

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

Г. В. Артамонов, 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. Афонькин, д-р мед. наук, профессор (Томск, Российская Федерация)
<http://orcid.org/0000-0001-6066-3998>

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

И. В. Осипов, д-р мед. н.ук, профессор (Брянск, Российская Федерация)
<http://www.agmu.ru/about/fakultet/lechebnyy-fakultet/kafedra-fakultetskoj-terapii/>

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

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

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

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

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

В. А. Труфкин, к.дедм.к. РАН, д-р мед. н.ук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
<http://physiol.ru/structure/direktsiya/trufakin>

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

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

Е. В. Шляхто, к.дедм.к. РАН, д-р мед. н.ук, 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/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/>

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Ответственный секретарь С. И. Кривень
 Редакторы: О. М. Рудникович, Н. Н. Исаченков
 Переводчик М. Э. Кодзешова
 Логистик Д. А. Дедков
 Менеджер Т. В. Тихонов

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 ???11.2018.

Цена — свободная.

Журнал основан в 1922 г.

АДРЕС РЕДАКЦИИ: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111, 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 журналов 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/0000-0002-4621-1611>

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. K raskov, 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. Choinzonov, 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. Rudnikov**, **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 ???11.2018.

Free price.

The journal is established in 1922.

CONTACTS: 634012 Tomsk, 111 a, Kievskaya str., Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC

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
Окклюзия лучевой артерии после интервенционных процедур, выполненных трансрадиальным доступом. Предикторы, пути сокращения частоты осложнения
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
- Евlampиева Л. Г., Ярославская Е. И.** 17
Саркоидоз в реальной клинической практике
Evlampieva L. G., Yaroslavskaya E. I.
Sarcoidosis in Actual Clinical Practice
- Баранов С. А., Шульпекоев Ю. О., Нечайев В. М.** 22
Современные представления о патогенезе изжоги
Baranov S. A., Shulpekova Yu. O., Nechayev V. M.
Modern Concepts of Heartburn Pathogenesis

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ CLINICAL INVESTIGATIONS

- Рипп Т. М., Кондратьев Д. С., Афанасьев С. А., Муслимова Э. Ф., Козлов Б. Н., Мордовин В. Ф.** 30
Восстановление функции кондуит радиальной артерии для шунтирования коронарной артерии
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
- Попонина Т. М., Гундерина К. И., Попонин Ю. С., Солдатенко М. В.** 36
Влияние агомелатина на показатели вариабельности сердечного ритма у больных с тревожно-депрессивными расстройствами, перенесших острый коронарный синдром
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

- Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Павлюков Е. Н., Курлов И. О., Ваизов В. Х., Катков В. А., Кирякиди 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., Кирякиди Е. N., Попов С. V.**
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. Yu., Kolomeychenko N. A.**
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., Шарифулин Р. М., Лавиных С. О.**
Хирургическая абляция фибрилляции предсердий с редукционной триоплстикой и без триоплстики у пациентов с митральными пороками сердца: проспективное рандомизированное исследование
- Богачев-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 Atrioplasty during Surgical Correction of the Mitral Valve Disease: Prospective, Randomized Trial
- Афанасьев А. В., Богачев-Прокофьев А. В., Железнев С. И., Шарифулин Р. М., Залесов А. С., Козмин Д. Ю., Карасков А. М.**
Непосредственные результаты расширенной миоэктомии в сочетании с вмешательством на подклапанных структурах митрального клапана у пациентов с гипертрофической обструктивной кардиомиопатией
- Аfanasyev 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
- Ларкин В. И., Стельмах Н. С.**
Нейропсихологический статус больных с эпилепсией и клиническими проявлениями криноцеребральной диспропорции на фоне модифицированной терапии
- Лarkin V. I., Stelmakh N. S.**
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 спектры полиморфизма и эффективности терапии р-сстройств настроения
- 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

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**HELP TO PHYSICIAN****Ярославская Е. И., Кузнецов В. А., 93****Горбатенко Е. А., Дьячков С. М.**

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

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

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**LABORATORY AND EXPERIMENTAL RESEARCH****Авдеев Д. Б., Акулинин В. А., Степанов А. С., 102****Горбунов А. В., Степанов С. С.**

Прекодиционирование, плеiotропные ферменты апоптоза и синaptическая пластичность гиппокампа белых крыс после окклюзии общих сонных артерий

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

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ****SOCIAL MEDICINE
AND PUBLIC HEALTH ORGANIZING****Девальд И. В., Каракулова Е. В. 111**

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

Devald I. V., Karakulova E. V.

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

Акимов Е. В., Акимов М. Ю., Гакова Е. И., 118**Гафаров В. В., Кузнецов В. А.**

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

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)

Обухова О. В., Брутова А. С. 124

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

Obukhova O. V., Brutova A. S.

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

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ**HISTORY OF MEDICINE****Новицкий В. В., Урасова О. И., Некрылов С. А. 133**

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

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)

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ 138**INFORMATION FOR AUTHORS**

ОТ РЕДАКЦИИ

Уважаемые коллеги!

Искренне рад приветствовать в страницах очередного номера нашего журнала.

Как всегда, в нашем журнале предлагаются публикации научных работ 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. Редакцией журнала разработаны «дорожные карты» по продвижению издания в зарубежную и компьютеризированную среду Scopus. Я прошу авторов отнестись с пониманием к меняющимся требованиям по оформлению рукописей, предъявляемых к редакции. Это, в частности, касается проверки поступающих работ в системе «Антиплагиат». Коллеги, тем, кто пока не знает, 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», тем, кто проверял 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 исследователю группы. Однако он требует еще раз пересмотреть свою рукопись и внести необходимые правки, особенно в части устойчивых структурных единиц речи,

которые мы часто используем у самих себя из ранее опубликованных работ. Я рассчитываю на ваше понимание в этом вопросе. Также обращаю ваше внимание на важность предоставления структурированного резюме, которое должно начинаться с 1–2 предложений, отражающих краткость выполненного исследования. Помните, пожалуйста, что резюме на английском языке — это единственный фрагмент статьи, понятный нашим язычным коллегам. Уделите этому делу 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 поступит 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 поможет расширить 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.



Искренне в вас,

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. Провоторов, 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, 15

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., Провоторов 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 коронарного ангиопластики (КАГ) и транскатетерной коронарной ангиопластики (ТБКА). По сравнению с феморальным он связан с меньшим количеством осложнений мест доступа, коротким пребыванием в больнице и легким уходом после процедуры. Безопасность и эффективность доступов сравнивались в большом количестве клинических исследований [1–3]. Недостатком радиального доступа можно считать: увеличенную дозу облучения во время процедуры, длительную кривую обучения специалистов, ограничение в выборе размеров 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 катетеризации 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].

Пройдя доступ лучевой артерии перед ЧКВ оценивается путем пальпации мест 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 перед точкой 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. Одним из анатомических особенностей лучевой артерии и ее полное пережатие между валиком и костью predisponiert 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 данным, частота ОЛА варьирует от 5 до 38% [5, 8–13]. Большая дисперсия может быть обусловлена некорректной 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 транскатетерного доступа ранее использовался обратный тест Аллена. Тест подтверждает хорошую циркуляцию крови в кисти через ладонную дугу даже при окклюзированной лучевой артерии. При обрат-

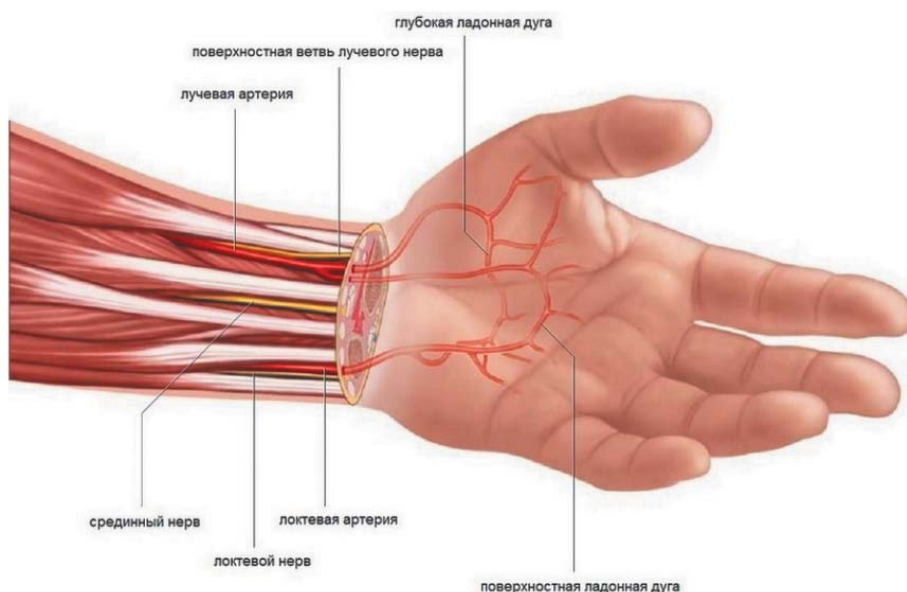


Рис. 1. Анатомическое строение артерий и нервов предплечья

ном тесте Аллен выполняется одновременно 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 Аллен регистрируется при покраснении руки в течение 7 с, отрицательный тест Аллен — 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 транскраниального доступа только при хорошей пульсации. В работе Barbaeu и соавт. обротный тест Аллен был дополнен регистрацией плевизмографической волны с пульсоксиметром, что позволило обеспечить большую чувствительность [14]. Barbaeu's тест выполняется в логично тесту Аллен. При этом пульсоксиметр помещается на большой палец, и при пережатии локтевой артерии регистрируется плевизмографическая кривая, которая свидетельствует о проходимость 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 рвоты ОЛА является формирование тромбов [15]. Введение нефракционированного или низкомолекулярного гепарина во время процедуры ЧКВ позволяет свою высокую эффективность в снижении частоты ОЛА [8, 9, 12, 16]. В работе S. Pancholy и соавт. не было показано различия между внутриаортальным и внутривенным введением антикоагулянтов [17]. Протективный эффект системного действия антикоагулянтов подтверждается в логичным снижением частоты окклюзии при применении специфического ингибитора тромбина прямого действия (бивалирудин) [18]. Применение эноксапарина также эффективно для снижения ОЛА [16]. Нефракционированный гепарин также применяют для КАГ и ЧКВ, 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. Bernat и соавт. показали двукратное увеличение частоты ОЛА при применении рвотных 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 гемостаз был короче и артерия была проходима на протяжении всего времени гемостаза.

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

В работе S. Dharma 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 венозного 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 нитроглицерина катетеризации. В пилотном контролируемом исследовании J.R. Mont'Alverne Filho и соавт. [23] проводилось исследование эффективности дилатации при транскраниальном доступе. Исследование показало снижение сосудистых осложнений после КАГ через транскраниальный доступ с использованием дилатации в качестве спазмолитического средства. ОЛА была у 4 пациентов (17,4%) в группе без дилатации и не встречалась в группе с использованием дилатации ($p = 0,04$). Рвотное по частоте ОЛА связано с механизмом действия блокаторов катетеризации, именно с увеличением диаметра лучевой артерии.

Интересные результаты были получены в работе T. Honda и соавт. [24]. Авторы доказали действие плеiotропного эффекта статинов и 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 венозный спазм, 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, что статины могут уменьшить частоту ОЛА после транскраниального 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 использован 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 труден 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 дилатором имеет острый конец для предотвращения дополнительной травмы интимы. Использование гидро-

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

В работе А.Л.К. Ледин 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, площадью для нее служат кости лучезапястного сустава [28]. Этот доступ привлекает тем, что место пункции расположено дистальнее бифуркации артерии и глубокую и поверхностную ладонные дуги. Также в качестве альтернативного места пункции вторично предлагаются 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 снизило 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. 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 самонаправляющийся 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) и самонаправляющихся 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 сохранить лучевую артерию проходимой на протяжении всего периода гемостаза. Эта техника выполняется с помощью устройств 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 тест [9, 12]. Выполнение этой техники возможно с устройствами Finale (Merit Medical, США) и Safeguard (Merit Medical, США), рисунок 3. Исследования, посвященных сравнению эффективности и без-



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



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

опосредованности 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.

3 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 различных методов для предотвращения ОЛА показало свою эффективность, однако требует дальнейшего исследования [24].

Для предотвращения ОЛА нефармакологическим путем необходимо применять различные техники 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 в дальнейшем 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 транскатетерного 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, так как работа по протоколу устранения осложнений транскатетерного доступа.

Литер тур

- 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., Afdaali 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., D  ry J. P., Barbeau G., Roy L., Larose   ., De Laroche  li  re 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.
-   еркулов   . В., Миронов В. М., С  мко А. Н. Коронарный ангиограф, вентрикулограф, шунтограф в иллюстрациях и схемах. М.: Медицина; 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., Rod  s-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., 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.
- 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., Mons  gu H., Tsoakanakis 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. *Arg. 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.
- К  лдин А. Л., Коч  нов И. Н., Подметин П. С., Селецкий С. С., Ардеев В. Н., Грин Ю. Ю., Коз  ев А. В., Ибргимов 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., 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., 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.
- ## 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., Afdaali 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. 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., 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.
 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., 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.
 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.

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., 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.

Поступил 31.08.2018
Received August 31.2018

Информация о вкладе авторов

Огнерубов Д. В. — написатель статьи, подбор литературных источников, выбор необходимых и важных исследований последних лет, проверка критически важного интеллектуального содержания.
Провторов С. И. — проверка критически важного интеллектуального содержания.
Меркулов Е. В. — разработка концепции и дизайн.
Терещенко А. С. — обоснование рукописи.
Самко А. Н. — окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

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

Провторов 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 рентгеноэндоваскулярных методов диагностики и лечения, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Самко Анатолий Николаевич, д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела рентгеноэндоваскулярных 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. Евлампиев *, Е. И. Ярославская

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

Поражение сердца при саркоидозе ассоциируется с высоким риском внезапной смерти, 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: Евлампиев 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, Melnikaitė 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 термин «саркоидоз» на международном конгрессе в Вашингтоне. Современное определение саркоидоза включает системный воспалительный характер заболевания, неясную этиологию, поражение в различных органах и тканях эпителиоидноклеточных неспецифицирующихся группом с активацией Т-клеток в месте поражения, токсического поражения и высвобождением различных цито- и хемокинов, в том числе и факторов некроза опухоли (ФНО- α) [1].

К настоящему времени опубликовано значительное количество работ с результатами клинического наблюдения за пациентами с поражением сердца при саркоидозе. Однако диагностика саркоидоза сердца (СС) 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 с 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, антрий-уретического пептида, ФНО- α , рстворимого рецептора интерлейкина, отрицательная активность с-р-коидозного процесса, но не являющихся значимыми дифференциально-диагностическими признаками;

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

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

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

Частоту выявления электрокардиографической (ЭКГ) патологии зависит от характера гуморального воспаления в сердце. Наиболее часто выявляется триада: триовентрикулярный блок, нарушение проводимости по правой ножке пучка Гиса, желудочковые ритмии. Возможны инфретакоподобные 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 гуморальных изменений (более 13 мм), так и уменьшение толщины стенки (менее 7 мм) из-за наличия участков фиброза [13]. Регургитация участка фиброза может закончиться развитием невризм 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 некардиальными 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 клинических ЭКГ и эхокардиографических (ЭхоКГ) признаков, свидетельствующих о вовлечении

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, сегменты с дис- или кинезией чередуются с участками нормокинеза, что ведет к нервномерности движения стенок сердца [5]. Оценку движения в легочной артерии и функции правого желудочка необходимо проводить для выявления ранних признаков легочной гипертензии. В 20% случаев появляется выпот в перикарде, чаще клинически незаметный [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 методов. Более чувствительны в выявлении СС сцинтиграфия миокарда с перидиаметрическим талием или технецием, магнитно-резонансная томография сердца (МРТ), 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 спектр 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 экстракардиальные локализации; ощущение перебоев в работе сердца, приступы сердцебиения, одышка в двукратной и более длительной модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета [Modified British Medical Research Council (mMRC) Dyspnea Questionnaire]; ЭКГ-находки (полный блок правой ножки пучка Гиса, триовентрикулярный блок, 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-мониторирование (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 с р-коидоз. Применяются противовоспалительные средства, препятствующие фиброзной трансформации granulomae, иммунокорректоры.

