский журнал*. 2011; 30: 1936–1937.
12. Ларькин В. И., Игнатъев Ю. Т., Ларькин И. И. Морфометрия головного мозга у детей в норме и при патологии по данным рентгеновской компьютерной томографии. *Журнал Медицинская визуализация*. 2005; 5: 129–133.
4. Lesik O. O., Zhadnov V. A. System approach and gender aspects of epilepsy. *Rossiiskij mediko-biologičeskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova*. 2017; 25(1): 118–132 (In Russ).
5. Jakunina O. N., Lipatova L. V. Clinical and psychological age features of epileptic patients. *Vestnik psiboterapii*. 2012; 44(49): 30–40 (In Russ).
6. Muhin K. Ju. Cognitive epileptiform disintegration: definition, diagnosis, therapy. *Russkij zbornik detskoj neurologii*. 2012; 7(1): 3–20 (In Russ).
7. Usjukina M. V., Frolova A. V. Dementia in epilepsy. *Zbornik neurologii i psibotrii im. S. S. Korsakova*. 2011; 111(5): 72–75 (In Russ).
8. Baker G. A., Taylor J., Aldenkamp A. P. Newly diagnosed epilepsy: cognitive outcome after 12 months. *Epilepsia*. 2011; 52: 1084–1091.
9. Kalinin V. V. Correction of affective and cognitive disorders in patients with epilepsy and the importance of lamotrigine. *Neurologija, neropsihiatrija, psibosomatika*. 2013; 2: 78–83 (In Russ).
10. Karlov V. A. Epilepsy in children and adults, women and men. A guide for doctors. Moscow: Medicina; 2010: 720 (In Russ).
11. Kotova O. V. Cognitive deficiency in epilepsy. *Rossiiskij medicinskij zbornik*. 2011; 30: 1936–1937 (In Russ).
12. Lar'kin V. I., Ignat'ev Ju. T., Lar'kin I. I. Morphometry of the brain in children in norm and in pathology according to X-ray computed tomography. *Zbornik Medicinskaja vizualizacija*. 2005; 5: 129–133 (In Russ).

Поступила 26.06.2018

Received June 2018

Сведения об авторах

Ларькин Валерий Иванович, д-р мед наук, доцент, заведующий кафедрой неврологии и нейрохирургии, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: larkin_valery@mail.ru.

Стеглях Наталья Сергеевна*, заочный аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: 19830105@mail.ru.

Information about the authors

Larkin Valery I., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Omsk State Medical University.
E-mail: larkin_valery@mail.ru.

Stelmakh Natalia S.*, Correspondence Postgraduate Student of the Department of Neurology and Neurosurgery, Omsk State Medical University.
E-mail: 19830105@mail.ru.

References

1. Cyganova A. A. Cognitive disorders that reduce the quality of life in epilepsy. *Sbornik nauchnyh trudov Voprosy medicinskoj rehabilitacii pri okazanii psichiatricheskoj pomoshhi*. Ivanovo; 2016: 216–224 (In Russ).
2. Toropina G. G., Arina G. A., Zenkova A. L., Mironova M. L. Modern views on the nature and pathogenesis of cognitive impairment in patients with epilepsy. Literature review. *Neurologičeskij zbornik*. 2014; 3: 36–49 (In Russ).
3. Gromov S. A., Lipatova L. V., Jakunina O. N. Nropsychotic psychic and cognitive disorders in patients with epilepsy with persistent control of seizures and their dynamics during treatment. *Obozrenie psibotrii i medicinskoj psibologii*. 2016; 4: 17–24 (In Russ).

КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИМОРФИЗМА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

Е. Д. Счастный^{1*}, Г. Г. Симуткин¹, Е. В. Лебедева¹, А. Л. Яковлева¹, И. С. Лосенков¹, А. Н. Репин², Т. Г. Нонка²

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634014, Российская Федерация, Томск, ул. Алеутская, 4

² Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Цель: изучить клинико-биологические особенности аффективных расстройств, включая их коморбидность с ишемической болезнью сердца и расстройствами личности, и эффективность психофармакотерапии у данных пациентов.

Материал и методы. В первой группе в кардиологическом стационаре комплексно обследованы 290 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и аффективными расстройствами (209 мужчин и 81 женщина). Вторую группу составили 120 пациентов (40 мужчин и 80 женщин) психиатрического стационара с аффективными расстройствами в коморбидности с расстройствами личности. Третья группа включала 29 пациентов с депрессивными расстройствами. В контрольную группу вошел 21 человек.

Результаты. Получены данные о значимых клинико-динамических, биологических и терапевтических особенностях аффективных расстройств, коморбидно сочетающихся с ишемической болезнью сердца. Выявлено, что наличие коморбидного расстройства личности в случае аффективных расстройств чаще обуславливает необходимость применения комбинированной психофармакотерапии, ухудшает показатели эффективности психофармакотерапии текущего эпизода депрессии, увеличивает негативную оценку уровня своей социальной адаптации данными пациентами. Обнаружена дисрегуляция процессов запрограммированной клеточной гибели у больных депрессивными расстройствами.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о высокой степени коморбидности аффективных расстройств с ишемической болезнью сердца и расстройствами личности, которая ухудшает прогноз течения и показатели эффективности психофармакотерапии данных расстройств. В состоянии апоптоза у больных депрессивными расстройствами повышается удельный вес мононуклеаров периферической крови.

Ключевые слова: аффективные расстройства, расстройства личности, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, апоптоз, терапия

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Счастный Е. Д., Симуткин Г. Г., Лебедева Е. В., Яковлева А. Л., Лосенков И. С., Репин А. Н., Нонка Т. Г. Клинико-динамические и биологические аспекты полиморфизма и эффективности терапии расстройств настроения. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 86–92. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-86-92>

CLINICAL-DYNAMIC AND BIOLOGICAL ASPECTS OF POLYMORPHISM AND EFFICACY OF THERAPY OF MOOD DISORDERS

E. D. Schastnyy^{1*}, G. G. Simutkin¹, E. V. Lebedeva¹, A. L. Yakovleva¹, I. S. Losenkov¹, A. N. Repin², T. G. Nonka²

¹ Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
4, Aleutskaya str., Tomsk, 634014, Russian Federation

² Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Objective: to study clinical-biological features of affective disorders including their comorbidity with coronary artery disease and personality disorders and efficacy of psychopharmacotherapy in these patients.

Material and Methods. In the first group at a heart station 290 patients with chronic coronary artery disease and affective disorders (209 men and 81 women) were fully examined. The second group included 120 patients (40 men and 80 women) of a psychiatric hospital with affective disorder comorbid with personality disorders. The third group included the study of 29 patients with depressive disorders and a control group ($n=21$).

Results. Data on significant clinical-dynamic, biological and therapeutic features of affective disorders comorbid with coronary artery disease were obtained. It was revealed that presence of a comorbid personality disorder in the case of affective disorders causes the necessity to use a combined psychopharmacotherapy more frequently, worsens indicators of the efficacy of the psychopharmacotherapy of current episode of depression, and increases negative estimation of their social adaptation by these patients. Dysregulation of the processes of programmed cell death in patients with depressive disorders was found.

Conclusion. Obtained data testified to the high degree of comorbidity of affective disorders with coronary artery disease and personality disorders which worsened the prediction of the course and indicators of the efficacy of psychopharmacotherapy of these disorders. In patients with depressive disorders the specific weight of mononuclears of peripheral blood was increased in the state of apoptosis.

Keywords: affective disorders, personality disorders, coronary artery disease, comorbidity, apoptosis, therapy

Conflict of interest: the authors declare that there is no conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

For citation: Schastnyy E. D., Simutkin G. G., Lebedeva E. V., Yakovleva A. L., Losenkov I. S., Repin A. N., Nonka T. G. Clinical-Dynamic and Biological Aspects of Polymorphism and Efficacy of Therapy of Mood Disorders. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 86–92. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-86-92>

Введение

Расстройства настроения являются широко распространенными и социально значимыми психическими нарушениями, характеризуются широким клиническим полиморфизмом, высокой вероятностью коморбидности с другими психическими и соматическими расстройствами, а также биологической гетерогенностью [1]. Достаточно часто аффективные расстройства (АР) сопряжены с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС). Механизмы этой связи могут быть патофизиологическими (изменения симпатико-адреналовой и серотонинергической систем, активация цитокинов, простагландинов, тромбоцитов), поведенческими (гиподинамия, социальная изоляция, переедание и несоблюдение диеты, курение, алкоголизация, невыполнение врачебных рекомендаций) и ятрогенными (в связи с назначением лекарственных средств с описанными побочными эффектами: психоэмоциональными, метаболическими, сердечно-сосудистыми). В итоге результатом взаимодействия этих механизмов является значимое ухудшение прогноза ИБС при развитии АР [2].

Биопсихосоциальная направленность реабилитационных процедур пациентам с ИБС и АР позволяет воздействовать на каждый из этих механизмов. Наиболее перспективной представляется совместная работа кардиологов, специалистов службы психического здоровья и врачей других специальностей, направленная на выявление и терапию психических расстройств, в том числе и АР, у больных ИБС. В рамках междисциплинарного подхода наиболее оптимальной является организация изучения проблемы, реализация комплексных реабилитационных программ для пациентов в случае коморбидности ИБС и АР для разработки критериев прогноза эффективности и оптимального алгоритма подбора антидепрессивной терапии.

Литературные данные подтверждают связь между уровнем холестерина и расстройствами настроения, в том числе у больных биполярным аффективным расстройством (БАР). Низкий уровень холестерина связан с повышенным риском самоубийства и маниакальной симптоматикой в будущем. Больные с БАР имеют риск метаболических нарушений, включая ожирение, диабет и гиперлипидемию, которые влияют на клинические проявления и ответ на лечение. Пациентов следует тщательно контролировать во время лечения [3], потому что многие лекарства, используемые для лечения АР, могут ухудшить метаболические нарушения.

В ряде работ, посвященных значению коморбидности АР и личностных расстройств (РЛ) на различные клинические, динамические проявления расстройств настроения, эффективность проводимой терапии, а также долгосрочные перспективы и уровень социальной адаптации, приводятся достаточно противоречивые данные [4]. Имеются данные, согласно которым выявлено негативное влияние такой коморбидности на указанные характеристики у пациентов с АР [5, 6]. В таких клинических случаях наблюдается снижение общей эффективности лечения, как лекарственного, так и психотерапевтического, а также увеличивается риск преждевременного прекращения терапии [7]. Недостаточно исследована проблема выделения наиболее неблагоприятных вариантов РЛ для предикции плохого терапевтического ответа или формирования хронического течения АР [8], существенного ухудшения параметров социальной адаптации [9]. Остается недостаточно разработанным вопрос выбора оптимальной терапии при коморбидности расстройств настроения с различными РЛ [10, 11].

В настоящее время молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе развития депрессии, мало изучены. Высказывается мнение, что одним из факторов патогенеза депрессивных расстройств (ДР) может быть

усиление процессов апоптоза [12, 13]. Апоптоз, или программируемая клеточная гибель, является важным компонентом гомеостаза нервной ткани, регулирующим процессы нейрогенеза и нейродегенерации. В ряде экспериментальных моделей депрессии показана дисрегуляция апоптоза, а также антиапоптотический эффект антидепрессантов, однако данные клинических исследований малочисленны и противоречивы [14]. Мононуклеары периферической крови могут служить достоверной моделью для отражения процессов, происходящих в нейронах [15], в связи с чем актуально изучение процессов апоптоза данных клеток как патогенетического фактора и биомаркера ДР.

Цель: изучить клинко-биологические особенности АР, включая их коморбидность с ИБС и расстройствами личности, и эффективность психофармакотерапии у данных пациентов.

Материал и методы

В 1-й группе исследования определялась клиническая характеристика АР и особенности холестерина обмена у больных хронической ИБС. В исследование включены 290 пациентов (209 мужчин, средний возраст — $57,9 \pm 7,2$ года, и 81 женщина, средний возраст — $63,5 \pm 9,4$ года, $p=0,004$) с хронической ИБС и выявленными АР в отделении реабилитации больных НИИ кардиологии Томского НИМЦ. Всем пациентам проведены эхокардиография, тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), велоэргометрия (ВЭМ) с определением толерантности к физической нагрузке (ТФН), применялись шкалы самооценки депрессии Бека (BDI), тревоги Шихана (ShARS), социального функционирования (SASS). При выявлении повышенного уровня тревоги и депрессии пациенты были осмотрены психиатром (по условиям информированного согласия).

Психическое состояние пациентов с АР оценивалось в динамике с помощью стандартизированных инструментов (HDRS, SIGH-SAD, CGI). Для терапии АР психиатром назначалась преимущественно монотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Краткосрочно использовалась гуманистическая и когнитивно-поведенческая психотерапия.

Вторую группу исследования составили 120 пациентов психиатрического стационара с АР в коморбидности с расстройствами личности (40 мужчин и 80 женщин). Изучалась эффективность фармакотерапии текущего депрессивного эпизода (ДЭ) при сочетании расстройств настроения и РЛ по сравнению со случаями «чистых» АР с учетом уровня социальной адаптации у соответствующих пациентов. Третья группа включала 29 пациентов с ДР, у которых оценивалась выраженность апоптоза мононуклеаров крови больных. Группа контроля была представлена 21 психически и соматически здоровым донором.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью пакета программ STATISTICA, v.8.0. Проверка нормальности распределения количественных показателей проводилась по критерию Колмогорова — Смирнова. Для каждой выборки вычисляли

медиану, нижний и верхний квартили. Сравнение изучаемых показателей осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Клиническая картина больных 1-й группы характеризовалась преобладанием депрессивного синдрома, который в 91,7% ($n=266$) имел второй значимый компонент (обычно — тревожный, 54,8%). У 24 пациентов (8,3%) психическое состояние квалифицировалось чисто депрессивной симптоматикой.

В 45% случаев выявлялись хронические расстройства настроения ($n=130$), почти равно представленными 24% ($n=70$) и 24,5% ($n=71$) оказались ДЭ, впервые возникшие и рекуррентные (рекуррентное депрессивное расстройство — РДР); 6,5% ($n=19$) заняло БАР II типа (I тип был выявлен лишь у 3 больных).

В 142 случаях (49,0%) по шкале CGI (глобального клинического впечатления) преобладали пациенты с умеренно выраженными психическими нарушениями, у 141 пациента (48,6%) психическое состояние оценивалось как легкое, у 7 больных (2,4%) оно было тяжелым.

Медиана возраста ко времени начала АР составила 48 (40–55) лет. Часто выявлялась психотравмирующая ситуация, предшествующая развитию АР. Чаще она была остро развившейся (утрата близкого, работы, статуса), реже — хронической (затяжная психотравмирующая ситуация на работе, в семье). Медиана длительности АР составила 10 (3,5–20) лет, а продолжительность текущего аффективного эпизода оказалась 6 (3–12) мес. В большинстве случаев текущий ДЭ представлялся связанным с утратой здоровья, несколько реже — с другими фрустрациями. Медиана количества ДЭ — 1 (1–2). Медиана длительности дистимии — 10 (3–12) лет. Медиана возраста к началу текущего ДЭ — 57 (52–63). Соответственно, обычно на фоне стрессовой ситуации сначала манифестировало АР, а затем уже возникала ИБС.

Наличие АР связано с низким уровнем социальной адаптации ($r_s=0,3$), средний балл по шкале социальной адаптации составил $33,8 \pm 6,5$ (затрудненная адаптация). По количеству перенесенных инфарктов АР (дистимия, ДЭ, РДР, БАР) статистически значимо не различались ($p=0,5$). Величины окружности талии (ОТ), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТТ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), а также шкалы самооценки (SASS, BDI) статистически значимо не различались у пациентов с разным течением АР (острым и хроническим), $p > 0,05$, но статистически значимо отличались по клиническим шкалам (HDRS, SIGH-SAD) и шкале самооценки тревоги Шихана (ShARS), $p < 0,05$. Это подтверждает необходимость обращать внимание даже на легкие АР, которые при хроническом течении могут играть значимую роль в ухудшении течения ИБС.

Соотношение мужчин ($n=209$) и женщин ($n=81$) — 7:3. В зависимости от пола статистически значимо разли-

чались следующие показатели холестерина обмена: ИМТ, ОХ и ЛПВП (табл. 1).

ОТ оказалась сравнима у пациентов разного пола, однако, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, при отсутствии лишнего веса тела ОТ у мужчин должна быть менее 94 см, а у женщин — менее 80 см. Об избыточном весе говорит ОТ более 94 см и менее 101,9 см у мужчин и от 80 до 87,9 см — у женщин.

Таким образом, ОТ у мужчин превышает максимально допустимые показатели на 5 см (5,9%), а у женщин — на 17,8 см (22,3%), $p < 0,05$, то есть выраженность абдоминального ожирения значимо больше у женщин.

ТГ не различаются у пациентов с АР разного пола. У мужчин обнаружены более низкие показатели ОХ, чем у женщин: $5,4 \pm 1,3$ и $6,1 \pm 1,5$ ммоль/л соответственно ($p = 0,01$) и уровня ЛПНП: $3,7 \pm 1,2$ ммоль/л и $4,1 \pm 1,5$ ммоль/л, а также различия показателей ЛПВП ($p = 0,05$). Женщины имели более высокий ИМТ, чем мужчины ($28,9 \pm 4,6$ и $31,0 \pm 4,7$ соответственно, $p = 0,05$). Выявлены различия ИМТ между когортой больных с ДЭ ($29,9 \pm 4,3$) и РДР ($27,5 \pm 4,3$), $p = 0,04$.

При наличии ДЭ в рамках БАР психиатрам необходимо скринировать факторы риска метаболического синдрома до начала лечения. Антипсихотики второго поколения часто используются в лечении БАР и могут быть причиной развития метаболического синдрома или его прогрессирования. Следует выполнить следующие исследования для больных с БАР при необходимости назначения антипсихотиков второго поколения: вычислить ИМТ, изучить личный и семейный анамнез в отношении метаболического синдрома, ОТ до начала лечения; исследовать уровень глюкозы крови натощак, липидный спектр натощак и артериальное давление до начала лечения; пересмотреть изменение веса на 4, 8 и 12-й неделях после начала лечения или изменения в антипсихотической терапии и далее ежеквартально; пересмотреть уровень плазменной глюкозы натощак, липидного профиля натощак и артериальное давление спустя 3 мес. и затем ежегодно или чаще в случаях с исходно более высоким риском для диабета или гипертонии [16]. Миансерин и миртазапин также могут приводить к увеличению массы тела и изменениям липидного спектра. При назначении этих антидепрессантов необходимо обследование и наблюдение, как при назначении атипичных антипсихотиков.

В исследование, посвященное коморбидности АР и РЛ, вошли 120 пациентов (80 женщин, средний возраст

$44,4 \pm 10,2$ лет, и 40 мужчин, средний возраст $40,6 \pm 11,0$ лет) с наличием ДЭ умеренной или тяжелой степени (ДЭ — 42 человека, РДР — 39 человек и БАР — 39 человек). Все пациенты были разделены на две подгруппы: основную (1-ю, АР, коморбидные с РЛ) — 60 человек (38 женщин — 63,3%, 22 мужчины — 36,7%) и подгруппу сравнения (2-ю, «чистые» АР, то есть без коморбидности с РЛ) — 60 человек (42 женщины — 70%, 18 мужчин — 30%). Данные подгруппы статистически значимо не различались по полу, возрасту и диагнозам ($p > 0,05$). В основной подгруппе частота смешанного РЛ (F61.0) составляла 85% ($n = 51$), пограничного РЛ (F60.31) — 6,7% ($n = 4$), истерического РЛ (F60.4) — 8,3% ($n = 5$). В процессе антидепрессивной терапии (на 0, 14 и 28-й дни) была проведена сравнительная оценка динамики тяжести депрессии с использованием 24-пунктовой версии шкалы SIGH-SAD, учитывающей типичные и атипичные депрессивные симптомы. Дополнительно оценка тяжести расстройства (на 0, 14 и 28-й дни фармакотерапии) и улучшения психического состояния (на 14 и 28-й дни фармакотерапии) проводилась с помощью шкалы CGI-S и CGI-I соответственно. Уровень социальной адаптации оценивался с помощью шкалы самооценки социальной адаптации — SASS. Исследование проводилось на базе третьего клинического психиатрического отделения НИИ психического здоровья Томского НИМЦ.

Антидепрессивная терапия осуществлялась преимущественно с использованием антидепрессантов из группы СИОЗС (60% — в основной подгруппе и 40% — в подгруппе сравнения, $p > 0,05$). В основной подгруппе чаще, чем в подгруппе сравнения, использовалась комбинированная терапия (антидепрессант + нормотимик + нейрореплетик, соответственно 60 и 40%, $p = 0,21$). Результаты психометрической оценки эффективности проводимой антидепрессивной терапии в соответствующих подгруппах пациентов представлены в таблице 2.

В целом показатель улучшения психического состояния в ходе антидепрессивной терапии был хуже в 1-й подгруппе, чем во 2-й. Уровень социальной адаптации, оцененный по шкале SASS, оказался более низким в 1-й подгруппе пациентов ($31,3 \pm 6,2$ и $38,7 \pm 5,6$ балла соответственно, $p < 0,001$).

Таким образом, при терапии текущего ДЭ в случае коморбидности АР и РЛ чаще возникает необходимость использования комбинированной психофармакотерапии, снижается ее эффективность, усиливается негативная

Таблица 1

Различия показателей холестерина обмена в зависимости от пола

Показатели	Мужчины	Женщины	df	Уровень t	p
ИМТ	$28,9 \pm 4,6$	$31,0 \pm 4,7$	107	2,0	0,05
ОТ	$99,5 \pm 13,9$	$97,8 \pm 15,6$	119	0,5	0,6
ОХ	$5,4 \pm 1,3$	$6,1 \pm 1,5$	139	2,9	0,01
ЛПНП	$3,7 \pm 1,2$	$4,1 \pm 1,5$	41	0,9	0,4
ЛПВП	$1,5 \pm 0,3$	$1,3 \pm 0,4$	40	2,0	0,05
ТГ	$1,9 \pm 1,2$	$1,8 \pm 1,2$	114	0,7	0,5

Таблица 2

Эффективность терапии текущего депрессивного эпизода в исследуемых подгруппах (Me, Q25–75)

Шкалы	1-я группа, n=60			2-я группа, n=60		
	0 день	14-й день	28-й день	0 день	1-й день	28-й день
Итоговый балл по SIGH-SAD	29,5 (19,0–45)	17,5 (14,5–24,0)*	9,0 (7,0–12,0)*	22,5 (18,0–27,0)	16,0 (12,5–18,0)	7,5 (6,0–9,0)
Итоговый балл оценки типичных депрессивных симптомов по SIGH-SAD	24,0 (16,0–27,0)	13,5 (11,0–20,0)	7,0 (5,0–10,0)	19,0 (16,0–21,5)	13,5 (10,0–15,5)	6,0 (4,5–7,0)
Итоговый балл оценки атипичных депрессивных симптомов по SIGH-SAD	4,0 (4,0–7,0)**	4,0 (3,5–4,0)**	3,0 (2,0–4,0)	2,5 (2,0–4,0)	2,0 (1,0–3,5)	2,0 (1,0–2,5)
CGI-S	4,0 (4,0–4,0)	4,0 (4,0–4,0)**	3,5 (3,0–4,0)***	4,0 (4,0–4,0)	3,0 (3,0–4,0)	2,0 (2,0–3,0)
CGI-I		4,0 (3,0–4,0)**	3,0 (2,0–3,0)**		3,0 (2,0–3,0)	2,0 (1,0–2,0)

Примечание: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — межгрупповое сравнение.

оценка уровня своей социальной адаптации по сравнению со случаями «чистых» АР.

В исследовании приняли участие 29 больных ДР 3-й группы в возрасте от 20 до 60 лет, проходивших лечение в третьем клиническом психиатрическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. Пациенты имели следующие клинически верифицированные диагнозы по МКБ-10: ДЭ — 14 человек и РДР — 15 человек. Группа контроля состояла из 21 психически и соматически здорового донора в возрасте от 20 до 50 лет. Материалом для исследования служила венозная кровь. Взятие крови из локтевой вены проводилось в период с 8.00 до 9.00 натошак в пробирки фирмы BD Vacutainer с антикоагулянтом ЭДТА до начала медикаментозной терапии. Мононуклеары крови были выделены на градиенте фиколла по стандартной методике [17]. Процент мононуклеаров в состоянии апоптоза определяли по набору «Annexin V-FITC Kit» (BD Biosciences, США) методом проточной цитометрии на приборе BD FACSCalibur (BD Biosciences, США). Апоптотическими клетками считались аннексин-положительные и пропидий йодид-отрицательные мононуклеары.

Процент апоптотических клеток в общей группе больных составил 26,0% (19,6–32,1), что было статистически значимо выше такового показателя в группе контроля [18,7% (14,1–25,7)], $p=0,034$. Не было выявлено достоверных различий в данном показателе между группами пациентов с единственным эпизодом депрессии [27,2% (22,7–36,7)] и РДР [24,2% (14,5–30,4)], $p=0,201$.

В настоящее время определено, что дисрегуляция клеточных и молекулярных механизмов, вовлеченных в регуляцию апоптоза, может быть одним из факторов патогенеза депрессии [13]. Признаки активации апоптоза были обнаружены в гиппокампе и префронтальной коре у пациентов с большим ДР [18, 19]. Однако данные результаты достаточно противоречивы, так как были получены на постмортальном материале. В нашем исследовании был продемонстрирован повышенный апоптоз мононуклеаров крови у больных ДР. Ранее в ряде исследований показан высокий процент лейкоцитов в состоянии апоптоза у пациентов с ДР [12, 20, 21], что подтверждает

гипотезу о вовлеченности программируемой клеточной гибели в патогенез данной патологии.

Повышенный процент мононуклеаров в состоянии апоптоза в крови больных ДР может быть объяснен дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, имеющей место при депрессии и приводящей к повышению глюкокортикоидов, которые, как известно, способны индуцировать апоптоз лейкоцитов [22]. Таким образом, в ходе исследования выявлена дисрегуляция процессов запрограммированной клеточной гибели, что проявляется в повышении процента мононуклеаров периферической крови в состоянии апоптоза у больных ДР.

Выводы

В клинической практике достаточно часто регистрируются АР при ИБС, взаимное влияние расстройств настроения и ИБС является сложным и комплексным, что отражается на ухудшении ряда клинико-динамических, биологических характеристик как расстройств настроения, так и ИБС, а также требует учета указанной коморбидности при терапии данных расстройств. Наличие коморбидного РЛ в случае АР чаще обуславливает необходимость применения комбинированной психофармакотерапии, ухудшает показатели эффективности психофармакотерапии текущего эпизода депрессии, увеличивает негативную оценку уровня своей социальной адаптации данными пациентами. У больных ДР выявляется дисрегуляция процессов запрограммированной клеточной гибели, что проявляется в повышении удельного веса мононуклеаров периферической крови в состоянии апоптоза.

Литература

1. Хронобиологическая теория аффективных расстройств / под общей ред. С. Н. Мосолова. М.: АВАНПОПТ; 2014: 352.
2. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018 Mar; 20(1): 31–40.
3. Mavrides N., Nemeroff C. B. Treatment of affective disorders in cardiac disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2015 Jun; 17(2): 127–140.
4. Симуткин Г. Г., Яковлева А. Л., Бохан Н. А. Проблема коморбидности аффективных расстройств и расстройств личности (обзор зарубежной литературы). *Социальная и клиническая психиатрия.* 2014; 24(2): 91–97.

5. Friborg O., Martinsen E. W., Martinussen M., Kaiser S., Overgård K. T., Rosenvinge J. H. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J. Affect. Disord.* 2014 Jan; 152–154: 1–11. DOI: 10.1016/j.jad.2013.08.023.
6. Jylhä P., Rosenström T., Mantere O., Suominen K., Melartin T., Vuorilehto M., Holma M., Riihimäki K., Oquendo M. A., Keltikangas-Järvinen L., Isometsä E. T. Personality disorders and suicide attempts in unipolar and bipolar mood disorders. *J. Affect. Disord.* 2016 Jan 15; 190: 632–639. DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.006.
7. Gunderson J. G., Stout R. L., Shea M. T., Grilo C. M., Markowitz J. C., Morey L. C., Sanislow C., Yen S., Zanarini M. C., Keuroghlian A. S., McGlashan T. H., Skodol A. E. Interactions of borderline personality disorder and mood disorders over 10 years. *J. Clin. Psychiatry.* 2014 Aug; 75(8): 829–834. DOI: 10.4088/JCP.13m08972.
8. Friborg O., Martinussen M., Kaiser S., Overgård K. T., Rosenvinge J. H. Comorbidity of personality disorders in anxiety disorders: a meta-analysis of 30 years of research. *J. Affect. Disord.* 2013 Feb 20; 145(2): 143–155. DOI: 10.1016/j.jad.2012.07.004.
9. Wongpakaran N., Wongpakaran T., Boonyanaruthee V., Pinyopornpanish M., Intaprasert S. Comorbid personality disorders among patients with depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015 Apr; 11: 1091–1096. DOI: 10.2147/NDT.S82884.
10. Beatson J. A., Rao S. Depression and borderline personality disorder. *Med. J. Aust.* 2013 Sep 16; 199(6): 24–27.
11. Crawford M. J., Price K., Rutter D., Moran P., Tyrer P., Bateman A., Fonagy P., Gibson S., Weaver T. Dedicated community-based services for adults with personality disorder: Delphi study. *Br. J. Psychiatry.* 2008 Oct; 193(4): 342–343. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.043042.
12. Cai S., Huang S., Hao W. New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neurosci. Bull.* 2015 Feb; 31(1): 61–74. DOI: 10.1007/s12264-014-1486-4.
13. Carvalho A. F., Miskowiak K. K., Hyphantis T. N., Kohler C. A., Alves G. S., Bortolato B. G., Sales P. M., Machado-Vieira R., Berk M., McIntyre R. S. Cognitive dysfunction in depression — pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014; 13(10): 1819–1835.
14. Barman J., Kumar R., Saha G., Tiwari K., Dubey V. K. Mediator molecules, interplay with other cell death processes and therapeutic potentials. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018 Aug 20. DOI: 10.2174/1389201019666180821093239.
15. Gladkevich A., Kauffman H. F., Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2004 May; 28(3): 559–576.
16. Melton S. T. Are Cholesterol Levels Linked to Bipolar Disorder? Posted: 05/16/2011.
17. Лимфоциты: выделение, фракционирование и характеристика / под ред. Дж. Б. Натви́г. М.: Медицина; 1980: 280.
18. Miguel-Hidalgo J. J., Whittom A., Villarreal A., Soni M., Meshram A., Pickett J. C., Rajkowska G., Stockmeier C. A. Apoptosis-related proteins and proliferation markers in the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2014 Apr; 158: 62–70. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.010.
19. Lucassen P. J., Vollmann-Honsdorf G. K., Gleisberg M., Czéh B., De Kloet E. R., Fuchs E. Chronic psychosocial stress differentially affects apoptosis in hippocampal subregions and cortex of the adult tree shrew. *Eur. J. Neurosci.* 2001 Jul; 14(1): 161–166.
20. Ivanova S. A., Semke V. Y., Vetlugina T. P., Rakitina N. M., Kudryakova T. A., Simutkin G. G. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2007 Jun; 37(5): 527–530.
21. Szuster-Ciesielska A., Stotwińska M., Stachura A., Marmurowska-Michałowska H., Dubas-Slemp H., Bojarska-Junak A., Kandefer-Szerszeń M. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008 Apr 1; 32(3): 686–694.
22. Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. *Front. Physiol.* 2015 Aug; 6: 230. DOI: 10.3389/fphys.2015.00230.