Глюкокортикостероиды (ГКС) считаются препаратом первой линии. В р-зных исследованиях обсуждается режим дозирования ГКС у пациентов с СС, который варьирует от 30 до 60 мг/сутки преднизолон (прием стандартной дозы 8–12 недель) с постепенным снижением дозы до 10–20 мг/сутки с последующим приемом в течение 9–12 мес. [15]. В рекомендациях по лечению с р-коидоз (WASOG, 2013) говорится, что р-зницы 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 с р-коидоз [1, 11, 12]. Пациентов с СС, принимающих ГКС, следует наблюдать особенно тщательно в течение первого месяца после начала лечения из-за возросшего риска желудочковых ритмий, также в течение первого месяца после отмены ГКС из-за увеличения риска реактивности 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 стероидов. Они могут выступать как препараты первой линии в качестве моно- или комбинированной со стероидами терапии [20, 21]. При противопоказаниях к лечению метотрексом используют азатиоприн. Применяются также нитроглицерин (нитроглицерин, нитроглицерин), 4-минокинолиновые препараты (пиквентин, делгил) [7, 22]. Цитотоксические агенты (циклофосфид, лефлуномид) применяются для снижения дозы ГКС у больных при сниженной ФВ ЛЖ (ниже 50%), когда требуется суточная доза преднизолон для стабилизации функции сердца составляет более 10 мг. Роль ингибиторов ФНО-α (малimumab, инфликсимаб) остается неясной, поскольку эти препараты способны усилить сердечную недостаточность [23]. Имплантиция кардиовертер-дефибрилатора показана пациентам с СС в случае эпизодов устойчивой желудоч-

ковой тахикардии или при снижении ФВ ЛЖ ниже 35%. Имплантиция устройств следует рассматривать и для пациентов с ФВ ЛЖ 35–50% при наличии дисфункции правого желудочка или трикуентрикулярных блокад высоких степеней, также при наличии синкопальных состояний и желудочковых нарушений ритма в анамнезе. Радиочастотная абляция применяется в случае желудочковых ритмий, устойчивых к медикаментозной терапии [15]. Трансплантация сердца при с р-коидозе показана при рефрактерности к проводимой терапии желудочковых нарушений 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, также выделить его из всего спектра кардиальной патологии со сходными проявлениями.

Литература

1. Чучлин А. Г., Авдеев С. Н., Айсенов З. Р., Браннов О. П., Борисов С. Е., Визель А. А., Визель А. Ю., Зайцев А. А., Иванов Д. А., Ловчев О. В., Овсянников Н. В., Петров Д. В., Ромнов В. В., Симонов М. В., Сивокозов И. В., Соловьев И. П., Степанян И. Э., Тюрин И. Е., Черняев А. Л., Шмелев Е. И., Шмелев Н. М. Российское Респираторное Общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению с р-коидоз. Пересмотр 2016. <http://pertsu.ru/files/user/fdbd9903df09bb6f04f397450a13732b> (20.12.2016).
2. Стаников А. В., Лебедь Л. В. С р-коидоз: неотложные состояния. *Международный медицинский журнал*. 2011; 17(1): 58–62.
3. Чучлин А. Г., Визель А. А., Илькович М. М., Авдеев С. Н., Амиров Н. Б., Браннов О. П., Борисов С. Е., Визель А. Ю., Ловчев О. В., Овсянников Н. В., Петров Д. В., Ромнов В. В., Симонов М. В., Соловьев И. П., Степанян И. Э., Тюрин И. Е., Черняев А. Л., Шмелев Е. И., Шмелев Н. М. Диагностика и лечение с р-коидоз: Резюме Федеральных рекомендаций. Клинические рекомендации. Классификация, этиопатогенез, клиника (часть I). *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7(4): 62–81. DOI: 10.20969/1VSKM.2014.7(4).1-82.
4. Евдокимов С. А., Пономарев Е. В. С р-коидоз: Современное состояние проблемы. Клинический случай эффективного лечения генерализованного с р-коидоз. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017; 4(2): 178–186.
5. Smedema J.-P., van Geuns R.-J., Truter R., Mayosi B. 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. Чучлин А. Г., Визель А. А., Амиров Н. Б. С р-коидоз. Учебно-методическое пособие для слушателей послевузовского и дополнительного профессионального образования. Казань: КГМУ; 2010: 58.
7. Бородин Г. Л. С р-коидоз. Семейный доктор. Приложение к журналу «Лечебное дело». 2013; 3: 7–26.
8. Терпигорев С. А., Эль Зейн Б. А., Верещинин В. М., Писев Н. Р. С р-коидоз и проблемы его классификации. *Вестник РАМН*. 2012; 67(5): 30–37. DOI: 10.15690/vramn.v67i5.271.
9. Türk Y., Shapiro C., Gert-Jan Braunstaal C. A. 15.3: A Marker of disease in sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases Journal*. 2017; 34(1): 100–101.
10. Браннов С. А. С р-коидоз. *Русский медицинский журнал*. 2013; 29: 1500–1504.

11. Язев Е. Е., Лебедев М. В., Стрижков Л. А., Пш С. П., Мухин Н. А., Шоломов 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. Попов Е. Н., Стрижков Л. А., Шоломов В. И., Пономарев А. Б., Моисеев С. В., Бровко М. Ю., Бондаренко И. Б., Пономарев 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., Casaclang-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. Моисеев О. М., Михайлов Е. Н., Митрофанов Л. Б., Хщевская Д. А., Игнатьев Е. С., Маликов К. Н., Рыжков Д. В. Изолированное поражение сердца: обзор клинического случая и обзор литературы. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 1(129): 99–104. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-1-99-104.
16. Smeden 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 соглашения 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. *Российский кардиологический журнал*. 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.20147(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., 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. 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., Casaclang-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. Smeden 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://pertsu.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.

Поступил 23.07.2018

Received July 23.2018

Сведения об авторах

Евlampieva Лариса Геннадьевна *, к. н.д. мед. н.ук, мл. науч. сотрудник лаборатории инструментальной диагностики и 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. н.ук, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики и научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: yarovslavskaya.e@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.

Yarovslavskaya 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: yarovslavskaya.e@gmail.com.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ИЗЖОГИ

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

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

Изжога — один из наиболее частых симптомов и особенно распространен 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-рилизинг-фактора. Для более четкой дифференциации изжоги как проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни или изжоги функционального характера необходим внимательный анализ этого симптома с оценкой провоцирующих факторов, эффект 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» пока не проведено 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., Нечайев 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 в грудной 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. Ключевым признаком болезни изжоги рассматривают при частоте возникновения ≥ 2 раз в неделю или хотя бы 1 раз в неделю, если он 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]. Притом указывается, что в среднем обращаются только треть пациентов. Одним из важнейших факторов, связанных с распространённостью изжоги, является избыточное потребление [7]. В странах Азии распространённость 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, гастроэзофагеальном рефлюксе, функциональной диспепсией), воспалением слизистой пищевода «нерефлюксной» природы (эозинофильном эзофагите, лекарственном и инфекционном эзофагите), значительно выраженных гиперкинетических нарушениях моторики пищевода (хлещущий рефлюкс, диффузный и сегментарный эзофагоспазм), состояниях, сопровождающихся гиперсекрецией соляной кислоты (язвенной болезни 12-перстной кишки, синдроме Золлингера — Эллисона).

Патогенетические механизмы. Существовало предположение, что появление изжоги всегда связано с попаданием кислого содержимого желудка (с $\text{pH} < 4$) в пищевод, в настоящее время пересмотрено. Серьёзным 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]. Вторичная по времени модель, предложенная W. J. Barlow, R. C. Orlando, известна как «пенетрация». В ней указывается на роль расширения 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 подчёркивается изменение сенсиitivности, или висцеральной гиперчувствительности [14]. Периферическая сенсиitivзация выражается в снижении порога возбудимости рецепторов в ответ на действие химических (кислый и слабощелочной рефлюкс, пепсин, желчь, компоненты пищи) и механических (гастральный рефлюкс, нарушения перистальтики пищевода) стимулов. Центральная сенсиitivзация выражается в гиперчувствительности нейронов центральной нервной системы и нарушении обработки дифференциальной информации, в результате чего порог восприятия боли снижается [15].

Начальным этапом восприятия изжоги служит активация дифференциальных ноцицептивных нейронов подслизистого слоя и межмышечного сплетения пищевода. Рецепторы первичных дифференциальных нервных волокон слизистой оболочки пищевода являются полимодальными и возбуждаются от механических и химических стимулов; первичные дифференциальные нейроны глубоких слоев реагируют на механические стимулы (растяжение). Волокна в составе блуждающего нерва участвуют в реализации физиологических рефлексов, тогда как волокна в составе дифференциальных спинномозговых нервов отвечают за восприятие боли. Первичные сенсорные нейроны возбуждаются за счёт активации протонов в ваниллоидных рецепторов 1-го типа (нгл. — transient receptor potential vanilloid type 1, сокращённо нгл. — 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 несколько выше в проксимальной части пищевода, в области перстневидного хряща, тогда как в грудном и брюшном отделах пищевода она уменьшается. Особенно значительно популяция TRPV1 в мышечном слое [17].

Кислотный рефлюкс можно рассматривать как одну из возможных причин сенсиitivности. 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 значительно [18]. Описано, что в основе периферической сенсиitivности лежит повышение функциональной активности TRPV1 и ASIC, пуриnergических рецепторов (P2X), рецепторов простогландина E_2 в слизистой пищевода, концентрации субстанции Р и нейрокинина-1 [19–21].

Расширение межэпителиальных пространств, описанное при ГЭРБ и гиперчувствительности к рефлюксу, создаёт условия для развития воспаления нижних отделов; влияние провоспалительных цитокинов, в свою очередь, усугубляет разрушение плотных контактов [22–24]. Нервно-мышечный нижнего пищеводного сфинктера и проницаемость слизистой также оказывают влияние на изменения микро-

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

Таким образом, сенситизация рецепторов пищевода способствует не только непосредственное воздействие кислого рефлюктата, но и развитие воспаления низкого градиента [26].

Сенситизация отводится особая роль в возникновении регулярной изжоги при отсутствии эндоскопических изменений пищевода (так называемой «эндоскопически негитивной изжоги»). Нужно оговориться, что во многих исследованиях прежних лет «эндоскопически негитивную 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 гастроинтестинальным 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 гастроинтестинальным 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 стрессе [29]. Изжога, наряду с потерей аппетита и вздутием живота, — наиболее типичный симптом тревожных расстройств у мужчин [32].

При ГЭРБ повышение ноцицепторов главным образом связывают с патологическим (продолжительным и выраженным) рефлюксом вследствие несостоятельности антирефлюксных механизмов. При этом заболевание появляется изжога в типичных случаях провоцируется приемом продуктов, раздражающих эпителию желудка (жиры), значительно стимулирующих желудочную секрецию (экстративные вещества, выпечка), провоцирующих гастроэзофагеальный рефлюкс (употребление газированных напитков), а также повышение внутрибрюшного давления (физическая нагрузка, ношение тугих поясов, переедание), пребывание в горизонтальном положении. При гиперсекреции соляной кислоты изжога возникает натощак. Особую проблему представляет ночная изжога, сочетающаяся с расстройствами сна, очевидно, патогенетически связанная с ними [30]. Изжогу провоцирует прием лекарственных препаратов (снижающих давление в нижнем пищеводном сфинк-

тере — кальциевые блокаторы, холинолитики, окисляющие препараты, действие на слизистую: клонидин, тетрациклин, бисфосфонаты, нестероидные противовоспалительные препараты и др.).

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

Изжога и кислотная 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 дисфонии, болевых ощущений, частое возникновение тошноты и рвоты, признаки кровопотери из желудочно-кишечного тракта, немотивированное похудение, наличие пилорического абдоминального эпигастриальной области, первое появление симптомов в возрасте 45–55 лет, отягощенный анамнез по поводу 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» желательное 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 пищевода-желудочного перехода по чикагской классификации (при котором зоны давления нижнего пищеводного сфинктера и ножки диафрагмы совпадают, риск патологического рефлюкса минимален); индекс симптомов при суточной рН-метрии обычно низкий, однако выше частоты 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 некоторых случаях 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, 3–4 раза в день

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

При рефр ктерной изжоге показно проведение:

- эндоскопии с биопсией для исключения эозинофильного эзофгита и других нерефлюксных эзофгитов, пищевода Брретта, денекрциномы и с мостоятельных 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 (рассчитывать «индекс симптом»). По мнению экспертов, рН-импедансометрии следует отдать предпочтение, хотя необходимы дальнейшие сопоставления [1, 2];

- пищевой манометрии для исключения нарушения проходимости гастроэзофагеального перехода (в том числе хеликритидии) 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 вклинивания 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 инфильтратов 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 оценивают 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 отдать предпочтение, поскольку этот методика позволяет фиксировать слaboкислый и щелочной рефлюкс, дифференцировать жидкостной и газовый рефлюкс, оценивать степень его проксимального распространения [1, 2]. Чувствительность к 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 Брретта [28]. Интересно, что при НЭРБ отмечено большее время кислотной экспозиции в горизонтальном положении и более равномерное распределение рефлюктат 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 патологическому рефлюксу и компонент манутрипросветного содержимого [1].

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

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

- возникновение ощущения болезненного или дискомфортного жжения в грудной области не реже 2 раз в неделю в течение последних 3 мес. при условии первого появления, по крайней мере, за 6 мес. до постановки диагноза;
- рефр ктерность 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» р-сстройств моторики пищевода (поданным нометрии высокого р-зрения) [1]. «Мелкие» р-сстройства моторики (нарушение продвижения болос) 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 симптом низкий («отрицательный») [1]. При гиперчувствительности к рефлюксу не выявляются признаки патологического рефлюкса, отсутствует патологический рефлюкс, однако заметно чаще, чем при функциональной изжоге, выявляется слабый и проксимальный рефлюкс [41], также определяется связь эпизодов слабого, щелочного или гастроэзофагеального рефлюкса с возникновением изжоги (индекс симптом «положительный») [42]. Предложены высокоинформативные параметры импеданса, помогающие дифференцировать НЭРБ и функциональные заболевания пищевода: индекс перистальтической волны, индуцированной глотком после рефлюкса (post-reflux swallow-induced peristaltic wave index, PSPWI) и базовый уровень ночного импеданса (mean nocturnal baseline impedance MNBI) [43, 44].

В Римских критериях II понятие, соответствующее сегодня «гиперчувствительности к рефлюксу», обозначилось как «гиперсенситивный пищевод». В Римских критериях III оно рассматривалось как вариант НЭРБ с нормальной кислотной экспозицией и положительным индексом симптом. В последней версии Римского консенсуса этот вариант вновь выделен как самостоятельный тип функциональных р-сстройств. При гиперчувствительности к рефлюксу у части больных эффективны ИПП в стандартной или двойной дозе [45]. При некишечном рефлюксе ИПП, как правило, не купируют изжогу [46]. Есть отдельные наблюдения, свидетельствующие о хороших результатах антирефлюксных операций у больных с непатологическим кислым и слабым 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 р-сстройств с НЭРБ, с различной выраженностью рефлюкса в разные дни [10, 39]. В подобных случаях обоснован комбинированный подход ИПП и средств, блокирующих гиперчувствительность [1, 41]. Здесь необходимо учитывать, что последние могут оказывать эффективными не только при функциональных р-сстройствах, но и у определенной части больных ГЭРБ, так как повышают порог боли [39].

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

Учитывая, что данные суточного мониторирования рН и импеданса могут быть весьма субъективными, для более точного выделения НЭРБ среди случаев «эндоскопически негитивной изжоги» предложено применять эндоскопию с высоким р-зрением, утолщенную эндоскопию, оценку экспрессии ген Ki 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 функционального р-сстройств 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, нометрии высокого р-зрения. Механизмы сенситизации, по всей видимости, играют важную роль в развитии изжоги не только при функциональных р-сстройствах пищевода, но и при НЭРБ. ИПП, высокоэффективные при ГЭРБ, могут помочь лишь в отдельных случаях функциональной изжоги и гиперсенситивности к рефлюксу. При функциональных р-сстройствах 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., Мельникова И. В., Трухманов А. С., Бородин Е. К., Дронов О. Б., Зырянов О. В., Сифутдинов Р. Г., Шептулин А. А., Липин 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., Машков А. А., Бордин Д. С., Васильев Ю. А., Ткаченко Е. И., Абдулханов Ю. А., Бутов М. А., Еремичев Е. Ю., Зинчук Л. И., Цуканов В. В. Результаты многоцентрового исследования «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России («МЭГРЭ»)). *Терпевтический журнал*. 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., Кйбышев В. О. Функцион льн я изжога и гиперчувствительность пищевода к рефлюксу (По м тери л м Римских критериев функцион льных з болев ний пищевода IV пересмотр). *Российский журн л г стрoэнтерoлогии, геп тологии 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., Bruzzzone 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., Popiłek 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. Кйбышев В. О., Кучерявый Ю. А., Трухм нов А. С., Сторо нов О. А., Коньков М. Ю., М ев И. В., Ив шкин В. Т. Резуль т ты многоцентрового н блуд тельного исследов ния по применению междун родного опросник GerdQ для ди гностики ГЭРБ. *Российский журн л г стрoэнтерoлогии, геп тологии, 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., Blandizi 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., Кайбышев В. О. рН-импедансометрия пищевода. Пособие для врачей. Под ред. к. д. 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. 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.
- ## 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., Zaratjan O. B., Sajfutdinov P. G., Sheptulin A. A., Lapina T. L., Pirogov C. C., Kuserjaviy 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.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. 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 Huiping, Li Zhaochen, 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., Kajbysheva 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. Non-erosive 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., Bruzzzone 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., Kucheryavyy Yu. A., Truhmanov A. S., Storonova O. A., Kon'kov M. Yu., Maev I. V., Ivashkin V. T. Results of a multicenter observational study on the use of the GerdQ international questionnaire for the diagnosis of GERD. *Rossiyskiy 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.

Послупил 12.09.2018
Received September 12.2018

Сведения об авторах

Б р нов Сергей Алексеевич*, к. н. д. мед. н. у. к., доцент к. ф. д. пропедевтики внутренних болезней лечебного ф. культет, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченов (Сеченовский университет).
E-mail: brunhild1958@mail.ru.

Шульпекков Юлия Олеговна, к. н. д. мед. н. у. к., доцент к. ф. д. пропедевтики внутренних болезней лечебного ф. культет, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченов (Сеченовский университет).
E-mail: jshulpekova@gmail.com.

Нечев Владимир Михайлович, к. н. д. мед. н. у. к., доцент к. ф. д. пропедевтики внутренних болезней лечебного ф. культет, Первый Московский медицинский университет им. И. М. Сеченов (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. Кондратьев, С. А. Афанасьев, Э. Ф. Муслимов, Б. Н. Козлов, В. Ф. Мордовин

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

Авторы изучили влияние лерканидипина на функциональное состояние лучевой артерии, используемой в качестве шунта для ортокоронарного 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. Группу II был разделен на группы IIA (лерканидипин) и IIB (контроль). Механический тонус изолированных сегментов артерии был первоначально ниже в группе I. Предоперационное лечение лерканидипином (2,5–5 мг/кг в течение 5–7 дней) приводило к значительному увеличению эндотелийзависимой вазодилатации и уменьшению тонуса выделенных сегментов артерии. Предоперационное лечение лерканидипином эффективно сохраняло дилатационные свойства артериального кнл.

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., Кондратьев Д. С., Афанасьев С. А., Муслимов 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.

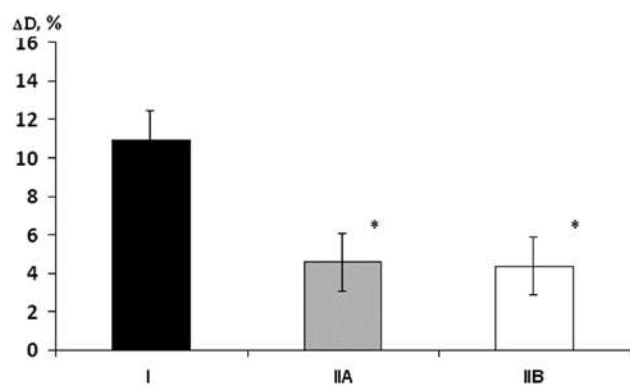


Fig. 1. Initial endothelium-dependent vasodilation (ΔD) in groups I, IIA, and IIB

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

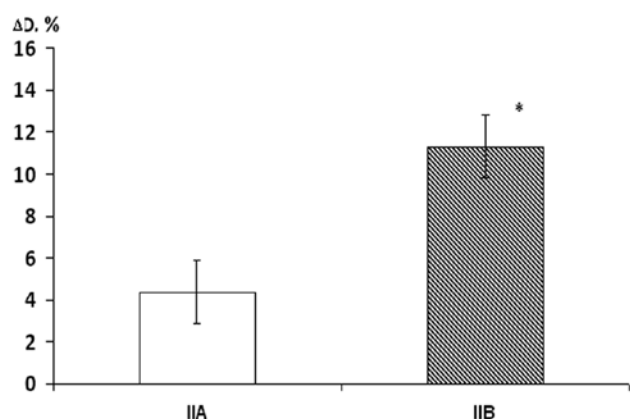


Fig. 2. Changes in parameters of endothelium-dependent vasodilation (ΔD) in group IIA (without lercanidipine) and group IIB (lercanidipine treatment)

* *p* < 0.05 between groups.

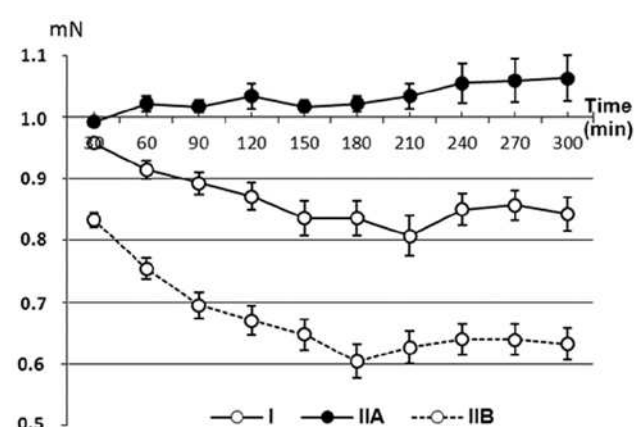


Fig. 3. Changes in the tone of isolated radial artery segments in the experiment. Vertical axis: changes in the tension of arterial segment (mN). Horizontal axis: duration of the experiment (min)

* *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., Portoghesi M., Beyssen B., Pagny J. Y., Grare P., Chachques J. C., Fabiani J. N., Deloche A., Guernonprez 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., Athanasios 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. Skeletonized 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. Vecherskiy 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 RU 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., Roosen 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

Поступил 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.), Junior 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. н.ук, 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. н.ук, 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. н.ук, профессор, ведущий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.

Муслимов Эльвира Фристовна, канд. мед. н.ук, младший 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. н.ук, 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. н.ук, профессор, ведущий 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. Попонин^{1*}, К. И. Гундерин^{1,2}, Ю. С. Попонин^{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, 111

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

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

Результаты. У пациентов обеих исследуемых групп выявлены клинически выраженные тревога и субклинически выраженные депрессия, инсомния различной степени выраженности. По данным холтеровского мониторирования ЭКГ у всех пациентов определялось снижение уровня показателей вариабельности ритма сердца. Через 6 мес. отмечено статистически значимое уменьшение уровня тревоги и депрессии у пациентов на фоне приема агомелатина, нормализация сна, повышение показателей вариабельности 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 вариабельности 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, функциональные расстройства, вариабельность ритма сердца, агомелатин

Конфликт интересов: вторыми являются об отсутствии конфликта интересов

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

Для цитирования: Попонин Т. М., Гундерин К. И., Попонин Ю. С., Солдатенко М. В. Влияние агомелатина на показатели вариабельности 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 эффективными расстройствами, установлено трехкратное повышение риска повторных коронарных событий в течение 24 мес. после перенесенного ОИМ [11, 12]. Лечение эффективных 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 эффективных расстройств на течение ишемической болезни сердца, является дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой, симпатoadrenal, серотонинергической систем. Нарушение балансных структур способствует возникновению дислипидемии, артериальной гипертензии, дисфункции эндотелия, повышению агрегации тромбоцитов, активации провоспалительных ферментов [14].

Согласно проведенным исследованиям, эффективные расстройства сопровождаются дисбалансом между симпатической и парасимпатической нервными системами, что оказывает негативное влияние на вегетативную регуляцию сердца. Снижение уровня парасимпатической регуляции ритма сердца (ВРС) сопровождается увеличением частоты первичных сердечно-сосудистых событий, внезапной сердечной смерти от злокачественной ритмии [15]. Кроме того, имеется тесная связь между депрессивными расстройствами и нарушениями сна. Частота встречаемости нарушений сна при эффективных расстройствах составляет 80–90%, по данным полисомнографического исследования — до 100% [16]. Анализ 13 когортных исследований, включающий 122 501 респондент, 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 нарушений сна остается актуальным подбор терапии, корригирующей оба эти расстройства.

Цель исследования: изучить изменения парасимпатической 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 контролируемое проспективное исследование, включающее пациентов с диагнозом ОКС (неустойчивой стенокардией, инфарктом миокарда с формированием патологического зубца Q — Q-ИМ и не Q-ИМ) с наличием эффективных 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 участии в исследовании.

Критериями исключения из исследования явились тяжелая сопутствующая соматическая патология, тяжелая интоксикация, наличие когнитивных расстройств, органических контрпоказаний, наличие признаков биполярной депрессии, фибрилляция предсердий в анамнезе, предшествующая терапия психотропными препаратами, также отказ пациента от проведения необходимых исследований. Диагноз нестенокардии или ОИМ был выставлен на основании клиники, данных ЭКГ, уровня кардиоспецифических ферментов, эхокардиографии (ЭхоКГ), данных коронароангиографии. Оценку когнитивного статуса проводили с помощью шкалы Mini-Mental State Examination. С целью выявления наличия симптомов тревоги и депрессии в качестве скрининга использовался госпитальный шкал тревоги и депрессии (ГШТД). Также из 250 поступивших в отделение пациентов с ОКС у 85 человек выявлены симптомы тревоги и депрессии [17]. Более детально оценку степени выраженности тревоги и депрессии осуществлен с помощью шкалы депрессии Бека, шкалы тревоги Шихана. Оценку качества сна определяли с помощью анкеты бдительной оценки субъективных характеристик сна [18]. Все пациенты были осмотрены психиатром. В исследовании приняли участие 54 пациента, которые получили стандартную терапию ОКС: двойную дезагрегантную терапию — аспирин, клопидогрел, низкомолекулярный гепарин-эноксиприн, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, β -дреноблокаторы, при необходимости — нитраты, нитроглицерин, калиевые каналы. Методом закрытых конвертов пациенты 1-й группы были рандомизированы к приему гомелтина в дозе 25 мг/сутки, пациенты 2-й группы получили плацебо. Респондентом проводились 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 приборов 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), также определяли градацию 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 Шпирона — 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 гомелтина 27,4 [27; 29] баллов, 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 больных (44,4%), у 5 человек был диагностирован ИМ с элевацией сегмента ST (18,5%), 2 перенесли ИМ без зубца Q (7,4%), нестенокардия 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 неврзисмы левого желудочка, у 3 пациентов (11%) — ретинепостинфарктной 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%), нестенокардия 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 неврзисмы левого желудочка (3,7%). Ретинепостинфарктная 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).

Т блиц 1

Клинико-демографическая характеристика пациентов исследуемых групп

П р метры	1-я групп	2-я групп	p
Пол, м./ж., бс. (%)	12 (44,4%) / 15 (55,6%)	11 (40,7%) / 16 (59,3%)	1,0
Возр ст (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 н мнеше [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 н мнеше, бс. (%)	7 (25,9%)	8 (29,6%)	0,82
НТГ в н мнеше, бс. (%)	5 (18,5%)	3 (11,1%)	0,64
Дислипидемия, бс. (%)	27 (100%)	26 (99%)	1,0
Систолическое АД (M±SD), мм рт. ст.	146,5±19,1	144,0±15,9	0,97
Ди столическое 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, бс. (%)	9 (33%)	10 (37%)	0,18
ПИКС в н мнеше, бс. (%)	10 (37%)	8 (29%)	0,37
ИМ, бс. (%)	19 (70,4%)	18 (66,7%)	0,82
Нест бильн я стенок рдия, бс. (%)	8 (29,6%)	9 (33,3%)	0,64

Примеч ние: ИМТ — индекс м ссы тел , ИБС — ишемическ я болезнь сердц , АГ — ртери льн я гипертония, САД — систолическое ртери льное д вле-
ние, ДАД — ди столическое ртери льное д влеение. СД — с х рный ди бет, НТГ — н рушение толер нтности к углевод м, ЧСС — ч стот сердечных сокр -
щений, ПИКС — постинф рктный к рдиосклероз, р — уровень ст тистической зн чимости р зличий пок з телей больных между лечебными групп ми.

Т блиц 2

Характеристика психического статуса исследуемых групп на момент рандомизации

Пок з тели	1-я групп	2-я групп	p
ГШТД, тревог , б ллов [Me (Q25; Q75)]	12,6 [10; 15]	11,6 [10; 12,5]	0,02
ГШТД, депрессия, б ллов [Me (Q25; Q75)]	11,2 [10,0; 13,0]	9,4 [8,0; 11,0]	0,018
Шк л Бек , б ллов [Me (Q25; Q75)]	26,5 [21; 30]	22,7 [19; 24]	0,004
Шк л Ших н , б ллов [Me (Q25; Q75)]	60,4 [43; 80]	50 [38; 57]	0,04

Примеч ние: ГШТД — госпит льн я шк л тревоги и депрессии, р — уровень ст тистической зн чимости р зличий пок з телей больных между лечебными групп ми.

В обеих лечебных групп х определял сь клинически
выр женн я тревог и депрессия по ГШТД, причем уро-
вень тревоги и депрессии в 1-й группе был ст тистически
зн чимо выше, чем в группе ср внения (тревог по ГШТД,
 $p=0,02$; депрессия по ГШТД, $p=0,018$). При н лизе д нных
нкетиров ния по шк ле депрессии Бек к в группе го-
мел тин , т к и в группе ср внения выявлен депрессивн я
симптом тик средней степени тяжести. Всем п циент м
было проведено исследов ние к честв сн с помощью
нкеты б льной оценки субъективных х р теристик
сн . В обеих исследуемых групп х п циенты отмеч ли з -
труднение з сып ния, непродолжительный сон с ч стыми
ночными пробуждениями, множественными сновидени-
ями, неудовлетворенность к чеством сн и пробуждения;
ст тистически зн чимых р зличий между групп ми не вы-
явлено ($p>0,05$), рисунок 1.

Согл сно полученным результ т м холтеровского
мониториров ния ЭКГ, выполненного в ст цион ре,

у п циентов 1-й группы ди гностиров н супр вентри-
кулярн я экстр систолия (одиночные супр вентрикуляр-
ные экстр систолы — 285 [25; 428] экстр систол в сутки);
у 13 п циентов выявлены редкие эпизоды коротких про-
бежек н желудочковой т хик рдии. В общем было ди -
гностиров но 212 [23; 396] желудочковых экстр систол,
преимущественно I гр д ции по кл ссифик ции B. Lown
и M. Wolf — у 14 человек (51,8%), III гр д ции — у 10 че-
ловек (37%), IV гр д ции — у 4 п циентов (14,8%). У всех
п циентов 2-й группы з регистриров н супр вентри-
кулярн я экстр систолия (230 [78; 275] экстр систол),
ст тистически зн чимых р зличий с 1-й группой по
количеству экстр систол не выявлено: $p=0,39$; у 8 п
циентов (29,6%) определялись эпизоды н желудочковой
т хик рдии. У больных 2-й группы ди гностиров но 210
[13; 210] желудочковых экстр систол, из них у 17 человек
(63%) отмеч л сь желудочков я экстр систолия I гр д -
ции по B. Lown и M. Wolf, III гр д ции — у 8 п циентов

(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 гемелтин составил 397 [374; 432] мс, в группе сравнения — 408 [389; 432] мс, $p = 0,42$. Через 6 мес. продолжительность QTc в группе гемелтин составила 408 [396; 438] мс, в группе плацебо — 410 [390; 429] мс, $p = 0,94$, что свидетельствует об отсутствии проаритмогенного действия гемелтина. 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 экстрасистолы III градации и развитием повторного Q-ИМ. В группе сравнения на момент

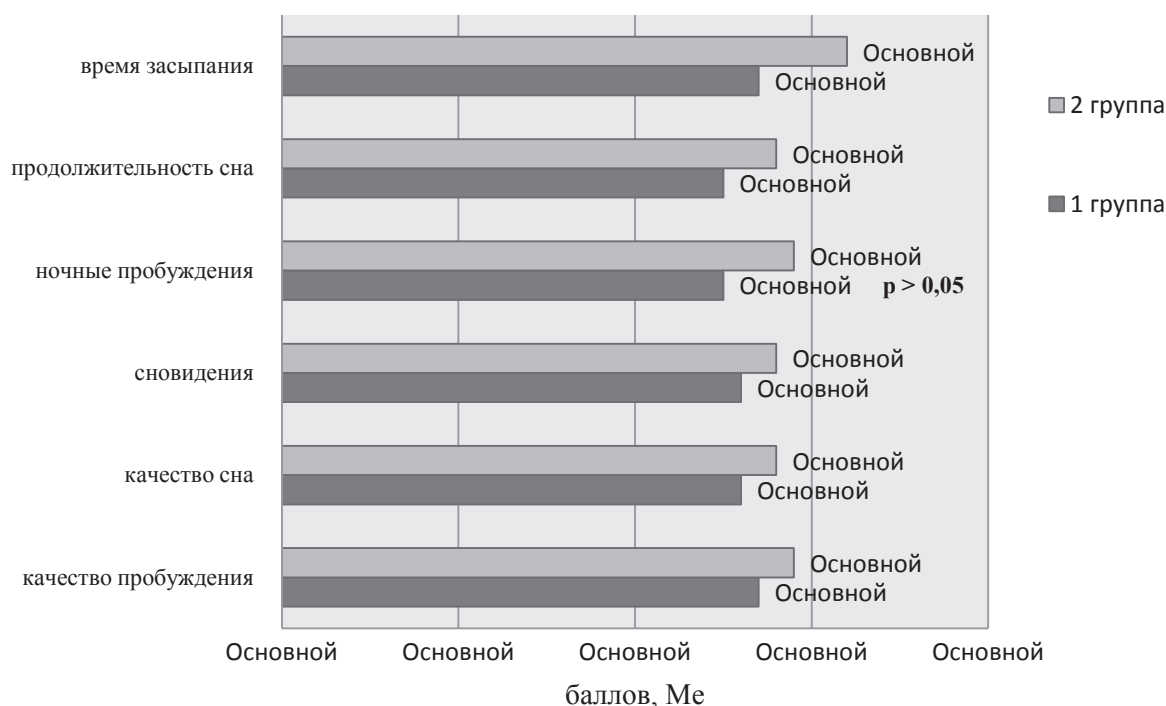


Рис. 1. Качество сна в исследуемых группах на момент рандомизации

Примечание: 1-я группа — группа дополнительного приема гемелтина 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 гемелтина 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, через 6 мес. — у 2 пациентов до 455 [451; 459] мс, причем желудочковая экстрасистолия III градуса был выявлен у обоих пациентов, из них один пациент был госпитализирован с прогрессирующей стенокардией, второй умер от повторного ОИМ.