References

1. Chronobiological theory of affective disorders / under the general editorship of S. N. Mosolov. Moscow: AVANPORT; 2014: 352 (In Russ).
2. De Hert M., Detraux J., Vancampfort D. The intriguing relationship between coronary heart disease and mental disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2018 Mar; 20(1): 31–40.
3. Mavrides N., Nemeroff C. B. Treatment of affective disorders in cardiac disease. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2015 Jun; 17(2): 127–140.
4. Simutkin G. G., Yakovleva A. L., Bokhan N. A. The problem of comorbidity of affective disorders and personality disorders (review of foreign literature). *Social'naya i klinicheskaya psibiatrya = Social and clinical psychiatry.* 2014; 24(2): 91–97.
5. Friborg O., Martinsen E. W., Martinussen M., Kaiser S., Overgård K. T., Rosenvinge J. H. Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *J. Affect. Disord.* 2014 Jan; 152–154: 1–11. DOI: 10.1016/j.jad.2013.08.023.
6. Jylhä P., Rosenström T., Mantere O., Suominen K., Melartin T., Vuorilehto M., Holma M., Riihimäki K., Oquendo M. A., Keltikangas-Järvinen L., Isometsä E. T. Personality disorders and suicide attempts in unipolar and bipolar mood disorders. *J. Affect. Disord.* 2016 Jan 15; 190: 632–639. DOI: 10.1016/j.jad.2015.11.006.
7. Gunderson J. G., Stout R. L., Shea M. T., Grilo C. M., Markowitz J. C., Morey L. C., Sanislow C., Yen S., Zanarini M. C., Keuroghlian A. S., McGlashan T. H., Skodol A. E. Interactions of borderline personality disorder and mood disorders over 10 years. *J. Clin. Psychiatry.* 2014 Aug; 75(8): 829–834. DOI: 10.4088/JCP.13m08972.
8. Friborg O., Martinussen M., Kaiser S., Overgård K. T., Rosenvinge J. H. Comorbidity of personality disorders in anxiety disorders: a meta-analysis of 30 years of research. *J. Affect. Disord.* 2013 Feb 20; 145(2): 143–155. DOI: 10.1016/j.jad.2012.07.004.
9. Wongpakaran N., Wongpakaran T., Boonyanaruthee V., Pinyopornpanish M., Intaprasert S. Comorbid personality disorders among patients with depression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015 Apr; 11: 1091–1096. DOI: 10.2147/NDT.S82884.
10. Beatson J. A., Rao S. Depression and borderline personality disorder. *Med. J. Aust.* 2013 Sep 16; 199(6): 24–27.
11. Crawford M. J., Price K., Rutter D., Moran P., Tyrer P., Bateman A., Fonagy P., Gibson S., Weaver T. Dedicated community-based services for adults with personality disorder: Delphi study. *Br. J. Psychiatry.* 2008 Oct; 193(4): 342–343. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.043042.
12. Cai S., Huang S., Hao W. New hypothesis and treatment targets of depression: an integrated view of key findings. *Neurosci. Bull.* 2015 Feb; 31(1): 61–74. DOI: 10.1007/s12264-014-1486-4.
13. Carvalho A. F., Miskowiak K. K., Hyphantis T. N., Kohler C. A., Alves G. S., Bortolato B. G., Sales P. M., Machado-Vieira R., Berk M., McIntyre R. S. Cognitive dysfunction in depression — pathophysiology and novel targets. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014; 13(10): 1819–1835.
14. Barman J., Kumar R., Saha G., Tiwari K., Dubey V. K. Mediator molecules, interplay with other cell death processes and therapeutic potentials. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2018 Aug 20. DOI: 10.2174/1389201019666180821093239.
15. Gladkevich A., Kauffman H. F., Korf J. Lymphocytes as a neural probe: potential for studying psychiatric disorders. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2004 May; 28(3): 559–576.
16. Melton S. T. Are Cholesterol Levels Linked to Bipolar Disorder? Posted: 05/16/2011.
17. Lymphocytes: secretion, fractionation and characteristics / ed. by J. B. Natvig. Moscow: Medicine; 1980: 280.
18. Miguel-Hidalgo J. J., Whittom A., Villarreal A., Soni M., Meshram A., Pickett J. C., Rajkowska G., Stockmeier C. A. Apoptosis-related proteins and proliferation markers in the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 2014 Apr; 158: 62–70. DOI: 10.1016/j.jad.2014.02.010.
19. Lucassen P. J., Vollmann-Honsdorf G. K., Gleisberg M., Czéh B., De Kloet E. R., Fuchs E. Chronic psychosocial stress differentially

affects apoptosis in hippocampal subregions and cortex of the adult tree shrew. *Eur. J. Neurosci.* 2001 Jul; 14(1): 161–166.

20. Ivanova S. A., Semke V. Y., Vetlugina T. P., Rikitina N. M., Kudryakova T. A., Simutkin G. G. Signs of apoptosis of immunocompetent cells in patients with depression. *Neurosci. Behav. Physiol.* 2007 Jun; 37(5): 527–530.
21. Szuster-Ciesielska A., Stotwińska M., Stachura A., Marmurowska-Michałowska H., Dubas-Slemp H., Bojarska-Junak A., Kandefer-Szerszeń M. Accelerated apoptosis of blood leukocytes and oxidative stress in blood of patients with major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2008 Apr 1; 32(3): 686–694.
22. Kino T. Stress, glucocorticoid hormones, and hippocampal neural progenitor cells: implications to mood disorders. *Front Physiol.* 2015 Aug; 6: 230. DOI: 10.3389/fphys.2015.00230.

Поступила 06.09.2018

Received September 06.2018

Информация о вкладе авторов

- Счастный Е. Д. — руководство научной темой исследования, окончательное утверждение статьи для печати.
- Симуткин Г. Г. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных у больных в психиатрическом стационаре.
- Лебедева Е. В. — отбор больных в кардиологическом стационаре для проведения исследования, курация, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Яковлева А. Л. — отбор больных в психиатрическом стационаре для проведения исследования, курация, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Лосенков И. С. — проведение биохимического исследования, заполнение базы данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Репин А. Н. — разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных у больных в кардиологическом стационаре.
- Нонка Т. Г. — курация больных в кардиологическом стационаре для проведения исследования, заполнение базы данных.

Сведения об авторах

Счастный Евгений Дмитриевич*, д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением аффективных состояний, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: evgeny.schastnyy@gmail.com.

Симуткин Герман Геннадьевич, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: ggsimutkin@gmail.com.

Лебедева Елена Владимировна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения аффективных состояний, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: lebedevaev@sibmail.com.

Яковлева Альбина Леонтьевна, канд. мед. наук, врач-психиатр третьего клинического психиатрического отделения, Научно-исследовательский институт психического

здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: yakovlev.tomsk@mail.ru.

Лосенков Иннокентий Сергеевич, канд. мед. наук, научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики и биохимии, Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: innokenty86@mail.ru.

Репин Алексей Николаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: ran_12@mail.ru.

Нонка Татьяна Геннадьевна, канд. мед. наук, младший научный сотрудник отделения общеклинической кардиологии и эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: ntg@sibmail.com.

Information about the authors

Schastnyy Evgeny D.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: evgeny.schastnyy@gmail.com.

Simutkin German G., Dr. Sci. (Med.), Lead Researcher of Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: ggsimutkin@gmail.com.

Lebedeva Elena V., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Affective States Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: lebedevaev@sibmail.com.

Yakovleva Albina L., Cand. Sci. (Med.), Psychiatrist of the Third Clinical Psychiatric Department, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: yakovlev.tomsk@mail.ru.

Losenkov Innokentiy S., Cand. Sci. (Med.), Researcher of Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. E-mail: innokenty86@mail.ru.

Repin Alexey N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: ran_12@mail.ru.

Nonka Tatiana G., Cand. Sci. (Med.), Junior Researcher of Department of General Clinical Cardiology and Epidemiology of Cardiovascular Diseases, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: ntg@sibmail.com.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ / HELP TO PHYSICIAN

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-93-101>
УДК 616.13-004.6-02:616.12-005.4



КАЛЬКУЛЯТОР НЕОБСТРУКТИВНОГО КОРОНАРНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА: КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР ИСПОЛЬЗОВАНИЯ У МУЖЧИНЫ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ИШЕМИЧЕСКУЮ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Е. И. Ярославская^{1*}, В. А. Кузнецов¹, Е. А. Горбатенко¹, С. М. Дьячков^{1,2}

¹ Тюменский кардиологический научный центр,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Тюменский государственный университет, Институт математики и компьютерных наук,
625003, Российская Федерация, Тюмень, ул. Володарского, 6

Известно, что большинство инфарктов миокарда случаются вследствие разрыва атеросклеротических бляшек, компрометирующих просвет коронарной артерии лишь незначительно. Однако диагностика необструктивного коронарного атеросклероза сопряжена с определенными трудностями. Разработанный нами калькулятор с учетом наличия или отсутствия эхокардиографических признаков атеросклероза восходящего отдела аорты, артериальной гипертонии, пола и возраста пациента поможет рассчитать вероятность необструктивного коронарного атеросклероза и сформировать у пациента приверженность к липидснижающей терапии.

Ключевые слова: лица с подозрением на ишемическую болезнь сердца, гемодинамически незначимый коронарный атеросклероз

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Ярославская Е. И., Кузнецов В. А., Горбатенко Е. А., Дьячков С. М. Калькулятор необструктивного коронарного атеросклероза: клинический пример использования у мужчины с подозрением на ишемическую болезнь сердца. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 93–101. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-93-101>

CALCULATOR OF NON-OBSTRUCTIVE CORONARY ATHEROSCLEROSIS: CLINICAL CASE OF A MALE PATIENT WITH SUSPECTED CORONARY ARTERY DISEASE

E. I. Yaroslavskaya^{1*}, V. A. Kuznetsov¹, E. A. Gorbatenko¹, S. M. Dyachkov^{1,2}

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Tyumen State University, Institute of Mathematics and Computer Sciences,
6, Volodarskogo str., Tyumen, 625003, Russian Federation

Evidence suggests that most myocardial infarctions result from ruptures of the atherosclerotic plaques that do not significantly compromise coronary lumen before the event. However, detection of nonsignificant coronary lesions in patients with suspected coronary artery disease without coronary angiography is challenging. We developed a calculator for non-obstructive coronary atherosclerosis based on patient gender, age, and the presence or absence of the echocardiographic signs of ascending aorta atherosclerosis and arterial hypertension. The calculator may be used for determining the probability of non-obstructive coronary atherosclerosis and for promoting compliance of patients to lipid-lowering therapy.

Keywords: patients with suspected coronary artery disease, nonobstructive coronary atherosclerosis

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Yaroslavskaya E. I., Kuznetsov V. A., Gorbatenko E. A., Dyachkov S. M. Calculator of Non-Obstructive Coronary Atherosclerosis: Clinical Case of a Male Patient with Suspected Coronary Artery Disease. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 93–101. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-93-101>

Сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать первое место среди причин смертности и в мире, и в России [1, 2]. От них ежедневно умирают более 3000 россиян, 53% из них — по причине ишемической болезни сердца (ИБС) [3]. «Золотым стандартом» диагностики ИБС остаются гемодинамически значимые коронарные стенозы, выявляемые при коронарной ангиографии (КАГ). Однако еще в 1988 г. W. C. Little и соавт. продемонстрировали, что более 2/3 всех острых инфарктов миокарда связаны с разрывом бляшек, которые компрометировали просвет коронарной артерии до манифестации инфаркта лишь незначительно. КАГ на этой стадии позволяет выявить лишь гемодинамически незначимые изменения коронарных артерий [4]. На ранней стадии формирования атеросклеротической бляшки она распространяется не внутрь просвета артерии, а наружу (эксцентрическое ремоделирование) до тех пор, пока не исчерпаются компенсаторные возможности медиального слоя артерии и не начнется концентрическое ремоделирование — прогрессирующее сужение ее просвета. Именно при переходе эксцентрического ремоделирования в концентрическое бляшка становится нестабильной, что ведет к развитию большинства осложнений атеросклероза [5].

Профилактика развития сердечных приступов и прогрессирования коронарного атеросклероза у тех, у кого он еще не вступил в стадию гемодинамически значимого, является сегодня одной из самых амбициозных задач кардиологии. Пациентов с гемодинамически незначимым коронарным атеросклерозом нужно выявлять для активного наблюдения и проведения липидснижающей терапии. Задача это довольно сложная: нагрузочные тесты, применяющиеся в диагностике коронарной обструкции, при выявлении незначимых коронарных поражений могут быть неинформативными, жалобы могут быть нетипичными или отсутствовать. Нужно минимизировать, с одной стороны, недооценку степени риска пациента, с другой стороны — затраты на проведение КАГ лицам, которые на самом деле в этом не нуждаются.

На практике для оценки сердечно-сосудистого риска часто используются различные рискометры: Фремингемская шкала, шкала SCORE и прочие. Однако признано, что все они имеют ограничения и не заменяют квалифицированного клинического подхода [6], поэтому в дополнение к рискометрам предлагается более активно использовать визуализирующие методы.

Учитывая инвазивный характер и затратность КАГ, а также то, что значительная часть пациентов, подвергшихся ей, в дальнейшем не нуждаются ни в ангиопластике, ни в аортокоронарном шунтировании [7], мы разработали медицинский калькулятор, позволяющий рассчитать вероятность выявления у пациента необструктивного

коронарного атеросклероза на основании данных о наличии у него артериальной гипертонии, эхокардиографических признаков атеросклероза восходящего отдела аорты, пола и возраста [8, 9]. Для разработки калькулятора из Регистра коронарной ангиографии были отобраны 3629 последовательно включенных пациентов без гемодинамически значимых коронарных стенозов, либо с кардиалгией, требующей уточнения диагноза, либо с типичной стенокардией, направленных для решения вопроса о реваскуляризации миокарда. Отобранные пациенты были случайным образом разделены на две группы — исследуемую (1812 пациентов) и контрольную (1817 пациентов); исследуемая группа была разделена в зависимости от результатов КАГ на подгруппы: 1366 пациентов с неизменными коронарными артериями и 316 пациентов с необструктивным коронарным атеросклерозом (неровностями внутренних контуров коронарных артерий или стенозами до 30% просвета артерии). Пациентов с коронарными стенозами от 30 до 50% просвета сосуда в исследование не включали, чтобы избежать попадания в исследование больных с пограничными значениями коронарных стенозов, то есть для более четкого выделения группы незначимого коронарного атеросклероза. Сравнивали клинико-функциональные характеристики представителей подгрупп. Количественные параметры в случае нормального распределения сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение качественных параметров, а также количественных показателей при ненормальном распределении проводили с использованием критерия Манна — Уитни. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. При анализе качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Значение $p < 0,05$ оценивалось как статистически значимое. Точность прогноза необструктивного коронарного атеросклероза определяли путем ROC-анализа, оценивая чувствительность и специфичность разработанной модели. Применяли бинарную логистическую регрессию с вычислением отношения шансов, в исходную совокупность переменных были включены признаки, достоверно различающие группы больных: возраст, пол, уровень холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови, наличие артериальной гипертонии, эхокардиографических признаков атеросклероза аорты, аортальной регургитации, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), индексы массы миокарда, диаметра корня аорты, толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ. В результате была создана модель с четырьмя переменными:

$$F = -4,027 + 0,045 \times \text{ВОЗРАСТ} - 0,681 \times \text{ПОЛ} + 0,406 \times C + 1,026 \times \text{АГ},$$

где переменной «ПОЛ» присваивается 1 балл в случае включения в анализ представителя мужского пола или 2 балла — женского пола; переменной «С» (признаки атеросклероза аорты) присваивается 0 баллов в случае их отсутствия и 1 балл — при наличии; переменной «АГ» (артериальная гипертензия) присваивается 0 баллов при ее отсутствии и 1 балл — при наличии.

Для возможности классификации всей совокупности на подгруппы, используя полученную линейную функцию, применено логит-преобразование с расчетом точки разделения: $P=1/[1+e(-F)]$, где P — вероятность того, что произойдет интересующее событие (выявление не obstructивного коронаросклероза); e — математическая константа, равная 2,718; F — значение уравнения регрессии. Точка разделения оказалась равной 0,204. Значение функции для определения принадлежности к подгруппе с неизменными коронарными артериями — меньше 0,204, для определения принадлежности к подгруппе с не obstructивным коронаросклерозом — больше 0,204.

Для исследуемой группы специфичность данной модели составила 61%, чувствительность — 65%; в среднем классифицировано правильно 61% исходных сгруппированных наблюдений, площадь под кривой ROC составила 0,686 ($p=0,017$). При проверке модели на пациентах контрольной группы показатели чувствительности и специфичности оказались выше, чем для исследуемой группы: 62 и 66% соответственно; в среднем в контрольной группе классифицировано правильно 64% исходных сгруппированных наблюдений; больше была и площадь под ROC-кривой — 0,738 ($p=0,015$), что также свидетельствует о высокой информативной ценности отобранных маркеров не obstructивного коронарного атеросклероза [8].

Для удобства применения мы реализовали модель в виде медицинского калькулятора [9]. Калькулятор экономичен во времени, прост в эксплуатации, его применение не требует больших затрат, поскольку оборудованием для диагностики АГ и проведения эхокардиографии сегодня обеспечены практически все лечебные учреждения. Он позволяет диагностировать коронарный атеросклероз именно тогда, когда атеросклеротическая бляшка чаще всего становится нестабильной и склонной к разрыву, то есть в период наибольшей эффективности лечебных мероприятий. Калькулятор был разработан для использования врачами поликлиник при обследовании лиц с подозрением на ишемическую болезнь сердца (ИБС) и отрицательными, сомнительными или неинформативными результатами нагрузочных проб либо с противопоказаниями к их проведению. Также применение способа оправдано в ситуациях, когда есть сложности с проведением КАГ — например, если речь идет о сельском жителе. Несмотря на то что за последнее десятилетие количество центров рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения в России выросло более чем вдвое и проведение диагностической КАГ для городского жителя не является проблемой, о жителе села или районного центра, к сожалению, нельзя сказать того же. Зачастую в таких случаях специалисту амбулаторного звена приходится опираться

лишь на данные физикального и лабораторного обследования.

Таким образом, использовать калькулятор предполагалось в первую очередь на амбулаторном этапе для выявления, углубленного обследования, наблюдения и возможного назначения липидснижающей терапии лицам, угрожаемым по развитию осложнений коронарного атеросклероза. Но мы решили привести пример, демонстрирующий возможности использования калькулятора и в клинической практике.

Пациент К. 74 лет находился на лечении в отделении артериальной гипертензии Тюменского кардиологического научного центра в сентябре 2015 г. с диагнозом: Артериальная гипертензия, стадия I, степень 1, риск 2. Дислипидемия. Рецидивирующая цервикобрахиалгия на фоне шейного остеохондроза с протрузией С 5–6, ремиссия. Ангиосклероз сетчатки обоих глаз. Тревожное расстройство. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени. Поступил в плановом порядке с жалобами на головные боли, головокружения, боли в грудной клетке при нагрузке и в покое. Из анамнеза: Наблюдался и лечился в медицинском центре Института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (Санкт-Петербург). С 2012 г. отмеча-

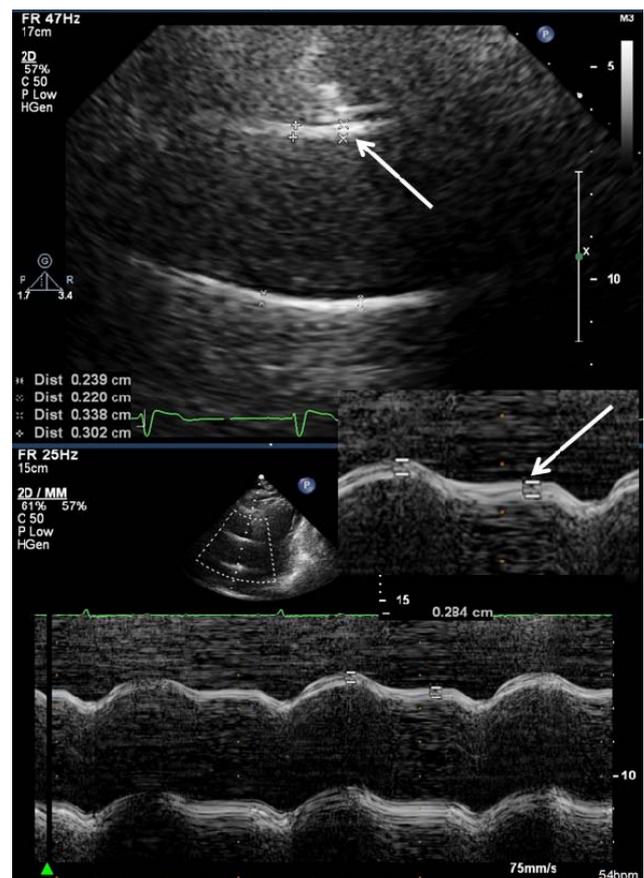


Рис. 1. Эхокардиограмма пациента К. Парастернальный доступ, позиция по длинной оси ЛЖ (вверху — В-режим, внизу — М-режим). Крупно в центре: срез передней стенки восходящего отдела аорты с неравномерным утолщением ее стенки от 2,20 мм до 3,38 мм с неравномерным усилением эхогенности — признаки атеросклеротического поражения аорты

лась гиперхолестеринемия — 6,0–5,5 ммоль/л, уровень гамма-глутамилтранспептидазы — 155,0–188,8 Ед/л. Проводилось лечение по программе биорегулирующей терапии. Периодически проходил плановое лечение в Тюменском кардиологическом научном центре, последняя госпитализация перед описываемой — в 2014 г. с диагнозом: Артериальная гипертензия, стадия I, степень 1, риск 2. Диагноз ИБС в 2014 г. исключен. По данным холтеровского мониторирования — брадисистолия с частотой сердечных сокращений 43–46 уд./мин. Наследственный и аллергологический анамнез не отяго-

щен. Не курит, лекарственные препараты не принимает, артериальное давление (АД) регулярно не контролирует, работает. Из обследования: АД 130–140/80 мм рт. ст.; индекс массы тела 26,89; уровень общего холестерина — 5,39 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности — 1,07 ммоль/л, низкой плотности — 3,83 ммоль/л, триглицеридов — 1,34 ммоль/л. Скорость клубочковой фильтрации (MDRD) — 73,75 мл/мин/1,7 м². Эхокардиография от 21.09.2015: признаки атеросклероза аорты (рис. 1), склероз створок аортального клапана с минимальной аортальной регургитацией. Размеры полостей

ТЮМЕНСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ФИЛИАЛ НИИ КАРДИОЛОГИИ
ОТДЕЛЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ от «21» сентября 2015 г.

Пациент К ID 206829
 Пол мужской Рост 167 см Вес 75 кг ППТ 1,87 м² Возраст 74

СОКРАЩЕНИЯ: ППТ – площадь поверхности тела; АО – аорта; незнач. – незначительная, умерен. – умеренная, выр. – выраженная, ЛП – левое предсердие, О.ЛП – объем левого предсердия, КДД – конечно-диастолический диаметр левого желудочка, КСД – конечно-систолический диаметр левого желудочка, ФВ – фракция выброса левого желудочка, МЖП – межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка, ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка, ПЖ – конечно-диастолический размер правого желудочка, ММ – масса миокарда, КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка, КСО – конечно-систолический объем левого желудочка, ЛА – легочная артерия; ПП – размер правого предсердия; VE – скорость раннего диастолического наполнения; VA – скорость позднего диастолического наполнения; Tdec – время замедления пика E; Пл.отв. – площадь отверстия клапана; СДЛА – среднее давление в легочной артерии, КИМ – комплекс кальция-меди, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Структура	М/В-режим	В режиме	Индекс		Норма индекса	Дилатация	Гипертрофия	Склероз
Ед.измер.	Мм	мл	мм/м ²	мл/м ²				
АО	35-32		18,8					Есть
ЛП	35		18,8		≤ 15-23мм/м ² < 34мл/м ²			
ПЖ	24		12,9					
ЛА	19		10,2					
ПП	N				муж 15-23, жен 17-25мм/м ²			
КДД/КДО	44		23,6		муж 22-31, жен 24-32 мм/м ² 35-75 мл/м ²			
КСД/КСО	30				≤ 30 мл/м ²			
МЖП	10							
ЗСЛЖ	9							
ММ	140 г		75,06г/м ²					
ФВ	60%		Тип ремоделирования:					
ОТС	0,43	Кинез миокарда: нормален в покое						

Размер асинергии ЛЖ: 0%; Индекс асинергии: 1
 Сократительная функция ЛЖ в покое: удовлетворительная
 Аневризма: нет Тромб: нет
 Диастолическая функция ЛЖ: не нарушена

КЛАПАНЫ:	Фиброз/склероз	Кальциноз	Дисфункция/пролабирование	Регургитация		Стекоз			
				степень	Град. мм рт.ст.	П отв.	степень		
					Пик			Сред.	
Аортальный	Есть			1	5				
Митральный				1					
Трехстворчатый				1					
Легочной артерии				1					

Папиллярные мышцы			Толщина КИМ общей сонной артерии (правой/левой) 0,8 мм/0,9 мм
Аортальное кольцо	Есть		Наличие АСБ в общей сонной артерии (правой/левой) нет/нет
Митральное кольцо			

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Атеросклероз аорты, склероз створок аортального клапана с минимальной регургитацией. Размеры полостей не изменены. Удовлетворительные систолическая, диастолическая функции миокарда ЛЖ в покое.

Рис. 2. Протокол эхокардиографии пациента К. от 21.09.2015

сердца в норме. Удовлетворительные систолическая и диастолическая функции миокарда ЛЖ в покое. Толщина комплекса интима-медиа общей сонной артерии справа 0,8 мм, слева — 0,9 мм, бляшек не выявлено (рис. 2). Результат тредмил-теста отрицательный, толерантность к физической нагрузке высокая. Лодыжечно-плечевой индекс в пределах нормы. Холтеровское мониторирование: средняя частота сердечных сокращений днем 66 уд./мин, ночью — 52 уд./мин, одиночные наджелудочковые экстрасистолы. Выполнена функциональная нагрузка в виде подъема по лестнице мощностью 144 Вт, что соответствует 82% от максимальной для данного возраста, субмаксимальная частота сердечных сокращений достигнута — 120 уд./мин, ишемических изменений не зарегистрировано. При ультразвуковом исследовании брюшной полости и почек: Перегиб желчного пузыря. Гепатомегалия с диффузными изменениями экоструктуры по типу жирового гепатоза. По результату калькуляции вероятность необструктивного коронарного атеросклероза пациента К. в сентябре 2015 г. была высокой (рис. 3).

Лечение проводилось в соответствии с действовавшими рекомендациями: престариум А 2,5 мг утром; мовалис 1,5 мл в/в 3 дня; мексидол 100 мг в/в капельно в 100 мл физиологического раствора, 10 дней; актовегин 160 мг в/в струйно, 10 дней; мильгамма 2,0 мл через день 5 процедур; крестор 5 мг вечером после еды. Выписан с улучшением самочувствия, АД 110–120/70 мм рт. ст. Из рекомендаций: соблюдение диеты с ограничением жиров животного происхождения (употребление холестерина — до 200 мг/сутки), рациональный режим труда и отдыха (занятия лечебной физкультурой под контролем врача по месту жительства), постоянный прием препаратов под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД: периндоприл (престариум А) 2,5 мг утром; розувастатин (крестор) 10 мг вечером после еды. Целевые уровни холестерина: общего — 4,5 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности — менее 1,8 ммоль/л, вы-

сокой плотности — 1,0 ммоль/л, триглицеридов — менее 1,7 ммоль/л. Диспансерное наблюдение у кардиолога с контролем липидного спектра крови и печеночных ферментов через 6–8 недель на фоне терапии розувастатином для оценки эффективности и безопасности препарата, при отсутствии целевого уровня — коррекция терапии кардиологом. Проведение нагрузочных тестов для исключения ИБС 1 раз в год.

После выписки пациент чувствовал себя хорошо, в связи с чем рекомендации по лечению не выполнял. АД регулярно не контролировал, эпизодически отмечал подъемы АД до 145/90 мм рт. ст., повышения АД практически не ощущал.

1 января 2016 г. появились периодические ноющие боли за грудиной без связи с нагрузкой, наиболее выраженный болевой синдром отмечался ночью 3 января, сопровождался слабостью, потливостью. Утром 4 января с учетом сохраняющегося болевого синдрома самостоятельно обратился в приемное отделение Тюменского кардиологического научного центра, по тяжести состояния был в экстренном порядке госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии. Объективно состояние тяжелое, при электрокардиографии ритм синусовый с ЧСС 64 уд./мин, очаговое поражение передне-перегородочной локализации с подъемом сегмента ST; АД 140/80 мм рт. ст. лежа. Тропонинный тест: 04.01.16, 06.01.16, 07.01.16, 08.01.16 — более 2000 нг/л, 11.01.16 — 965 нг/л. Скорость клубочковой фильтрации (СКД-EPI): 77,49 мл/мин/1,7м². Скорость клубочковой фильтрации (MDRD): 79,51 мл/мин/1,7м². Скорость клубочковой фильтрации (Кокрофт — Гаулт): 69,28 мл/мин/1,7м². С-реактивный белок: 17,76 мг/л. Липидный профиль от 05.01.2016: уровень общего холестерина — 4,17 ммоль/л, холестерина липопротеидов высокой плотности — 1,27 ммоль/л, низкой плотности — 2,91 ммоль/л, триглицеридов — 0,79 ммоль/л, холестерина липопротеидов очень низкой плотности — 0,36 ммоль/л. Клинический диагноз: ИБС. Трансмуральный инфаркт миокарда (с зубцом Q) передне-апикальной локализации от 03.01.2016. Апикальная постинфарктная аневризма. Двухсосудистое гемодинамически значимое стенотическое и окклюзионное поражение коронарных артерий по данным КАГ от 04.01.2016: острая высокая окклюзия передней межжелудочковой артерии, 75% стенотическое поражение диагональной ветви. Извитость дистальных отделов коронарных артерий. АГ III стадии, 1-й степени, риск 4 (очень высокий). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ПА ФК III (NYHA). Дислипидемия. Транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика высокого риска с использованием препарата «Интегрилин» со стентированием передней межжелудочковой ветви (один стент Promus Element Plus с цитостатиком).