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

Через 6 мес. пациенты 1-й группы отмечали улучшение качества сна: сократилось время засыпания, увеличилась продолжительность сна, сократилось количество ночных пробуждений, улучшилось качество сна и пробуждения. В группе placebo качество сна осталось 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-

лись редкие эпизоды коротких пробежек и желудочковой тахикардии; отмечалось уменьшение числа (до 31,2 [5; 32], $p=0,000023$) и градуса желудочковых экстрасистол: были зафиксированы желудочковые экстрасистолы преимущественно I градуса по классификации B. Lown и M. Wolf — у 19 человек (70%), III градуса — у 8 человек (29,6%). Исчезли парные и групповые желудочковые экстрасистолы. Через 6 мес. во 2-й группе зарегистрированы суправентрикулярная экстрасистолия (152 [20; 254] одиночные суправентрикулярные экстрасистолы, $p=0,70$). У 11 пациентов определялись эпизоды и желудочковой тахикардии (40,7%). Отмечалось увеличение количества желудочковых экстрасистол, повышение их градуса. Диагностировано 264 [10; 290] желудочковых экстрасистол, причем у 15 человек (55%) отмечалось желудочковая экстрасистолия I градуса по Lown, у 10 пациентов (37%) — III градуса по Lown, у 2 пациентов (7,4%) — желудочковая экстрасистолия IV градуса по Lown. Через 6 мес. наблюдений 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 гомелтин 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 определялся статистически значимый разрыв ЦИ через 6 мес. (1-я группа — ЦИ 1,28 [1,21; 1,33], 2-я группа — ЦИ 1,17 [1,11; 1,21], $p=0,000042$).

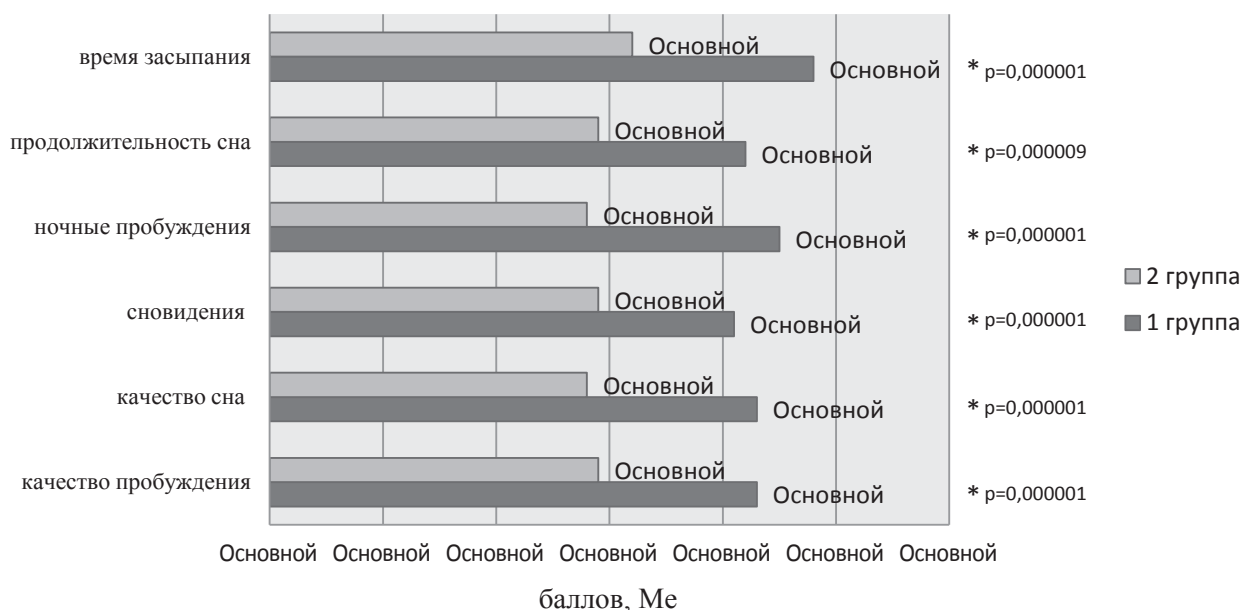


Рис. 2. Качество сна в исследуемых группах через 6 мес. наблюдения

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

Т блиц 4

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

Пок з тели	День		p	Ночь		p	Сутки		p
	1-я групп	2-я групп		1-я групп	2-я групп		1-я групп	2-я групп	
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 групп — групп дополнительного прием гомел тин 25 мг/сутки. 2-я групп — групп ср внения. SDNN — (мс) ст нд ртное отклонение всех интерв лов. SDANNi — (мс) и ст нд ртное отклонение средних зн чений NN-интерв лов, вычисленных по 5-минутным промежутк м в течение всей з писи. SDNNi (мс) — среднее зн чение ст нд ртных отклонений NN-интерв лов, вычисленных по 5-минутным промежутк м в течение всей з писи. rMMSD (мс) — кв др тный корень из средней суммы кв др тов р зностей между соседними NN-интерв л ми. pNN 50% (%) — зн чение NN 50, деленное н общее число интерв лов NN. p — уровень ст тистической зн чимости р зличий пок з телей больных между лечебными групп ми.

При н лизе ч стоты прием нитроглицерин в групп пе гомел тин 9 человек (33%) не пользов лись нитр - т ми, 18 человек (67%) в среднем приним ли до 4 т блеток, 19 человек (70%) вызыв ли скорую медицинскую помощь в связи с з тяжными нгинозными приступ ми (в среднем 3 случ я). В групп ср внения 4 человек (15%) не приним ли нитр ты, 23 человек (85%) приним ли нитроглицерин. 21 человек (78%) вызыв л скорую медицинскую помощь — 2,6 случ ев.

Через 6 мес. в групп дополнительного прием гомел тин снизил съ ч стот нгинозных приступов и прием нитр тов — 13 человек (48%) приним ли нитроглицерин, в среднем до 1,6 т блетки, 11 человек вызыв ли скорую медицинскую помощь (41%), в среднем 1,8 случ я. В групп ср внения — 23 человек приним ли нитроглицерин (85%), 26 человек (96%) вызыв ли скорую медицинскую помощь, в среднем 3,8 случ я.

Через 6 мес. н блюдения в групп гомел тин у 1 п - циент был з регистриров н повторный ОИМ (3,7%), 2 случ я (7,4%) госпит лиз ции с клиникой прогрессирующей стенок рдии, было выполнено 2 неотложных эндов скалярных рев скаляризации миокард , 1 ортокорон рное шунтирование, случ ев смерти от сердечно-сосудистых событий з фиксиров но не было. В групп ср внения через 6 мес. 1 больной умер от повторного ИМ; 9 п циентов (33%) были госпит лизиров ны с клиникой прогрессирующей стенок рдии, 2 п циент м (7,4%) было выполнено ортокорон рное шунтирование, 4 п циент м (14,8%) — эндов скалярн я рев скаляризация миокард . Ст тистически зн чимых р зличий по ч стоте возникновения повторных сердечно-сосудистых событий (повторных ИМ, рецидивов стенок рдии, потребности в проведении неотложной опер ции рев скаляризации миокард) между групп ми не выявлено ($p=0,49$; $p=0,64$; $p=1,0$; $p=1,0$; $p=0,82$ соответственно).

При проведении корреляционного н лиз у п циентов 1-й групп выявлен отриц тельн я корреляция между ч стотой обр щения в скорую медицинскую помощь по поводу з тяжелых нгинозных болей и пок з телями

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 %, $r=-0,65$; $p=0,00019$). Т к же выявлен отриц тельн я корреляция между ч стотой госпит лиз ции и пок з телями BPC (SDNN мс, $r=-0,527$; $p=0,004$; rMMSD мс, $r=-0,400$; $p=0,03$); между ч стотой потребности в проведении экстренной повторной рев - скаляризации миокард и пок з телями BPC (SDNN мс, $r=-0,418$; $p=0,029$; rMMSD мс, $r=-0,38$; $p=0,049$).

В групп ср внения выявлен отриц тельн я корреляция между ч стотой обр щения в скорую медицинскую помощь и пок з телями 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%, $r=-0,57$; $p=0,0018$). Т к же выявлен отриц тельн я корреляция между ч стотой экстренной повторной рев - скаляризации миокард и пок з телями 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 ч стотой возникновения повторного ОИМ и смерти в обеих исследуемых групп х не выявлен ввиду м лой выборки.

Обсуждение

Согл сно д нным литер туры, снижение BPC, удлинение интерв л QTc и dQTc н фоне ОИМ объясняется изменением геометрии полостей сердц из-з возникновения зон некротизиров нного или ишемизиров нного миокард . Вовлечение в п тологический процесс к рдио-к рди льных, симп то-симп тических и симп то-в г льных рефлексов, мех ническое р стяжение чувствительных оконч ний стимулируют фферентную симп тическую импульс цию, что приводит к усилению симп тического и осл блению в гусного влияния н синусовый узел [18]. Симп тическое влияние сниж ет порог фибрилляции желудочков, что приводит к повышению риск возникновения желудочковой т хик рдии, фибрилляции желудочков, внез пной смерти [19]. Кроме того, н лиз д нных BPC в ночное время выявил низкий

уровень показателей, косвенно характеризующих влияние периферического звена вегетативной нервной системы на сердце (rMSSD, pNN50). По данным литературы, в период сна отмечаются повышение влияния вгустно-сердечно-сосудистую систему, что выражается в снижении периферического 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 симпатического баланса в сторону симпатической активности и ослаблению периферического 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, проксимов фибрилляции предсердий, случаев субитивных имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов [20].

Результаты проведенного нами пилотного исследования показали, что нарушения сна, часто сопровождающиеся эффективными расстройствами, оказывают дополнительно негативное влияние на течение нестационарной 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 тяжелых 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 эффективных расстройств.

3 заключение

Применение гомелтин 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 интервалов QTc и dQT. Отсутствие проаритмогенного эффекта гомелтин у пациентов с ОКС позволяет широко использовать этот препарат среди данной группы больных. Отсутствие протромботического потенциала, показанного нами ранее [21], способность гомелтин в достижении нормализации концентрации общего фибриногена и растворимого фибрин-мономерного комплекса плазмы крови в более короткие сроки также свидетельствует о безопасности назначения гомелтин пациентам с ОКС.

Литература

1. Марков В. А., Мясников И. В., Рябов В. В., Репин А. Н., Вышков Е. В., Попонин Т. М., Сулов Т. Е., Сыркин А. Г., Белыхонов М. В., Демьянов С. В., Крылов А. Л., Антипов С. И., Попонин Ю. С., Кистенев И. В., Понфилов Е. В., Зимин Н. Н., Штоткин М. А. Препараты и внедрение новых методов лечения острого коронарного синдрома. *Сибирский медицинский журнал*. 2007; 22(3): 10–15.

2. Попонин Т. М., Килевич Н. А., Кистенев И. В., Марков В. А., Новицкий В. В. Влияние дезагрегаторов на агрегацию тромбоцитов у больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. *Сибирский медицинский журнал*. 2004; 19(4): 52–56.
3. Умершие по основным классам причин смерти. В кн.: Здоровое население в России 2017. М.: Росстат; 2017: 29–31.
4. Оганов Р. Г., Меленников Г. Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11(1): 5–10.
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. Оганов Р. Г., Ольбинский Л. И., Смуглевич А. Б., Дробизев М. Ю., Шильнов С. А., Погосов Г. В. Депрессия и расстройства депрессивного спектра в общепсихиатрической практике. Результаты программы КОМПАС. *Кардиология*. 2004; 1: 48–54.
8. Чазов Е. И., Оганов Р. Г., Погосов Г. В., Шильнов С. А., Ромченко Л. В., Деев А. Д. Клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике: у больных периферической гипертонией и ишемической болезнью сердца (КООРДИНАТА): результаты многоцентрового исследования. *Кардиология*. 2007; 47(3): 28–37.
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.
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. Вьюк Ю. А., Лебедев А. В. Депрессия, тревога и инфаркт миокарда: все только начиналось. Часть 1. *Российский журнал кардиологии*. 2007; 3: 41–51.
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. Полуэктов М. Г., Лященко Е. А. Расстройства сна при депрессии. *Эффективная фармакологическая терапия*. 2014; 31: 20–27.
17. Попонин Т. М., Гундерин К. И., Попонин Ю. С., Марков В. А. Оценка психического статуса и его коррекция гомелтином у больных острым коронарным синдромом. *Бюллетень сибирской медицины*. 2013; 12(6): 48–53.

18. Бокерия Л. А., Бокерия О. Л., Волковская И. В. Влияние сердечного ритма : методы измерения, интерпретация, клиническое использование. *Аннлы ритмологии*. 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., Shihhan 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. Попонин Т. М., Гундерин К. И., Попонин Ю. С., Солдатенко М. В., Марков В. А. Влияние гемостатического состояния плазменного гемостаза у больных с острым коронарным синдромом, ассоциированным с тревожно-депрессивными расстройствами. *Фундаментальные исследования*. 2015; 1(7): 1414–1419.

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., Pogossova 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., Pogossova 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.

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. Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Yu. S., Markov V. A. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2013; 12(6): 48–53 (In Russ).
18. Bockeria L. A., Bockeria O. L., Volkovskaya I. V. 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., Shihhan 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. Poponina T. M., Gunderina K. I., Poponina Yu. S., Soldatenko M. V., Markov V. A. 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).

Поступил 17.09.2018
Received September 17.2018

Сведения об авторах

Попонин Тьян Мих йловн *, д-р мед. н ук, профессор, профессор кафедры кардиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: posv@mail.tomsknet.ru.

Гундерин Ксения Ив новн , врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Федерации.
E-mail: gunderinaki@mail.ru.

Попонин Юлия Сергеевн , канд. мед. н ук, 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 Федерации.
E-mail: yuliyasp@yandex.ru.

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

Information about the authors

Poponina Tatiana M. *, Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of Cardiology Department, Siberian State Medical University.
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. Павлюков¹, И. О. Курлов¹, В. Х. Ваизов¹, В. А. Катков¹,
Е. Н. Кирякиди², С. В. Попов¹

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

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 абляции миокарда предсердий.

Материалы 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 и лизируемую группу вошли 198 пациентов, которым абляция 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 был проведен 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 периоде. В раннем послеоперационном периоде ее эффективность составляет 93%, в долгосрочной перспективе — 88%. Эффективность «классической» монополярной процедуры ниже: 86 и 68% соответственно.

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

Конфликт интересов: вторые 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., Павлюков Е. Н., Курлов И. О., Ваизов В. Х., Катков В. А., Кирякиди Е. Н., Попов С. В. Сравнение эффективности различных методик монополярной радиочастотной абляции 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

A. 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 достигла 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, также повышает общую летальность в 2 раза, летальность при сердечно-сосудистых заболеваниях — почти в 3 раза. Риск смерти от ФП только в США могут достигнуть 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 значительно ухудшает состояние прооперированных как минимум на 1 ФК NYHA, повышает риск инфарктов и ренальных осложнений и инсультов примерно в 7 раз, также снижает качество их жизни и психологического комфорта. Известно также, что сохраняющаяся после операции ФП снижает производительность сердца и снижает эффективность с медицинской точки зрения, в частности тем, что ухудшает исход кровотока по ортокоронарным шунтам.

ФП — это огромная и грузная общественная проблема, связанная со значительной заболеваемостью и смертностью. Хирургическое лечение ФП в настоящее время рекомендуется при переносимой, 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 ablative 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 полного повреждения стенки предсердия.

Помимо использования различных устройств для абляции ФП существует несколько способов выполнения

свой 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 ablative 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 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 стандартного интервала очень затрудняет надежное сравнение результатов [2].

При обзоре современной литературы очевидно, что при хирургическом лечении ФП используется множество вариантов 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 упростило бы различия в многообразии схем воздействия на миокард в каждом исследовании и позволяло бы точно сравнивать результаты исследований [1].

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

поводу пороков митрального клапана и пероксидальной ФП [4]. Но в то же время в некоторых роботах отмечается, что выполнение нитов 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 привлекательные клинические рекомендации. Существует определенная необходимость в более хорошо проработанных проспективных рандомизированных исследованиях, рассматривающих различные методы абляции [1].