Эхокардиографическое исследование в динамике: по сравнению с предыдущими результатами появились очаговые изменения в виде гипо-, акинеза передне-септальной области и верхушки ЛЖ с участками дискинеза — признаки формирующейся постинфарктной аневризмы

Входные данные	
Возраст (годы)	74
Пол (М или Ж)	М
Артериальная гипертония (+/-)	+
Атеросклероз аорты (+/-)	+
Посчитать	
Выходные данные	
Коронарный атеросклероз	Есть
Вероятность (точка разделения - 0,204)	0,514

Рис. 3. Результат медицинской калькуляции необструктивного коронарного атеросклероза пациента К. Вероятность наличия коронарного атеросклероза высокая — 0,514 (точка разделения 0,204)

ЛЖ. Снижение глобальной сократительной способности миокарда ЛЖ до 33%. Появилась митральная регургитация 1-й степени за счет смещения передней папилляр-

ной мышцы; систолическое давление в легочной артерии поднялось до 32 мм рт. ст. (протокол эхокардиографии от 08.01.2016, рис. 4).

**ТОМСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
ФИЛИАЛ НИИ КАРДИОЛОГИИ
ОТДЕЛЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ от «8» января 2016 г.**

Пациент К ID 206829
 Пол мужской Рост 167 см Вес 75 кг ППТ 1,87 м² Возраст 74

СОКРАЩЕНИЯ: ППТ – площадь поверхности тела; АО – аорта; ВЕЛЖ – вегетативная нервная система; ВМВ – выраженный; ЛП – левое предсердие; ОПП – объем левого предсердия; КДО – конечно-диастолический диаметр левого желудочка; КСО – конечно-систолический диаметр левого желудочка; ФВ – фракция выброса левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки левого желудочка; ЛЖ – конечно-диастолический диаметр левого желудочка; ММ – масса миокарда; КДО – конечно-диастолический объем левого желудочка; КСО – конечно-систолический объем левого желудочка; ЛА – легочная артерия; ПП – размер правого предсердия; VE – скорость раннего диастолического венозного; VA – скорость позднего диастолического наполнения; Грес – время замедления пика E; Плодв – площадь отверстия клапана; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; КИМ – комплекс интима-медиа; АСБ – атеросклеротическая бляшка.

				■ – нормокinesis Нарушение кинеза: 2 – гипокинез 3 – акинез 4 – дискинез 5 – гиперкинез				
Структура	МД-режим	D режим	Индекс		Порога индекса	Дилатация	Гипертрофия	Склероз
Ед.измер.	Мм	мм	мм/м ²	мл/м ²				
Ас	34		18,2					Есть
ПП	38	50	20,4	26,8	≤ 15-23 мм/м ² ≤ 34 мл/м ²			
ЛЖ	24		12,9					
ЛА	19		10,2					
ПП	N							
КДО/ КСО	46	70	24,7	37,5	муж. 15-23, жен. 17-25 мл/м ² муж. 22-31, жен. 24-32 мл/м ² 35-75 мл/м ²			
КСД/ КСО	39	47		25,2	≤ 30 мл/м ²			
МЖП	11-12						Незнач	
ЗСЛЖ	9							
ММ	162 г		86,85 г/м ²					
ФВ		33%	Тип ремоделирования: Концентрическое ремоделирование					
ОТС	0,43	Кинез миокарда: комекс						

Размер асинергии ЛЖ: 40% Индекс асинергии: 2,13
 Дополнительная хорда: Дугообразная
 Сократительная функция ЛЖ в покое: снижена умеренно
 Аневризма: дискинез апикальных отделов (признаки формирования апикальной аневризмы ЛЖ) Тромб: повышенная трабекуляция в верхушке ЛЖ, подозрение на тромб в этой области
 Диастолическая функция ЛЖ: не оценивается

КЛАПАНЫ:	Фиброз/склероз	Кальциоз	Дисфункция/пролабилование	Регургитация	Стеноз			
					степень	Градусы, мм/м ²		Плотн
Аортальный	Есть			1	4			
Митральный				1				
Трехстворчатый				1				
Легочной артерии								

Папиллярные мышцы			СДЛА - 26 мм рт.ст.
Аортальное кольцо	Есть		
Митральное кольцо			

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Атеросклероз аорты, склероз створок аортального клапана с незначительной регургитацией. Очаговые изменения передне-дorsoдorsoдно-апикальных сегментов ЛЖ, дискинезия апикальных сегментов ЛЖ, подозрение на тромб. Незначительная ремодинамически незначимая митральная регургитация. Незначительная гипертрофия миокарда МЖП. Умеренное снижение глобальной сократительной функции ЛЖ в покое. Жидкость в полости перикарда не выявлена.

Рис. 4. Протокол эхокардиографии пациента К. от 08.01.2016

Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями, в динамике сократительная способность миокарда ЛЖ увеличилась до 38%, сформировалась верхушечная аневризма ЛЖ. Пациент выписан с улучшением в удовлетворительном состоянии, назначена медикаментозная терапия — постоянный прием препаратов под контролем пульса и АД: ацетилсалициловая кислота — Кардиомагнил 75 мг или Тромбоасс 100 мг по 1 таблетке после ужина; Тикагрелор (Брилинта) 90 мг по 1 таблетке утром и вечером — обязательный прием до 12 мес.; Валсартан — (Валз или Диован) 40 мг утром, при повышении АД возможно увеличение дозы; Розувастатин — (Крестор или мертенил) по 10 мг в 22 ч под контролем липидного спектра крови, КФК, ферментов печени через месяц (целевой уровень общего холестерина менее 4,5 ммоль/л; холестерина липопротеидов низкой плотности менее 2,0 ммоль/л, высокой плотности 1,0 ммоль/л; триглицеридов менее 1,7 ммоль/л), при достижении целевых уровней статины не отменять; Метопролол сульфоэтанол — Беталок ЗОК по 25 мг утром; Нитраты — по потребности (при болях): изосорбид динитрат (нитросорбид по 1 таблетке 4 раза в день).

Пример этого пациента является показательным, и вот почему: конечно, в неблагоприятном течении заболевания имел значение такой факт, как позднее обращение — пациент чувствовал себя плохо в течение трех суток, прежде чем обратился за медицинской помощью. Но если бы он придерживался данных ему рекомендаций по приему липидоснижающих препаратов, вероятнее всего, инфаркт удалось бы предотвратить. Назначение статинов было сделано в соответствии с действующими рекомендациями, однако для того, чтобы создать у пациента мотивацию к приему препарата, этого оказалось недостаточно. Использование калькулятора в качестве наглядного доказательства существующей опасности могло бы сыграть решающую роль в формировании приверженности больного к лечению. Таким образом, применение калькулятора неструктурного атеросклероза имеет не только диагностический, но и мотивационный аспект.

Хотим заострить внимание на важности отражения в заключении ультразвукового исследования признаков атеросклероза восходящего отдела аорты. Под ними понимают неравномерное утолщение интимы 2 мм и более с усилением ее эхогенности [10] либо атеросклеротические бляшки — локальное утолщение стенки аорты, превышающее на 50% и более толщину прилегающего неизмененного участка, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизменной стенки [11]. Поскольку изменения эти оказались сильным предиктором наличия коронарного атеросклероза, во время обучения врачей ультразвуковой и функциональной диагностики следует делать акцент на выявлении и отражении в эхокардиографическом заключении этого важного прогностического признака. Между тем зачастую в рутинных эхокардиографических исследованиях на признаки атеросклеротического поражения аорты не обращают внимания и не вносят в заключение, не придавая им значения.

Как мы знаем, большинство традиционных факторов риска хотя и выявляются у пациентов с инфарктом миокарда, для прогнозирования его бесполезны [12]. Например, доказано, что нормальные уровни маркеров липидного спектра отрицательного диагностического значения не имеют [13]. Несмотря на это, все способы расчета сердечно-сосудистого риска так или иначе учитывают уровни холестерина. При этом уже давно известно, что решающее значение имеет не уровень липидов в сыворотке крови, а степень накопления их в тканях. Диагностировать такое накопление можно с помощью визуализирующих методов, и конкретный пример такого использования — выявление эхокардиографических признаков атеросклероза аорты для расчета вероятности неструктурного коронарного атеросклероза с помощью нашего калькулятора. Вместо того чтобы учитывать показатели липидного спектра крови, калькулятор ориентируется на выявление поражений на тканевом уровне.

Поскольку калькулятор разработан на клиническом материале, а не на данных популяционных исследований, то и использовать его следует у тех, кто уже попал в поле зрения кардиолога или терапевта. Липолипидемическая терапия у лиц без установленных сердечно-сосудистых заболеваний продемонстрировала защитное действие у мужчин с высоким сердечно-сосудистым риском, об эффективности ее у женщин этой же группы недостаточно данных в силу низкого вовлечения их в такого рода исследования. При этом снижение частоты сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин при использовании статинов в качестве первичной профилактики доказано у обоих полов [14].

При проверке калькулятора на практике оказалось, что при наличии АГ и отсутствии атеросклеротических изменений восходящего отдела аорты гемодинамически незначимый коронарный атеросклероз вероятен у мужчин с 52 лет, у женщин — с 67 лет. Если же у пациента присутствуют и АГ, и эхо-признаки атеросклероза аорты, возрастной порог снижается у мужчин до 43 лет, у женщин — до 58 лет. У мужчин это вполне трудоспособный возраст, большинство женщин также социально активны в этом периоде, что делает актуальным применение калькулятора участковыми терапевтами и кардиологами первичного звена для выявления, дообследования, активного наблюдения и возможного назначения липидоснижающей терапии лицам, угрожаемым по неструктурному коронарному атеросклерозу.

Литература

1. The World Health Organization the top ten causes of death fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (28 May 2018).
2. Ефимова Е. В., Конобеевская И. Н., Борода А. М., Карпов Р. С. Гендерные аспекты сердечно-сосудистой смертности и численности населения типичного города Западной Сибири. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31(3): 80–86.
3. Ощепкова Е. В., Ефремова Ю. Е., Карпов Ю. А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. *Терапевтический архив*. 2013; 4: 4–10.

4. Little W. C., Constantinescu M., Applegate R. J., Kutcher M. A., Burrows M. T., Kahl F. R., Santamore W. P. Can arteriography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988; 78: 1157–1166.
5. Аронов Д. М., Ахмеджанов Н. М., Балахонова Т. В., Бойцов С. А., Бубнова М. Г., Виллевалде С. В., Волкова С. Г., Горнякова Н. Б., Грацианский Н. А., Драпкина О. М., Зубарева М. Ю., Кобалава Ж. Д., Коновалов Г. А., Константинов В. О., Кухарчук В. В., Мартынов А. И., Марцевич С. Ю., Матчин Ю. Г., Никитин Ю. П., Перова Н. В., Покровский С. Н., Симонова Г. И., Сеницин В. Е., Сусеков А. В., Титов В. Н., Чазова И. Е., Шалаев С. В., Шальнойнова С. А., Щербаклова М. Ю. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК (IV пересмотр). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009; 8(6), Приложение 3: 58.
6. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M. J., Drexel H., Hoes A. W., Jennings C. S., Landmesser U., Pedersen T. R., Reiner Ž., Riccardi G., Taskinen M. R., Tokgozoglul L., Verschuren W. M. M., Vlachopoulos C., Wood D. A., Zamorano J. L., Cooney M. T.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Зырянов И. П., Колунин Г. В., Кривоножкин Д. В., Горбатенко Е. А., Шуркевич Н. П., Варшавчик М. В. Сравнительная характеристика больных ИБС среднего и пожилого возраста при отсутствии гемодинамически значимых стенозов эпикардальных коронарных артерий. *Сердце*. 2010; 9(3): 150–155.
8. Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Зырянов И. П., Кривоножкин Д. В., Колунин Г. В., Горбатенко Е. А. Патент на изобретение № 2553942 «Способ диагностики неструктивного коронаросклероза у пациентов с подозрением на ишемическую болезнь сердца», зарегистрирован в Государственном реестре изобретений РФ 25.05.2015.
9. Кузнецов В. А., Ярославская Е. И., Дьячков С. М., Горбатенко Е. А. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2015661823. Калькулятор расчета риска неструктивного коронарного атеросклероза у пациента с подозрением на ишемическую болезнь сердца «ATHEROSCLEROSIS», зарегистрирован в Реестре программ для ЭВМ 09.11.2015.
10. Galiuto L., Badano K., Fox K., Sicari R., Zamorano J. L. The EAE textbook of Echocardiography. European Society of Cardiology. 2011: 477.
11. Touboul P. J., Hennerici M. G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Desvarieux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez R., Kownator S., Prati P., Rundek T., Taylor A., Bornstein N., Csiba L., Vicaut E., Woo K. S., Zannad E.; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 18: 346–349.
12. Yusuf S., Hawken S., Öunpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952.
13. Sachdeva A., Cannon C. P., Deedwania P. C., Labresh K. A., Smith S. C. Jr, Dai D., Hernandez A., Fonarow G. C. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get with the Guidelines. *Am. Heart J.* 2009; 157(1): 111–117. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.08.010.
14. Mc Dermott M. M., Mandapat A. L., Moates A., Albay M., Chiou E., Celic L., Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2157–2162.

References

1. The World Health Organization the top ten causes of death fact sheet. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> (28 May 2018).
2. Efimova E. V., Konobeevskaya I. N., Boroda A. M., Karpov R. S. Gender aspects of cardiovascular mortality and population size of typical Western Siberia town. *Sibirskij Meditsinskij Zhurnal*. 2016; 31(3): 80–86 (In Russ).
3. Oshchepkova E. V., Efremova Yu. E., Karpov Yu. A. Morbidity and mortality from myocardial infarction in Russian Federation in 2000–2011. *Terapevticheskij arhiv*. 2013; 4: 4–10 (In Russ).
4. Little W. C., Constantinescu M., Applegate R. J., Kutcher M. A., Burrows M. T., Kahl F. R., Santamore W. P. Can arteriography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? *Circulation*. 1988; 78: 1157–1166.
5. Aronov D. M., Ahmedzhanov N. M., Balakhonova T. V., Boytsov S. A., Bubnova M. G., Villeval'de S. V., Volkova S. G., Gornyakova N. B., Gratsianskiĭ N. A., Drapkina O. M., Zubareva M. Yu., Kobalava Zh. D., Konovalov G. A., Konstantinov V. O., Kuharchuk V. V., Martynov A. I., Martsevich S. Yu., Matchin Yu. G., Nikitin Yu. P., Perova N. V., Pokrovskiy S. N., Simonova G. I., Sinitin V. E., Susekov A. V., Titov V. N., Chazova I. E., Shal'nov S. A., Shcherbakova M. Yu. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis. Russian recommendations of the Russian National Society of Cardiologists (IV revision). *Kardiovaskulyarnaya Terapiya i Profilaktika*. 2009; 8(6), Suppl 3: 58 (In Russ).
6. Catapano A. L., Graham I., De Backer G., Wiklund O., Chapman M. J., Drexel H., Hoes A. W., Jennings C. S., Landmesser U., Pedersen T. R., Reiner Ž., Riccardi G., Taskinen M. R., Tokgozoglul L., Verschuren W. M. M., Vlachopoulos C., Wood D. A., Zamorano J. L., Cooney M. T.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur. Heart J.* 2016; 37(39): 2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Zyryanov I. P., Kolunin G. V., Krinochkin D. V., Gorbatenko E. A., Shurkevich N. P., Varshavchik M. V. Comparative profile of coronary artery disease patients of elder age and middle-aged without obstructive coronary stenosis. *Serd'tse*. 2010; 9(3): 150–155 (In Russ).
8. Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Zyryanov I. P., Krinochkin D. V., Kolunin G. V., Gorbatenko E. A. Patent for invention No. 2553942 «A method for diagnosing non-obstructive coronary atherosclerosis in patients with suspected coronary artery disease», registered in the State Inventory of the Russian Federation 25.05.2015 (In Russ).
9. Kuznetsov V. A., Yaroslavskaya E. I., Dyachkov S. M., Gorbatenko E. A. Certificate of state registration of the computer program No. 2015661823 Calculator for determining the risk of non-obstructive coronary atherosclerosis in a patient with suspected coronary heart disease «ATHEROSCLEROSIS», registered in the Register of Computer Programs 09.11.2015 (In Russ).
10. Galiuto L., Badano K., Fox K., Sicari R., Zamorano J. L. The EAE textbook of Echocardiography. European Society of Cardiology. 2011: 477.
11. Touboul P. J., Hennerici M. G., Meairs S., Adams H., Amarenco P., Desvarieux M., Ebrahim S., Fatar M., Hernandez Hernandez R., Kownator S., Prati P., Rundek T., Taylor A., Bornstein N., Csiba L., Vicaut E., Woo K. S., Zannad E.; Advisory Board of the 3rd Watching the Risk Symposium 2004, 13th European Stroke Conference. Mannheim intima-media thickness consensus. *Cerebrovasc. Dis.* 2004; 18: 346–349.
12. Yusuf S., Hawken S., Öunpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004; 364: 937–952.

13. Sachdeva A, Cannon C. P., Deedwania P. C., Labresh K. A., Smith S. C. Jr, Dai D., Hernandez A., Fonarow G. C. Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get with the Guidelines. *Am. Heart J.* 2009; 157(1): 111–117. DOI: 10.1016/j.ahj.2008.08.010.
14. Mc Dermott M. M., Mandapat A. L., Moates A., Albay M., Chiou E., Celic L., Greenland P. Knowledge and attitudes regarding cardiovascular disease risk and prevention in patients with coronary or peripheral arterial disease. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163: 2157–2162.

Поступила 25.07.2018

Received July 25.2018

Сведения об авторах

Ярославская Елена Ильинична*, д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, заведующий научным отделом инструментальных методов исследования, начальник лаборатории инструментальной диагностики, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: kuznets@cardio.tmn.ru.

Горбатенко Елена Александровна, лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: elena@cardio.tmn.ru.

Дьячков Сергей Михайлович, младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры алгебры и математической логики, Институт математики и компьютерных наук, Тюменский государственный университет.
E-mail: dyachkov@cardio.tmn.ru.

Information about the authors

Yaroslavskaya Elena I.*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: yaroslavskaya@gmail.com.

Kuznetsov Vadim A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Leader of Laboratory of Instrumental Diagnostics, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: kuznets@cardio.tmn.ru.

Gorbatenko Elena A., Laboratory Assistant and Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: elena@cardio.tmn.ru.

Dyachkov Sergey M., Junior Scientific Researcher, Laboratory of Instrumental Diagnostics of Scientific Division of Instrumental Research Methods, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Graduate Student of the Department of Algebra and Mathematical Logic, Institute of Mathematics and Computer Science, Tyumen State University.
E-mail: dyachkov@cardio.tmn.ru.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ/ LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-102-110>
УДК 591.481.1+616-005.4-092.9



ПЛЕЙОТРОПНЫЕ ФЕРМЕНТЫ АПОПТОЗА И СИНАПТИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ ГИППОКАМПА БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ ОККЛЮЗИИ ОБЩИХ СОННЫХ АРТЕРИЙ

Д. Б. Авдеев*, В. А. Акулинин, А. С. Степанов, А. В. Горбунова, С. С. Степанов

Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленина, 12

Цель: исследование было посвящено изучению плейотропных свойств фермента апоптоза каспазы-3, его связи с синаптической пластичностью гиппокампа белых крыс в норме и после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Материал и методы. С помощью световой (окраска гематоксилином и эозином), электронной (уранилацетат и цитрат свинца) микроскопии, иммуногистохимии (MAP2, синаптофизин, каспаза-3, p53, bcl-2) и морфометрии были изучены общая численная плотность нейронов, ультраструктура синапсов, площадь иммунопозитивных синаптических терминалей *stratum radiatum* CA1 и *stratum lucidum* CA3 гиппокампа головного мозга в норме ($n=5$) и через 1 ($n=5$), 3 ($n=5$), 7 ($n=5$), 14 ($n=5$) и 30 суток ($n=5$) после острой ишемии.

Результаты и обсуждение. Исследование показало, что в течение 30 суток постишемического периода 33,0% пирамидных нейронов CA1 и 17,4% CA3 подвергались необратимой деструкции. Среди необратимо поврежденных преобладали нейроны с признаками коагуляционно-ишемического некроза. На этом фоне сначала (1 сутки) уменьшалась, а затем (3, 7 суток) восстанавливалась относительная площадь синаптофизин-позитивного материала. Установлено, что локализация каспазы-3 совпадала с локализацией синаптофизина. Особенно наглядно это было показано на гигантских синапсах *stratum lucidum* поля CA3. В телах пирамидных нейронов гиппокампа каспаза-3 не выявлялась, она локализовалась только в терминалях аксодендритических, аксошипиковых и аксосоматических синапсов. В динамике постишемического периода наиболее выраженные изменения содержания каспазы-3 отмечались в *stratum radiatum* поля CA1. Белки регуляции апоптоза (p53, bcl-2) выявлялись в единичных нейронах. В этой связи каспазу-3 необходимо рассматривать в аспекте ее плейотропности, участия в адаптационных и восстановительных процессах за счет постишемической активации нейропластичности на уровне аксонов и синапсов.

Заключение. После острой ишемии, вызванной 20-минутной окклюзией общих сонных артерий, активация каспазы-3 способствует защите нервной ткани.

Ключевые слова: острая ишемия, гиппокамп, каспаза-3, p53, bcl-2, синаптофизин, MAP-2

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: данная работа выполнена при поддержке Фонда содействия инновациям по программе «УМНИК» № 14 от 15.12.2017 и внутреннего гранта Омского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации № 574 от 24.11.2017

Для цитирования: Авдеев Д. Б., Акулинин В. А., Степанов А. С., Горбунова А. В., Степанов С. С. Плейотропные ферменты апоптоза и синаптическая пластичность гиппокампа белых крыс после окклюзии общих сонных артерий. Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 102–110. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-102-110>

PLEIOTROPIC ENZYMES OF APOPTOSIS AND SYNAPTIC PLASTICITY IN ALBINO RAT HIPPOCAMPUS AFTER OCCLUSION OF COMMON CAROTID ARTERIES

D. B. Avdeev*, V. A. Akulinin, A. S. Stepanov, A. V. Gorbunova, S. S. Stepanov

Omsk State Medical University,
12, Lenin str., Omsk, 644099, Russian Federation

Aim: the aim of the study was to investigate the pleiotropic properties of the apoptotic enzyme caspase-3 and its associations with the synaptic plasticity of the hippocampus of albino rats in healthy animals and in rats after 20-min occlusion of the common carotid arteries.

Material and Methods. Total numerical density of neurons, ultrastructure of synapses, and area of immunohistochemically positive hippocampal synaptic terminals of CA1 *stratum radiatum* and *stratum lucidum* CA3 were studied by the methods of optical microscopy (hematoxylin and eosin stain), electron microscopy (uranyl acetate and lead citrate as contrast agents), immunohistochemistry (MAP2, synaptophysin, caspase-3, p53, and bcl-2), and morphometry in the brains of intact rats ($n=5$) and in animals after acute ischemia at day 1 ($n=5$), 3 ($n=5$), 7 ($n=5$), 14 ($n=5$), and 30 ($n=25$).

Results and Discussion. The study showed that 33.0% of pyramidal neurons in CA1 region and 17.4% of those in CA3 region underwent irreversible damage within 30 days of the post-ischemic period. Among the irreversibly damaged neurons, the cells with signs of coagulative-ischemic necrosis prevailed. In animals subject to ischemia, the relative area of synaptophysin-positive material initially decreased (at day 1) and then recovered (at days 3, 7). We found that caspase-3 colocalized with synaptophysin, which was especially evident in the giant synapses of the *stratum lucidum* of the hippocampal CA3 region. In the neurosomes of the hippocampal pyramidal cells, caspase-3 was not detected. However, this enzyme was found in the terminals of the axo-dendritic, axo-spine, and axo-somatic synapses. In the course of the post-ischemic period, the most pronounced changes in the expression of caspase-3 were observed in the *stratum radiatum* of the CA1 field. Apoptosis regulatory proteins (p53, bcl-2) were detected in the individual neurons. In this regard, caspase-3 should be viewed in the context of its pleiotropy and involvement in the adaptation and recovery processes due to post-ischemic activation of neuroplasticity at the level of axons and synapses.

Conclusion. After acute ischemia caused by 20-min occlusion of the common carotid arteries, the activation of caspase-3 contributes to ischemic preconditioning and neuroprotection.

Keywords: acute ischemia, hippocampus, caspase-3, p53, bcl-2, synaptophysin, MAP2

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: this work was supported by the Foundation for the Promotion of Innovation under the program «UMNIK» No. 14 from December 15, 2012 and an in-house grant of the Omsk State Medical University No. 574 from November 24, 2017

For citation: Avdeev D. B., Akulinin V. A., Stepanov A. S., Gorbunova A. V., Stepanov S. S. Pleiotropic Enzymes of Apoptosis and Synaptic Plasticity in Albino Rat Hippocampus after Occlusion of Common Carotid Arteries. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 102–110. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-102-110>

Введение

Природа постишемической гибели пирамидных нейронов гиппокампа белых крыс после транзиторной ишемии переднего мозга изучена довольно полно. Установлено, что после ишемии в гиппокампе активировались механизмы некроза и апоптоза [1–3]. При развитии апоптоза показана роль каспазы-3. Так, имеются данные о том, что клетки с апоптоз-подобной морфологией и/или экспрессией каспазы-3 составляют менее 10% ишемически измененных нейронов, в то время как подавляющее большинство — это нейроны, погибающие путем некроза. Смерть CA1 пирамидных клеток после транзиторной ишемии переднего мозга инициируется через активацию c-JunN-terminal kinase (JNK). Затем следует апоптоз или вторичный (отдаленный) некроз [4].

Ключевыми структурами, связанными с активацией механизмов некроза и апоптоза нервной ткани головного мозга млекопитающих, являются межнейронные синапсы. Это обусловлено тем, что возбуждающие нейромедиаторы после повреждения синаптических пузырьков и выхода в межклеточное пространство запускают кальций-зависимые эксайтотоксические механизмы

гибели нейронов [5, 6]. Изменения синапсов гиппокампа происходят быстро в ранние сроки после ишемии и отражают соответствующие патофизиологические нарушения в синаптической передаче. В любом случае, чем активнее выделение глутамата, тем выше вероятность активации кальций-зависимых механизмов деструкции постсинаптических нейронов [7, 8].

Кроме того, синапсы гиппокампа обладают высокой пластичностью, что обеспечивает восстановление и перестройку межнейронных отношений этого отдела головного мозга после ишемии [9]. Последнее также отмечено другими авторами [10]. Максимальные проявления диффузно-очагового разрушения синаптических контактов отмечались через 1–3 суток после острой ишемии, а восстановление межнейронных связей происходило на фоне исчезновения признаков отека-набухания нервной ткани через 7–14 суток [9, 11].

В последнее время активно изучаются неапоптотические свойства протеолитических ферментов, в частности каспаз. Каспаза-3 рассматривается как один из ключевых адаптивных ферментов [12, 13]. Каспаза-3 может быть активирована в результате Ca^{2+} -зависимого процесса, при

этом активация проходит по неизвестному механизму, а активированный фермент обладает меньшей, чем при апоптозе, активностью [14–16].

Кроме того, апоптотические протеиназы имеют функции, непосредственно связанные с работой нервной системы в норме, иными словами, с нормальной нейропластичностью. Например, пластичность и подвижность конусов роста сопровождается локальной активацией каспазы-3 в конусе роста. Ингибирование каспазы-3 в зрелом головном мозге приводит к нарушению пластических процессов и снижению адаптивных возможностей мозга. То есть каспаза-3 присуща плейотропность или мультимодальность, что реализуется в вовлеченности этого фермента во множество различных функций, часто прямо противоположных. При развитии церебральных патологий этот фермент опосредует как гибель нервных клеток, так и компенсаторные процессы, необходимые для выживания нейронов и нормального функционирования мозга в целом. Именно поэтому блокирование каспазы-3 в мозге для лечения церебральных патологий не дало положительных результатов и даже опасно для его восстановления. Кроме того, после ишемии нервной ткани происходит адаптивная активация каспазы-3 без каких-либо признаков апоптоза [12, 13].

Таким образом, все вышесказанное свидетельствует от тесной связи механизмов развития апоптоза и нейропластичности. При этом исход постишемического периода зависит от характера и степени тяжести острой ишемии [12, 13].

Обзор литературы показал, что практически нет работ, посвященных сопоставлению иммуногистохимических проявлений активации синаптической пластичности и уровня экспрессии каспазы-3 после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Цель настоящего исследования: иммуногистохимическое изучение коры гиппокампа для выявления связи синаптической пластичности и активности каспазы-3 как одного из плейотропных ферментов защиты головного мозга.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, одобрено этическим комитетом университета (протокол № 83 от 14 октября 2016 г.).

В качестве экспериментальных животных использовали белых крыс ($n=30$, самцы) линии Wistar массой 180–200 г. Животные содержались в обычном виварии. Исследования проводили в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (Приложение к приказу Министерства здравоохранения СССР от 12.08.77 № 755), рекомендациями Международного комитета по науке о лабораторных животных, поддержанными ВОЗ, директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.10 «О защите животных, используемых для научных целей».

Применен комплексный методологический подход, включающий экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа.

Выход из эксперимента осуществляли путем декаптации в соответствии с директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей».

Острую 20-минутную ишемию мозга путем пережатия общих сонных артерий (2-сосудистая модель неполной глобальной ишемии без гипотонии) моделировали на фоне премедикации (сульфат атропина 0,1 мг/кг, подкожно) и общей анестезии (Zoletil 100, 10 мг/кг).

Общее состояние животных в послеоперационном периоде оценивалось по 100-бальной системе [17] с учетом принципов исследования физиологии и патофизиологии головного мозга [18, 19].

Взятие материала проводили через 1 ($n=5$), 3 ($n=5$), 7 ($n=5$), 14 ($n=5$) и 30 ($n=5$) суток после ишемии. Контролем ($n=5$) служили ложнооперированные (без окклюзии артерий) животные того же возраста. Головной мозг фиксировали путем перфузии 4%-го раствора параформа на 0,1 М фосфатном буфере (pH – 7,4) через восходящую часть дуги аорты. Серийные фронтальные срезы (2–4 мкм) на уровне гиппокампа [20] окрашивали гематоксилином и эозином, а также с помощью иммуногистохимического метода против каспазы-3, p-53, bcl-2, синаптофизина (p38) и MAP-2 (производитель: Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобритания). Окраска осуществлялась согласно рекомендациям фирмы производителя реагентов. На микроскопе Leica DM 1000 делались цифровые микрофотографии серийных срезов (по 200 полей зрения с каждого отдела на срок).