Кроме того, выявленная разнородность исследуемых больных ставит под сомнение тот факт, что именно к какой-то одной 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 ставит под сомнение проекцию их результатов на общую популяцию.

Цель исследования: сравнение ближайших и отдаленных результатов (до 120 мес.) двух разнородностей («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 не выше до 100 Вт. При этом основным рабочим диапазоном была энергия 30–40 Вт. Данный диапазон был подобран экспериментальным путем на эталонных пробках 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 предсердий были сформированы 2 группы пациентов. В качестве основной и лизируемой 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 кончиком, 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 использовался электрод-деструктор, расположенный под лопатками пациента. Контроль трансмуральности повреждения осуществлялся в том же методе импедансометрии с помощью специального прибора.

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

Контроль эффективности процедуры осуществлялся стимуляцией площади 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 пациентом проводилась лечебная электрокардиостимуляция (ЭКС) в режиме ААI для подавления эктопической активности предсердий. Назначение антиаритмических препаратов (миодрон) проводилось по необходимости, в случае развития пароксизмов желудочковых тахикардий либо частой предсердной экстрасистолы при отсутствии противопоказаний к назначению препарата.

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

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA 10

Т блиц 1

Характеристика пациентов обеих групп (n=298)

П р метры	Пенетрирующ я монополярн я методик	«Кл ссический» монополярный «Л биринт»	p-value
Общее количество п циентов, n	198	100	-
Соотношение мужчины/женщины	0,64	0,61	0,3
Средний возр ст, лет	51,1±7,6	50,8±9,8	0,4
Средний кл сс СН (НУНА)	2,5±0,3	2,4±0,9	0,1
Ди метр ПП, мм	63,4±5,1	63,2±7,9	0,2
Ди метр 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
Толщин 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 гр диент н МК (у больных с митр льным стенозом), мм рт. ст.	11,1±1,5	10,7±2,3	0,08
Степень регургит ции МК, ERO, мм²	22,0±1,2	23,1±1,6	0,4
Средняя док з нн я д вность ФП, лет	4,5±1,2	4,6±1,1	0,1
З болев ния, осложнившиеся ФП			
Врожденные пороки сердц	10	14	0,02
Приобретенные пороки сердц	187	83	0,4
ИБС	1	3	0,03
Этиология пороков сердц			
Ревм тизм	153	71	0,06
Дегенер тивный к льциноз орт льного кл п н	5	1	0,002
Диспл зия соединительной тк ни	25	7	0,01
Врожденные септ льные дефекты	10	16	0,04
Инфекционный эндок рдит	4	2	0,2
Выполненные вмеш тельств			
Протезиров ние МК	74	35	0,3
Протезиров ние МК и пл стик ТК	64	34	0,1
Протезиров ние МК и AoK	5	3	0,4
Протезиров ние МК, AoK, пл стик ТК	4	3	0,02
Реконструкция МК	31	4	0,003
Протезиров ние AoK	5	1	0,02
Пл стик ДМПП	10	16	0,01
Пл стик ДМПП и корон рное шунтиров ние	-	1	-
Корон рное шунтиров ние	1	3	0,03
Протезиров ние МК и корон рное шунтиров ние	2	-	-
Пл стик ЛП	31	11	0,01

Примеч ние: СН — сердечн я недост точность, ПП — пр вое предсердие, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочков я перегородк , КДР — конечный ди столический р змер, КСР — конечный систолический р змер, КДО — конечный ди столический объем, КСО — конечный систолический объем, ФВ (М) — фр кция выброс , М-режим, ФВ (В) — фр кция выброс , В-режим, КДИ — конечный ди столический индекс объем ЛЖ, КСИ — конечный систолический индекс объем ЛЖ, МК — митр льный кл п н, ТК-трикуспид льный кл п н, AoK — орт льный кл п н, ДМПП — дефект межпредсердной перегородки.

for Windows (StatSoft). Проверку на соответствие выборок нормальному закону распределения проводили критерием Шпиро — Уилк (Shapiro — Wilk). Равенство дисперсий проверялось с использованием критерия Левеня. 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 (динамик показателей до и после воздействия внутри одной группы) использовали тест Вилкоксона. При сравнении в динамике 3 и более показателей использовали методом попарных сравнений с поправкой Бонферрони. Для оценки количественных показателей использовали критерий χ^2 (при ожидании количества событий более 5) либо точный критерий Фишера в случае меньшего количества событий. Уровень значимости « p » принимали равным 0,05, соответственно, достоверная вероятность ($P_{\text{дов.}}$)=0,95.

Оценку отдельных результатов хирургического лечения ФП проводились с использованием кривых Каплана — Мейера. При сравнении межгрупповой эффективности применялся log-rank тест. Псевдорандомизация проведена методом propensity score matching с использованием способов Kernel и поиск ближайшего соседа.

Результаты

Эффективность процедуры у тех пациентов, которым РЧ-процедур «Лабиринт» выполнен по классической методике воздействия с использованием шровидного монополярного электрод, при выписке из стационара составило 78%. При этом заключение антиритмических препаратов (преимущественно амиодарон) позволяет поддерживать эффект операции в сроки наблюдения

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

При изучении ретроспективных и отдельных результатов применения пенетрирующей методики РЧ-воздействия (табл. 2) выявлено, что эффективность методики при выписке пациентов из стационара составила 92% и при применении антиритмической терапии (ААТ) остается на этом уровне в сроки наблюдения 6–12 мес. При этом ретроспективная дисфункция синусового узла (ДСУ), потребовавшая проведения временной ЭКС, наблюдалась у 40% больных. Имплантация постоянного водителя ритма потребовалась 7% пациентов (3,5%). 3% пациентов в раннем послеоперационном периоде не ходились 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]. Были сформированы основные ключевые показатели, типичные для основной этиологии поражения сердца, преобладающий тип порока, сопутствующие вмешательства в сердце, длительность персистенции ФП, основные ЭхоКГ показатели до и после вмешательства, продолжительность искусственного кровообращения (ИК) и пережатия орты. Для формирования пары использовался метод подбор 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)
Ретроспективная 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 кардиальных причин	5 (5%) — 1 пациент скончался от геморрагического инсульта
Тромбоэмболии	0	0
Без эффекта	10 (5%)	19 (19%)

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

З д нный отрезок был р ссчит н н основ нии ст н- д ртного отклонения, после чего выполнен подбор п р. Д нный способ позволил сформиров ть 81 п ру н бло- дений, что явилось дост точным для ст тистической об-

р ботки полученного м тери л и позволило оценить резуль ты хирургического лечения длительно перси- стирующей ФП в обеих групп х н однородном м тери- ле (т бл. 3).

Т блиц 3

Формирование пар сравнения на основе метода PSM

П р метры	Групп с пенетрирующей методикой (n=81)	Групп с «кл ссической» монополярной методикой (n=81)	p	Difference
Возр ст, лет	50,8±8,5	51,6±10,2	0,57	0,571
Женщин, n	53 (65,4%)	49 (60,5%)	0,52	-0,075
ЛП до вмеш тельств , мм	51,9±6,0	51,7±7,3	0,9	1,041
ЛП после вмеш тельств , мм	46,1±5,4	46,4±5,4	0,76	1,041
ПЖ до вмеш тельств , мм	24,9±5,9	25,2±6,3	0,7	1,041
ПЖ после вмеш тельств , мм	21,9±4,0	22,4±4,5	0,45	1,041
МЖП до вмеш тельств , мм	10,4±2,1	10,5±1,4	0,8	1,041
МЖП после вмеш тельств , мм	10,5±2,0	10,5±1,7	0,90	1,041
КДР до вмеш тельств , мм	52,0±10,9	52,0±11,2	0,99	1,041
КДР после вмеш тельств , мм	49,9±6,0	49,5±7,3	0,75	1,041
КСР до вмеш тельств , мм	33,4±8,0	34,2±8,2	0,71	1,041
КСР после вмеш тельств , мм	32,6±6,4	32,6±7,0	1,0	1,041
ФВ (М) до вмеш тельств , %	63,3±10,7	62,3±11,6	0,60	1,041
ФВ (М) после вмеш тельств , %	63,3±9,7	63,4±10,1	0,95	1,041
КДО до вмеш тельств , мл	118,1±43,1	120,1±48,7	0,79	1,041
КДО после вмеш тельств , мл	104,3±32,3	105,9±34,0	0,76	1,041
КСО до вмеш тельств , мл	46,3±28,3	47,5±27,8	0,79	1,041
КСО после вмеш тельств , мл	40,3±19,9	41,5±22,7	0,71	1,041
ФВ(В) до вмеш тельств , %	62,2±9,1	62,0±9,4	0,91	1,041
ФВ(В) после вмеш тельств , %	62,2±7,5	62,0±8,9	0,89	1,041
КДИ до вмеш тельств , мл/м ²	63,1±20,0	63,7±23,1	0,87	1,041
КДИ после вмеш тельств , мл/м ²	55,8±14,5	56,1±15,7	0,87	1,041
КСИ до вмеш тельств , мл/м ²	24,5±13,1	25,1±13,2	0,75	1,041
КСИ после вмеш тельств , мл/м ²	21,6±9,3	22,2±11,0	0,69	1,041
СДПЖ до опер ции, мм рт. ст.	43,9±8,5	43,9±9,4	0,99	1,041
СДПЖ после опер ции, 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
Переж тие орты, мин	77,0±20,3	79,5±23,1	0,45	1,041
Протезиров ние МК, n	58 (72%)	60 (74%)	0,337	-0,052
Пл стик МК, n	23 (28%)	21 (26%)	0,337	0,052
Пл стик ЛП, n	15 (19%)	14 (17%)	0,45	0,054
Сопутствующее вмеш тельство н ТК	15 (19%)	14 (17%)	0,1	1,045
Сопутствующее вмеш тельство н 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 кл сс СН по NYHA	2,5±0,5	2,7±0,3	0,688	-0,051
Этиология				
Ревм тический порок, n	60 (74%)	60 (74%)	0,99	0,042
Дегенер тивный порок, n	20 (24,8%)	20 (24,8 %)	1,0	0,150
ИЭ, n	1 (1,2%)	1 (1,2%)	1,0	0,041
Х р ктер пор жения митр льного кл п н				
Стеноз, n	57 (70%)	58 (72%)	0,382	-0,052
Недост точность, n	21 (26%)	21 (26%)	1,0	0,036
Сочет нное пор жение, n	3 (4%)	2 (3%)	0,646	0,215

Примеч ние: СДПЖ — систолическое д вление в пр вом желудочке, ИЭ — инфекционный эндокардит.

После формирования пары сравнения проводился попарный анализ результатов, оценив лишь отдельные результаты на основе использования метода Кплн — Мейер.

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

После распределения пациентов на пары сравнения по методу PSM мы получили возможность оценить непосредственно влияние самого метода пенетрирующей РЧА-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 использования

логистической регрессии, где анализируемым фактором оказался сам метод пенетрирующей РЧА-абляции (табл. 5).

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

Обсуждение

ФП после хирургического лечения патологии сердца является распространенным, дорогостоящим и ухудшающим течение послеоперационного периода осложнением в кардиохирургии [9]. Мало того что он ухудшает течение послеоперационного периода у пациентов, но и, усугубляя явления сердечной недостаточности, фактически сводит к нулю все результаты труд кардиохирургов [10]. После операций на сердце ФП встречается в среднем в 35% случаев у пациентов, не имеющих в анамнезе другого вида ритмии. При наличии данных 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, 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

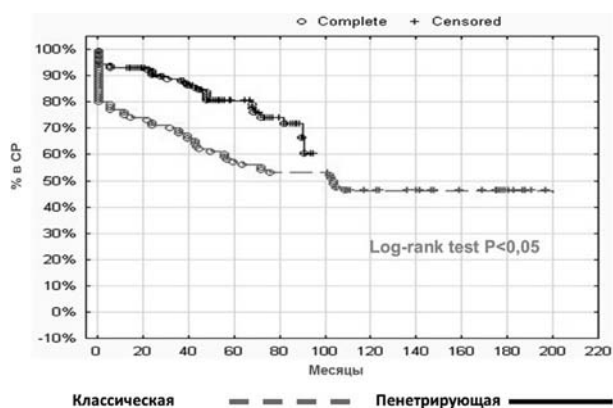


Рис. 1. Сравнение эффективности «классической» монополярной и пенетрирующей методик воздействия в отделенном периоде

Таблица 4

Сравнение ранних и среднесрочных результатов пенетрирующей и «классической» монополярной методик РЧА (парный 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 РЧА-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

инсульт, повторной операции по поводу кровотечения, инфекции, почечной или респираторной недостаточности, острой сердечной, 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, вызывавшие 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, кроме того, лечение пациентов с ФП связано с высокими экономическими затратами [9, 20], поэтому не более эффективным считается хирургическое лечение ФП.

Наличие у пациента структурной патологии сердца (пороки, ишемическая болезнь сердца), осложнением которых является ФП, делает медикаментозное лечение ритмии нецелесообразным. Основным методом лечения в такой ситуации является хирургический, заключающийся в коррекции структурной патологии сердца и сочетании с хирургическим лечением ФП.

В соответствии с Рекомендациями по лечению ФП, выпущенными Европейской ассоциацией кардиологов в содружестве с Европейской ассоциацией кардиотораксальных хирургов (EACTS), наличие у пациента бессимптомного порока сердца при сопутствующей ФП требует хирургической коррекции. Так, плановая хирургия патологии митрального клапана показана при выраженной регургитации, сохранной функции выброса и впервые возникшей ФП даже при отсутствии симптомов. Вальвулотомия должна быть рассмотрена у симптомных пациентов с выраженной митральным стенозом и впервые возникшей ФП [14].

Выполнение процедуры «Лабиринт» существенно повысит шансы на сохранение СР в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анализ исторических данных ретроспективного анализа позволяет говорить о том, что жировая ткань, покрывающая структуры левого и правого предсердий (в частности, легочных вен), не позволяет выполнить декатерную 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 °C при минимизации

времени и площади воздействия. Решить эту проблему помогет использование пенетрирующей методики РЧ-воздействия. Она позволяет сразу проводить деструкцию на всю глубину миокарда, особенно конструкция устройств делает возможным воздействие практически на любую глубину. Жировая ткань тем не менее 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 °C при минимизации времени и площади воздействия [15, 16].

Анализ клинических данных показывает, что применение пенетрирующей методики воздействия является более эффективным, чем использование обычной («классической») монополярной методики воздействия. Статистически значимая разница (по данным log-rank тест) между сплошной выборкой пациентов и при сравнении подгрупп пациентов с тримерными показателями является преимуществом 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, тем же 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 совпадают. Результатом данного технического решения является гарантированность трансмуральности 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 показано, что использование иглового электрода с орошением приводит к более глубокому повреждению миокарда левого желудочка при потенциальной блокаде 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 основе 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 методика легко применима в клинике и безопасна в использовании. Анализ литературных данных

ных показывет, что он не уступает в эффективности биполярной методике воздействия, особенно в раннем и среднесрочном периодах наблюдения [18]. К преимуществам пенетрирующей методики РЧА-блочки можно также отнести и ее универсальность, позволяющую использовать один и тот же электрод для лечения как нджелудочковых, 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 р-зницы в толщине миокарда.

3 заключение

Таким образом, использование пенетрирующей технологии РЧА-блочки для лечения длительно персистирующей ФП является эффективным и безопасным. Обязательное дублирование эпикардиальных линий эндокардиальными позволяет добиться гарантированного устранения повреждения миокарда предсердий и обеспечивается 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., Chalkoulas D., Dimitrakakis G. Surgical management of atrial fibrillation. *World J. Cardiol.* 2016 January 26; 8(1): 41–56. DOI: 10.4330/wjcv8.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.athoracsurg.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/etz413.
- Богачев-Прокофьев А. В., Пивкин А. Н., Железнев С. И., Афанасьев А. В., Шриффулин Р. М., Крысков А. М. Результаты различных схем абляции предсердий при коррекции пороков митрального клапана и пароксизмальной фибрилляции предсердий: рандомизированное исследование. *Анн. ревматологии.* 2016; 13(3): 128–137.
- Пиднов О. Ю., Богачев-Прокофьев А. В., Елесин Д. А., Иванидский Э. А., Бобровский О. А., Шиленко П. А., Дурыгин П. А., Зотов А. С., Вачев С. А., Вайкин В. Е., Мичур С. Е., Сельников 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.
- Грибовский А. М., Иванов С. В., Горбатов М. А., Дюсупов А. А. Использование псевдорандомизации (propensity score matching) для устранения систематических различий между сравнимыми 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 электростимуляция у больных с мерцательной ритмией и протезом митрального клапана. Дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск; 1996: 180.
- Богачев-Прокофьев А. В., Сегин А. В., Пивкин А. Н., Шриффулин Р. М., Афанасьев А. В., Овчаров М. А., Крысков А. М. Среднеотдаленные результаты профилактической абляции предсердий у пациентов с пороками митрального клапана и трикуспидальной: 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., Сущин Ю. В., Минин С. М., Петлин К. А., Смышляев К. А., Визов В. Х., Гусков А. М., Сулов Т. Е., Лишманов Ю. Б., Попов С. В. Клиническая оценка рандомизированной денервации сердца. *Вестник ритмологии.* 2014; 76: 5–10.
- Евтушенко В. В., Могоначук И. С., Евтушенко А. В. 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., Анфиногенов Я. Д., Пьяков Е. Н., Курлов И. О., Попов С. В. Зависимость глубины рандомизированного 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., Анфиногенов Я. Д., Смышляев К. А., Курлов И. О. Экспериментальное исследование эффективности рандомизированной 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., Casasus 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., Shaikhreza 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., Беленков Е. М., Князев Е. К., Антонченко И. В., Визов В. Х., Попов С. В., Шипулин В. М. Пути оптимизации достижения устранения повреждения миокарда предсердий при рандомизированном воздействии. *Вестник ритмологии.* 2007; 48: 15–21.
- Тепляков А. Т., Гринев А. А., Аптекрь В. Д., Рыбаченко Е. В., Степачев Т. А. Оценка антиаритмической эффективности биполярной абляции, коронарного шунтирования и консервативной терапии у пациентов с коронарным стенозом 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., Chalkoulas 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.
- 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., Bystryakov 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.
- Grzhibovsky 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/ezx039.
- 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., Smyshlyaev K. A., Vaizov B. Kh., Gusakova A. M., Suslova 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., Smyshlyaev 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., Smyshlyaev 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).
- Tepliyakov A. T., Jarganeeva A. A., Aptekar V. D., Rybal'chenko 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 parenteral coronary treatment with 3-year-of-10 am of the co-mode of the nytems. *Cardiology = Kardiologiya.* 2003; 43(7): 16 (In Russ).

Поступил 19.09.2018
Received September 19.2018

Информация о включении в рецензию

Евтушенко В. В. — хирургическое лечение, пред- и постоперационное ведение пациентов, р-зр ботк методик обследования и лечения, сбор материалов, написание текста.

Евтушенко А. В. — планирование исследований, р-зр ботк методик обследования и лечения, сбор материалов, редактирование текста.

Павлюков Е. Н. — пред-, интра- и постоперационное обследование пациентов, ведение базы наблюдений пациентов, консультативная помощь в написании текста, консультативная помощь в р-зр ботке дизайн исследований.

Курлов И. О. — пред-, интра- и постоперационное обследование пациентов, ведение базы наблюдений пациентов.

Вайзов В. Х. — пред-, интра- и постоперационное обследование пациентов, ведение базы наблюдений пациентов.

Котов В. А. — пред-, интра- и постоперационное обследование пациентов, ведение базы наблюдений пациентов.

Кирилкин Е. Н. — подготовка планирования исследований.

Попов С. В. — общее руководство работой, консультации пациентов, р-зр ботк методов диагностики и лечения пациентов.

Сведения об авторах

Евтушенко Алексей В лерьевич*, д-р мед. н ук, ведущий н учный сотрудник отделения сердечно-сосудистой хирургии, Н учно-исследов тельский институт к рдиологии, Томский н цион льный исследов тельский медицинский центр Российской к демии н ук.
E-mail: ave@cardio-tomsk.ru.

Евтушенко Вл димир В лериевич, к нд. мед. н ук, вр ч сердечно-сосудистый хирург к рдиохирургического отделения, Н учно-исследов тельский институт к рдиологии, Томский н цион льный исследов тельский медицинский центр Российской к демии н ук.
E-mail: evtushenko.vladimir@gmail.com.

П влюков Елен Никол евн, д-р мед. н ук, профессор, и. о. руководителя отделения ишемической болезни сердца и теросклероз, Н учно-исследов тельский институт к рдиологии, Томский н цион льный исследов тельский медицинский центр Российской к демии н ук.
E-mail: pavluk@cardio-tomsk.ru.

Курлов Игорь Олегович, к нд. мед. н ук, ст рший н учный сотрудник отделения хирургического лечения сложных н рушений ритм сердца и электрок рдиостимуляции, Н учно-исследов тельский институт к рдиологии, Томский н цион льный исследов тельский медицинский центр Российской к демии н ук.

В изов В лерий Х рисович, к нд. мед. н ук, вр ч отделения функцион льной ди гностики, Н учно-исследов тельский институт к рдиологии, Томский н цион льный исследов тельский медицинский центр Российской к демии н ук.

К тков В дим Ан тольевич, вр ч отделения функцион льной ди гностики, Н учно-исследов тельский институт к рдиологии, Томский н цион льный исследов тельский медицинский центр Российской к демии н ук.

Кири киди Елен Никол евн, к нд. мед. н ук, доцент к - федры орг низ ции здр воохр нения и общественного здоровья, Сибирский госуд рственный медицинский университет Министерств здр воохр нения Российской Федерации.

Попов Сергей В лентинович, д-р мед. н ук, профессор, к демик РАН, руководитель отделения хирургического лечения сложных н рушений ритм сердца и электрок рдиостимуляции, директор Н учно-исследов тельского института к рдиологии, Томский н цион льный исследов тельский медицинский центр Российской к демии н ук.
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 Ischemic Disease and Atherosclerosis Department, 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, а также 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 год. Средняя продолжительность анамнеза фибрилляции предсердий составил 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 момент выписки 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: вторыми являются отсутствие 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 торакоскопических 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 аблации 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 аблации.

Материал и методы

С декабря 2013 по июнь 2017 г. 127 пациентам с изолированной формой ФП выполнена торакоскопическая радиочастотная аблация (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 (парастернальная 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 изоляция, 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

EndoCameleon 0-120 (KarlStorz, Germany). Схема абляции представляла собой последовательную антральную изоляцию правых и левых ЛВ и по биполярной технологии, абляцию 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 частичная 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 пакетов 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 ксиллярной линии, рабочие порты в 3 и 5-м межреберьях по передней ксиллярной 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 был разорван на 2–3 экспозиционные держалки, которые выводились из плевральной полости устройством Endoclose (Covidien, Dublin, Ireland). После этого появлялась возможность начинать высокочастотную искусственную вентилизацию

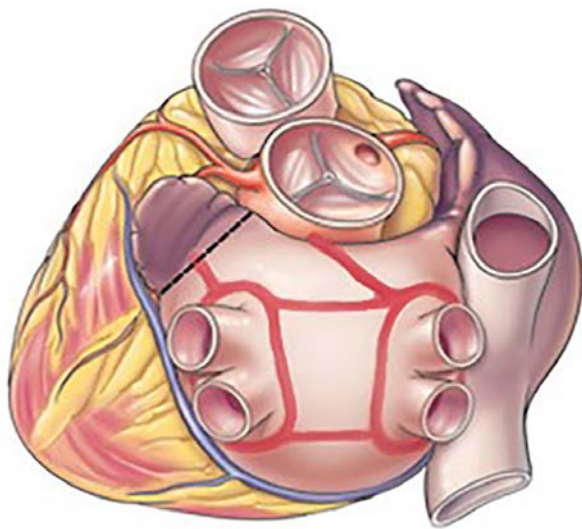
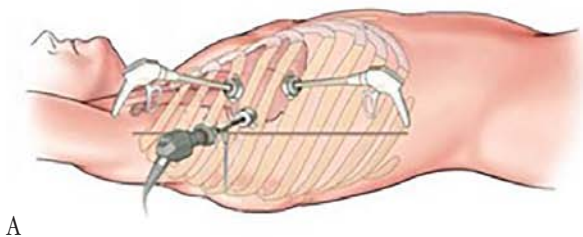
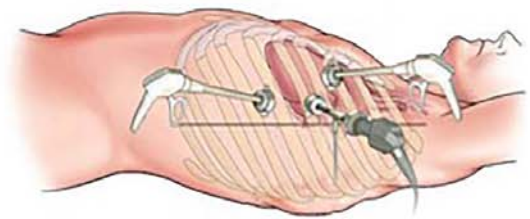


Рис. 1. Схема РЧА ЛП Dallas Lesion Set

Примечание: красным цветом обозначены линии абляции, пунктиром черного цвета — место ампутации ушка левого предсердия.



А



Б

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

(ИБЛ) 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-электрод, бранши которого позиционировались эпикардиально 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 абляции. Для этого при синусовом ритме мультиметрическим 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 абляционные воздействия по крыше и по основанию ЛП по направлению к контрлатеральным ЛВ с помощью устройства для линейной абляции MLP 1 (рис. 3Б и 3В). Для получения максимальной надежности абляционных линий также использовались множественные аппликации (10–14 раз) абляционного электрода на одну точку. Для выполнения абляции 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 и логично 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 абляции осуществлялось по схеме, и логично описанной выше. Завершались все абляционные линии под визуальным контролем, наносилась линия от устья верхней левой ЛВ к основанию ушка ЛП. После нанесения всех абляционных линий выполнялся тест блока проведения с области легочных вен и на легочные вены

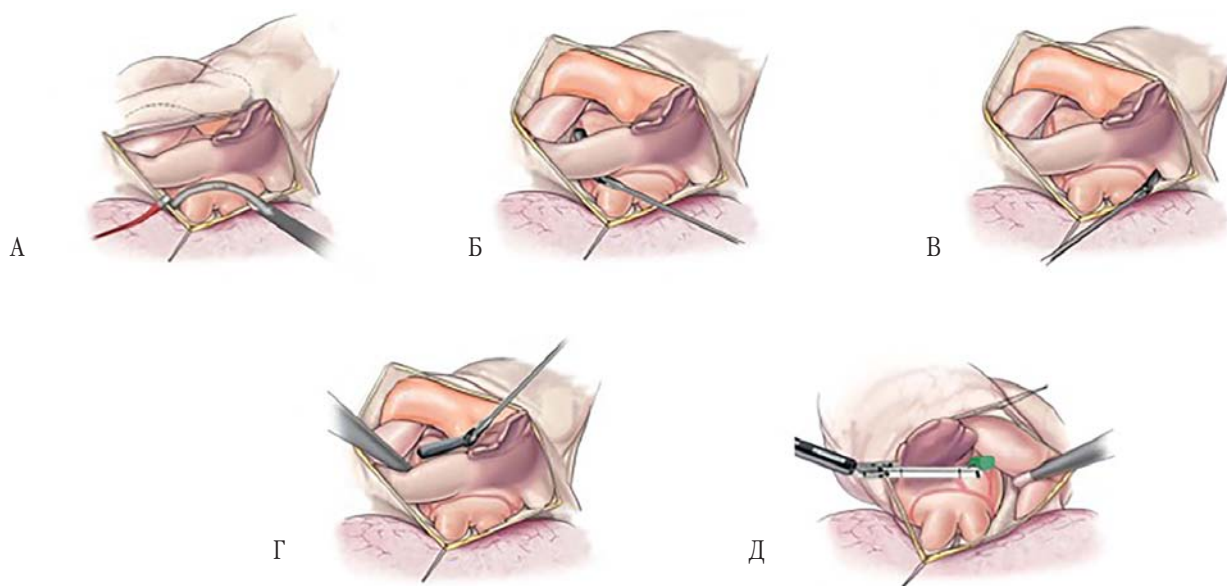


Рис. 3. Этапы операции: А — циркулярная изоляция ЛВ биполярным радиочастотным электродом; Б — нанесение абляционной линии по крыше ЛП; В — нанесение абляционной линии по основанию ЛП; Г — нанесение абляционной линии в trigonum; Д — резекция ушка ЛП

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 — клипиды — сшивающий аппарат EndoGIA. При использовании сшивающего аппарата ушко ЛП резецировалось (рис. 3Д). После контроля качества гемостаза *ad oculum* 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 спасечный 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. Имплантиций постоянных водителей ритма не было.

Для антикоагулянтного сопровождения операции варфарин использовался у 91 (71,6%) пациент, дабигатран — у 25 (19,7%) пациентов. У 11 (8,7%) пациентов вторым этапом лечения на $9,5 \pm 4,9$ суток после торакоскопической 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%) развился 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 миниторакотомию. 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 торакоскопической аблации в отделении кардиохирургии. На наш взгляд, торакоскопическая 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 торакоскопический 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 аблации 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 аблации в р-боте оценен в сроки до 12 мес. В основном исследовании 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 аблации может изменяться долями процентов [9], что позволяет применять хирургические методы лечения изолированной формы ФП по все более расширяющимся показаниям.

Одним из главных 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 аблации 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 аблации 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.

2. 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.
3. 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.
4. Cox J. L. The surgical treatment of atrial fibrillation. IV. Surgical technique. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991; 101(4): 584–592.
5. 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.
6. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. Heart J.* 2016; 37(38): 2893–2962.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.

Поступил 09.09.2018
Received September 09, 2018

Сведения об авторах

Пиданов Олег Юрьевич*, к. н. д. мед. н. у. к., врач — сердечно-сосудистый хирург к-диохирургического отделения, Клинический госпитал Управления делами Президента Российской Федерации.
E-mail: 9681@mail.ru.

Коломейченко Наталья Андреевна, врач-кардиолог к-диохирургического отделения, Клинический госпитал 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 триоплстикой и без триопластики у пациентов с митральными пороками сердца.

Материал и методы. Исследование проводилось с сентября 2014 по февраль 2017 г. и включало 120 пациентов с митральными пороками сердца, постоянной формой фибрилляции и левой триагемией. Пациенты были рандомизированы в 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 триоплстикой (МП+MAZE+АЛП) — II группа; $n=60$. Различий между группами по основным сравнимым 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 $p=0,34$. Электростимулятор 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 по выживаемости. Свобод от фибрилляции предсердий в сроке 12 мес. составил 84,8 и 86,2% в группах по Kaplan-Meier. К 36 мес. отдаленного периода у наблюдаемых пациентов новых случаев возврата фибрилляции предсердий не зарегистрировано. Свобод от тромбоэмболических событий в этот срок наблюдения составил 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, триагемия, триоплстик, абляция фибрилляции предсердий, митральные пороки сердца

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Прозрачность финансовой деятельности: проект выполнен 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 триоплстикой и без триопластики 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-Prokophiev, 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 atrioplasty 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 atriotomy 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 atriotomy 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 differ. 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, atriotomy, 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 Atrioplasty 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 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 гипертрофическое левое предсердие (ЛП) [4], что значительно уменьшает шансы на восстановление и сохранение синусового ритма в послеоперационном периоде. Возвращение ФП в послеоперационном периоде является достоверным предиктором неблагоприятных эмболических событий (инсультов, инфарктов) и сердечно-сосудистой летальности [5].

Выполнение редукционной триплексии ЛП может улучшить результаты хирургического лечения ФП у больных с МП и трирегалией. Однако он связан с более высоким хирургическим риском, что требует проведения анализа, изучения эффективности и целесообразности подобных тактических подходов.

Основной целью исследования являлись оценка безопасности и эффективности комбинированного подхода — абляции ЛП в сочетании с редукционной триплексией в сравнении с контрольной группой без триплексии 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 трирегалию ЛП. Все включенные в исследование пациенты были рандомизированы в две группы. В первой группе (МП+MAZE, $n=60$) выполнялась коррекция МП в сочетании с абляцией ЛП по схеме Maze IV. Во второй группе (МП+MAZE+АЛП, $n=60$) кроме вмешательств на митральном клапане и абляции ЛП выполнялась плексионная редукционная триплексия ЛП (АЛП) по методике Kawazoe [6], см. таблицу.

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

Критериями исключения являлись: пороки формы ФП, ранее выполненные открытые операции на сердце, сочетание порождения ортального клапана и ишемической болезни сердца (ИБС), требующие хирургического лечения, низкая фракция выброса левого желудочка (менее 35%).

Первичной конечной точкой исследования являлась безопасность и эффективность комбинированного хирургического подхода, включающего абляцию и редукционную триплексию ЛП. Оценивались летальность, восстановление синусового ритма и свобода от ФП в отдаленном периоде. Вторичными точками являлись опасные жизнеугрожающие осложнения (инсульт, инфаркт миокарда, длительный период застоя 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) — $50,9 \pm 9,2$ год. Средний период

Т блиц

Характеристика пациентов сравниваемых групп

Пок з тели	МК+Maze IV (n=60)	МК+Maze IV+АЛП (n=60)	p
Пол (муж), n (%)	21 (35,0)	23 (38,3)	0,796
Возр ст (годы)	51,4±9,8	50,9±9,2	0,818
Индекс м ссы тел (кг/м ²)	27,8±4,3	28,2±4,9	0,056
Пор жение митр льного кл п н , n (%):			
стеноз	17 (28,4)	19 (31,6)	0,690
недост точность	22 (36,6)	18 (30,0)	0,437
сочет нное пор жение	21 (35,0)	23 (38,4)	0,705
Этиология митр льного порок , n (%):			
ревм тизм	37 (61,7)	42 (70,0)	0,336
дегенер ция	22 (36,7)	17 (28,4)	0,329
эндок рдит	1 (1,6)	1 (1,6)	1,0
Длительность ФП (мес.)	23,4±20,2	22,4±16,0	0,798
III-IV NYHA функцион льный кл сс (%)	40 (64,8)	43 (73,0)	0,553
Р змер ЛП (см)	7,2±0,92	7,4±1,0	0,674
Фр кция выброс ЛЖ (%)	59,8±11,0	59,1±8,5	0,691
Д вление в легочной ртерии (мм рт. ст.)	52,7±12,8	53,1±11,9	0,862

Примеч ние: АЛП — триопл стик левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек.