Для исследования ультраструктуры клеток, отростков и синапсов материал контрастировали 1–2 ч в 1%-м незабуференном растворе четырехоксида осмия, заключали в смесь эпона и аралдита. Ультратонкие срезы окрашивали уранилацетатом и цитратом свинца. Использовали ультрамикротом LKB-8800 (Швеция), микроскоп Hitachi-600H (Япония). Фотографировали на пленки 9×12 см при разном увеличении.

Морфометрический анализ проводили с использованием ранее разработанного подхода к оценке систем межнейронной коммуникации с помощью иммуногистохимических методов и программы ImageJ 1.46 [21]. Определяли общую численную плотность нейронов, относительную площадь p38- и каспаза-позитивного материала. Проверку статистических гипотез осуществляли непараметрическими критериями Манна – Уитни, ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ Краскела – Уоллиса) и критерия χ^2 (StatSoft STATISTICA 8.0) [22]. Результаты представлены как медиана (нижний, верхний квартили) и в процентах (95%-й доверительный интервал – 95% ДИ). В ходе проведения статистического анализа нулевая гипотеза отвергалась при $p \leq 0,05$.

Результаты

Для молекулярного слоя поля СА3 гиппокампа характерно наличие уникальной зоны — *stratum lucidum*), которая локализуется на уровне апикальных участков дендритов пирамидных нейронов и состоит из дендритов, гигантских синапсов, сформированных аксонами мшистых волокон, и небольшого количества отростков астроцитов. Существенно то, что при окраске гематоксилином и эозином *stratum lucidum* не контрастировалась с другими уровнями молекулярного слоя СА3 и выглядела как в СА1 (рис. 1 а, б). Совершенно иная картина наблюдалась при иммуногистохимическом выявлении цитоскелетного белка MAP2 (microtubule-associated protein 2; dendrite-specific). *Stratum lucidum* была представлена в виде светлой полосы, содержащей срезы дендритов с MAP2-позитивным материалом, над слоем тел пирамидных нейронов только в поле СА3. Светлые участки соответствовали синаптическим терминалям, цитоскелет которых не содержит MAP2-позитивный материал (рис. 1 в, г; 3 а, б).

Именно эти синаптические терминали (светлые участки при окраске на MAP2) в *stratum radiatum* СА1 и особенно гигантские терминали в *stratum lucidum* СА3 интенсивно окрашивались при иммуногистохимическом выявлении синаптофизина (рис. 2 а, б). В *stratum radiatum* СА1 крупные терминали практически не выявлялись. Локализация меток была вдоль дендритов и в нейропиле (рис. 2а). В *stratum lucidum* СА3 метки локализовались вдоль апикальных дендритов (рис. 2б).

Существенно то, что при окраске на каспазу-3 локализация меток (рис. 2 в, г) соответствовала таковой при окраске на синаптофизин (рис. 2 а, б). В телах пирамидных нейронов каспаза-3 не выявлялась, она локализова-

лась только в терминалях аксодендритических, аксошипиновых и аксосоматических синапсов (рис. 2 в, г).

Таким образом, по своей локализации каспаза-3 соответствовала стратегическим зонам реализации механизмов синаптической пластичности. При этом большее ее количество было в терминалях аксошипиновых и аксодендритических синапсов. Это позволяет предположить, что данный плейотропный фермент апоптоза может принимать участие в механизмах защиты, компенсации и восстановления межнейронных связей гиппокампа как в норме, так и после ишемического воздействия. При этом острая ишемия головного мозга может стимулировать защитные свойства каспазы-3.

Для проверки этой гипотезы в настоящей работе оценивали изменения количества нейронов, ультраструктуры синапсов, сравнивали площадь меток при иммуногистохимическом выявлении синаптофизина и каспазы-3 в терминалях. Изучение апоптоза сводилось к определению активности про- (p53), антиапоптозных (bcl-2) белков и каспазы-3 в перикарионе нейронов.

Установлено, что в постишемическом периоде происходило уменьшение общей численной плотности пирамидных нейронов. Через 30 суток после окклюзии дефицит нейронов в поле СА1 составил 33,0%, а в СА3 — 17,4% (табл. 1).

В остром периоде (1, 3 суток) после острой ишемии в гиппокампе появлялись нейроны с признаками тинкториальных (усиление и уменьшение интенсивности окраски цитоплазмы и ядра — гиперхромные и гипохромные), гидропических (вакуолизация, отек-набухание), дегидратационных (темные клетки с обратимым сморщиванием) и некробиотических (клетки-тени, пикноморфные, гомогенизированные клетки) изменений,

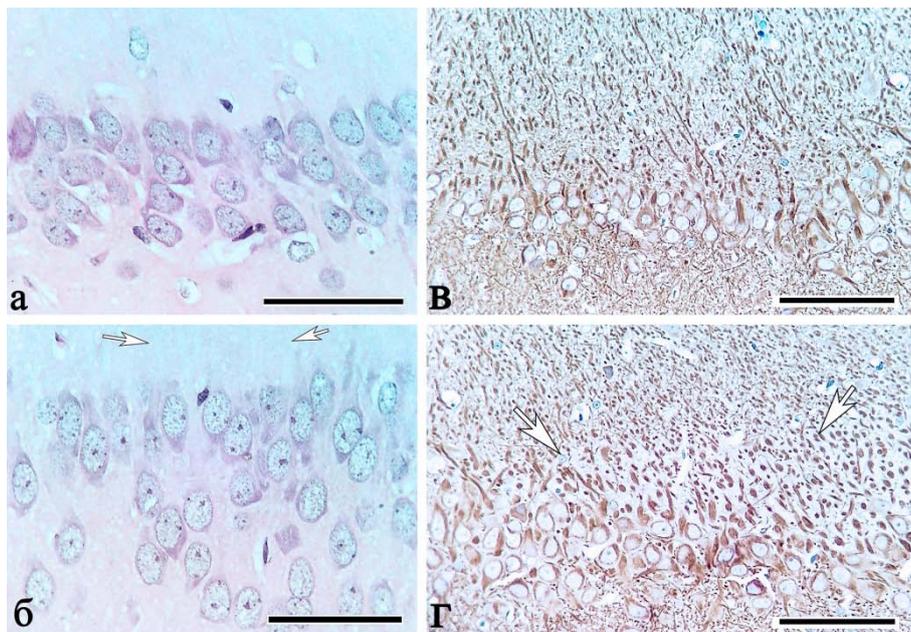


Рис. 1. Поля СА1 (а, в) и СА3 (б, г) гиппокампа контрольных белых крыс: демонстрация выявления и локализации *stratum lucidum* (стрелки); а, б — окраска гематоксилином и эозином, в, г — иммуногистохимическая окраска против MAP2. Докраска гематоксилином. Объектив $\times 40$, шкала — 100 мкм (в, г); $\times 100$, шкала — 25 мкм (а, б)

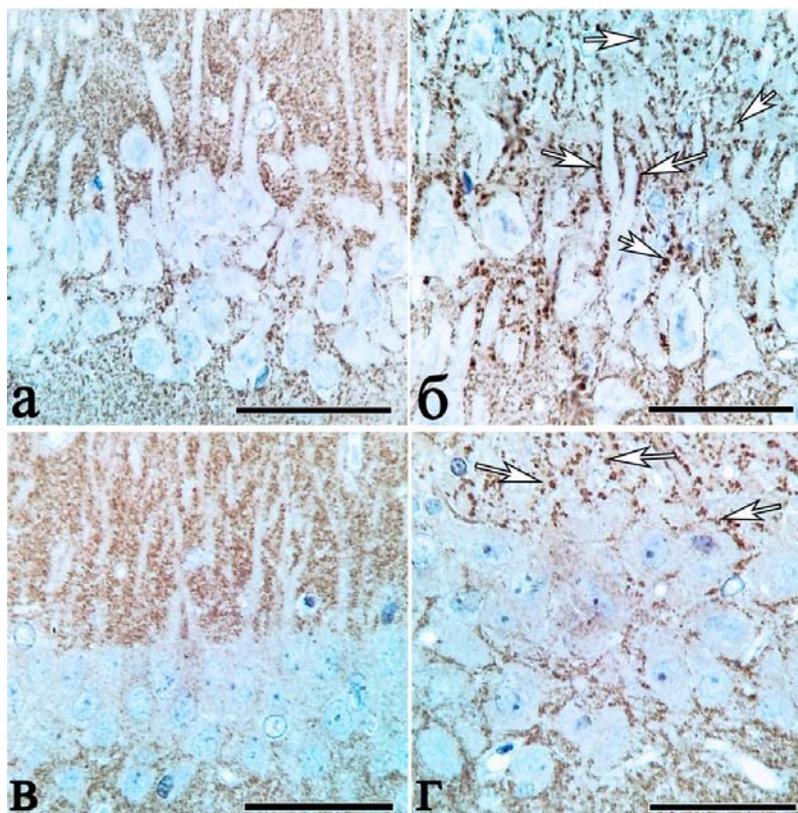


Рис. 2. Поля CA1 (а, в) и CA3 (б, г) гиппокампа контрольных белых крыс: наличие гигантских терминалей в *stratum lucidum* (стрелки) CA3 и более мелких терминалей в *stratum radiatum* CA1 при иммуногистохимической окраске против синаптофизина (а, б) и каспазы-3 (в, г). Докраска гематоксилином. Объектив $\times 100$, шкала — 25 мкм

Таблица 1

Общая численная плотность (на 1 мм² площади клеточных слоев) нейронов гиппокампа в постишемическом периоде, Ме (QL-QU)

Группы животных	Поля гиппокампа	
	CA1	CA3
Ложнооперированные	2936 (2726-3652)	1983 (1755-2106)
1 сутки	2322 (2167-2553)*	1754 (1541-1902)*
3 суток	2308 (1960-2456)*	1699 (1432-1712)*^
7 суток	2135 (1865-2301)*^	1650 (1415-1720)*
14 суток	2090 (1767-2115)*^	1662 (1398-1734)*
30 суток	1983 (1764-2213)*	1638 (1178-1702)*
ANOVA	df=5; N=18,5; $p=0,02\&$	df=5; N=16,6; $p=0,03\&$

Примечание: * — сравнение с ложнооперированными животными, ^ — сравнение с предыдущим сроком (критерий Манна — Уитни), & — сравнение между всеми сроками по данному полю гиппокампа (ANOVA); различия статистически значимы при $p < 0,05$. Анализировали по 5–10 серийных срезов с каждого животного. Ме — медиана, QL — нижний, QU — верхний квантили, ANOVA — однофакторный дисперсионный анализ Краскела — Уоллиса.

фагоцитоза и мелкие поля «выпадения» нейронов. Среди необратимо поврежденных преобладали пикноморфные нейроны с признаками коагуляционно-ишемического некроза (рис. 3 а, б). В молекулярном слое появлялись контуры окрашенных эозином апикальных дендритов (рис. 3 б). Нейроглиальные взаимоотношения характеризовались увеличением количества единичных, групп астроцитов и микроглиоцитов около патологически измененных нейронов.

Через 7 суток в гиппокампе сохранялись проявления кариоцитолитоза, отека-набухания и вакуолизации тел нейронов, пикноморфные нейроны. Выявлялись очаги выпадения нейронов и большое количество микроглиоцитов, которые располагались около ишемически измененных нейронов либо отдельно, либо в составе группы с астроцитами.

Через 14 суток рядом с очагами ишемически поврежденных нейронов часто выявлялись гипертрофи-

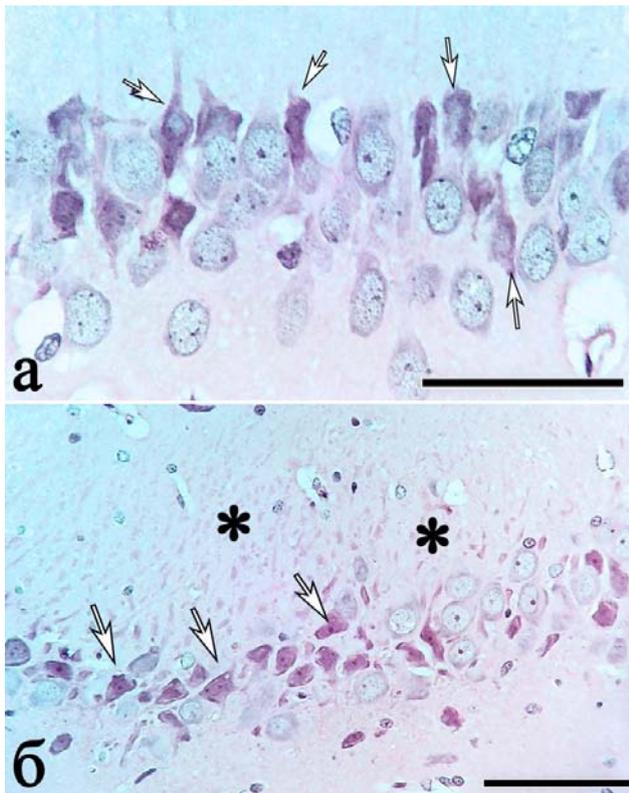


Рис. 3. Поля CA1 (а) и CA3 (б) гиппокампа через 1 сутки после ишемии: преобладают нейроны с признаками коагуляционно-ишемического некроза (стрелки), в *stratum lucidum* (*) видны контуры апикальных дендритов. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив $\times 100$, шкала — 25 мкм (а); $\times 40$, шкала — 100 мкм (б)

рованные нейроны. Даже через 30 суток после ишемии сохранялись очаги пикноморфных нейронов с большим содержанием глиальных клеток.

Изучение ультраструктуры синапсов гиппокампа показало, что после ишемии появлялось большое количество синаптических терминалей, измененных по светлому типу

деструкции. Подобные изменения затрагивали все типы синапсов, включая и гигантские в *stratum lucidum* (рис. 4б).

Таким образом, после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий в гиппокампе происходила необратимая деструкция части пирамидных нейронов и разрушение межнейронных синапсов.

По данным иммуногистохимического исследования, белки регуляции апоптоза (p53, bcl-2) выявлялись в единичных нейронах, основная масса перикарионов была bcl-2-, p53-негативной. Каспаза-3 имела высокую активность только в аксонах и синаптических терминалях, а в перикарионах меток к данному белку, как и в контроле, не выявлялось. Мы полагаем, что это свидетельствовало о том, что при использованной модели острой ишемии не выявлялось функционально значимых объемов элиминации нейронов путем апоптоза. Единичные нейроны с признаками активации белков регуляции апоптоза без наличия активной каспазы-3 в цитоплазме сомы нейронов свидетельствовали только о принципиальной возможности реализации данного процесса. Каспазу-3 в данном случае необходимо рассматривать в аспекте ее плейотропности, участия в адапционных и восстановительных процессах за счет постишемической активации нейропластичности на уровне аксонов и синапсов.

Для этого в полях CA1 и CA3 проведено сравнение относительной площади меток синаптофизина и каспазы-3 в динамике постишемического периода. Установлено, что в поле CA1 количество меченого синаптофизина снижалось через 1 и 3 суток. Затем этот показатель восстанавливался до контрольного уровня (табл. 2).

В гигантских синапсах поля CA4 содержание синаптофизина уменьшалось через 1 сутки после ишемии, а уже через 3 суток было на уровне контроля (табл. 3).

Все это свидетельствовало о том, что выявленное нами разрушение терминалей по светлому типу сопровождалось, вероятно, и разрушением синаптофизина, связанного с синаптическими пузырьками во всех синапсах.

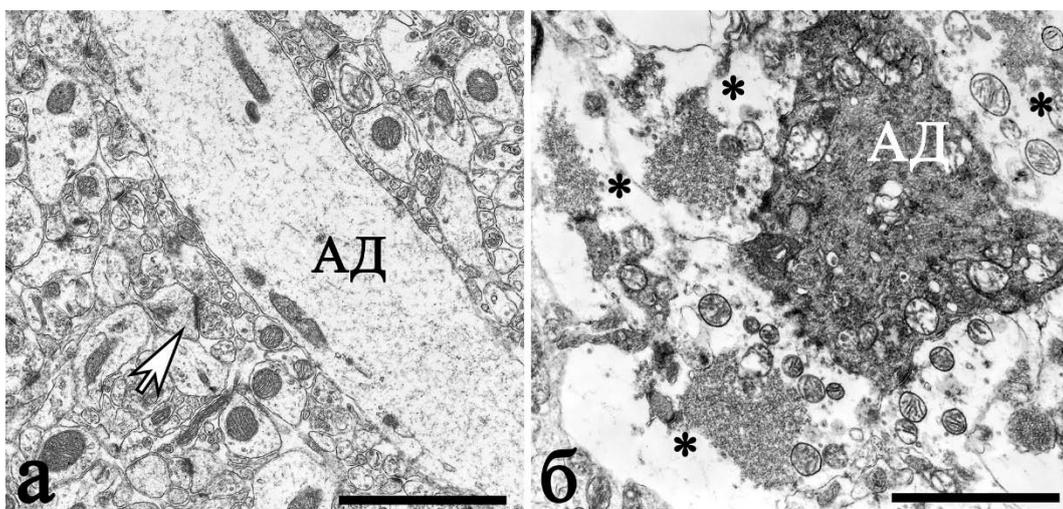


Рис. 4. Ультраструктура зоны апикальных дендритов (АД) поля CA1 (а — норма) и CA3 (б — через 1 сутки после ишемии): вокруг дендритов в CA1 преобладают мелкие и средние синапсы (стрелка), для поля CA3 после ишемии характерно наличие гигантских терминалей с признаками светлого типа деструкции (*). Окраска уранилацетатом и цитратом свинца, шкала — 2 мкм

Таблица 2

Относительная площадь (%) меток синаптофизина и каспазы-3 в *stratum radiatum* поля CA1 гиппокампа белых крыс в норме и после восстановления кровотока (по 200 полей зрения при каждом сравнении на срок)

Группы	Белки	
	Синаптофизин	Каспаза-3
Ложнооперированные	20,2 (14,9–26,4)	25,4 (19,5–32,0)
1 сутки	9,1 (5,5–14,0) $\chi^2=8,9; p=0,003^*$	13,6 (9,2–19,1) $\chi^2=8,1; p=0,004^*$
3 суток	11,4 (7,4–16,6) $\chi^2=5,2; p=0,02^*$	22,1 (16,5–28,5) $\chi^2=4,4; p=0,037^{\wedge}$ $\chi^2=7,5; p=0,01^{\#}$
7 суток	16,7 (11,8–22,6)	34,3 (27,8–41,3) $\chi^2=6,8; p=0,01^{\wedge}$ $\chi^2=15,4; p=0,0001^{\#}$
14 суток	12,8 (8,1–17,7)	38,5,2 (31,7–45,6) $\chi^2=7,3; p=0,007^*$ $\chi^2=33,2; p=0,0001^{\#}$
30 суток	17,5 (12,5–23,5)	20,1(14,8–26,3) $\chi^2=15,5; p=0,0001^{\wedge}$

Примечание: различия статистически значимы в сравнении с контролем (*), с предыдущим сроком (^) и между белками (#) при $p \leq 0,05$ (критерий χ^2 , $n=200$). Данные представлены как среднее и 95% ДИ.

Таблица 3

Относительная площадь (%) меток синаптофизина и каспазы-3 в *stratum lucidum* поля CA3 гиппокампа белых крыс в норме и после восстановления кровотока (по 200 полей зрения на каждый срок)

Группы	Белки	
	Синаптофизин	Каспаза-3
Ложнооперированные	24,6 (18,8–31,2)	21,1 (15,7–27,4)
1 сутки	15,8 (11,0–21,6) $\chi^2=4,3; p=0,038^*$	19,5 (14,3–25,7)
3 суток	22,0 (16,5–28,4)	27,8 (21,7–34,6)
7 суток	29,2 (23,0–36,0)	23,3 (17,6–29,8)
14 суток	22,3 (16,7–28,7)	19,7 (14,4–25,9)
30 суток	28,2 (22,1–35,0)	17,6 (12,6–23,6)

Примечание: * — в сравнении с контролем различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ (критерий χ^2). Данные представлены как среднее и 95% ДИ.

В норме относительная площадь меток каспазы-3 в поле CA1 статистически значимо не отличалась от таковой синаптофизина (табл. 1 и 2). В постишемическом периоде наиболее выраженные изменения содержания каспазы-3 отмечались в *stratum radiatum* поля CA1. Здесь содержание каспазы-3 в остром периоде по сравнению с контролем сначала (1 сутки) уменьшалось, а через 3 суток восстанавливалось. Затем (7 и 14 суток) сохранялось высокое содержание этого белка. При этом через 3, 7 и 14 суток относительная площадь меток каспазы-3 была больше, чем меток синаптофизина (табл. 1). В *stratum lu-*

cidum поля CA3, содержащем большое количество гигантских терминалей, статистически значимых изменений содержания каспазы-3 выявить не удалось (табл. 2).

Обсуждение

Ранее при использовании 2-сосудистой модели неполной глобальной ишемии без гипотонии (ООСА) нами была показана смешанная (параптоз) природа гибели нейронов неокортекса — гидрорическая дистрофия, сочетание процессов некроза (коликвационного и коагуляционного) и апоптоза. Однако основную роль в гибели нейронов все же играли процессы быстрого (аутолитического коликвационного) и отдаленного постишемического некроза (коагуляционного на фоне истощения лизосомальных ферментов) [9, 11]. По данным литературы, каспаза-3 рассматривается не только как ключевой фермент конечной стадии апоптоза, но и как важный химический компонент ишемического прекодиционирования и синаптической пластичности [12, 13]. В результате возникла необходимость выявления связи синаптической пластичности и активности каспазы-3 как одного из ключевых ферментов защиты нейронов.

Наиболее подходящей моделью острой ишемии для решения поставленных задач была 20-минутная окклюзия общих сонных артерий, после которой, как правило, возникают диффузно-очаговые изменения нервной ткани головного мозга экспериментальных животных [9, 11]. Выбор отдела головного мозга был обусловлен тем, что в *stratum lucidum* поля CA3 содержится большое количество гигантских синапсов, которые можно изучать с помощью методов световой иммуногистохимии.

При сравнении серийных фронтальных срезов гиппокампа мы показали, что места локализации синаптофизина в *stratum lucidum* совпадали с локализацией каспазы-3 — гигантские синаптические терминали. Метки обоих белков четко выявлялись в виде округлых гранул, локализацию и размеры которых можно было оценить с помощью программы ImageJ. Установлено, что максимальное содержание каспазы-3 было в поле CA1 через 3–14 суток после острой ишемии.

Таким образом, мы показали, что каспаза-3 в норме и после ишемии локализовалась в синаптических терминалях, а в перикарионах этот белок отсутствовал. Кроме того, с помощью иммуногистохимии нам не удалось показать активации белков p53 и bcl-2. То есть подтверждались неапоптотические свойства каспазы-3, которая, вероятно, участвовала в постишемической активации нейропластичности. По нашим данным, в постишемическом периоде на фоне активации синапсов и компенсаторного неосинаптогенеза происходила активация каспазы-3 в терминалях и аксонах без каких-либо признаков ее активации в перикарионе, свойственной для апоптоза.

Заключение

1. Плейотропный фермент апоптоза каспаза-3 в норме и после острой ишемии локализуется в аксонах и си-

наптических терминалях, имеет связь с механизмами синаптической пластичности гиппокампа белых крыс.

2. Максимальная активация каспазы-3 происходит в *stratum radiatum* поля CA1 гиппокампа через 3–14 суток после восстановления кровотока.

Литература

- Zeng Y. S., Xu Z. C. Co-existence of necrosis and apoptosis in rat hippocampus following transient forebrain ischemia. *Neurosci. Res.* 2000; 37: 113–125. DOI: 10.1016/s0168-0102(00)00107-3.
- Winkelmann E. R., Charcansky A., Faccioni-Heuser M. C., Netto C. A., Achaval M. An ultrastructural analysis of cellular death in the CA1 field in the rat hippocampus after transient forebrain ischemia followed by 2, 4 and 10 days of reperfusion. *Anat. Embryol.* 2006; 211: 423–434. DOI: 10.1007/s00429-006-0095-z.
- Wirth C., Brandt U., Hunte C., Zickermann V. Structure and function of mitochondrial complex I. *Biochim Biophys Acta.* 2016; 1857(7): 902–914. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.02.013.
- Muller G. J., Stadelmann C., Bastholm L., Elling F., Lassmann H., Johansen F. F. Ischemia leads to apoptosis- and necrosis-like neuron death in the ischemic rat hippocampus. *Brain Pathol.* 2004; 14(4): 415–424. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00085.x.
- Baron J.-C., Yamauchi H., Fujioka M., Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34: 2–18. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.188.
- Maurer L. L., Philbert M. A. The mechanisms of neurotoxicity and the selective vulnerability of nervous system sites. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 131: 61–70. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00005-6.
- Nikonenko A. G., Radenovic L., Andjus P. R., Skibo G. G. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *The anatomical record.* 2009; 292: 1914–1921. DOI: 10.1002/ar.20969.
- Shetty A. K. Hippocampal injury-induced cognitive and mood dysfunction, altered neurogenesis, and epilepsy: can early neural stem cell grafting intervention provide protection? *Epilepsy Behav.* 2014; 38: 117–124. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.12.001.
- Степанов А. С., Акулинин В. А., Степанов С. С., Авдеев Д. Б. Клеточные системы восстановления и утилизации поврежденных нейронов головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова.* 2017; 103(10): 1135–1147.
- Семченко В. В., Степанов С. С., Боголепов Н. Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). 2-е изд. М.: 2014: 408.
- Степанов А. С., Авдеев Д. Б., Акулинин В. А., Степанов С. С. Структурно-функциональные изменения нейронов неокортекса белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(2): 30–38.
- Яковлев А. А., Гуляева Н. В. Плейотропные функции протеиназ мозга: методические подходы к исследованию и поиск субстратов каспазы. *Биохимия.* 2011; 76(10): 1325–1334. DOI: 10.1134/s0006297911100014.
- Яковлев А. А., Гуляева Н. В. Прекондиционирование клеток мозга к патологическим воздействиям: вовлеченность протеаз (обзор). *Биохимия.* 2015; 80(2): 204–213.
- McLaughlin B., Hartnett K. A., Erhardt J. A., Legos J. J., White R. F., Barone F. C., Aizenman E. Caspase 3 activation is essential for neuroprotection in preconditioning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 715–720. DOI: 10.1073/pnas.0232966100.
- Launay S., Hermine O., Fontenay M., Kroemer G., Solary E., Garrido C. Vital functions for lethal caspases. *Oncogene.* 2005; 24: 5137–5148. DOI: 10.1038/sj.onc.1208524.
- Khalil H., Peltzer N., Walicki J., Yang J.-Y., Dubuis G., Gardiol N., Held W., Bigliardi P., Marsland B., Liaudet L., Widmann Ch. Caspase 3 protects stressed organs against cell death. *Mol. Cell Biol.* 2012; 32: 4523–4533. DOI: 10.1128/mcb.00774-12.
- Корпачев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделирование клинической смерти и постренимационной болезни у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 1982; 3:78–80.
- Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа; 1991: 399.
- Васильев Ю. Г., Вольхин И. А., Данилова Т. Г., Берестов Д. С. Оценка неврологического статуса домашних и лабораторных животных. *Международный вестник ветеринарии.* 2013; 3: 52–55.
- Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005: 367.
- Акулинин В. А., Степанов С. С., Авдеев Д. Б., Степанов А. С., Разумовский В. С., Артюхов А. В., Горбунова А. В. Особенности изменений неокортекса, архикортекса и миндалевидного тела белых крыс после острой ишемии. *Журнал анатомия и гистопатология.* 2018; 7(2): 9–17. DOI: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-9-17.
- Боровиков В. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере. 2-е изд. СПб: Питер; 2003: 688.

References

- Zeng Y. S., Xu Z. C. Co-existence of necrosis and apoptosis in rat hippocampus following transient forebrain ischemia. *Neurosci. Res.* 2000; 37: 113–125. DOI: 10.1016/s0168-0102(00)00107-3.
- Winkelmann E. R., Charcansky A., Faccioni-Heuser M. C., Netto C. A., Achaval M. An ultrastructural analysis of cellular death in the CA1 field in the rat hippocampus after transient forebrain ischemia followed by 2, 4 and 10 days of reperfusion. *Anat. Embryol.* 2006; 211: 423–434. DOI: 10.1007/s00429-006-0095-z.
- Wirth C., Brandt U., Hunte C., Zickermann V. Structure and function of mitochondrial complex I. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1857(7): 902–914. DOI: 10.1016/j.bbabi.2016.02.013.
- Muller G. J., Stadelmann C., Bastholm L., Elling F., Lassmann H., Johansen F. F. Ischemia leads to apoptosis- and necrosis-like neuron death in the ischemic rat hippocampus. *Brain Pathol.* 2004; 14(4): 415–424. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2004.tb00085.x.
- Baron J.-C., Yamauchi H., Fujioka M., Endres M. Selective neuronal loss in ischemic stroke and cerebrovascular disease. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014; 34: 2–18. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.188.
- Maurer L. L., Philbert M. A. The mechanisms of neurotoxicity and the selective vulnerability of nervous system sites. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 131: 61–70. DOI: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00005-6.
- Nikonenko A. G., Radenovic L., Andjus P. R., Skibo G. G. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. *The Anatomical Record.* 2009; 292: 1914–1921. DOI: 10.1002/ar.20969.
- Shetty A. K. Hippocampal injury-induced cognitive and mood dysfunction, altered neurogenesis, and epilepsy: can early neural stem cell grafting intervention provide protection? *Epilepsy Behav.* 2014; 38: 117–124. DOI: 10.1016/j.yebeh.2013.12.001.
- Stepanov A. S., Akulinin V. A., Stepanov S. S., Avdeev D. B. Cellular systems for the recovery and utilization of damaged brain neurons in white rats after a 20-minute occlusion of common carotid arteries. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova = Russian Journal of Physiology. THEM. Sechenov.* 2017; 103(10): 1135–1147 (In Russ).
- Semchenko V. V., Stepanov S. S., Bogolepov N. N. Synaptic plasticity of the brain (fundamental and applied aspects). 2nd ed. Moscow: 2014: 408 (In Russ).
- Stepanov A. S., Avdeev D. B., Akulinin V. A., Stepanov S. S. Structural and functional changes in neocortical neurons of white rats after a 20-minute occlusion of common carotid arteries. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy.* 2018; 62(2): 30–38 (In Russ).
- Yakovlev A. A., Gulyaeva N. V. Pleiotropic functions of brain proteinases: methodical approaches to research and search for

- substrates for caspase. *Biobimiya = Biochemistry*. 2011; 76(10): 1325–1334. DOI: 10.1134/s0006297911100014.
13. Yakovlev A. A., Gulyaeva N. V. Pre-conditioning of brain cells to pathological effects: protease involvement (review). *Biobimiya = Biochemistry*. 2015; 80(2): 204–213.
 14. McLaughlin B., Hartnett K. A., Erhardt J. A., Legos J. J., White R. F., Barone F. C., Aizenman E. Caspase 3 activation is essential for neuroprotection in preconditioning. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003; 100: 715–720. DOI: 10.1073/pnas.0232966100.
 15. Launay S., Hermine O., Fontenay M., Kroemer G., Solary E., Garrido C. Vital functions for lethal caspases. *Oncogene*. 2005; 24: 5137–5148. DOI: 10.1038/sj.onc.1208524.
 16. Khalil H., Peltzer N., Walicki J., Yang J.-Y., Dubuis G., Gardiol N., Held W., Bigliardi P., Marsland B., Liaudet L., Widmann Ch. Caspase 3 protects stressed organs against cell death. *Mol. Cell Biol*. 2012; 32: 4523–4533. DOI: 10.1128/mcb.00774-12.
 17. Korpachev V. G., Lysenkov S. P., Tel' L. Z. Modeling of clinical death and postresuscitation disease in rats. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*. 1982; 3: 78–80 (In Russ).
 18. Buresh Y. A., Bureshova O., H'yuston D. P. Techniques and basic experiments on the study of the brain and behavior. Moscow: Vysshaya shkola; 1991: 399 (In Russ).
 19. Vasil'ev Yu. G., Vol'hin I. A., Danilova T. G., Berestov D. S. Evaluation of neurological status of domestic and laboratory animals. *Mezhdunarodnyj vestnik veterinarii = International Veterinary Journal of Veterinary Medicine*. 2013; 3: 52–55 (In Russ).
 20. Paxinos G., Watson C. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 5th ed. San Diego: Elsevier Academic Press; 2005: 367.
 21. Akulinin V. A., Stepanov S. S., Avdeev D. B., Stepanov A. S., Razumovskij V. S., Artyuhov A. V., Gorbunova A. V. Features of changes in the neocortex, archcortex and amygdala of white rats after acute ischemia. *Zhurnal anatomiya i gistopatologiya = Journal of Anatomy and Histopathology*. 2018; 7(2): 9–17 (In Russ). DOI: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-9-17.
 22. Borovikov V. *Statistica. The art of analyzing data on a computer*. 2nd ed. St. Petersburg: Piter; 2003: 688 (In Russ).

Поступила 31.08.2018
Received August 31.2018

Информация о вкладе авторов

Всеми авторами применен комплексный методологический подход, включающий экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа. В процентном соотношении вклад каждого автора составляет по 20% в равном количестве.

Сведения об авторах

Авдеев Дмитрий Борисович*, канд. ветеринар. наук, доцент кафедры безопасности жизнедеятельности, медицины катастроф, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: avdeev86@inbox.ru.

Акулинин Виктор Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: akulinin@omsk-osma.ru.

Степанов Александр Сергеевич, очный аспирант кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: ctepan55@yandex.ru.

Горбунова Анна Владимировна, ординатор кафедры онкологии, лучевой терапии ДПО, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: double_energy@mail.ru.

Степанов Сергей Степанович, д-р мед. наук, старший научный сотрудник кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: serg_stepanov@mail.ru.

Information about the authors

Avdeev Dmitry B.*, Cand. Sci. (Vet.), Associate Professor of the Department of Life Safety and Disaster Medicine, Omsk State Medical University.
E-mail: avdeev86@inbox.ru.

Akulinin Viktor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Histology, Cytology, and Embryology at Omsk State Medical University.
E-mail: akulinin@omsk-osma.ru.

Stepanov Alexander S., Full-Time Graduate Student of the Department of Histology, Cytology, and Embryology, Omsk State Medical University.
E-mail: ctepan55@yandex.ru.

Gorbunova Anna V., Resident Physician of the Oncology and Radiation Therapy Department of DPO, Omsk State Medical University.
E-mail: double_energy@mail.ru.

Stepanov Sergey S., Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Department of Histology, Cytology, and Embryology, Omsk State Medical University.
E-mail: serg_stepanov@mail.ru.

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ/ SOCIAL MEDICINE AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-111-117>
УДК 615.1:314.144+314.172



МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЙ ПОРТРЕТ ПАЦИЕНТА С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И ОПЕРАТИВНЫМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ ПО ПРОФИЛЮ «СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ»

И. В. Девальд^{1*}, Е. В. Каракулова²

¹ Научно-исследовательский институт кардиологии,
Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации,
634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Цель: исследовать ассоциации социальных, демографических и медицинских характеристик пациентов с ишемической болезнью сердца с видом оказанной высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «сердечно-сосудистая хирургия».

Материал и методы. Исследование проведено на основе информационно-аналитической базы данных, которая содержит сведения о пациентах, прошедших лечение в НИИ кардиологии (Томск) в период с 2011 по 2014 г. Использовали методы описательной статистики и непараметрические методы проверки статистических гипотез.

Результаты. В результате исследования установлены различия в возрастном и половом составе, рабочей занятости и трудоспособности пациентов. Проведен анализ клинических диагнозов и длительности госпитализации в зависимости от пола, возраста и вида высокотехнологичной медицинской помощи.

Заключение. Выявленные различия позволили определить две основные «модели» пациентов с радикальной хирургической коррекцией ишемической болезни сердца, которые могут быть в дальнейшем использованы при проведении клинико-экономического анализа высокотехнологичной медицинской помощи методом моделирования.

Ключевые слова: высокотехнологичная медицинская помощь, ишемическая болезнь сердца, кардиоторакальное вмешательство, эндоваскулярное вмешательство

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Девальд И. В., Каракулова Е. В. Медико-демографический портрет пациента с ишемической болезнью сердца и оперативным вмешательством по профилю «сердечно-сосудистая хирургия». Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 111–117. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-111-117>

MEDICO-DEMOGRAPHIC PORTRAIT OF A PATIENT WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND SURGICAL INTERVENTION PROFILED AS CARDIOVASCULAR SURGERY

I. V. Devald^{1*}, E. V. Karakulova²

¹ Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

² Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Aim: the aim of the study was to analyze the relationships of social, demographic and medical characteristics in patients with ischemic heart disease in case of high-technological medical care type profiled as «Cardiovascular surgery».

Material and Methods. The material of the study was database of patients hospitalized in Cardiology Research Institute, Tomsk NRCM (Tomsk, Russia). Methods of descriptive statistics and nonparametric methods for testing statistical hypotheses were used.

Results. As a result of the study, the differences in age- and sex-related structures, employment, and employability of patients were identified. Clinical diagnoses and durations of hospitalizing were analyzed depending on sex, age and type of high-technological medical care. Elucidation of these differences allowed us to identify two main models of patients with radical surgical correction of ischemic heart disease.

Conclusion. Elucidation of these differences allowed us to identify two main models of patients with radical surgical correction of ischemic heart disease. These models may be used for clinical and economic analysis of high-technological medical aid based on the method of modeling.

Keywords: high-technological medical care, ischemic heart disease, cardiothoracic intervention, endovascular intervention

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or proprietary interest in any material or method mentioned

For citation: Devald I. V., Karakulova E. V. Medico-Demographic Portrait of a Patient with Ischemic Heart Disease and Surgical Intervention Profiled as Cardiovascular Surgery. Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 111–117. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-111-117>

Введение

В настоящее время одним из основных направлений отечественного здравоохранения является развитие высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП) и повышение ее доступности всем социальным слоям населения Российской Федерации [1]. Поскольку болезни системы кровообращения (БСК) не первое десятилетие являются ведущей причиной смертности в России (55,9% — 2011 г., 50,1% — 2014 г.), одной из приоритетных задач государственной политики в сфере охраны здоровья граждан, направленных на увеличение продолжительности жизни и снижение уровня смертности россиян, является оказание ВМП пациентам кардиологического профиля [2]. На основании анализа данных государственного задания на выполнение ВМП в федеральных учреждениях здравоохранения России доля профиля «Сердечно-сосудистая хирургия» в 2011 г. составляла 36,6% от общего объема государственного заказа [3].

Согласно положениям нормативной документации, ВМП является частью специализированной медицинской помощи (СМП) и включает в себя применение новых сложных и (или) уникальных методов лечения, а также ресурсоемких медицинских технологий с научно доказанной эффективностью на основе передовых достижений медицинской науки и техники в соответствии с утвержденным перечнем видов ВМП, которая, как и СМП, предоставляется в соответствии с Порядками оказания медицинской помощи и на основе Стандартов медицинской помощи [4, 5].

Исследование объема ВМП, оказанной в 2012–2013 гг. в РФ по профилю «Сердечно-сосудистая хирургия», показало, что пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС) составляют 48,7% от всех граждан, пролеченных по указанному профилю [6]. Соответственно, при всем многообразии и постоянном совершенствовании видов и методов хирургического лечения пациентов с БСК, и в частности больных ИБС, востребованность этого вида медицинской помощи не имеет ниспадающей динамики, а смертность от этой патологии продолжает удерживать лидирующую позицию среди прочих причин смертности от БСК.

В ряде исследований [7–9] была показана взаимосвязь клинического течения, исходов медицинских вмешательств и медико-демографических характеристик пациентов кардиологического профиля, что определило актуальность оценки портрета пациента с ИБС, получившего ВМП, поскольку эти данные могут послужить основой для проведения клинико-экономического анализа применяемых медицинских технологий и разработки мероприятий по совершенствованию медицинской и лекарственной помощи.

Цель исследования: изучить социальные, демографические и медицинские характеристики пациентов, прошедших высокотехнологичное лечение в условиях федерального кардиологического центра, при использовании двух альтернативных методов оперативного лечения ИБС (эндоваскулярные и кардиоторакальные вмешательства).

Материал и методы

На базе НИИ кардиологии (Томск) было проведено ретроспективное исследование законченных случаев госпитализаций пациентов, пролеченных в рамках оказания ВМП за период с 2011 по 2014 г. Методом сплошной выборки были включены прооперированные пациенты с ИБС ($n=5249$).

На основании приказов, регламентирующих перечень видов ВМП (Перечень), к профилю «Сердечно-сосудистая хирургия» в 2014 г. относилось 8 видов оказания ВМП. Каждый вид ВМП включал соответствующие ему методы и виды лечения, а также «модели» пациентов с определенными нозологическими формами заболеваний согласно МКБ-10 [10].

В ходе исследования были выделены две основные группы пациентов, страдающих ИБС, которые получили ВМП в НИИ кардиологии. Группа 1 — пациенты с ИБС со стенозированием 1–3 коронарных артерий, которым проведено хирургическое вмешательство, относящееся к виду Перечня «Коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца» с кодом 14.00.001 (далее — «КорСтент»). Этому виду соответствует

единственный метод хирургического лечения — баллонная вазодилатация с установкой стента в сосуд/сосуды. Группа 2 — пациенты с ИБС со значительным проксимальным стенозированием главного ствола левой коронарной артерии, наличием 3 и более стенозов коронарных артерий в сочетании с патологией 1 или 2 клапанов сердца, аневризмой, дефектом межжелудочковой перегородки, нарушениями ритма и проводимости, другими полостными операциями. Пациенты этой группы получали хирургическое лечение по виду ВМП «Коронарная реваскуляризация миокарда с применением аортокоронарного шунтирования при ишемической болезни и различных формах сочетанной патологии» с кодом Перечня 14.00.002 (далее — «КорАКШ») [11, 12].

Оценивались следующие социально-демографические параметры: половозрастная структура; рабочая занятость, место проживания пациентов по регионам РФ, в том числе по Томской области и г. Томску. Медико-социальная характеристика пациентов проводилась на основе данных о клиническом диагнозе в соответствии с нозологическими формами ИБС согласно МКБ-10; длительности госпитализации в зависимости от вида лечения и нозологической формы заболевания; отношения к трудоспособной или нетрудоспособной по возрасту категории населения.

Деперсонифицированная информация была подвергнута статистической обработке и анализу в программе Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10. Количественные показатели представлены в виде $Me (Q_1, Q_3)$, где Me — медиана, Q_1, Q_3 — нижний и верхний квартили соответственно. Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот — $n (%)$. Для проверки статистических гипотез применялся непараметрический критерий Манна — Уитни, критерий χ^2 Пирсона.

Результаты и обсуждение

Анализ объема оказанной медицинской помощи в НИИ кардиологии в период с 2011 по 2014 гг. выявил, что госпитализированная заболеваемость ИБС составила 50,3% ($n=18264$), из которых 28,7% пациентов были подвергнуты оперативным вмешательствам. Наибольшее количество больных было пролечено по виду «КорСтент» — 58,6% ($n=3075$). Вторую по численности группу составили пациенты с оперативным вмешательством по виду «КорАКШ» — 41,0% ($n=2150$). Электрофизиологический метод (ЭФМ) лечения применялся у 24 пациентов (0,4%).

За исследуемый период по виду «КорАКШ» были прооперированы пациенты из 34 субъектов Российской Федерации, по виду «КорСтент» — из 30. При этом высокотехнологичная помощь по обоим видам ВМП в большей степени была оказана жителям Томской области с количеством пролеченных пациентов 3140 человек (60,1%). В пятерке лидеров по объемам оказанной помощи оказались жители Сахалинской, Омской областей, Республики Хакасия и Республики Бурятия (табл. 1).

По итогам изучения гендерной структуры пациентов с ИБС, прооперированных с использованием высо-

Таблица 1

Распределение пациентов с диагнозом ИБС по регионам проживания

Субъекты РФ	n (%)	
	«КорСтент»	«КорАКШ»
Томская область	2051 (66,7)	1089 (50,6)
Сахалинская область	98 (3,2)	254 (11,8)
Омская область	171 (5,6)	197 (9,2)
Республика Хакасия	242 (7,9)	149 (6,9)
Республика Бурятия	73 (2,4)	68 (3,2)
Тюменская область	12 (0,4)	69 (3,2)
Ямало-Ненецкий АО	15 (0,5)	64 (3,0)
Камчатский край	52 (1,7)	46 (2,1)
Алтайский край	70 (2,3)	46 (2,1)
Кемеровская область	74 (2,4)	32 (1,5)
Забайкальский край	45 (1,5)	32 (1,5)
Красноярский край	43 (1,4)	22 (1,0)
Горно-Алтайская Республика	53 (1,7)	21 (1,0)
Прочие	76 (2,3)	61 (2,9)

ких технологий, выявлено, что мужчины по сравнению с женщинами чаще подвергались хирургическим методам лечения — доля мужчин по виду «КорАКШ» составила 80%, по виду «КорСтент» — 76%.

Оценка возрастного состава пациентов с ИБС выявила их статистически значимые различия. Согласно значению фактор-отклика вида выполненной ВМП от возраста пациента (U -критерий Манна — Уитни, $p < 0,001$), установлено, что пациенты с кардиоторакальным методом вмешательства в среднем на 1 год старше пациентов с эндоваскулярным методом.

Медиана возраста мужчин по виду «КорСтент» составила 58 лет (53; 63), женщин — 63 года (57; 70). Самому молодому пациенту с диагнозом ИБС был установлен стент с лекарственным покрытием в возрасте 31 года, самому пожилому — в возрасте 90 лет.

Минимальный и максимальный возраст пациентов, подвергшихся оперативному вмешательству по виду «КорАКШ», составил 34 и 84 года соответственно. В обоих случаях было выполнено аортокоронарное шунтирование (АКШ) с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК). При ранжировании пациентов по гендерному признаку установлено, что по виду «КорАКШ» медиана возраста женщин составила 63 года, при этом половина из них находилась в возрастном интервале от 58 до 68 лет. Средняя возрастная тенденция мужской части пациентов была несколько моложе и составила 59 лет, при этом 50% мужчин были прооперированы в возрасте от 54 до 64 лет.

Анализ возрастных особенностей по гендерному признаку показал, что возраст мужской и женской когорт пациентов с ИБС статистически значимо отличался друг

от друга (U -критерий Манна — Уитни, $p < 0,001$), а именно: женщины в среднем на 4 года старше мужчин при выполнении вмешательств по виду «КорАКШ» и на 5 лет старше мужчин при вмешательстве по виду «КорСтент».

При сравнении возрастных характеристик пациентов по отдельным нозологическим формам ИБС было выявлено, что средние тенденции зависели от нозологической формы заболевания и не коррелировали с видом ВМП. Таким образом, вне зависимости от вида ВМП возрастная медиана оперативных вмешательств у пациентов со стенокардией составила 60 лет; при повторном инфаркте миокарда (ИМ) — 61 год. Хроническая ИБС корригировалась по виду «КорСтент» в среднем в возрасте 58 лет, по виду «КорАКШ» — в 59 лет. Возрастные различия (средняя тенденция) наблюдались только у пациентов, прооперированных по поводу острого ИМ — стентирование проводили в 59 лет, кардиоторакальные вмешательства — в 63 года.

Изучение структуры занятости показало, что по виду «КорСтент» доля работающего населения на 4,7% больше в сравнении с пациентами, получившими ВМП по виду «КорАКШ» (табл. 2).

В ходе исследования установлено, что по виду «КорАКШ» доля пациентов нетрудоспособного возраста (женщины, достигшие 55, и мужчины — 60 лет) составила 44,3%, из них мужчин — 93,7%. Сходные соотношения отмечены по виду «КорСтент» — доля нетрудоспособной категории пациентов как по виду «КорАКШ», так и «КорСтент» больший удельный вес принадлежит лицам мужского пола.

Совокупный анализ объема оказанной ВМП по видам «КорАКШ» и «КорСтент» показал, что 60,1% ($n=3140$) пациентов за счет географического расположения института являлись жителями Томской области. При этом их доля среди пациентов, прооперированных по виду «КорСтент», составила 66,7%, а по виду «КорАКШ» — 50,6%.

Независимо от того, к какой из категорий принадлежал пациент, проживающий на территории Томской области, — к городскому или сельскому населению, хирургическому лечению ИБС чаще подвергались лица в нетрудоспособном возрасте. Исключением являлись эндоваскулярные вмешательства, которые в 54,2% случаев были выполнены лицам трудоспособного возраста, проживающим в сельской местности (табл. 3).

Городская часть пациентов, проживающих на территории Томской области и прооперированных по виду «КорСтент», в первую очередь, представлена жителями Томска — 54,8%, Северска — 13,1%, Стрежевого — 3,9%, других городов Томской области (Асино, Кедровый, Колпашево) — 3,1%. Среди сельского населения лидирующую позицию занимали жители Томского района с долей 28,4%. Всего помощь была оказана жителям 16 районов Томской области (Первомайский, Зырянский, Парабельский, Тегульдетский и др.).

Представители городского населения Томской области, получившие ВМП по виду «КорАКШ», — жители Томска (44,1%), Северска (15,9%), Стрежевой (6,3%), дру-

Таблица 2

Структура занятости пациентов с диагнозом ИБС

Занятость населения	n (%)	
	«КорСтент»	«КорАКШ»
Военнослужащие	5 (0,2)	4 (0,2)
Инвалиды	151 (4,9)	117 (5,5)
Неработающие	278 (9,0)	194 (9,0)
Пенсионеры	1329 (43,2)	1017 (47,3)
Работающие	1312 (42,7)	818 (38,0)

Таблица 3

Сегментирование пациентов с диагнозом ИБС, проживающих на территории Томской области

Категории населения	n (%)	
	«КорСтент»	«КорАКШ»
Городское, в т. ч.	1534 (74,8)	761 (69,9)
трудоспособное	656 (42,8)	269 (35,4)
нетрудоспособное	878 (57,2)	492 (64,6)
Сельское, в т. ч.	517 (25,2)	328 (30,1)
трудоспособное	280 (54,2)	160 (48,8)
нетрудоспособное	237 (45,8)	168 (51,2)

гих городов (3,6%). Сельская когорта представлена жителями 15 районов Томской области (Колпашевский, Асиновский, Каргасокский, Кожевниковский, Молчановский и др.). Лидером по объему оказанной ВМП среди сельских жителей являлся Томский район — 22,3%.

Анализ распространенности отдельных нозологических форм ИБС по виду «КорАКШ» показал, что у 55,3% прооперированных пациентов основным диагнозом при выписке из стационара была стенокардия. Хроническая ИБС отмечена у 42,9%, острый ИМ — у 1,3%, повторный ИМ — у 0,5% пациентов.

При оказании ВМП по виду «КорСтент» рейтинг распространенности отдельных нозологических форм ИБС во многом был схож с таковым при проведении кардиоторакальных операций: стенокардия — 50,0%; хроническая ИБС — 35,2%; острый ИМ — 11,5%; повторный ИМ — 3,3%.

При изучении структуры заболеваемости у женской части пациентов выявлено, что чаще всего ВМП оказывали женщинам с диагнозом «Острый ИМ» — 32,8%. В то же время женщины с диагнозом хронической ИБС подвергались оперативному вмешательству всего в 20,6% случаев.

Результаты исследования указывают на то, что женщины чаще были прооперированы по виду «КорСтент» в сравнении с «КорАКШ».

В группе пациентов с ИБС, подвергшихся оперативным вмешательствам, установлены статистически значимые различия в уровне заболеваемости у мужчин и женщин, $p < 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона). Нозологическая форма заболевания, в свою очередь, существенно влияла на вид оказываемой ВМП, $p < 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона).

На рисунке 1 представлен вклад альтернативных видов хирургического лечения ИБС при различных нозологических формах заболевания.

Длительность пребывания в стационаре пациентов при оказании ВМП по видам Перечня 14.00.001 и 14.00.002 ($n=5225$) в среднем составила 19 (11; 24) койко-дней: «КорАКШ» — 28 (20; 33); «КорСтент» — 12 (8; 15). Следует отметить, что срок госпитализации при консервативном лечении ИБС в среднем был 13 койко-дней, что на 6 койко-дней меньше в сравнении с оперативным лечением. При расчете фактор-отклика длительности госпитализации от вида ВМП (U -критерий Манна — Уитни, $p<0,001$) было выявлено, что пациенты, подвергнутые вмешательствам, значительно отличались по продолжительности пребывания в стационаре, а именно: пациенты по виду «КорАКШ» пребывали в клинике в среднем на 16 койко-дней дольше в сравнении с пациентами, прооперированными по виду «КорСтент».

Также необходимо отметить выявленные гендерные различия по длительности пребывания в стационаре в рамках одного вида ВМП — женщины, прооперирован-

ные по виду «КорАКШ», находились на лечении в среднем 31 койко-день, что на 4 койко-дня больше, чем мужчины. При проведении вмешательств по виду «КорСтент» женщины пребывали в стационаре на 1 койко-день дольше (13 койко-дней) по сравнению с мужчинами. Различия были статистически значимы (U -критерий Манна — Уитни, $p<0,001$).

Средний срок пребывания пациентов в стационаре в зависимости от вида лечения отдельных нозологических форм ИБС представлен на рисунке 2.

Заключение

Пациент с ИБС, прооперированный в рамках оказания ВМП, — это чаще всего мужчина («КорАКШ» — 80%, «КорСтент» — 76%). При кардиоторакальном вмешательстве 50% пациентов мужского пола подвергались оперативному лечению в возрасте от 55 до 65 лет. Возраст половины пациентов при эндоваскулярном вмешательстве находился в интервале от 53 до 65 лет.

К нетрудоспособной категории населения относилось 44,3% пациентов по виду «КорАКШ», по виду «Кор-

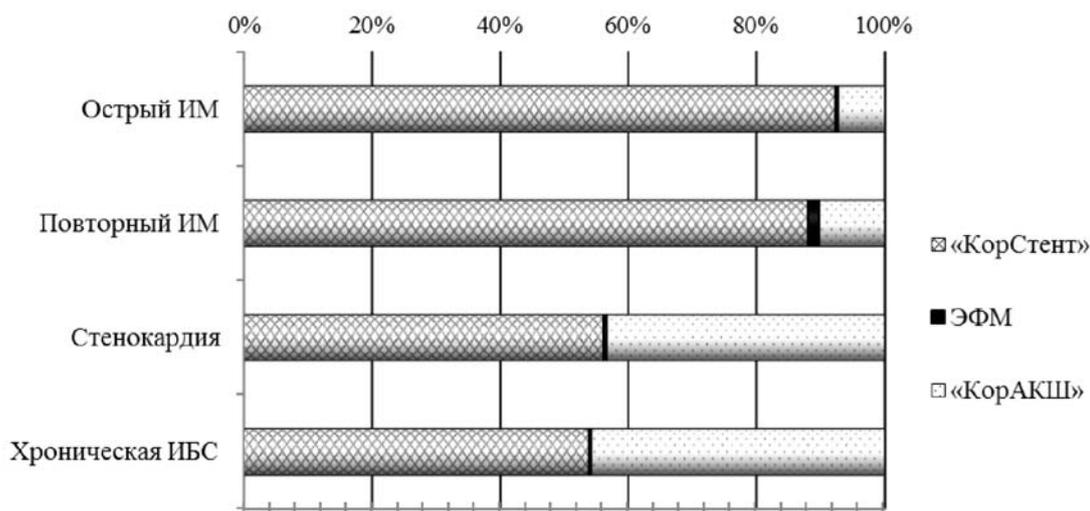


Рис. 1. Виды оказания ВМП при определенных нозологических формах ИБС

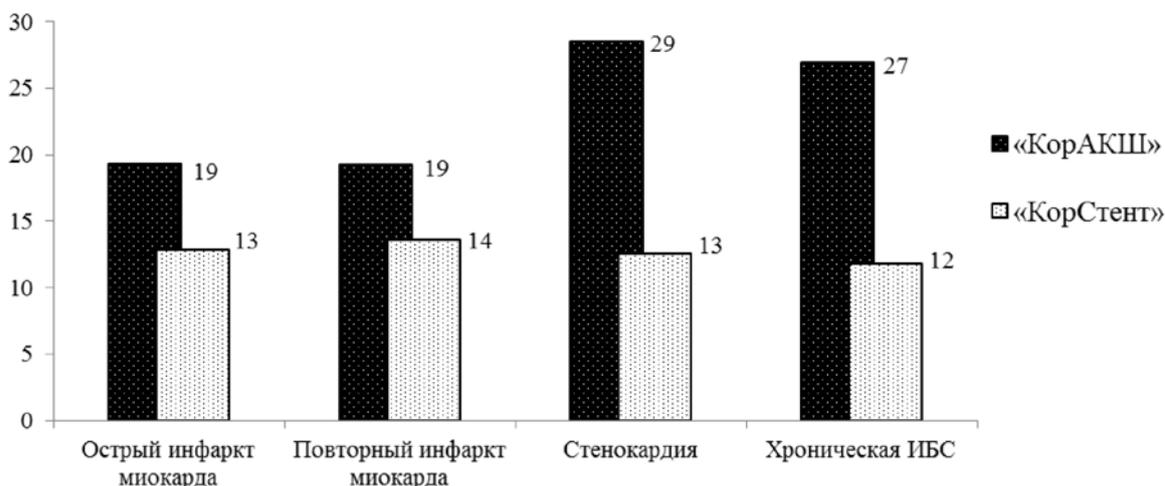


Рис. 2. Продолжительность госпитализации пациентов с диагнозом ИБС

Стент» — 48,1%. Доля мужчин по каждому виду ВМП составляла 93,7 и 92,3% соответственно.

Работающая категория прооперированных пациентов по виду «КорАКШ» составила 38,0%, по виду «КорСтент» — 42,7%.

При проведении как эндоваскулярных, так и кардиоторакальных вмешательств доминировали городские жители: по виду «КорАКШ» — 69,9%; по виду «КорСтент» — 74,8%.

Наиболее распространенным диагнозом среди нозологических форм ИБС являлась стенокардия: «КорАКШ» — 55,3%; «КорСтент» — 50,0%.

Наибольшая длительность госпитализации отмечена у женщин при проведении кардиоторакальных операций — в среднем 31 койко-день, наименьшая — у мужчин при проведении чрескожного коронарного вмешательства (12 койко-дней).

Таким образом, выявленные различия позволили выделить две основные «модели» пациентов с радикальной хирургической коррекцией ИБС, которые могут быть в дальнейшем использованы при проведении клинико-экономического анализа ВМП методом моделирования.

Литература

- Белостоцкий А. В. Правовые основы оказания высокотехнологической медицинской помощи. *Менеджер здравоохранения*. 2010; 7: 43–46.
- http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm (дата обращения: 05.06.2017).
- Бойцова И. В., Пухальский А. Н. Эволюция отрасли высокотехнологической медицинской помощи по профилю «Сердечно-сосудистая хирургия». *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011; 1: 10–15.
- Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (ред. от 25.11.2013) [Электронный ресурс]: справочно-правовая система «КонсультантПлюс» (дата обращения: 29.03.2017).
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16.04.2010 № 243н «Об организации оказания специализированной медицинской помощи» [Электронный ресурс]: справочно-правовая система «КонсультантПлюс» (дата обращения: 29.03.2017).
- Бокерия Л. А., Ступаков И. Н., Юрлов И. А., Ботнар Ю. М. Анализ результатов оказания высокотехнологической медицинской помощи по профилю «Сердечно-сосудистая хирургия» в медицинских учреждениях Российской Федерации в 2012–2013 гг. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 2014; 2: 4–12.
- Mattioli A. V., Bonatti S., Zennaro M., Mattioli G. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace*. 2005; 7(3): 211–220.
- Yancy C. W., Fonarow G. C., Albert N. M., Curtis A. B., Stough W. G., Gheorghide M., Heywood J. T., McBride M. L., Mehra M. R., O'Connor C. M., Reynolds D., Walsh M. N. Influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Am. Heart J.* 2009; 157(4): 754–762.
- Han Z., Chen Z., Lan R., Di W., Li X., Yu H., Ji W., Zhang X., Xu B., Xu W. Sex-specific mortality differences in heart failure patients with ischemia receiving cardiac resynchronization therapy. *Ngo DT, ed. PLoS ONE*. 2017; 12(7): e0180513. DOI: 10.1371/journal.pone.0180513.
- Приказ Министерства здравоохранения от 10.12.2013 № 916н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи» [Электронный ресурс]: справочно-правовая система «КонсультантПлюс» (дата обращения: 29.03.2017).
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 28.12.2011 № 1690н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи» (ред. 17.12.2012) [Электронный ресурс]: справочно-правовая система «КонсультантПлюс» (дата обращения: 29.03.2017).
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 № 1629н «Об утверждении перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи» [Электронный ресурс]: справочно-правовая система «КонсультантПлюс» (дата обращения: 29.03.2017).