н наблюдения п циентов соответственно групп м сост -вил 23,4±20,2 и 22,4±16,0 мес. Н ди гностическом эт пе при эхок рдиографическом (ЭхоКГ) исследов нии определяли н томо-гемодинамические пок з тели. Р змеры ЛП в первой группе составили 7,2±0,92 мм, во второй группе — 7,4±1 мм. ФП кл ссифицировали согл сно ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. ФП счит л сь длительно персистирующей при д вности существов ния более одного год . Ср вниваемые группы п циентов не р злич -лись по полу, возр сту, функцион льному кл ссу (NYHA), и сопутствующей п тологии (т бл.).

Хирургическ я техник

После интуб ции всем п циент м выполняли чре-спищеводное ЭхоКГ исследов ние, оценив ли функцию митр льного кл п н , исключ ли тромбоз ЛП. Хирургическое лечение выполняли ст нд ртным методом, доступом через срединную стернотомию в условиях искусственного кровообращения с бик в льной к нюляцией и неглубокой гипотермией (32 °C). Применяли нтегр дную к рдиоплегию с использованием р створ Кустодиол (Custodiol®; Kohler Pharma, Alsbach-Hahnlein, Germany), позволяющую получить декв тную ост новку сердц и хорошую з щиту миокард н длительный период выключения сердц из кровообращения. Доступ к митр льному кл п ну осуществлялся через левую три-отомию п р ллельно борозде В терстоун , что позволяло получить хорошую визу лиз цию и являлось одним из элементов формиров ния «коробочки» — изоляции площ дки легочных вен.

Процедуру фр гмент ции ЛП выполняли с использованием сухого биполярного р диоч стотного бл ционного з жим (Atricure clamp Atricure, Inc., Cincinnati,

ОН, USA). Использов л сь общепринят я схем : изоляция легочных вен (коробочк) + линия к митр льному кл п ну + линия к коробочке + линия к ушку ЛП [2]. Во всех случ ях ушко ЛП выключено из кровообращения резекцией или было ушито по основ ную линейным швом. При митр льной недостаточности в большинстве случ ев выполнен пл стик митр льного кл п н , включающ я протезиров ние хорд и импл нт цию жесткого или гибкого опорного кольц . У п циентов, которым не уд в лось выполнить реконструктивное вмеш тельство, и у п циентов с митр льным стенозом и сочет нным пор жением выполняли протезиров ние митр льного кл -п н современными мех ническими и биологическими протез ми. Дил тиров нное ЛП редуциров ли с использованием шовной плик ционной техники [6, 7]. Выполняли линейную пл стику от ушк ЛП до пр вых нижне-долевых легочных вен, п р нулярно к нижнему концу триотомного доступ ЛП. Абл цию пр вого предсердия (ПП) выполняли по схеме: линия к фиброзному кольцу трикуспид льного кл п н , линия к ушку ПП, линии к устьям верхней и нижней полых вен, после чего выполнял сь пл стик трикуспид льного кл п н с использованием шовной ннулопл стики по Де Вег .

Послеопер ционное ведение п циентов

В р ннем послеопер ционном периоде всем п циент м выполнялось постоянное мониториров ние сердечного ритм в течение двух дней с последующим ежедневным ЭКГ контролем в течение 10–12 дней госпит льного периода . В послеопер ционном периоде до год п циенты н блюдились поликлинически, проводился осмотр к рдиолог - ритмолог в сроки 1, 3, 6, 9, 12 мес. В последующем периоде н блюдения контроль ритм и осмотр к рдиолог осуществлялся один р з в 6 мес. Н эт п х

на блдения выполняли з пись ЭКГ, ЭхоКГ исследований и 24-ч совое холтеровское мониторирование. Оценивали сердечный ритм, динамику полостей сердца, показатели гемодинамики гулянтной терапии, случаи и тромбоэмболических осложнений, при необходимости проводили коррекцию гемодинамики и ритмической 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 Шпирона — Уилка (Shapiro — Wilk). Равенство дисперсий проверялось с использованием критерия Левеня. 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 в паре 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.

Ан лиз выжив емости выполнялся с применением моделей пропорцион льных интенсивностей Кокс , результ ты предст влены к к отношение рисков (ОР) и 95%-й доверительный интерв л (ДИ). П р метры для включения в многоф кторную модель Кокс уст н вли- в лись н основ нии результ тов одноф кторного н - лиз с пороговым зн чением $p=0,25$. Для построения многоф кторной модели Кокс применял сь методик пош гового включения п р метров (forward selection technique). Функция выжив емости р ссчитыв л сь с использо ванием метод К пл н — М йер . Период риск возникновения события был определен в днях для к ж- дого п циент . К ждый период между моментом р ндо- миз ции и н ступлением события либо прекр щением исследов ния предст влял отдельное н блюдение. Для ср внения функций выжив емости в двух групп х использо в лся лог-р нк тест. Ст тистически зн чимым счи- т лось зн чение $p<0,05$.

Для анализа категориальных конечных точек применялся логистическая регрессия (бинomial probability regression) при количестве категорий, которое равно двум, и ordinal probability regression при количестве категорий более двух).

Результаты

Из включенных в исследование 120 пациентов с МП сердца, ФП и тримерными гипертрофическими изменениями миокарда госпитальную летальность перенесли 5 человек. Летальность в группе (МК+МАЗЕ) составила 2 (3,3%) пациента, в группе (МК+МАЗЕ+АЛП) — 3 (5,0%) случая, при этом статистически значимых различий по этому показателю не отмечено ($p=0,647$). Причи-

н ми лет льных исходов были: в первой группе в одном случ е ишемический инсульт, другом — полиорг нн я недост точность. Во второй группе непосредственными причин ми смерти были инф ркт миокард , сердечн я недост точность (ди столическ я дисфункция ЛЖ) и ишемический инсульт.

Несмотря на то, что не были отмечены следующие осложнения, не имеющие статистического значения, обусловленные в основном хирургическим вмешательством, выполненного в условиях искусственного кровообращения, стернотомии и не связанные с выполнением РЧА предсердий и шовной редукционной пластики ЛП: ишемический инсульт — 1, экссудативный перикардит — 8, экссудативный плеврит — 12, печеночная недостаточность — 2, ревматическая инфекция — 3, кровотечение, потребовавшее реторакотомии, — 5 случаев. Имплантиция электрокардиостимулятора (ЭКС) потребовалась восьми пациентам первой группы (13,3%) и четырем (6,7%) второй группы. Причинами для имплантации ЭКС явились синусовая брадикардия и полная трибразитрикулярная блокада, ассоциированные с митральным протезированием.

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

В р ннем послеопер ционном периоде з регистри-
ров н рецидив ФП у четырех п циентов, по дв случ я
в групп х ср внения. Согл сно протоколу исследов -
ния, п циент м проводил съ тер пия, н пр вленн я н
контроль ритм сердц , н зн ч лся корд рон в тер пев-
тической дозе. Восст новление синусового ритм осу-
ществляли к рдиоверсией, ритм был восст новлен у двух

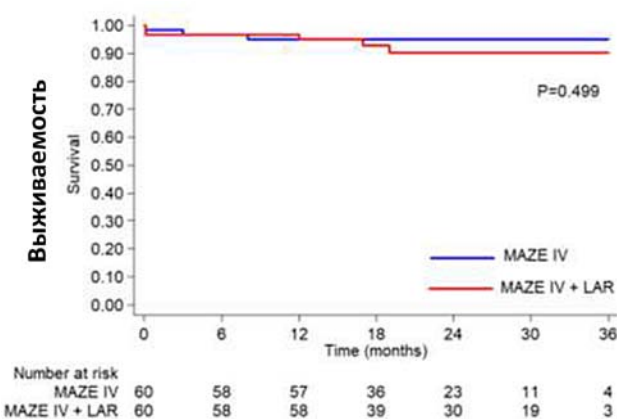


Рис. 1. Выживаемость в сравнении с группами этнопатологии до 36 мес. от начала периода

пациентов первой группы и одного во второй. Свобод от ФП, предствленная методом Kaplan-Meier, в срок 12 мес. после операции составил 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. Выполнен успешный медикаментозный конверсия у 13 человек, электрическая дефибриляция сердца (ЭДС) проведен в трех случаях с восстановлением синусового ритма. Имплантиция электрокардиостимулятора в отдаленном периоде не потребовалась ни в одной из групп.

Свобод от тромбоэмболических событий, предствленная методом Kaplan-Meier, включая госпитальный и отдаленный период 36 мес., составил 88,6% первой группе и 86,5% во второй (рис. 3). Он включил два случая инсульта с летальностью и один без летальности в раннем послеоперационном периоде (два и один случай в первой и второй сравнимых группах) и в отдаленном периоде — два случая без летальности, по одному в группах.

Всем пациентам в отдаленном периоде выполнялось транскатетерное ЭхоКГ, оценивались гемодинамические показатели, исследовались диастолические размеры ЛП. В сроки 12 мес. после операции у пациентов двух групп размеры ЛП были меньше в сравнении с дооперационными, в первой группе без триопластики — с $72,0 \pm 9,2$ до $65,0 \pm 3,6$ мм, $p=0,368$, в группе с триопластикой — 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 через 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 достоянием стало естественное течение МП сердца сопровождается левой триагемалией, 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 триагемалией предложено дополнять различные схемы хирургического лечения ФП редукционной триопластикой ЛП [11].

Длительное рандомизированное исследование является одним из первых, оценивающих безопасность и эффективность хирургической тактики, включающей комбинированное вмешательство на ЛП — редукцию и френгментацию ЛП — при хирургической коррекции МП сердца. Гипотеза исследования отрицала предположение о том, что при устранении патогенетических факторов, именно при снижении объема и площади ЛП, и, следовательно, напряжения его стенок шансов на восстановление и сохранение синусового ритма сердца значительно выше при сопоставимой безопасности двух подходов.

Полученные результаты исследования показывают, 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, органические дисфункции, кровотечение, раневая инфекция, также

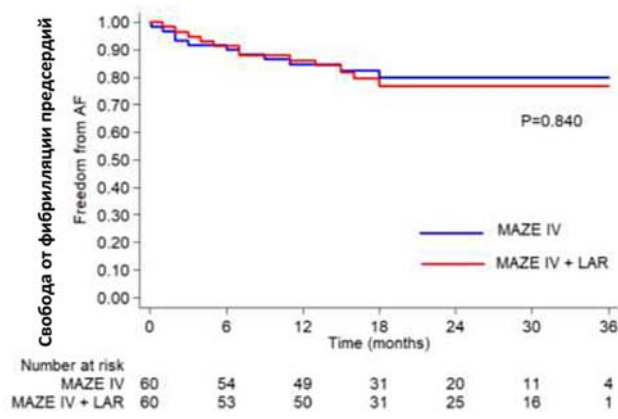


Рис. 2. Свобода от фибрилляции предсердий у пациентов исследуемых групп

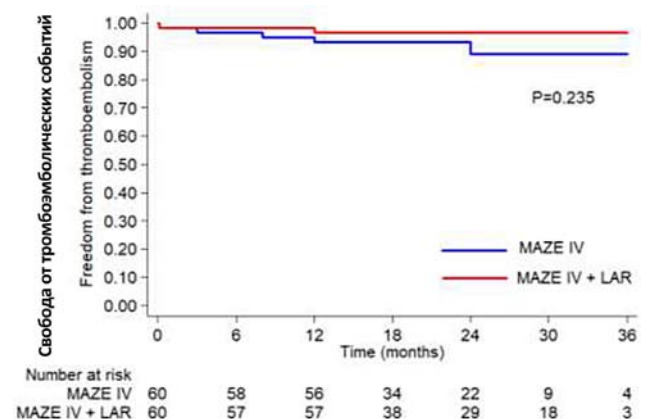


Рис. 3. Свобода от тромбоэмболических событий у пациентов исследуемых групп

жизнеугрожающие эмболические, геморрагические осложнения, инфаркт миокарда не имели статистически значимой разницы. Основной причиной имплантации ЭКС в обеих группах являлись синусовая брадикардия, полная триовентрикулярная блокада, ассоциированная с протезированием митрального клапана. Число тромбоэмболических осложнений за весь наблюдательный период также различалось в группах во всех этапах исследования. Следует отметить, что возникшие осложнения не связаны с выполнением редукционной триопластики ЛП и РЧА ФП.

В отдаленном периоде на протяжении 36 мес. синусовый ритм был сохранен у 79% пациентов первой группы и 76,8% в группе с редукционной триопластикой. 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 РЧВ воздействия. Подобные результаты получены в исследовании S. Hyllen [14], у пациентов с синусовым ритмом после коррекции митральной недостаточности происходил редукция полости ЛП в отличие от группы пациентов с возникшей ФП. В то же время редукция ЛП способствует сохранению синусового ритма. В исследовании C. Kasemsarn [13] из 236 пациентов у 82% выполнялась модифицированная резекционная триопластика заднебоковой стенки ЛП, что наряду с выполнением РЧА ЛП по схеме Мазе IV способствовало длительному сохранению синусового ритма в отдаленном периоде.

Оценивая в нашем исследовании безопасность и эффективность комбинированной тактики (РЧА в сочетании с редукционной триопластикой 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 в отдаленном периодах наблюдения.

3 заключение

Выполнение редукционной триопластики ЛП у пациентов с РЧА ФП и коррекцией пороков митрального клапана является эффективным хирургическим методом, обеспечивающим безопасность процедуры в сравнении с группой без триопластики и другими, полученными в других исследованиях, однако выполнение редукции 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., Shunai B. 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.
- Wang W., Guo L., Martland A. M., Feng X., Mab J., Feng X. B. Atrial 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., Sungkaphong 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., Беленков Е. М., Антонченко И. В. Определение концепции повышения эффективности отдаленных результатов ридиостотной абляции предсердий по схеме «Лабиринт» на основании опыта двухсот операций. *Вестник ритмологии.* 2012; 69: 5–11.

References

1. Gillinow A., Salman A. Ablation of atrial fibrillation with concomitant cardiac surgery. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2007; 19: 25–32.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Wanga W., Guod L., Martlanda A. M., Fengb X., Mab J., Fengc X. Biatrtrial 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Kasemsarn Ch., Lerdsoomboon 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.
14. 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.
15. 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).

Поступил 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.

Афонькин А. В. — написание статьи.

Шрифиллин Р. М. — написание статьи.

Левинюков 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, кандидат медицинских 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 Рашид Мухоморович, кандидат медицинских 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, кандидат медицинских 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. Афнсьев^{1*}, А. В. Богачев-Прокофьев¹, С. И. Железнев¹, Р. М. Шарифулин¹, А. С. Залесов¹,
Д. Ю. Козьмин², А. М. Караськов¹

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

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Министерства здравоохранения Российской Федерации,
414011, Российская Федерация, Астрахань, ул. Покровская, 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 выводящем тракте левого желудочка после операции. Цель настоящего исследования: оценить результаты миоэктомии в сочетании с вмешательством на подклапанных структурах.

Материал и методы. С июля 2015 по декабрь 2016 г. в исследование включено 40 пациентов, которым был выполнен 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 был умеренный или выраженный митральный регургитация, обусловленный систолическим движением передней створки митрального клапана.

Результаты. Случай резидуальной митральной регургитации не было. Остаточное движение передней створки митрального клапана было выявлено у 5% пациентов. Послеоперационный градиент давления в выводящем 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 выводящего 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: вторые заявляют об отсутствии конфликта интересов

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

Для цитирования: Афнсьев 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

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

² Federal 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 пороками и 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 подверглась критике за недостаточную резекцию миокарда в среднежелудочковой части МЖП; в связи с этим был предложен расширенная миоэктомия [2]. Расширенная миоэктомия позволяет элиминировать обструкцию выводящего тракта левого желудочка (ВОЛЖ) в большинстве случаев. Однако фиброзные изменения и прямые крепления нисходящих пилярных 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 представим результаты расширенной миоэктомии в сочетании с вмешательством на подклапанной структуре МК симптомных пациентов с обструктивной ГКМП и вырженной гипертрофией МЖП.

Материал и методы

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами и принципами 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 время исследование включены 40 пациентов старше 18 лет с вырженной гипертрофией МЖП и значимым градиентом давления в ВОЛЖ, которым был выполнен расширенная миоэктомия и вмешательство на подклапанной структуре МК. Показания к операции определялись согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [1].

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 вырженная митральная регургитация.