References

- Belostockij A. V. Legal basis for providing high-technological medical care. *Manager of Health*. 2010; 7: 43–46 (In Russ).
- http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm (accessed date: 05.06.2017) (In Russ).
- Bojцова I. V., Puhalskij A. N. The evolution of the high-technological medical care industry along the profile of cardiovascular surgery. *Pathology of Blood Circulation and Cardiosurgery*. 2011; 1: 10–15 (In Russ).
- Federal law of 21.11.2011 No. 323-FZ «About bases of health protection of citizens in the Russian Federation» (as amended in 25.11.2013) [Electronic resource]: legal reference system «ConsultantPlus» (accessed date: 29.03.2017) (In Russ).
- Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 16.04.2010 No. 243n «On the organization of specialized medical care» [Electronic resource]: legal reference system «ConsultantPlus» (accessed date: 29.03.2017) (In Russ).
- Bokeriya L. A., Stupakov I. N., Yurlov I. A., Botnar Yu. M. Analysis of the results of high-technological medical care in the profile of «Cardiovascular surgery» in medical institutions of the Russian Federation in 2012–2013». *Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014; 2: 4–12 (In Russ).
- Mattioli A. V., Bonatti S., Zennaro M., Mattioli G. The relationship between personality, socio-economic factors, acute life stress and the development, spontaneous conversion and recurrences of acute lone atrial fibrillation. *Europace*. 2005; 7(3): 211–220.
- Yancy C. W., Fonarow G. C., Albert N. M., Curtis A. B., Stough W. G., Gheorghide M., Heywood J. T., McBride M. L., Mehra M. R., O'Connor C. M., Reynolds D., Walsh M. N. Influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *Am. Heart J.* 2009; 157(4): 754–762.
- Han Z., Chen Z., Lan R., Di W., Li X., Yu H., Ji W., Zhang X., Xu B., Xu W. Sex-specific mortality differences in heart failure patients with ischemia receiving cardiac resynchronization therapy. *Ngo DT, ed. PLoS ONE*. 2017; 12(7): e0180513. DOI: 10.1371/journal.pone.0180513.
- Order of the Ministry of health of 10.12.2013 No. 916n «On approval of the list of types of high-technological medical care» [Electronic resource]: legal reference system «ConsultantPlus» (accessed date: 29.03.2017) (In Russ).
- Order of the Ministry of health and social development of the Russian Federation of 28.12.2011 No. 1690n «On approval of the list of high-technological medical care» (as amended in 17.12.2012) [Electronic resource]: legal reference system «ConsultantPlus» (accessed date: 29.03.2017) (In Russ).
- Order of the Ministry of health of the Russian Federation of 29.12.2012 No. 1629n «On approval of the list of high-technological medical care» [Electronic resource]: legal reference system «ConsultantPlus» (accessed date: 29.03.2017) (In Russ).

Поступила 09.07.2018

Received July.09.2018

Информация о вкладе авторов

Девальд И. В. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание статьи.

Каракулова Е. В. — разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных, методическое сопровождение, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Девальд Инна Владимировна*, специалист по фармакоэкономическим вопросам, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: devald@cardio-tomsk.ru.

Каракулова Елена Владимировна, д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: ff.metod.comm@ssmu.ru.

Information about the authors

Devald Inna V.*, Specialist in Pharmacoeconomics, Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Russian Academy of Sciences.
E-mail: devald@cardio-tomsk.ru.

Karakulova Elena V., Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Professor at the Department of Management and Economics of Pharmacy, Siberian State Medical University.
E-mail: ff.metod.comm@ssmu.ru.

СОЦИАЛЬНАЯ ПОДДЕРЖКА КАК ФАКТОР ХРОНИЧЕСКОГО СОЦИАЛЬНОГО СТРЕССА У МУЖЧИН ОТКРЫТОЙ ГОРОДСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ (НА МОДЕЛИ Г. ТЮМЕНЬ)

Е. В. Акимова^{1*}, М. Ю. Акимов³, Е. И. Гакова¹, В. В. Гафаров², В. А. Кузнецов¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

² Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», 630089, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1

³ Тюменский индустриальный университет, 62500, Российская Федерация, Тюмень, ул. Володарского, 38

Цель: определение уровней социальной поддержки в открытой городской популяции у мужчин 25–64 лет.

Материал и методы. Проведено одномоментное эпидемиологическое исследование на репрезентативной выборке мужчин экономически активного возраста (1000 человек). Выборка сформирована методом «случайных чисел» из избирательных списков Центрального административного округа Тюмени, отклик на исследование составил 85,0%. Оценка социальной поддержки проводилась по тесту Бекмана — Сима на основании анкеты ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная».

Результаты. Результаты исследования показали, что как в целом в открытой городской популяции мужчин 25–64 лет, так и в отдельных возрастных группах встречался преимущественно низкий и средний индекс близких контактов. Кроме того, обследованная мужская популяция (25–64 года) характеризовалась преобладанием средне-высокого и среднего индекса социальных связей; в шестом десятилетии жизни низкий индекс социальных связей достигал абсолютного максимума, высокий индекс социальных связей — абсолютного минимума.

Обсуждение. Известно, что люди с высоким уровнем социального взаимодействия демонстрируют лучшие показатели здоровья. Важно исследовать факторы социальной поддержки у населения как одного из защитных социальных механизмов, смягчающих негативные последствия стресса.

Заключение. Закономерности, установленные у мужчин открытой городской популяции (на модели Тюмени) по уровням социальной поддержки, являются научной основой для планирования социально-ориентированных профилактических программ в среднеурбанизированных городах сибирского региона.

Ключевые слова: эпидемиологическое исследование, открытая популяция, социальная поддержка, мужчины

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Социальная поддержка как фактор хронического социального стресса у мужчин открытой городской популяции (на модели г. Тюмень). Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 118–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-118-123>

SOCIAL SUPPORT AS A FACTOR OF CHRONIC SOCIAL STRESS IN MEN OF OPEN CITY POPULATION (BASED ON THE MODEL OF TYUMEN)

E. V. Akimova^{1*}, M. Yu. Akimov³, E. I. Gakova¹, V. V. Gafarov², V. A. Kuznetsov¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaite str., Tyumen, 625026, Russian Federation

² Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», 175/1, B. Bogatkov str., Novosibirsk, 630089, Russian Federation

³ Tyumen Industrial University, 111, Volodarsky str., Tyumen, 625026, Russian Federation

The aim of the work was to establish levels of social support in an open urban population for men aged 25–64 years.

Material and Methods. Cross-sectional epidemiological study was conducted in 1000 males using a representative sample formed by the method of «random numbers» taken from the electoral lists of the Central Administrative District of Tyumen, the response was 85.0%. Social support was evaluated using the Beckmann-Sim test on the basis of the World Health Organization questionnaire «MONICA-psychosocial».

The results of the study showed that in an open urban population in men aged 25–64 years and in certain age groups, a predominantly low and medium index of close contacts was established. Men of working age are dominated by the medium-high and average index of social ties; in the sixth decade of life, the low index of social ties reaches an absolute maximum, a high index of social ties-an absolute minimum.

Discussion. The scientific literature shows that people with high levels of social interaction have better health than those with low levels. Therefore, it is important to study the changes in the social support factor in the population as one of the protective social mechanisms that mitigate the negative consequences of stress.

Conclusion. The patterns established in men of an open urban population according to the levels of social support are the scientific basis for planning socially-oriented preventive programs in medium-urbanized Siberian cities.

Keywords: epidemiological study, open population, social support, men

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Social Support as a Factor of Chronic Social Stress in Men of Open City Population (Based on the Model of Tyumen). Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 118–123. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-118-123>

Введение

Анализ отечественных и зарубежных исследований демонстрирует негативную роль низкого уровня социальной поддержки для сохранения здоровья и продолжительности жизни. Особенно четко эти закономерности проявляются среди мужского населения, тогда как наличие социальной поддержки, особенно ее высокие уровни, напротив, смягчают психологический стресс, тем самым оказывая положительное воздействие на здоровье населения [1, 2]. Уровни социальной поддержки большинство авторов подразделяют на два больших класса. Во-первых, выделяют уровень или индекс близких контактов (ICC), показатель, включающий в себя контакты с близкими людьми, родственниками и друзьями. Во-вторых — уровень или индекс социальных связей (SNI), определяющий социальную активность индивидуума. В научной литературе обсуждаются два крупных класса — психологическая и инструментальная поддержка, которые, в свою очередь, подразделяются на различные категории. Психологическая поддержка включает в себя эмоциональную поддержку, когнитивную поддержку, ориентированную на самооценку, и др. Инструментальная поддержка заключается в советах, предоставлении информации, работы, материальной помощи и т. д. [1].

К настоящему времени накоплено большое количество данных, которые подтверждают благоприятное воздействие социальной интеграции на состояние здоровья человека, тогда как социальная изоляция, напротив, имеет прямую связь с ростом сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3–7].

Среди множества физиологических механизмов, объясняющих положительное влияние социальных связей на организм человека, особого внимания заслуживают иммунологическая и нейроэндокринная модели. В то же время поведенческие механизмы могут быть исследованы в плане формирования здорового образа жизни с учетом социальных связей, предупреждения возникновения заболеваний, замедления их прогрессирования и влия-

ния на процесс выздоровления. Тем не менее механизмы, лежащие в основе увеличения риска развития сердечно-сосудистой патологии у социально незащищенных лиц, все еще до конца не изучены [8–13]. По-прежнему ограничены научные сведения в отношении встречаемости отдельных параметров социальной поддержки в разных группах населения, в том числе на популяционном уровне. Продолжается этап накопления научной информации по данным вопросам.

Цель работы: установление уровней социальной поддержки в открытой городской популяции у мужчин 25–64 лет (на модели г. Тюмень).

Материал и методы

Одномоментное эпидемиологическое исследование выполнено на репрезентативной выборке, сформированной методом «случайных чисел» на основе избирательных списков Центрального административного округа Тюмени. Всего обследовано 1000 мужчин в возрасте 25–64 лет (по 250 человек в возрастных категориях 25–34, 35–44, 45–54, 55–64 года), отклик составил 85,0%.

К работе по программе кросс-секционного популяционного исследования допускались только стандартизованные специалисты, обученные тестированию населения по психосоциальным методикам в Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН (Новосибирск).

Информированное согласие на участие в научно-исследовательской программе было получено от каждого обследуемого.

В рамках кардиологического скрининга было проведено тестирование с использованием психосоциальных методик в режиме самозаполнения. Оценка социальной поддержки осуществлялась на основании анкетирования (анкета Всемирной организации здравоохранения «пси-МОНИКА») [1].

Уровни социальной поддержки определялись по тесту Бекмана — Сима. ICC (индекс близких контактов)

устанавливался по шкале близких контактов, включающей в себя 17 утверждений с рядом фиксированных ответов на каждый из указанных вопросов. ИСС оценивался по трем позициям: высокий, средний, низкий. Для оценки SNI (индекса социальных связей) применялась шкала социальных связей, включающая в себя 9 вопросов, по ответам на которые устанавливался уровень активности в социуме участников исследования. По каждому показателю предусмотрено 4 градации степени активности: «нет», «да, очень активен», «да, отчасти активен», «не активен». В итоге SNI оценивался по четырем позициям: высокий, средне-высокий, средний, низкий.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с применением пакета прикладных программ IBM SPSS STATISTICS 21.0. Стандартизация всех показателей по возрасту проводилась с применением прямого метода стандартизации. Статистически значимые различия изучаемых показателей устанавливались с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона с поправкой Бонферрони. Значения $p \leq 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Выполненный нами анализ показателей индексов близких контактов и социальных связей, двух составляющих компонентов социальной поддержки, позволил выявить ряд закономерностей в возрастном аспекте

у мужчин городской популяции, проживающих в экологических условиях сибирского региона.

Результаты исследования показали, что в мужской популяции 25–64 лет преобладали низкий (стандартизованный по возрасту показатель — СВП 39,6%) и средний (СВП 41,7%) индекс близких контактов. Вместе с тем высокий ИСС у мужчин Тюмени встречался существенно реже — в 2 и более раз (18,7%). Аналогичные статистически значимые закономерности по распространенности ИСС в популяции имели место и в отдельных возрастных группах (табл. 1).

По возрасту в мужской популяции имела место тенденция к увеличению распространенности низкого ИСС и снижению распространенности высокого ИСС, тем не менее различия изучаемых показателей в младших и старших возрастных категориях были статистически незначимыми.

В то же время в обследованной нами популяции преобладал средний уровень SNI. Статистически значимые различия между выделенными категориями среднего уровня (средним — СВП 37,3% и средне-высоким — СВП 34,2%) и низким SNI (СВП 15,9%) имели место как в популяции в целом, так и в отдельных возрастных группах, за исключением старшего возраста 55–64 года, где не было статистически значимых различий по распространенности SNI средне-высокого, среднего и низкого уровней (табл. 2).

Таблица 1

Распространенность ИСС в открытой мужской популяции г. Тюмени

Возрастная группа (лет) / число обследованных	Низкий ИСС		Средний ИСС		Высокий ИСС	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–34 / n=178	62	39,0	79	38,4	36	***22,6**
35–44 / n=228	82	36,0	106	46,5	40	***17,5***
45–54 / n=231	93	40,3	98	42,4	40	***17,3***
55–64 / n=215	97	45,3	86	40,2	31	***14,5***
25–64 / n=852	334	39,3	369	43,4	147	***17,3***
СВП	-	39,6	-	41,7	-	18,7

Примечание: статистически значимые различия показателей между низким и высоким ИСС обозначены звездочкой справа; слева — между средним и высоким ИСС: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Таблица 2

Распространенность SNI в открытой мужской популяции г. Тюмени

Возрастная группа (лет) / число обследованных	Низкий SNI		Средний SNI		Средне-высокий SNI		Высокий SNI	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–34 / n=178	23	13,0	64	36,2***	61	34,5***	29	***16,4***
35–44 / n=228	35	15,4	76	33,3***	92	40,4**	25	***11,0***
45–54 / n=231	31	13,4	101	43,7***	69	29,9***	30	***13,0***
55–64 / n=215	58	27,1	76	35,5	63	29,4	17	***7,9***
25–64 / n=852	147	17,3	317	37,3***	285	33,5***	101	***11,9***
СВП	-	15,9	-	37,3	-	34,2	-	12,6

Примечание: статистически значимые различия показателей обозначены звездочкой в верхнем регистре справа между низким SNI и другими уровнями; в нижнем регистре справа — между средним SNI и последующими уровнями; слева — между средне-высоким и высоким SNI: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Высокий SNI в открытой популяции у мужчин 25–64 года (СВП 12,6%) встречался существенно реже среднего, средне-высокого и низкого уровней. Подобная статистически значимая закономерность проявлялась и у лиц старшего возраста, 55–64 года, где распространенность высокого SNI была минимальной (7,9%) и определялась существенно реже, чем средне-высокий, средний и низкий SNI. В возрастных категориях 25–34, 35–44 и 45–54 года распространенность высокого SNI существенно не отличалась от распространенности низкого SNI, но имела статистически значимые различия относительно более низкой распространенности среднего и средне-высокого SNI (табл. 2).

В возрастном аспекте статистически значимые различия были установлены в отношении распространенности низкого уровня социальной поддержки (SNI). Низкий SNI достигал абсолютного максимума в шестом десятилетии жизни, где определялся существенно чаще, чем в возрастных категориях 25–34 и 45–54 года (27,1 — 13,0 и 13,4% соответственно, $p < 0,05$), а также в целом у мужчин открытой популяции сибирского среднеурбанизированного города (27,1 — 17,3%, $p < 0,001$). Распространенность средних уровней социальной поддержки (средне-высокого и среднего SNI) в различных возрастных категориях была практически одинаковой. Вместе с тем высокий уровень социальной поддержки (высокий SNI) у мужчин открытой популяции с увеличением возраста имел статистически незначимую тенденцию к снижению, таблица 2.

Обсуждение

В отношении социальной поддержки у мужчин трудоспособного возраста тюменской популяции установлен низкий (преимущественно в шестом десятилетии жизни) и средний ее уровень.

В литературе показано, что стрессовые события переносятся человеком намного легче при наличии социальной поддержки, создающей ощущение одобрения, защиты и признания. В тех популяциях, где ведутся социальные реформы, быстро происходят культурные и социальные изменения, имеется и тенденция к ослаблению или уменьшению социальной поддержки в социуме [1].

Что касается семьи, то, безусловно, она служит одним из фундаментальных источников социальной поддержки, а иногда бывает и единственным. Исследователи определяют место семьи в системе социальной поддержки по-разному. Некоторые авторы выделяют роль семьи как более существенный показатель для женщин, тогда как для мужчин считается более важной поддержка со стороны коллег. По данным других исследователей, независимо от пола, помощь со стороны супруга оказалась наиболее эффективной по сравнению с таковой со стороны друзей, коллег или родителей [14].

Популяционное исследование по изучению психосоциальных факторов в мужской популяции Новосибирска показало, что социальная поддержка проявляется в большей степени через близкие контакты с родственниками и друзьями, наблюдается ослабление социальной поддержки в виде социальных связей [1].

К. Arpin и соавт. изучали больных с различными заболеваниями, обратившихся в клинику по поводу дезадаптации к болезни. Ни социально-экономические, ни биологические характеристики не влияли на качество адаптации. Вместе с тем отношение к болезни и неудовлетворительная семейная поддержка объясняли 57% случаев дезадаптации и 31% случаев высокого уровня неудовлетворенности жизнью [15].

По мнению В. В. Гафарова и соавт. (2008), тенденция к снижению встречаемости определенной ишемической болезни сердца при высоких уровнях ИСС в новосибирской популяции была связана с протективным влиянием социальной поддержки в семье (семейные отношения) и с супругом (межличностные отношения). Исследователи констатируют, что мужчины с высокими уровнями ИСС и SNI менее уязвимы относительно стресса на работе. Кроме того, мужчины с высоким SNI более трудоспособны вне зависимости от повышенных производственных нагрузок [1].

В другом проспективном исследовании, выполненном в США, было проведено сравнение по параметрам риска кардиоваскулярной смерти среди мужчин с высоким и низким SNI. Было установлено, что у социально изолированных лиц имеется сильная прямая связь с риском смерти от сердечно-сосудистых причин [16].

Социальная изоляция может быть связана с социально-экономическим положением в обществе, вследствие этого социальная поддержка часто отсутствует у пожилых и лиц с низким социальным статусом. В ряде популяционных исследований выявлена корреляция между развитием социальной сети и здоровьем, в других исследованиях показано, что увеличение смертности социально изолированных индивидуумов от сердечно-сосудистых заболеваний носило случайный характер. Тем не менее в работах многих авторов доказано, что обширная социальная сеть связана со снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Следовательно, актуальность настоящего исследования на открытой городской популяции по изучению уровней социальной поддержки как одного из факторов хронического социального стресса представляется несомненной, поскольку накапливаются научные данные, указывающие на то, что сообщества людей с хорошо развитой социальной сетью имеют лучший уровень здоровья, чем в группах социально депримируемых лиц. По мнению новосибирских ученых, важно изучать изменения фактора социальной поддержки у населения как одного из защитных социальных механизмов, смягчающих негативные последствия стресса [1].

Выводы

В открытой городской популяции у мужчин в возрасте 25–64 лет и в отдельных возрастных группах установлен преимущественно низкий и средний ИСС.

В то же время в этой группе населения преобладает средне-высокий и средний SNI; в шестом десятилетии жизни низкий SNI достигает абсолютного максимума, а высокий SNI — абсолютного минимума.

Литература

1. Гафаров В. В., Громова Е. А., Кабанов Ю. Н., Гагулин И. В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенная дорога. Новосибирск: СО РАН; 2008: 280.
2. Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Стресс в семье — ассоциации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин открытой городской популяции. *Терапевтический архив*. 2018; 1: 31–35.
3. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2014; 35(42): 2950–2959. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299.
4. Menezes A. R., Lavie C. J., Milani R. V., Lavie T. J. Psychological risk factors and cardiovascular disease: Is it all in your head? *Postgrad. Med.* 2006; 123: 165–176. DOI: 10.3810/pgm.2011.09.2472.
5. Акимова Е. В., Смазнов В. Ю., Каюмова М. М., Гакова Е. И., Акимов А. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Некоторые параметры хронического социального стресса в открытой популяции — ассоциации с распространенностью ишемической болезни сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014; 13(6): 28–31. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-28-31.
6. Акимова Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25–64 лет. *Терапевтический архив*. 2017; 89(1): 28–31. DOI: 10.17116/terarkh201789128-31.
7. Каюмова М. М., Акимова Е. В., Гафаров В. В., Каюмов Р. Х., Акимов А. М., Кузнецов В. А. Жизненное истощение: взаимосвязь с распространенностью ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8(112): 68–72. DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
8. Гафаров В. В., Панов Д. О., Громова Е. А., Гафарова А. В. Взаимосвязь социальной поддержки с информированностью и отношением к своему здоровью и профилактике в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в России/Сибири: эпидемиологическое исследование «MONICA-психосоциальная». *Мир науки, культуры, образования*. 2014; 4(47): 361–364.
9. Chien L. Y., Tai C. J., Yeh M. C. Domestic decision-making power, social support, and postpartum depression symptoms among immigrant and native women in Taiwan. *Nurs. Res.* 2012; 61(2): 68–73.
10. Nilsson P. M., Nilsson J. A., Ostergren P. O., Berglund G. Social mobility, marital status, and mortality risk in an adult life course perspective: the Malmö Preventive Project. *Scand. J. Public Health*. 2005; 33: 412–423.
11. Акимова Е. В., Смазнова О. В., Каюмова М. М., Гафаров В. В., Акимов А. М., Силин А. Н., Кузнецов В. А. Взаимосвязь социальной поддержки и семейного статуса: популяционное исследование. *Профилактическая медицина*. 2013; 6: 21–24.
12. Акимов А. М. Стресс в семье и социальная поддержка в открытой мужской популяции. *Историческая и социально-образовательная мысль* 2013; 6: 103–105.
13. Акимов А. М., Гакова Е. И., Акимова А. А., Гафаров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характера труда у женщин открытой городской популяции. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 4(31): 76–79. DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79
14. Eaker E. D., Sullivan L. M., Kelly-Hayes M., D'Agostino R. B. Sr., Benjamin E. J. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham offspring study. *Psychosomatic Medicine*. 2007; 69(6): 509–513.
15. Arpin K., Fitch M., Browne G. B., Corey P. Prevalence and correlates of family dysfunction and poor-adjustment to chronic illness in specialty clinics. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43: 373–383.
16. Kavachi J. A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA. *J. Epid. Community Health*. 1996; 50(3): 245–251.
17. WHO. WHO Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012. [URL http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf].

References

1. Gafarov V. V., Gromova E. A., Kabanov Yu. N., Gagulin I. V. Person and his interaction with social environment: unbeaten track. *Novosibirsk: SB RAMS; 2008: 280 (In Russ)*.
2. Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V. Stress in the family — associations with the prevalence of cardiovascular diseases in men of an open urban population. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018; 1: 31–35 (In Russ).
3. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur. Heart J.* 2014; 35(42): 2950–2959. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu299.
4. Menezes A. R., Lavie C. J., Milani R. V., Lavie T. J. Psychological risk factors and cardiovascular disease: Is it all in your head? *Postgrad. Med.* 2006; 123: 165–176. DOI: 10.3810/pgm.2011.09.2472.
5. Akimova E. V., Smaznov V. Yu., Kayumova M. M., Gakova E. I., Akimov A. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Selected parameters of chronic social stress in open population — association with the prevalence of ischemic heart disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014; 13(6): 28–31 (In Russ). DOI: 10.15829/1728-8800-2014-6-28-31.
6. Akimova E. V., Akimov M. Yu., Gakova E. I., Kayumova M. M., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. Association of high levels of hostility and coronary heart disease in an open urban population among men aged 25–64. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017; 89(1): 28–31 (In Russ). DOI: 10.17116/terarkh201789128-31.
7. Kayumova M. M., Akimova A. A., Gafarov V. V., Kayumov R. H., Akimov A. M., Kuznetsov V. A. A life-exhaustion: interrelation with the prevalence of ischemic heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2014; 8(112): 68–72 (In Russ). DOI: 10.15829/1560-4071-2014-8-68-72.
8. Gafarov V. V., Panov D. O., Gromova E. A., Gagulin I. V., Gafarova A. V. The relationship of social support with awareness and attitude towards the health and preventive maintenance in female population of the age of 25–64 in Russia/Siberia: MONICA-psychosocial epidemiological study. *The World of Science, Culture and Education*. 2014; 4(47): 361–364 (In Russ).
9. Chien L. Y., Tai C. J., Yeh M. C. Domestic decision-making power, social support, and postpartum depression symptoms among immigrant and native women in Taiwan. *Nurs. Res.* 2012; 61(2): 68–73.
10. Nilsson P. M., Nilsson J. A., Ostergren P. O., Berglund G. Social mobility, marital status, and mortality risk in an adult life course perspective: the Malmö Preventive Project. *Scand. J. Public Health*. 2005; 33: 412–423.
11. Akimova E. V., Smaznova O. V., Kaiumova M. M., Gafarov V. V., Akimov A. M., Silin A. N., Kuznetsov V. A. An association between social support and marital status: a population-based study *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*. 2013; 6: 21–24 (In Russ).
12. Akimov A. M. Stress in family and social support in men population. *Historical and Social Educational Idea*. 2013; 6: 103–105 (In Russ).
13. Akimov A. M., Gakova E. I., Akimova A. A., Gafarov V. V., Kuznetsov V. A. The association between parameters of stress in the workplace and the nature of work in women of an open urban population. *Siberian Medical Journal*. 2016; 4(31): 76–79 (In Russ). DOI: 10.29001/2073-8552-2016-31-4-76-79
14. Eaker E. D., Sullivan L. M., Kelly-Hayes M., D'Agostino R. B. Sr., Benjamin E. J. Marital status, marital strain, and risk of coronary heart disease or total mortality: the Framingham offspring study. *Psychosomatic Medicine*. 2007; 69(6): 509–513.
15. Arpin K., Fitch M., Browne G. B., Corey P. Prevalence and correlates of family dysfunction and poor-adjustment to chronic illness in specialty clinics. *J. Clin. Epidemiol.* 1990; 43: 373–383.
16. Kavachi J. A prospective study of social networks in relation to total mortality and cardiovascular disease in men in the USA. *J. Epid. Community Health*. 1996; 50(3): 245–251.
17. WHO. WHO Handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012. [URL http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf].

Почтмунда 22.05.2018

Received May 22.2018

Информация о вкладе авторов

Акимова Е. В. — написание статьи.

Акимов М. Ю. — статистическая обработка данных.

Гакова Е. И. — разработка концепции и дизайна.

Гафаров В. В. — методическое сопровождение, окончательное оформление рукописи.

Кузнецов В. А. — окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Акимова Екатерина Викторовна*, д-р мед. наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: akimova@cardio.tmn.ru.

Акимов Михаил Юрьевич, канд. техн. наук, доцент, доцент кафедры эксплуатации автомобильного транспорта, Тюменский индустриальный университет.
E-mail: akimov@mail.ru.

Гакова Екатерина Ивановна, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

Гафаров Валерий Васильевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель лаборатории психологических и социологических проблем терапевтических заболеваний, Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»».
E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: kuznets@tmn.ru.

Information about the authors

Akimova Ekaterina V.*, Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: akimova@cardio.tmn.ru.

Akimov Mikhail Yu., Cand. Sci. (Engineering), Associate Professor, Associate Professor at the Department of Operation of Motor Transport, Tyumen Industrial University.
E-mail: akimov@mail.ru.

Gakova Ekaterina I., Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiology and Prevention of Cardiovascular Diseases, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

Gafarov Valery V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Psychological and Sociological Problems of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences».
E-mail: valery.gafarov@gmail.com.

Kuznetsov Vadim A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Deputy Director for Research, Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences.
E-mail: kuznets@tmn.ru.

ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПОВЫШЕНИЯ ДОСТУПНОСТИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПО ПРОФИЛЮ «ОФТАЛЬМОЛОГИЯ»

О. В. Обухова*, А. С. Брутова

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

Доступность гражданам страны дорогостоящих, сложных, инновационных методов лечения обеспечивается за счет расширения количества медицинских организаций разного уровня, оказывающих эти виды медицинской помощи. Наиболее растражированные методы лечения, входящие в перечень высокотехнологичных видов медицинской помощи, подлежат поэтапному включению в перечень высокотехнологичных видов медицинской помощи, финансирование которого осуществляется в рамках базовой программы обязательного медицинского страхования, а далее — в клинико-статистические группы заболеваний. Обновление же перечня высокотехнологичных видов медицинской помощи новыми методами лечения предполагается осуществлять в том числе за счет результатов реализации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, осуществляемой федеральными медицинскими организациями. Обновление перечня существующих методов специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи, бесплатно предоставляемой в рамках Программы государственных гарантий (ПГГ), осуществляется в соответствии с Приказом Минздрава России от 01.08.2017 № 484н «Об утверждении порядка формирования перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи».

Цель исследования: оценка перспектив расширения доступности высокотехнологичных видов медицинской помощи для пациентов, нуждающихся в ИВИА по профилю «офтальмология», оценка возможностей и ограничений по расширению высокотехнологичных видов медицинской помощи данного профиля.

Материал и методы. В исследовании использовались данные официальной статистики по объему случаев оказания специализированной, в том числе высокотехнологичной медицинской помощи, за 2015–2017 гг., нормативные показатели Программы государственных гарантий бесплатного оказания медицинской помощи. В качестве методов научного познания использованы библиографический, статистический, математический методы.

Результаты. Оценена динамика объемов специализированной медицинской помощи по профилю «офтальмология», в том числе в разрезе видов медицинской помощи и уровней медицинских организаций. На основе Приказа Минздрава России от 01.08.2017 № 484н «Об утверждении порядка формирования перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи» разработан и применен алгоритм перевода метода высокотехнологичных видов медицинской помощи из раздела II Перечня. Проведен анализ перспектив участия частных медицинских организаций в оказании высокотехнологичных видов медицинской помощи с 2019 г.

Выводы. Проведенное исследование позволило оценить перспективы расширения доступности высокотехнологичной медицинской помощи для пациентов, нуждающихся в ИВИА по профилю «офтальмология». Ни один из методов высокотехнологичных видов медицинской помощи раздела II 29-й группы не имеет объективных предпосылок для перевода данных методов как в высокотехнологичные виды медицинской помощи раздела I, так и в клинико-статистические группы.

Ключевые слова: высокотехнологичная медицинская помощь, офтальмология, специализированная медицинская помощь, обязательное медицинское страхование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Обухова О. В., Брутова А. С. Возможности и перспективы повышения доступности высокотехнологичной медицинской помощи по профилю «офтальмология». Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 124–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-124-132>

OPPORTUNITIES AND PROSPECTS OF INCREASING THE AVAILABILITY OF HIGH-TECH MEDICAL CARE IN THE PROFILE «OPHTHALMOLOGY»

O. V. Obukhova*, A. S. Brutova

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation,
11, Dobrolyubova str., Moscow, 127254, Russian Federation

Accessibility of the country's citizens to expensive, complex, innovative methods of treatment is provided by expanding the number of medical organizations of different levels providing these types of medical care. The most replicated methods of treatment included in the list of high-tech types of medical care are to be included in the list of the high-tech types of medical care, which is funded under the basic program of compulsory medical insurance, and then to clinical and statistical disease groups. Updating the list of existing methods of specialized, including high-tech, medical care provided free of charge within the framework of the State Guarantees Program is carried out in accordance with the Order of the Ministry of Health of Russian Federation of 01.08.2017 No. 484n «On approval of the order of the list of types of high-tech medical care».

The aim of the study is to assess the prospects for increasing the availability of high-tech types of medical care for patients who need intravitreal injections of angiogenesis inhibitors along the profile of «ophthalmology», an assessment of the possibilities and limitations on the expansion of the high-tech types of medical care of this profile.

Material and Methods. The study used the official statistics on the volume of cases of specialized, including high-tech medical care, for 2015–2017, the normative indicators of the Program of state guarantees for free medical care. Bibliographic, statistical, mathematical methods of scientific knowledge were used.

Results. The dynamics of the volumes of specialized medical aid in the profile of «ophthalmology» is estimated, including in the context of types of medical care and levels of medical organizations. On the basis of the Order of the Ministry of Health of Russian Federation from 01.08.2017 No. 484n «On the approval of the order of the list of types of high-tech medical care» developed and applied the algorithm of translation of the method of high-tech types of medical care from Section II of the List. The analysis of the prospects for the participation of private medical organizations in the provision of high-tech types of medical care since 2019 has been carried out.

Conclusions. The study made it possible to evaluate the prospects of expanding the accessibility of the high-tech types of medical care for patients who need intravitreal injections of angiogenesis inhibitors along the profile of «ophthalmology». None of the methods of high-tech types of medical care of Section II of Group No. 29 has objective prerequisites for translating these methods both in the high-tech types of medical care of Section I and in the diagnosis-related group.

Keywords: high-tech medical care, ophthalmology, specialized medical care, compulsory medical insurance

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Obukhova O. V., Brutova A. S. Opportunities and Prospects of Increasing the Availability of High-Tech Medical Care in the Profile «Ophthalmology». Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 124–132. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-124-132>

Введение

Возрастная макулярная дегенерация — ВМД (код МКБ 10 — H35.3 — Дегенерация макулы и заднего полюса) — хроническое прогрессирующее заболевание макулы сетчатки. Оно является главной причиной необратимой слепоты у людей старше 50 лет в развитых странах [1–2]. В Российской Федерации заболеваемость ВМД составляет 15 случаев на 1000 чел. На долю влажной формы в РФ приходится 10% случаев ВМД.

Диабетический макулярный отек — ДМО (код МКБ 10 — H36.0 — Диабетическая ретинопатия (E10-E14+c общим четвертым знаком)) — грозное осложнение диабетической ретинопатии, являющееся главной причиной необратимой слепоты у пациентов с сахарным диабетом (СД) [1–3]. Заболеваемость ДМО варьирует от 2,9 до 8,4% в год в зависимости от типа и длительности СД. Таким образом, в РФ может насчитываться от 118 726 до 343 896 человек с ДМО. Учитывая прогнозируемый рост распространенности СД, количество пациентов с ДМО также будет увеличиваться. ДМО имеет неблагоприятный прогноз. При отсутствии лечения у 50% пациентов с ДМО в течение двух лет происходит значительное снижение остроты зрения. Среди всех осложнений СД слепота признана третьим в списке наиболее тяжелых после инсульта и ампутаций.

Наиболее прогрессивной с клинической точки зрения лекарственной терапии являются интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (ИВИА) [4].

В соответствии со статьей 37 Федерального закона «Об охране здоровья граждан Российской Федерации» медицинская помощь оказывается на основе порядков

оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи.

Медицинская услуга «A16.26.086.001 Интравитреальное введение лекарственных препаратов» [5] по профилю «офтальмология» при кодах диагнозов H35.2–H35.4, H36.0 входит в следующие стандарты медицинской помощи, оказываемой:

- в амбулаторных условиях:

- Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке» — код МКБ 10 — H36.0 — Диабетическая ретинопатия (E10-E14+c общим четвертым знаком);

- Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации» — код МКБ 10 — H35.3 — Дегенерация макулы и заднего полюса;

- в стационарных условиях:

- Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1276н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации» — код МКБ 10 — H35.3 — Дегенерация макулы и заднего полюса.

Анализ нормативно-правовой базы показал отсутствие стандартов оказания специализированной медицинской помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке, оказываемой в условиях стационара.

На заседании Правительства 19 апреля 2018 г. [6] принят законопроект «О внесении изменений в Федеральный закон “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” по вопросам клинических рекомендаций», цель которого заключается в регламентации понятия клинических рекомендаций, определяющих алгоритм действий медицинских работников в отношении пациентов в зависимости от клинических ситуаций. В соответствии с законопроектом стандарты медицинской помощи разрабатываются на основе клинических рекомендаций в порядке, установленном Минздравом России.

По заболеваниям офтальмологического профиля, в рамках которых применяется ИВИА, на электронном ресурсе sr.rosminzdrav.ru выложены следующие клинические рекомендации:

- Клинические рекомендации «Сахарный диабет: диабетическая ретинопатия, диабетический макулярный отек», 2013 г. ID: KP115;
- Клинические рекомендации «Возрастная макулярная дегенерация», 2017 г. ID: KP114.
- В отношении указанных патологий, в соответствии с положениями клинических рекомендаций, применяются многократные инъекции в течение года:
 - «Влажная форма ВМД» — 1 инъекция в месяц в течение первых 3 мес., затем 1 инъекция / 2 мес.;
 - ДМО — 1 инъекция в месяц в течение первых 5 мес., затем 1 инъекция / 2 мес.

Выполнение медицинской услуги А16.26.086.001 «Интравитреальное введение лекарственных препаратов» является также одним из критериев оценки качества оказания специализированной медицинской помощи взрослым при дегенерации макулы и заднего полюса (коды по МКБ-10: Н35.3) и при диабетической ретинопатии (код по МКБ-10: Н36.0*) [7].

Финансирование заболеваний с диагнозами Н35.2–Н35.4, Н36.0 осуществляется в рамках оплаты специ-

ализированной медицинской помощи за законченный случай по клинико-статистической группе (КСГ) заболеваний [8]: круглосуточного стационара по КСГ 177 с коэффициентом относительной затратноемкости 2,11 и дневного стационара — по КСГ 75 с коэффициентом относительной затратноемкости 3,84, а также в рамках 29-й группы из раздела II Перечня высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), утвержденного Постановлением Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 в рамках «Программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 г. и на плановый период 2019 и 2020 гг.» по среднему нормативу финансовых затрат (НФЗ_{ср.}) в размере 130 320 руб.

Тарифы (средние нормативы финансовых затрат) определяются исходя из стандарта медицинской помощи. Стандарты медицинской помощи в соответствии с положениями Ф3-323 включают перечень медицинских услуг с указанием частоты и кратности их предоставления в течение установленного срока лечения, а также перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, зарегистрированных на территории Российской Федерации, с указанием средних суточных и курсовых доз. Так, в соответствии со стандартами медицинской помощи, указанными выше, средний срок лечения составляет 10 дней, в течение которого предоставляется одна средняя курсовая доза препарата, препятствующего новообразованию сосудов (ранибизумаб). Соответственно, один законченный случай лечения пациента с указанной патологией включает однократное введение ингибитора ангиогенеза.

Анализ объемов специализированной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, по профилю «офтальмология» показал, что профиль «офтальмология» занимает 13-е место [9], рисунок 1.

Оценка структуры объемов случаев ВМП, не включенной в базовую программу ОМС, показала, что профиль

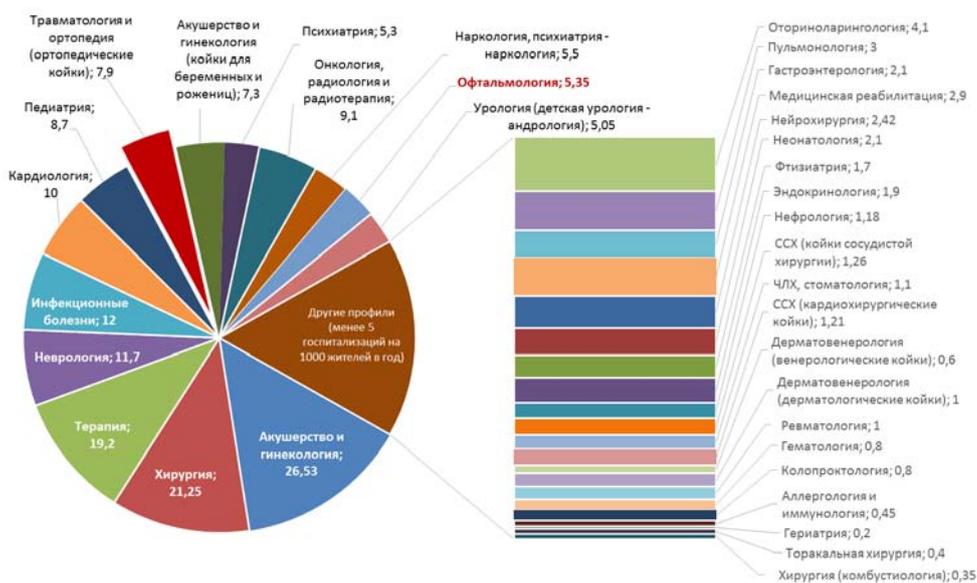


Рис. 1. Распределение объемов специализированной медицинской помощи, включающей ВМП, в разрезе профилей (на 1000 жителей в год)

«офтальмология» занимает 4-е место после профилей «сердечно-сосудистая хирургия», «травматология и ортопедия» и «онкология» (9%), рисунок 2.

Профиль «офтальмология» в перечне ВМП, не включенный в базовую программу обязательного медицинского страхования, содержит 112 методов, сгруппированных в три затратные группы. Ежегодно помощь оказывается более чем 15 тыс. пациентам, однако число случаев лечения с каждым годом снижается. Так, в 2015 г. по данному профилю было оказано 25,6 тыс., в 2016 г. — 21,7 тыс., а в 2017 г. — 21,0 тыс. случаев лечения. По нашему мнению, данная ситуация объясняется растущей конкуренцией со стороны медицинских организаций регионального уровня, оказывающих аналогичную медицинскую помощь в рамках КСГ.

Наибольшее количество случаев по профилю «офтальмология» оказывается в рамках 29-й группы. Динамика числа случаев лечения по 29-й группе ВМП-2 за 2015–2017 гг. представлена в таблице 1.

Согласно данным таблицы 1, в 2015 г. доля случаев лечения, оказанных в региональных учреждениях, составила 34 %. За другие периоды сведения по частоте оказания в региональных учреждениях методов лечения, входящих в 29-ю группу, отсутствуют. Несмотря на превышение в 2015 г. фактических объемов над плановыми, на последующие периоды планировалось число случаев лечения, не превышающее даже планового значения 2015 г.

Президентом Российской Федерации в Послании Федеральному Собранию Российской Федерации 3 декабря 2015 г. была указана необходимость завершения перехода на страховые принципы оплаты медицинской помощи. Как результат, в течение последних лет ВМП поэтапно включается в базовую программу обязательного медицинского страхования.

В 2017 г. был утвержден Приказ Министерства здравоохранения РФ № 484н [10] (далее — Приказ), регламентирующий порядок формирования перечня видов ВМП. В соответствии с установленными в нем правилами меж-

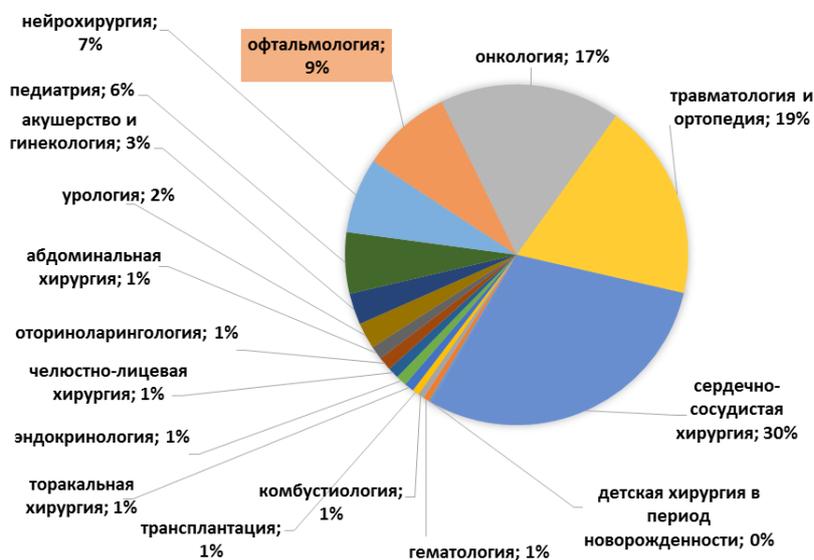


Рис. 2. Распределение объемов ВМП, не включенной в базовую программу обязательного медицинского страхования, в разрезе профилей



Рис. 3. Объем случаев лечения в федеральных учреждениях по группам ВМП по годам, чел.

Таблица 1

Распределение случаев лечения по 29-й группе ВМП-2 за 2015–2017 гг.

Типы учреждений	Объем по группе по годам, чел.				
	2015 г.		2016 г.		2017 г.
	План	Факт	План	План	План
Федеральные учреждения	19 946	20 070	18 636		17 024
Региональные учреждения	9636	10 181	-		-

ведомственный совет выносит решение по включению/исключению метода лечения в Перечни ВМП I и ВМП II, исключению метода лечения из Перечня ВМП II с одновременным его включением в Перечень ВМП I на основании следующих критериев:

- новизна,
- сложность и (или) уникальность,
- ресурсоемкость с научно доказанной эффективностью,
- распространенность применения на территории РФ.

В Приказе установлены объективные характеристики только для одного критерия — распространенности применения метода лечения.

В общем виде рассматриваемое предложение по соответствующему методу лечения должно сопровождаться следующей информацией:

1. Наименование метода лечения, предлагаемого для включения/исключения из Перечня.

2. Обоснование причины включения/исключения метода лечения из Перечня.

3. Организационные, клинические и экономические аспекты применения метода лечения.

4. Профиль медицинской помощи и наименование вида ВМП, при оказании которой будет применяться метод лечения, включая код нозологических единиц по МКБ и модель пациента.

5. Число пациентов в РФ, нуждающихся в оказании медицинской помощи с применением метода лечения.

6. Число медицинских организаций в РФ, которые оказывали медицинскую помощь с применением предлагаемого для включения/исключения метода лечения за предшествующие два года.

7. Расчеты и структура среднего норматива финансовых затрат на единицу объема медицинской помощи, при оказании которой будет применяться метод лечения.

В соответствии с Приказом информация по пунктам 5 и 6 представляется на основании данных медицинской статистики за два предшествующих года.

На рисунке 4 представлен алгоритм перевода метода ВМП из раздела II Перечня в соответствии с Приказом.

Для оценки методов лечения по профилю «офтальмология», входящих в 29-ю группу Перечня ВМП II, на соответствие по критерию распространенности применения метода лечения определена частота оказания метода в медицинских организациях, подведомственных исполнительным органам государственной власти субъекта РФ, а также учтено число субъектов РФ, применяющих данные методы лечения.

Учитывая ограниченную распространенность данных методов (доля субъектов РФ, применяющих данные методы лечения, а также частота оказания методов в медицинских организациях, подведомственных исполнительным органам государственной власти субъектов РФ, не превышает регламентированного Приказом значения 75%), на сегодняшний день отсутствуют объективные предпосылки для перевода данных методов как в ВМП раздела I, так и в КСГ.

Дополнительно в рамках исследования рассмотрена динамика расширения перечня медицинских организаций в оказании ВМП по отдельным методам [11–13].

ВМП по 29-й группе оказывается в 2018 г. в 113 учреждениях (37 федеральных и 76 региональных). Следует отметить рост числа учреждений, оказывающих эти виды ВМП: в 2015 г. их было лишь 87 (31 федеральное и 56 региональных).

В большей степени в рамках этой группы распространено оказание вида ВМП «Транспупиллярная, микроинвазивная энергетическая оптико-реконструктивная, эндовитреальная 23–27 гейджевая хирургия при витреоретинальной патологии различного генеза» (109 учреждений). Динамика числа учреждений, участвующих в оказании методов ВМП, входящих в 29-ю группу, в разрезе их типов, представлена в таблице 2.

В рамках 29-й группы наиболее распространенным в региональных учреждениях является метод «Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза» (оказывается в 39 региональных учреждениях) при том, что он не является самым распространенным в целом по учреждениям (оказывается в 63 учреждениях, что на одно учреждение меньше, чем по методу «Микроинвазивная витрэктомия, в том числе с ленсэктомией, имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), мембранопилингом, швартэктомией, швартотомией, ретинотомией, эндотампонадой перфторорганическими соединениями, силиконовым маслом, эндолазеркоагуляцией сетчатки»).

Медицинскую помощь по методу ВМП «ИВИА» могут получить пациенты во всех федеральных округах (табл. 3).

Для оценки уникальности методов в рамках данного исследования использован показатель общего объема случаев лечения: о 24 из 33 методов, входящих в 29-ю группу Перечня ВМП II; общее число случаев оказания помощи за год не превысило значения 100. По двум методам («Микроинвазивная витрэктомия, в том числе с ленсэктомией, имплантацией ИОЛ, мембранопилингом, швартэктомией, швартотомией, ретинотомией,

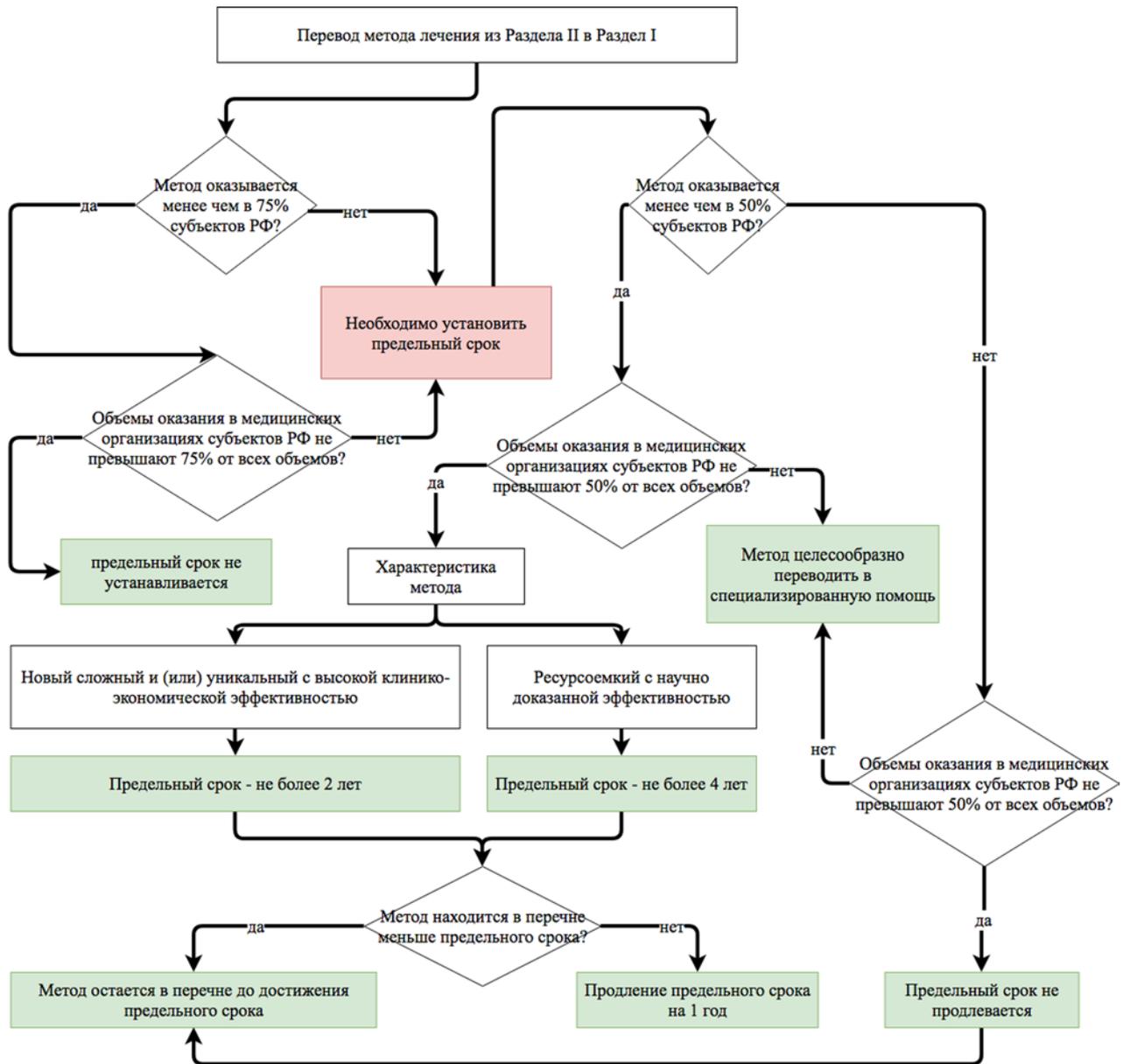


Рис. 4. Алгоритм перевода метода ВМП из раздела II Перечня

Таблица 2

Динамика числа учреждений, участвующих в оказании методов ВМП, входящих в 29-ю группу

Вид ВМП	Количество МО, участвовавших в оказании видов ВМП, по годам					
	2015			2018		
	Всего	В том числе		Всего	В том числе	
		Феде- ральных	Регио- нальных		Феде- ральных	Регио- нальных
Транспупиллярная, микроинвазивная энергетическая оптико-реконструктивная, эндovitреальная 23–27 гейджевая хирургия при витреоретинальной патологии различного генеза	83	31	52	109	36	73
Реконструктивное, восстановительное, реконструктивно-пластическое хирургическое и лазерное лечение при врожденных аномалиях (пороках развития) века, слезного аппарата, глазницы, переднего и заднего сегментов глаза, хрусталика, в том числе с применением комплексного офтальмологического обследования, под общей анестезией	34	14	20	51	22	29

Таблица 3

Распространенность оказания методов ВМП по федеральным округам в разрезе учреждений разного уровня в 2015 г.

Федеральный округ	Количество медицинских организаций, участвовавших в оказании метода ИВИА в 2015 г.		
	Всего	В том числе	
		Федеральных	Региональных
Центральный федеральный округ	19	12	7
Северо-Западный федеральный округ	10	5	5
Южный федеральный округ	3	1	2
Северо-Кавказский федеральный округ	2	1	1
Приволжский федеральный округ	13	3	10
Уральский федеральный округ	8	0	8
Сибирский федеральный округ	6	2	4
Дальневосточный федеральный округ	2	0	2

Таблица 4

Характеристики групп методов ВМП

Методы ВМП	Диапазоны значений по показателям						
	НФЗср на 2018 год, руб.	Расходы на медикаменты и расходные материалы на 2018 год, руб.	Число учреждений, оказывавших метод в 2015 году		Объем оказания в учреждениях в 2015 году		
			Федеральных	Региональных	Всего	Федеральных	Региональных
Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза	130 320	56 690	24	39	9863	5620	4243
Группа 29 Перечня ВМП II	130 320	56 690	1–27	1–39	2–9986	1–7391	0–4243
Профиль «офтальмология» Перечня ВМП II	90 070–130 320	45 680–56 690	0–27	0–39	0–9986	0–7391	0–4243
Перечень ВМП II	87 690–3 012 940	45 400–1 774 210	0–58	0–91	1–35 571	0–24 613	0–10 958
Профиль «офтальмология» Перечня ВМП I	65 790–80 923	32 053–50 333	-	-	-	-	-
Перечень ВМП I	62 875–1 448 831	26 374–898 275	-	-	-	-	-

эндотампонадой перфторорганическими соединениями, силиконовым маслом, эндотазеркоагуляцией сетчатки» и «Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза») объем оказания за год превышает 9,5 тыс. случаев.

В целом, 29-я группа Перечня ВМП II является самой распространенной по профилю: медицинская помощь предоставляется максимальным числом учреждений, принимающих участие в оказании методов (27 федеральных и 39 региональных), с наибольшим объемом. В таблице 4 объединены интервалы объемов медицинской помощи, характеризующие методы ВМП, указаны расходы на медикаменты и расходные материалы в структуре среднего норматива финансовых затрат, дано распределение объемов случаев лечения в разрезе типов медицинских организаций.

Оценка ресурсоемкости методов в рамках исследования проведена методом сравнительного анализа как тарифов на оказание отдельных методов, так и их наиболее затратной части с аналогичными параметрами всех методов Перечня ВМП II и Перечня ВМП I.

Средний норматив финансовых затрат по 29-й группе Перечня ВМП II (в том числе по методу «ИВИА») составляет в 2018 г. 130,3 тыс. руб. Он является наибольшим по профилю «офтальмология» в разделе II Перечня ВМП, а также превышает наибольший НФЗ по тому же профилю из раздела I Перечня ВМП на 61 %. Однако размер расходов на закупку медикаментов и расходных материалов по данной группе незначительно отличается от размера затрат на эту статью в профиле «офтальмология» раздела II Перечня ВМП (превышение составляет 6,4 тыс. руб.).

В соответствии с п. 4. ст. 50.1 Федерального закона от 29.11.2010 № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации» запланировано с 1 января 2019 г. включить частные клиники в реализацию видов ВМП. В соответствии с законодательством перечень медицинских организаций частной системы здравоохранения, оказывающих ВМП, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования, должен быть утвержден Министерством здравоохранения Российской Федерации на основании

установленных им критериев отбора медицинских организаций частной системы здравоохранения. Логичным представляется использование утвержденных Постановлением Правительства РФ от 12.11.2016 № 1160 «О порядке формирования перечня федеральных государственных учреждений, оказывающих ВМП, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования, гражданам Российской Федерации» критериев отбора учреждений для включения в перечень учреждений, оказывающих ВМП, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования, к которым отнесены:

- осуществление учреждением медицинской деятельности в соответствии с учредительными документами;
- соответствие заявленных учреждением профилей и видов ВМП работам (услугам) по оказанию ВМП, предусмотренным лицензией на осуществление медицинской деятельности;
- наличие у учреждения структурных подразделений и коечного фонда, в том числе отделения (палаты) реанимации и интенсивной терапии, обеспечивающих возможность оказания в круглосуточном режиме специализированной медицинской помощи, в том числе ВМП, по заявленным профилям и видам с применением методов лечения, которые предусмотрены перечнем видов ВМП;
- наличие у учреждения медицинского оборудования, принадлежащего ему на праве собственности или на ином законном основании, обеспечивающего оказание специализированной медицинской помощи, в том числе ВМП, по заявленным профилям и видам с применением методов лечения, которые предусмотрены перечнем видов ВМП;
- укомплектованность структурных подразделений учреждения медицинскими работниками, обеспечивающими оказание медицинской помощи, составляющая не менее 80% утвержденного штатного расписания;
- наличие в штате учреждения медицинских работников, имеющих опыт оказания ВМП не менее 3 лет по заявленным профилям и видам с применением методов лечения, которые предусмотрены перечнем видов ВМП.

Выводы

В ходе проведенного исследования о перспективах повышения доступности ВМП по профилю «офтальмология» для пациентов, нуждающихся в ИВИА, были получены следующие результаты:

1. В период 2016–2017 гг. отмечен двукратный рост числа случаев стационарного лечения по поводу интравитреального введения ингибитора ангиогенеза как в рамках оплаты по КСГ заболеваний, так и в рамках ВМП.
2. Тариф на оплату случая стационарного лечения по поводу интравитреального введения ингибитора ангиогенеза по КСГ 177 в 4 раза дешевле среднего норматива финансовых затрат по группе ВМП раздела II № 29.
3. За последние три года отмечен прирост числа медицинских учреждений, оказывающих медицинскую помощь в рамках ВМП по 29-й группе, на 30%.

4. В рамках 29-й группы ВМП раздела II наиболее распространенным в региональных учреждениях является метод «Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза».

5. Ни один из методов ВМП раздела II 29-й группы не имеет объективных предпосылок для перевода данных методов как в ВМП раздела I, так и в КСГ. При этом следует учесть, что в настоящее время отсутствуют стандарты ВМП при дегенерации макулы и заднего полюса (коды по МКБ-10: Н35.3) и при диабетической ретинопатии (код по МКБ-10: Н36.0*). В отношении диабетической ретинопатии утвержден стандарт оказания первичной медико-санитарной помощи, оказываемой только в амбулаторных условиях, что противоречит действующему законодательству в отношении ее оказания в условиях стационара¹.

6. Не менее 16 медицинских организаций частной формы собственности из 12 субъектов Российской Федерации имеют потенциальный шанс быть включенными в перечень медицинских организаций, оказывающих ВМП, не включенную в базовую программу обязательного медицинского страхования.

Литература

1. Балашевич Л. И. Диабетическая ретинопатия и макулопатия (патогенез, классификация и методы лечения). *Медицинский академический журнал*. 2008; 8(1): 189–197.
2. Медведев И. Б., Евграфов В. Ю., Батманов Ю. Е. Диабетическая ретинопатия и ее осложнения. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015: 288.
3. Мкртумян А. М., Шадричев Ф. Е. Диабетическая ретинопатия: можно ли предотвратить слепоту? *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 46: 32–41.
4. Щуко А. Г., Зайцева Н. В., Злобин И. В., Мальшев В. В. Ингибиторы ангиогенеза в лечении различных видов сосудистой и неоваскулярной патологии глаза. *Офтальмохирургия*. 2012; 2: 30–35.
5. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг». <http://m.gov.ru/all/32335/> (10.03.2018).
6. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
7. Письмо Минздрава России № 11-7/10/2-8080, ФФОМС № 13572/26-2/и от 21.11.2017 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования».
8. Письмо Минздрава России от 13.12.2017 № 11-7/10/2-8616 «О формировании и экономическом обосновании территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов». <https://www.rosminzdrav.ru/documents> (10.03.2018).
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.08.2017 № 484н «Об утверждении порядка формирования перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи».
10. Постановление Правительства РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2018 год и на плановый период 2019 и 2020 годов».

¹ В соответствии с Приказом Минздрава от 11 марта 2013 г. № 121н высокотехнологичная медицинская помощь оказывается в условиях стационаров и дневных стационаров для профилей «акушерство и гинекология», «ревматология», «онкология».

11. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке».
12. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1520н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при возрастной макулярной дегенерации».
13. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1276н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при возрастной макулярной дегенерации».
10. Decree of the Government of the Russian Federation dated 08.12.2017 No. 1492 «On the Program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2018 and the planning period of 2019 and 2020» (In Russ).
11. Order of the MoH of Russia of 24.12.2012 No. 1492n «On approval of the standard of primary health care for diabetic retinopathy and diabetic macular edema» (In Russ).
12. Order of the MoH of the Russian Federation of 24.12.2012 No. 1520n «On approval of the standard of primary health care for age-related macular degeneration» (In Russ).
13. Order of the MoH of Russia of 20.12.2012 No. 1276n «On approval of the standard of specialized medical care for age-related macular degeneration» (In Russ).

References

1. Balashevich L. I. Diabetic retinopathy and maculopathy (pathogenesis, classification and treatment). *Medicinskij akademicheskiy zhurnal*. 2008; 8(1): 189–197 (In Russ).
2. Medvedev I. B., Evgrafov V. Yu., Batmanov Yu. E. Diabetic retinopathy and its complications. Moscow: GEOTAR-Media; 2015: 288.
3. Mkrtumyan A. M., SHadrichev F. E. Diabetic retinopathy: can blindness be prevented? *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014; 46: 32–41 (In Russ).
4. Shchuko A. G., Zajceva N. V., Zlobin I. V., Malyshev V. V. Angiogenesis inhibitors in the treatment of various types of vascular and neovascular eye pathology. *Oftal'mobirurgiya*. 2012; 2: 30–35 (In Russ).
5. The Order of the MoH of Russia from 13.10.2017 No. 804n «On approval of the nomenclature of medical services» (In Russ). <http://m.government.ru/all/32335/> (10.03.2018).
6. The Order of the MoH of Russia from 10.05.2017 No. 203n «On approval of criteria for evaluating the quality of medical care» (In Russ).
7. Letter of MoH of Russia No. 11-7/10/2-8080, FFOMS No. 13572/26-2/и from 21.11.2017 «Methodological recommendations on methods of payment for medical care at the expense of compulsory medical insurance» (In Russ).
8. Letter from the MoH of Russia from 13.12.2017 No. 11-7/10/2-8616 «Formation and economic justification of the territorial program of state guarantees of free provision of medical care to citizens for 2018 and the planning period of 2019 and 2020» (In Russ). <https://www.rosminzdrav.ru/documents> (10.03.2018).
9. Order of the MoH of the Russian Federation of 01.08.2017 No. 484n «On approval of the procedure for forming a list of types of high-tech medical care» (In Russ).

Поступила 04.09.2018
Received September 04.2018

Сведения об авторах

Обухова Ольга Валерьевна*, канд. полит. наук, заведующая отделением экономики и ресурсного обеспечения здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: obuhova@mednet.ru.

Брутова Анна Сергеевна, научный сотрудник отделения экономики и ресурсного обеспечения здравоохранения, Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: brutova@mednet.ru.

Information about the authors

Obukhova Olga V.*, Cand. Sci. (Political), Head of the Department of Economics and Resource Provision of Public Health at the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation.
E-mail: obuhova@mednet.ru.

Brutova Anna S., Researcher of the Department of Economics and Resource Provision of Health at the Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of Ministry of Health of the Russian Federation.
E-mail: brutova@mednet.ru.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ / HISTORY OF MEDICINE

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-133-137>
УДК 616-092(571.16)(091/092)



ИЗ ИСТОРИИ ТОМСКОЙ ШКОЛЫ ПАТОФИЗИОЛОГОВ: К БИОГРАФИИ В. С. ЛАВРОВОЙ (1918–2009)

В. В. Новицкий¹, О. И. Уразова¹, С. А. Некрылов^{2*}

¹Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

²Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Российская Федерация, Томск, пр. Ленина, 36

Представлена биография известного отечественного ученого В. С. Лавровой и ее вклад в развитие отечественной патофизиологии. Дан краткий обзор ее научной, учебной и общественной деятельности.

Ключевые слова: история отечественной патофизиологии, история Сибирского государственного медицинского университета, профессор В. С. Лаврова

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Для цитирования: Новицкий В. В., Уразова О. И., Некрылов С. А. Из истории Томской школы патофизиологов: к биографии В. С. Лавровой (1918–2009). Сибирский медицинский журнал. 2018; 33(3): 133–137. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-133-137>

EXCERPTS ON THE HISTORY OF TOMSK SCHOOL OF PATHOPHYSIOLOGISTS: BIOGRAPHY OF V. S. LAVROVA (1918–2009)

V. V. Novitsky¹, O. I. Urasova¹, S. A. Nekrylov^{2*}

¹Siberian State Medical University, 2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

²National Research Tomsk State University, 36, Lenin ave., Tomsk, 634050, Russian Federation

The article presents the biography of the famous native scientist Valentina S. Lavrova and her contribution to the development of Russian pathophysiology. The author gives a brief review of her scientific, educational, medical, and social activities.

Keywords: history of Russian pathophysiology, history of Siberian State Medical University, Professor V. S. Lavrova

Conflict of interest: the authors do not declare a conflict of interest

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned

For citation: Novitsky V. V., Urasova O. I., Nekrylov S. A. Excerpts on the History of Tomsk School of Pathophysiology: Biography of V. S. Lavrova (1918–2009). Siberian Medical Journal. 2018; 33(3): 133–137. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2018-33-3-133-137>



Рис. 1. Фото профессора В. С. Лавровой

В феврале 2018 г. исполнилось 100 лет со дня рождения известного отечественного патофизиолога, профессора Валентины Степановны Лавровой (рис. 1). Она принадлежит к славной плеяде выпускников лечебного факультета Томского государственного медицинского института, внесших неоценимый вклад в развитие сибирской и российской медицинской науки. В. С. Лаврова проработала на кафедре патофизиологии 70 лет. Ее биография неразрывно связана с историей кафедры.

Валентина Степановна Лаврова родилась 11 февраля 1918 г. в селе Вашгорт Усть-Вымского уезда Зырянской области (Коми) в семье учителей. После окончания Гражданской войны Валентина с семьей проживала в 80 км от города Белозерска, где окончила 8 классов. С осени 1933 г. семья В. С. Лавровой переехала в Томск, однако впоследствии родители, не найдя работу, переехали в село Батурино Томского района Западно-Сибирского края.

Первоначально Валентина хотела поступить на физико-математический факультет ТГУ. В это время в Доме ученых читались публичные лекции для молодежи. Валентина увлеклась лекциями профессора С. В. Мясоедова, его живая, интересная речь погрузила молодую девушку в область биологии, и Валентина приняла решение готовиться для поступления в Томский медицинский институт.

В 1934 г. она окончила среднюю школу в Томске и поступила на лечебный факультет Томского государственного медицинского института (ТМИ). В это время в институте преподавала блестящая плеяда ученых: профессора Н. В. Вершинин, А. Г. Савиных, Е. И. Неболюбов, М. К. Бутовский, Д. Д. Яблоков, А. Г. Сватикова, Б. И. Баяндров и др. На одном курсе с В. С. Лавровой учился бу-

дущий профессор кафедры детской хирургии и ортопедии Томского медицинского института В. И. Москвин. В 1930-е годы среди студентов ТМИ было очень много выдвиженцев из числа рабочей молодежи, и многие из них, имеющие специальность фельдшера, на курсе В. С. Лавровой совмещали учебу с практической работой. Обучаясь на 3-м курсе, Валентина Степановна сделала выбор своей будущей профессии и поняла необходимость совмещения учебы и занятий с научной работой. На 4-м и 5-м курсах В. С. Лаврова занималась в научном студенческом кружке при кафедре патофизиологии (научный руководитель — Д. И. Гольдберг). Даниил Исаакович Гольдберг поручил ей осваивать метод анализа крови у животных. Несмотря на благожелательное отношение к своим сотрудникам, он не раз выказывал недовольство по поводу «скромных успехов скромной студентки». Задания действительно выполнялись достаточно медленно, но по объективным причинам: занятия в институте заканчивались в 16.00, а уже в 17.00 кафедра закрывалась. Несмотря на все трудности, В. С. Лаврова окончила с отличием Томский медицинский институт (1939) по специальности «лечебное дело» с квалификацией «врач».

С 1939 г. В. С. Лаврова — аспирант кафедры патологической физиологии. Научным руководителем В. С. Лавровой стал Д. И. Гольдберг, который в отношении своей аспирантки, памятуя о ее медлительности в студенчестве, проявлял повышенную требовательность.

3 июля 1941 г. В. С. Лаврова была призвана в РККА и направлена в томский эвакуогоспиталь № 1507.

В своих воспоминаниях В. С. Лаврова об этом времени отмечала:

«...Мне дали комнату в доме на улице Дзержинского, где жили сотрудники мединститута: профессор Баяндров — очень известный физиолог, сотрудники кафедры физиотерапии и другие. Вначале мне предложили место лаборанта, но мне очень хотелось работать в хирургии. Через некоторое время такая возможность появилась, и я перешла в хирургическое отделение. Помню мою первую операцию — я удаляла осколок снаряда из мягких тканей спины под местным обезболиванием. Первое время ничего сложного я там не делала, иногда ассистировала на операциях, был аппендицит, грыжи. Некоторое время наш госпиталь находился в Томске, в здании «шестнадцатого почтового ящика», рядом на площади Кирова стояли палатки и был склад имущества эвакуированного из Ленинграда завода, который позже стал называться «Сибэлектромотор». На площади работала заводская полевая кухня, где нам иногда обманным путем удавалось получить кашу, кажется, пшеничную. Ее наливали в котелки и добавляли ложку какого-то растительного масла, а я почти все время была голодна, и эта каша казалась мне необыкновенно вкусной. Дело в том, что весь медперсонал вначале призывали как военнослужащих и дали нам шинели и паек. Но затем оформили как вольнонаемных, и с тех пор нам не полагалось военного довольствия, хотя мы все были призваны. В госпитале нас не кормили (в обед иногда давали тарелку пустого супа), а только

выдавали по 600 граммов хлеба в день и по 200 граммов сахара на месяц, вот и все. Возвращаясь вечером домой, я даже не замечала, как съедала этот кусок хлеба полностью. Один раз в дополнение к пайку дали неободранную гречневую крупу, и весь вечер мы с братом и сестрой ее чистили. На небольшое жалование трудно было прожить, приходилось продавать вещи. Однажды я выбрала два платья, наиболее хорошо сохранившихся, продала их, и мы с сестрой поехали на станцию Болотное в Новосибирской области, где мы купили мясо и чемодан картошки и с этим вернулись в Томск».

В апреле 1942 г. вместе с сотрудниками госпиталя В. С. Лаврова была переведена для постоянной работы в походно-полевой госпиталь (ППГ) 2311 1-й ударной армии (Северо-Западный фронт) в должности старшего ординатора хирургического отделения, затем врача-хирурга (рис. 2).

Из наградного листа 20 мая 1945 г.: старший лейтенант медицинской службы В. С. Лаврова «За последние полгода проделала до 50 крупных операций на грудной и брюшной полости... За исключительно внимательное отношение к раненым бойцам и офицерам, за свою оперативную работу, спасающую многие жизни бойцов и офицеров» была награждена орденом Красной Звезды.

В июле 1945 г. госпиталь был передислоцирован на Дальний Восток.

После демобилизации (1947) В. С. Лаврова вернулась в Томск и продолжила учебу в аспирантуре. С 1948 г. — ассистент, с 1954 г. — доцент, с 1968 г. — профессор, с 1987 по 2009 гг. — профессор-консультант кафедры патофизиологии ТМИ (с 1992 г. — Сибирский государственный медицинский университет), с 23 октября 1973 г. по 10 ноября 1974 г. — исполняющая обязанности заведующей ка-



Рис. 2. Фото старшего лейтенанта медицинской службы В. С. Лавровой

федрой патофизиологии, с 11 ноября 1974 г. по 12 апреля 1976 г. — заведующая кафедрой.

В ученом звании доцента по кафедре патологической физиологии В. С. Лаврова утверждена ВАК в 1955 г., профессора по той же кафедре — в 1970 г., читала курсы патофизиологии. Лекции В. С. Лавровой привлекали студентов глубиной содержания. Свободно владея материалом, она стремилась донести до слушателей последние достижения в патофизиологии. Компетентность, богатая эрудиция, широкий научный кругозор, свободное владение различными методами исследований по многим разделам патофизиологии (получение новых экспериментальных данных обязательно озвучивалось на лекции, как и новые факты, обнаруженные в литературе) делали ее лекции неповторимыми и глубокими по содержанию.

Область научных исследований В. С. Лавровой — патофизиология системы крови, экспериментальная экология. Поступив в аспирантуру, В. С. Лаврова занималась изучением изменений форменных элементов крови при сохранении *in vitro*, проводила опыты, выступила с докладом на конференции ТМИ. Однако после войны ей пришлось сменить тему диссертационного исследования.

В. С. Лаврова занялась исследованием структуры эритроцитов в свете гемолитических методов окраски. Используя метод гемолитической окраски мазков крови, фиксированных «временем», В. С. Лаврова подтвердила данные о наличии у эритроцитов истинной (в гистологическом смысле) оболочки, что отрицалось в то время многими исследователями. Изучение природы краевых телец и азурофильной зернистости эритроцитов у человека и различных видов лабораторных животных в норме и при регенеративных формах анемий позволило В. С. Лавровой сделать вывод о ядерном происхождении этих образований.

После окончания обучения в аспирантуре в 1948 г. В. С. Лаврова приступила к обязанностям ассистента кафедры патофизиологии. Из характеристики заведующего кафедрой патофизиологии, профессора Д. И. Гольдберга: «...В. С. Лаврова, будучи весьма талантливой, обладает большими способностями к преподавательской и научной работе. Считаю целесообразным ее использование на работе в должности ассистента кафедры патофизиологии».

В 1948 г. в совете ТМИ В. С. Лаврова защитила диссертацию «О структуре эритроцитов в свете гемолитических методов окраски» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (утверждена ВАК в 1949 г.).

С начала 1950-х гг. В. С. Лаврова принимала участие в комплексной работе по изучению взаимосвязи между системой крови и органами пищеварения (научный руководитель — профессор Д. И. Гольдберг). Изучала в экспериментах на собаках и крысах состояние системы крови и обмен витамина V_{12} при выключении функции различных отделов желудочно-кишечного тракта. Она неоднократно выезжала в Москву и Ленинград для ознакомления с методикой перфузии, платизмографией,

онкометрией сердца и почек, определением антианемического фактора в желудочном соке методом тканевых культур, с техникой некоторых операций на животных (декорткация, частичная денервация печени, выведение наружу лоскутов языка), освоила также методику фракционирования белков, определения витамина B_{12} и фолиевой кислоты.

Изучая взаимоотношения между желудочно-кишечным трактом и системой крови, В. С. Лаврова наряду с экспериментальными данными, полученными на животных, провела исследования на больных. В госпитальной хирургической клинике ТМИ (заведующий — действительный член АМН СССР А. Г. Савиных) и Томском областном онкологическом диспансере изучала состояние крови у больных раком желудка и у пациентов, перенесших тотальную и частичную резекцию этого органа. Установила сроки возникновения гиповитаминоза B_{12} после тотальной гастроэктомии, частоту его развития и степень выраженности у данной категории пациентов.

В 1967 г. в совете ТМИ В. С. Лаврова защитила диссертацию «О роли нарушения функций пищеварительных органов в развитии гиповитаминоза B_{12} » на соискание ученой степени доктора медицинских наук (научный консультант — заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Д. И. Гольдберг; официальные оппоненты — доктор медицинских наук, профессор А. Ф. Смышляева, А. С. Саратиков, Е. Ф. Ларин; утверждена ВАК в 1968 г.).

В. С. Лаврова является автором 115 работ, в том числе 5 монографий. При подготовке к изданию учебника для студентов медицинских вузов «Патологическая физиология» под редакцией действительного члена РАМН А. Д. Адо и профессора В. В. Новицкого (Томск, 1994) В. С. Лаврова написала главы «Лихорадка», «Гипоксия» и «Патофизиология почек». Для 2-го издания этого же учебника под редакцией члена-корреспондента РАМН В. В. Новицкого и действительного члена РАМН Е. Д. Гольдберга (Томск, 2001) В. С. Лаврова написала главы «Роль конституции в патологии», «Значение возраста в возникновении и развитии болезни», «Патофизиология белкового обмена», «Обмен нуклеиновых кислот», «Нарушение внутреннего дыхания», «Лихорадка» и «Патофизиология почек».

В. С. Лаврова подготовила 1 доктора и 6 кандидатов наук. Среди ее учеников доктора медицинских наук Ю. А. Козлов, С. А. Небера, кандидаты медицинских наук Н. А. Королева, В. А. Чижик, Г. С. Ведерникова и др.

В. С. Лаврова охотно занималась со студентами, членами научного кафедрального кружка. С 1969 г. она была куратором теоретической секции студенческого научного общества, членом редакционной коллегии многотиражной газеты ТМИ «За медицинские кадры». Знание английского и немецкого языка давало ей возможность быть в курсе достижений зарубежных исследователей, информацией о которых она регулярно делилась с коллегами. В. С. Лаврова руководила работой философского кафедрального семинара, на заседаниях которого нередко разгорались дискуссии.

В 1956–1964 гг. В. С. Лаврова избиралась депутатом Томского городского Совета депутатов трудящихся, входила в состав советов лечебного факультета и института; была награждена значком «Отличнику здравоохранения» (1959).

Спокойная и сдержанная, В. С. Лаврова людям, не знающим ее, казалась строгой и суховатой. Между тем при близком общении эта маленькая хрупкая женщина не переставала удивлять своей жизненной энергией и желанием познать что-то новое. Интерес В. С. Лавровой к новейшим информационным технологиям привел к тому, что в возрасте 83 лет она успешно окончила 2-месячные компьютерные курсы, занималась изучением французского языка. Валентина Степановна Лаврова — один из немногих профессоров вуза, отметивших свой 90-летний юбилей «на рабочем месте», и это, вероятно, объясняется тем, что она бесконечно любила и ценила свою работу, кафедру, студентов, и это придавало ей положительный настрой и стимул жить активной, полной жизнью, учиться новому и созидать (рис. 3).

В. С. Лаврова была награждена орденом Красной Звезды (1945); медалями: «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1945), «За победу над Японией» (1945), медалью Жукова (1995).

Умерла В. С. Лаврова 11 июня 2009 г.

Основные труды:

Обмен B_{12} в норме и при нарушениях пищеварительной секреции. Томск, 1971.

Совместно с В. В. Новицким, П. А. Бовой. Томская школа патофизиологов. Томск, 1988.

Нейтрофилы и злокачественный рост. Томск, 1992.

Гемопоз, гормоны, эволюция. Томск, 1997.



Рис. 3. Профессор В. С. Лаврова и академик РАН В. В. Новицкий в канун Дня Победы, 2005

Литература

1. Владимирова Т. Н. Лаврова Валентина Степановна. *Бюллетень сибирской медицины*. 2002; 2: 132–139.
2. Уразова О. И., Некрылов С. А. Томская кафедральная научная школа патофизиологов. История становления и развития. Томск; 2011: 170–183.
3. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета — Томского медицинского института — Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): Биографический словарь / С. Ф. Фоминых, С. А. Некрылов, М. В. Грибовский, Г. И. Мендрина, А. И. Венгеровский, В. В. Новицкий. 2-е изд., испр. и доп. Томск: Изд-во Том. ун-та; 2014; 1: 445–446.

References

1. Vladimirova T. N. Valentina Stepanovna Lavrova. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2002; 2: 132–139.
2. Urazova O. I., Nekrylov S. A. The Tomsk Departmental Scientific School of Pathophysiologists. History of the Establishment and Development. Tomsk; 2011: 170–183.
3. Professorate of the Medical Faculty at Imperial (State) Tomsk University — Tomsk Medical Institute — Siberian State Medical University (1878–2013): Biographical dictionary / S. F. Fominykh, M. V. Gribovsky, G. I. Mendrina, A. I. Vengerovsky, V. V. Novitsky. 2nd rev. ext. ed. Tomsk: Izd-vo Tom. un-ta; 2014; 1: 445–446.

*Поступила 03.09.2018
Received September 03.2018*

Сведения об авторах

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. наук, академик РАН, профессор кафедры патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. наук, чл.-корр. РАН, заведующий кафедрой патофизиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Некрылов Сергей Александрович*, д-р ист. наук, профессор, заведующий кафедрой современной отечественной истории исторического факультета, Национальный исследовательский Томский государственный университет.
E-mail: san_hist@sibmail.com.

Information about the authors

Novitsky Vyacheslav V., Dr. Sci. (Med.), Full Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Pathophysiology Department, Siberian State Medical University.

Urazova Olga I., Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Pathophysiology Department, Siberian State Medical University.

Nekrylov Sergey A. *, Dr. Sci. (Hist.), Professor, Head of the Department of Modern Russian History, National Research Tomsk State University.
E-mail: san_hist@sibmail.com.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ / INFORMATION FOR AUTHORS

Уважаемые коллеги!

При оформлении статей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал / Siberian Medical Journal» просим руководствоваться принятыми в нашем издании правилами. Они разработаны на основании действующего законодательства Российской Федерации с учетом требований Высшей аттестационной комиссии Российской Федерации и Рекомендаций по проведению, описанию, редактированию и публикации результатов научной работы в медицинских журналах, предложенных Международным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE). Наименование и содержание научных работ, публикуемых в «Сибирском медицинском журнале», должно соответствовать 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.

I. АВТОРСКИЕ ПРАВА

Авторы, направляя статью в редакцию, поручают ей обнародовать произведение посредством его опубликования в электронном и в печатном виде и соглашаются на следующие условия:

- авторы сохраняют за собой авторские права и предоставляют журналу право первой публикации работы на условиях лицензии *Creative Commons Attribution License*, которая позволяет распространять данную работу с обязательной ссылкой на авторов и публикацию в этом журнале;
- авторы имеют право размещать свою работу в сети Интернет до и во время процесса рассмотрения редакцией журнала, так как это может привести к продуктивному обсуждению результатов и большому количеству ссылок на данную работу (см. *The Effect of Open Access*).

II. УСЛОВИЯ ПУБЛИКАЦИИ СТАТЬИ

2.1. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат»; уникальность текста статьи должна составлять не менее 70%. При выявлении идентичных текстов одного и того же автора в других печатных и электронных изданиях статья снимается с публикации.

2.2. 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 данного журнала.

2.3. 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 № 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.

2.4. Статья должна иметь сопроводительное письмо на имя главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа. В редакцию материалы направляются online на официальном сайте журнала по адресу <http://cardiotomsk.elpub.ru>.

2.5. Рукопись должна быть вычитана и подписана всеми авторами, которые несут ответственность за научно-исследовательский уровень, грамматическую и стилистическую корректность публикуемого материала.

III. ТРЕБОВАНИЯ К СТРУКТУРЕ И ОФОРМЛЕНИЮ СТАТЬИ

Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц, обзоров и лекций — до 20 страниц, описаний случаев из практики — 4–5 страниц формата А4, включая иллюстрации и список литературы. Рукопись представляется online в формате .doc/.docx с иллюстративным материалом в формате .jpeg/.bmp/.gif/.tiff.

Текст статьи должен быть набран через 1,5 интервала, шрифт Times New Roman, размер шрифта — 14 пт; поля по 20 мм с каждой стороны. Нумерация страниц обязательна.

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. Они размещаются непосредственно в тексте статьи, их размер не должен превышать 170×240 мм, разрешение рисунков 300 dpi или 2000×3000 пикселей. Все графические изображения (*рисунки, графики, схемы, фотографии*) именуется как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисуночную подпись. Реко-

мендуется также прилагать к статье рисунки отдельным файлом в одном из форматов .jpeg/.bmp/.gif/.tiff.

Первая страница включает индекс УДК, название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения, где выполнена работа. Фамилии авторов следует транслитерировать по системе *BGN (Board of Geographic Names)* с помощью автоматической системы транслитерации <http://www.translit.ru>. Необходимо указывать официально принятые наименования организации на русском и английском (при наличии) языках. Рекомендуем авторам проверять англоязычное название учреждения на сайте <https://grid.ac>.

В обязательном порядке указывается информация **о наличии/отсутствии конфликта интересов** при проведении исследования и написании статьи, а также **источнике финансирования** с особым акцентом на наличие/отсутствие спонсорской поддержки. Возможные варианты предоставления информации в отношении конфликта интересов: «*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*», либо авторы указывают наличие и суть имеющегося конфликта. В отношении источника финансирования: «*Грант...*», «*Научно-исследовательский институт...*» и др.

Резюме (аннотация) обязательно должно быть представлено на русском и английском языках. Аннотация выполняет функцию независимого от статьи источника информации. Для англоязычного/англоговорящего пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании работы. Написанная качественным английским языком аннотация увеличивает вероятность цитирования статьи. При переводе резюме следует использовать англоязычную специальную терминологию.

Аннотация должна быть информативной, структурированной, отражающей основное содержание и все разделы статьи (цель, материал и методы, результаты, обсуждение, заключение или выводы). Объем аннотации не превышает 300 слов. В тексте аннотации следует избегать вводных фраз, общих формулировок, сокращений и условных обозначений. Для изложения следует использовать активный, а не пассивный залог («исследование показало...», а не «в исследовании было показано...»), избегать сложных синтаксических конструкций, особенно в англоязычном варианте. Аннотация заканчивается перечнем ключевых слов (не более 10 слов и словосочетаний), 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, четко формулируется цель исследования.

Материал и методы. Приводится дизайн (схема проведения) исследования; описание исследованных групп

с обязательным указанием количества пациентов/животных в группе и их характеристик. Необходимо указать, какие компьютерные программы и статистические методы применялись для обоснования полученных выводов. Согласно современным правилам, рекомендуется вместо термина «достоверность различий» использовать термин «уровень статистической значимости различий». В каждом конкретном случае необходимо указывать фактическую величину достигнутого уровня значимости p для соответствующего статистического критерия. Если применение статистических критериев имеет ограничения, необходимо указать способ и результаты проверки этих ограничений, в частности нормального закона распределения при использовании параметрических критериев.

Рукописи статей могут быть отклонены редакцией журнала, если дизайн исследования не соответствует его цели и задачам, отсутствует статистический анализ при достаточном объеме экспериментальных данных, некорректно использованы или описаны применяемые статистические методы.

Результаты. В логической последовательности представляются результаты исследования в виде текста, таблиц или рисунков, выделяются наиболее значимые закономерности. Следует избегать повторения в тексте данных из таблиц или рисунков.

Обсуждение. Содержит интерпретацию полученного материала и его сопоставление с подобными работами 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 АМА (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). От правильного представления источников информации зависит правильная оценка публикационных показателей авторов и организаций, в том числе в зарубежных базах данных.

В оригинальных статьях следует цитировать не менее 20 источников, в обзорах — до 60. Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей; ссылки даются на первоисточники. В список цитированной литературы рекомендуется включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Допускается самоцитирование авторов не более 10% от количества источников в списке литературы. Нежелательны ссылки на диссертации, авторефераты, 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 фамилий и инициалов авторов и названия приводятся: город, где она издана, после двоеточия — название издательства, после точки с 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 качестве него редактора, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилии и инициалы всех авторов, затем название статьи. Название журнала (*курсивом*). После названия журнала ставится точка. Затем указывается год выхода журнала; том (номер журнала); номера страниц «от» и «до». Если у цитируемого материала есть идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверять наличие DOI статьи следует на сайте <http://search.crossref.org/> или <https://www.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.Ю., 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). *Sibirskiy medicinskiy zhurnal = 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 мобильный), 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».

IV. ПОРЯДОК ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ И РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ РУКОПИСЕЙ

4.1. К рассмотрению принимаются статьи, оформленные в строгом соответствии с установленными правилами подачи материалов для публикации. В течение 7 дней авторам отправляется уведомление о получении статьи. В случае несоответствия правилам оформления статья может быть возвращена авторам на доработку.

4.2. Редакционная коллегия обеспечивает рецензирование всех рукописей в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданиям, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационных исследова-

ний на соискание ученых степеней кандидата и доктора медицинских наук. Рецензирование является двойным «слепым» и проводится признанными специалистами, имеющими в течение последних 3 лет публикации по тематике экспертируемой статьи, а также специалистом в области медицинской статистики.

4.3. Рецензирование рукописей проводится бесплатно.

4.4. Авторам отправляется рецензия как с положительной, так и с отрицательной оценкой для ознакомления с мнением эксперта. В случае наличия у рецензентов замечаний статья возвращается авторам на доработку. Рецензии могут быть также направлены в Министерство образования и науки РФ при поступлении в редакцию журнала соответствующего запроса.

4.5. Доработанная авторами рукопись направляется на повторное рецензирование.

4.6. Рецензии хранятся в архиве редакции в течение 5 лет вместе с оригиналами статей.

4.7. Редакционная коллегия оставляет за собой право производить редакционные изменения, не искажающие основное содержание статьи.

4.8. Редакционная коллегия оставляет за собой право отклонить статью. Если статья не удовлетворяет требованиям журнала по тематике, научному уровню, новизне, глубине исследования, автору направляется мотивированный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.

4.9. Взгляды авторов и редакционной коллегии могут не совпадать, в этом случае может быть сделано подстрочное примечание к статье.

4.10. Статьи печатаются в порядке очередности их поступления в редакцию. Если статья направляется автору на доработку, то датой поступления статьи считается дата возвращения доработанной рукописи.

4.11. В одном номере журнала не может быть опубликовано более двух статей одного автора.

4.12. Согласно решению редакционной коллегии журнала от 15.01.2010 (протокол № 9) все редакционно-полиграфические услуги в журнале «Сибирский медицинский журнал» (Томск) осуществляются **на платной основе**. Их стоимость за одну страницу рукописи формата А4 составляет **200 руб.** После решения о направлении статьи в печать авторам высылается письмо с информацией о размере целевого взноса за публикацию, который перечисляется на расчетный счет НИИ кардиологии.

Платежные реквизиты для перечисления:

ИНН 7019011979

КПП 701745006

р/с 40501810500002000002 в ОТДЕЛЕНИИ ТОМСК г. ТОМСК

Лицевой счет: УФК по Томской области (НИИ кардиологии л/с 20656В74030)

БИК 046902001

ОКПО 00537680

ОКВЭД 73.10

ОГРН 1027000861568

ОКТМО 69701000001

КБК 000 000 00000 00 0000 180 (**целевой взнос за публикацию статьи в Сибирском медицинском журнале**)

После оплаты публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал» просим Вас уведомить об этом редакцию, переслав скан платежного документа на e-mail: smj@cardio-tomsk.ru.

Бесплатно публикуются только статьи аспирантов в моноавторстве при условии предоставления справки с места учебы.

«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 отечественного патофизиолога, профессора **Валентины Степановны Лавровой** (1918–2009)

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 64×90/8. Тираж 500 экз.

Отпечатано с электронного файла.

Бумага UPM мелованная глянцевая. Гарнитура GaramondNarrowC.

Отпечатано: типография ООО «БЕАН»

Нижний Новгород, ул. Баррикад, д. 1, корп. 5.

NEOMED

Поставка
высокотехнологич-
ного медицинского
оборудования
и расходных материалов

Г. Томск, пр. Фрунзе, д.115, оф.413
+7 (3822) 60-99-32
neomed.tomsk.ru