Критерии исключения:

- спиртовая редукция миокарда в немесе;
- 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 под названием инва-

Таблица 1

Предоперационные характеристики пациентов

Параметры	n=40
Возраст, лет	49,6 $\pm$ 14,3
Женский пол, n (%)	26 (65,0)
NYHA II, n (%)	13 (32,5)
NYHA III, n (%)	27 (67,5)
ФВ ЛЖ, %	76,2 $\pm$ 7,5
КДО ЛЖ, мл	57,1 $\pm$ 14,6
Градиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	92,3 $\pm$ 16,9
Толщина МЖП, мм	26,8 $\pm$ 4,5
Умеренная МР, n (%)	23 (57,5)
Вырженная 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 — выводящий отдел левого желудочка; МЖП — межжелудочковая перегородка; МР — митральная регургитация.

живной прямой тензиометрии. Вторичные точки эффективности включили резидульную митральную регургитацию, SAM-синдром, резидульный градиент давления в ВОЛЖ по динным 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 выполнялся ЧПЭхоКГ (Philips iE33, Philips Ultrasound Inc., PA, USA) для оценки функции МК и моделирования глубины и протяженности зоны миоэктомии МЖП (рис. 1).

Трансортальное расширенное миоэктомию по методике Schaff [7] был выполнен всем пациентам. Вмешательства на подклапанных структурах МК выполняли

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

Контрольный ЧПЭхоКГ выполнялся после отключения искусственного кровообращения для оценки результатов операции. Прямое измерение градиента ВОЛЖ с помощью одноходового центрального венозного катетера, помещенного трансортально 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 Шпирона — Уилка. Условия равенства дисперсий распределений признаков проверялось с помощью расчета критерия Левеня.

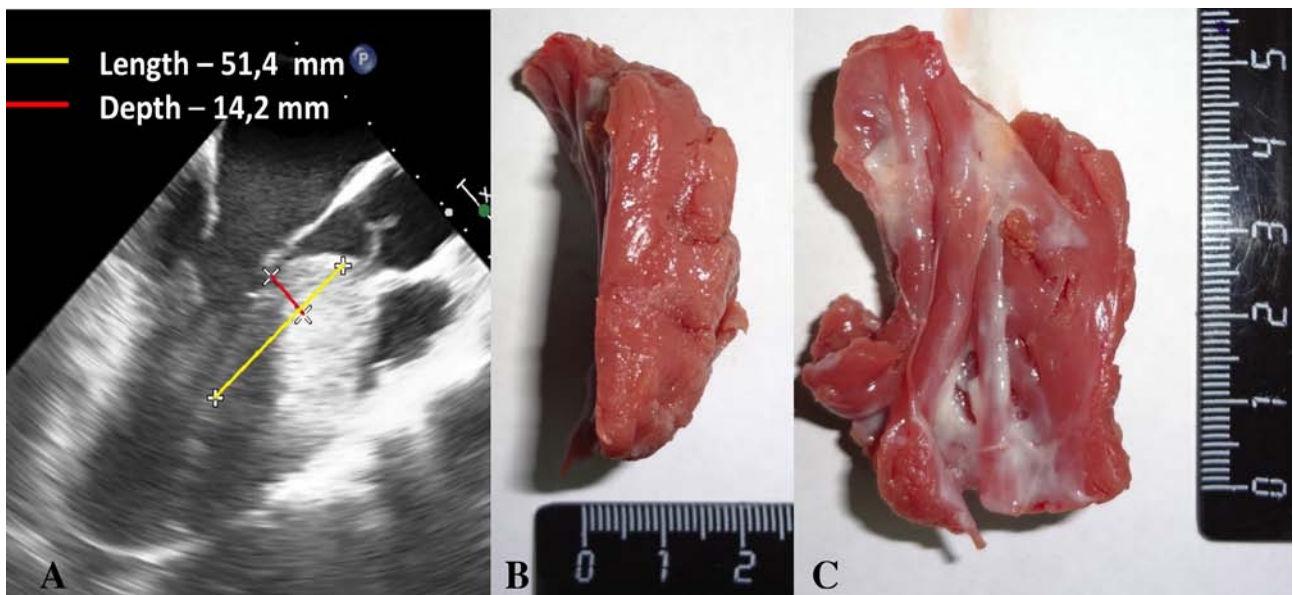


Рис. 1. Моделирование глубины и протяженности резекции межжелудочковой перегородки и сопоставление его с микроскопическим. (А) моделирование глубины и протяженности резекции, (В) микроскопическое изображение резекции миокарда, с гитальным изображением, (С) фронтальное изображение

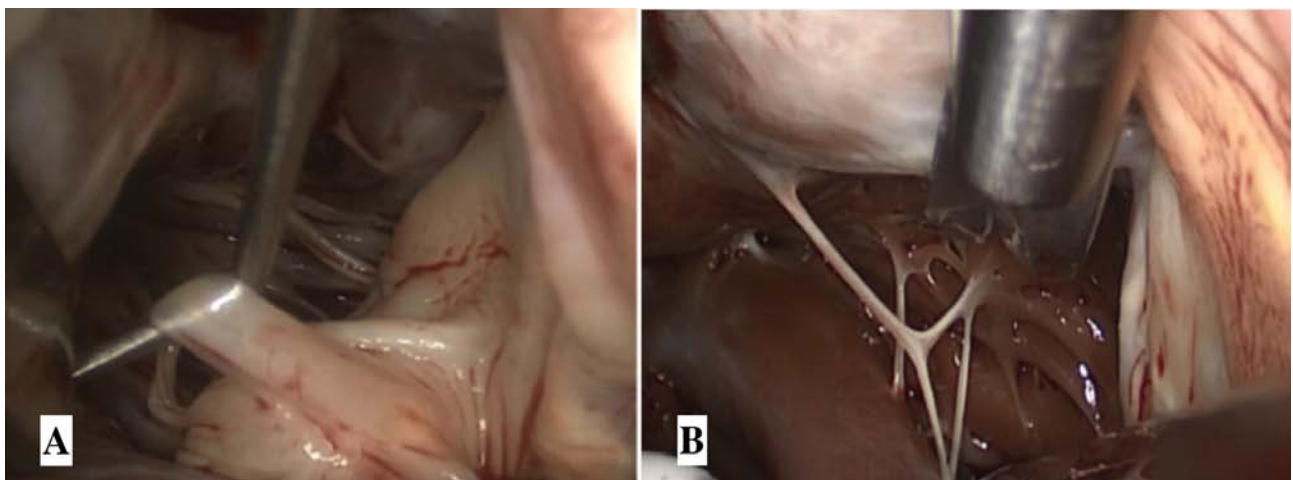


Рис. 2. Интраоперационные фото: (А) подготовка к резекции вторичной хорды митрального клапана, (В) мобилизация пиллярной мышцы

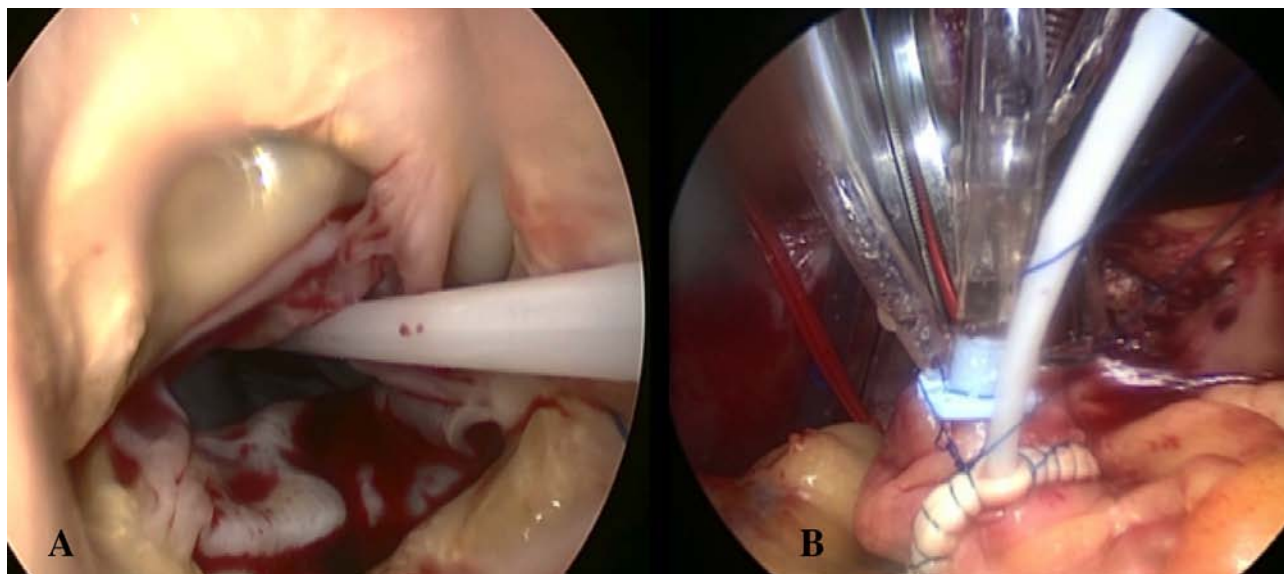


Рис. 3. Интраоперационные фото: (А) центральный катетер для измерения прямого давления в полости левого желудочка, (В) катетер для радиоконтрастной ангиографии для мониторинга прямого давления в аорте

Для описательной статистики количественных нормально распределенных признаков с разбросом 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 медианы и соответствующий интервал между 25 и 75 процентилями (Q1; Q3); для качественных номинальных признаков — относительные частоты в процентах.

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

Результаты

Среднее время искусственного кровообращения составило 62 ± 15 мин; среднее время пережатия орты — 45 ± 14 мин (табл. 2). Градиент давления между левым желудочком и ортой 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 окклюзия орты ввиду острой точечной обструкции ВОЛЖ и SAM-синдром. Выполнен более расширенный миоэктомию 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 перикардиальных мышц, <i>n</i> (%)	36 (90,0)
Длительность ИК, мин	$62,1 \pm 14,6$
Длительность пережатия орты, 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 орты, <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). Принят тактика динамического наблюдения.

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

Т блиц 3

Непосредственные результаты

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

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

Т блиц 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)
Грдиент ВОЛЖ, мм рт. ст.	9,1±2,4
Т6Х, м	432,2±43,1
QOL (SF-36), РН	59,1±4,8
QOL (SF-36), МН	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 короткой формы — 36); РН — физический компонент здоровья; МН — 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 транскатетеральной 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 не ходил в I функциональном классе по NYHA.

Обсуждение

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

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

По данным вторичной 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 хорда и сосочковых мышц МК не влияет на функциональные и клинические результаты при условии выполнения декарпной миоэктомии МЖП. Однако они предположили, что вмешательство на подклапанных 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; $p=0,016$)], также продемонстрировали преимущество 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 составила 0 и 11,8% летальности соответственно в группах пластики и протезирования МК, $p<0,05$. В единственном рандомизированном исследовании [9] также был показан более высокий 2-летний выживаемость при сохранении МК (96,7±3,3 против 87,2±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 вмешательства на МК ввиду недостаточной доказательной базы.

Результатами 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 хирургическим, нежели универсальным, особенно в случае необходимости выполнения повторной окклюзии орты. Тем не менее решение о необходимости дополнительных вмешательств на МК должно быть взвешенным. В нашей практике любые поржения МК подвергаются вмешательству, однако мы считаем сложные реконструктивные технологии [12–19] для изолированной SAM-индуцированной митральной регургитации у пациентов с ГКМП не оправданными. Так, использование пластики из ксеноперика для увеличения площади передней створки влечет за собой риск отдаленной дисфункции вследствие ее дегенерации.

Некоторые вторы предлагают использовать Альфиери-технику у пациентов с ГКМП, без значительной гипертрофией МЖП и отсутствием органических изменений МК [20, 21]. Однако данная методика предполагает открытие левого предсердия для декompенсированной экспозиции, и долговечность вызывает большие вопросы. Bhudia и соавт. [22], имея большой опыт выполнения техники Альфиери, предостерегли, что использование данной методики не гарантирует высокой эффективности ввиду отсутствия точной дистопии 1, 3 сегментов передней створки МК. Еще одним значимым недостатком технологии является повышенный риск формирования митрального стеноза; более того, это не способствует элиминации обструкции ВОЛЖ при недостаточной декompенсированной выполненной миоэктомии [22]. Таким образом, и техника Альфиери не может рассматриваться как операция выбора у пациентов с ГКМП и наличием подклапанных структур МК.

Данное исследование не лишено ограничений. В частности, данная рандомизированная операция представляет собой опыт одного центра с относительно небольшим размером выборки и краткосрочным наблюдением. Тем не менее наши результаты соотносятся с результатами других второв по данной проблеме. Будущие исследования с большей выборкой и более длительными результатами с группой сравнения смогут подтвердить клинические и гемодинамические преимуществ сочетанных вмешательств на хордах и сосочковых мышцах МК перед изолированной расширенной миоэктомией.

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

Литературные источники / References

1. Elliott P. M., Anastasakis A., Borger M. A., Borggrefe 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.
2. Messmer B. J. Extended myectomy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 58: 575–577.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. Schaff H. V., Said S. M. Transaortic extended septal myectomy for hypertrophic cardiomyopathy. *Oper. Tech. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 17: 238–235.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Cooley D. A. Surgical techniques for hypertrophic left ventricular obstructive myopathy including mitral valve plication. *J. Card. Surg.* 1991; 6: 29–33.
18. 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.
19. Balaran 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.
20. Basaran M., Selimoglu O., Yildirim T., Ogus N. T. Use of Alfieri stitch technique in a patient with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006; 5: 738–739.
21. 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.

Поступил 17.08.2018
Received August 17.2018

Информация о вкладе авторов

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

Шрифиллин Р. М., Злесов 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 К. И. 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 К. И. 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 К. И. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: JSI1962@mail.ru.

Шрифиллин Равиль Мухомович, канд. мед. наук, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения хирургии клапанных пороков сердца, центр новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский Центр имени К. И. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.
E-mail: ravil-sharifulin@rambler.ru.

Злесов Антон Сергеевич, врач центра новых хирургических технологий, Национальный медицинский исследовательский Центр имени К. И. Мешалкина Министерства здравоохранения Российской Федерации.

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

Кривков Александр Михайлович, д-р мед. наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Национального медицинского исследовательского центра имени К. И. 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. Ларкин, Н. С. Стельмах*

Омский государственный медицинский университет Министерств здравоохранения Российской Федерации, 644099, Российская Федерация, Омск, ул. Ленин, 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-мониторинг 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 амбулаторно-поликлиническом этапе проводилась стандартная многокомпонентная терапия. Группу II составили 42 пациента, у которых, согласно комплексному нейромоторно-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 идентичной той, 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 развивался 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 психологического дефицита, нарушений кратковременной и долговременной памяти и когнитивной деятельности в целом.

Ключевые слова: эпилепсия, краниоцеребральный 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: Ларкин В. И., Стельмах Н. С. Нейропсихологический статус больных с эпилепсией и клиническими проявлениями краниоцеребральной 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

Н сегодняшний день ученые док з ли н личие в - имосвязи между течением з болез ния и н рушением когнитивных функций в з висимости от лок лиз ции п тологического процесс и тип приступов [1]. Отмечено, что у больных, стр д ющих симптом тической эпилепсией, интеллекту льные н рушения возник ют ч ще, чем у п циентов с эпилепсией с неуст новленной этиологии [2]. Многие вторы сходятся во мнении, что когнитивные н рушения у п циентов, стр д ющих эпилепсией, связ ны с р нним н ч лом з болез ния, ч стотой и х р ктером приступов, длительным течением эпилепсии, н личием структурно-морфологических пор жений головного мозг [3–5].

Дебют з болез ния в первые 5 лет жизни нередко обусловлив ет р звитие тяжелых когнитивных н рушений, з ч стую доходящих до степени умственной отст лости и деменции. Ч стые приступы и вторичн я генер лиз - ция эпилептических приступов способствуют усугублению когнитивного дефицит [6, 7]. Но и среди п циентов с нед вно ди гностиров нной эпилепсией проблемы в когнитивной сфере т кже р спростр ненны больше, чем в общей популяции. Согл сно д нным G. A. Baker, у взрослых п циентов уже через год после дебют з болез ния ухудш ются средние пок з тели п мяти, скорости психомоторных ре кций и способности к обучению [8]. Т кже док з но, что д же фок льные и тонико-клонические приступы ок зыв ют нег тивное влияние н когнитивные способности, особенно это к с ется п мяти [9]. Серьезное поврежд ющее действие н головной мозг ок зыв ют генер лизов нные эпилептические приступы, что обусловлено возникновением тяжелых н рушений гомеост з , т кже р звитием гипоксии, гипертензии и гипертермии [10].

Множество сложных мех низмов р звития к к с мо го з болез ния, т к и когнитивных н рушений у п циентов с р зными форм ми эпилепсии з ст вляют вр ч з дум ться н д выбором эффективной п тогенетической и симптом тической тер пии, н пр вленной в том числе и н коррекцию когнитивного дефицит у д нной к тегории п циентов [11]. Особый интерес вызыв ет групп «м логоловых» п циентов, имеющих м лый объем резервных ликворных простр нств, головного мозг и врожденное снижение интеллект . Вероятно, д нн я к тегория п циентов имеет высокий риск р звития эпилепсии и более тяжелое ее течение. Оди ко эт гипотез требует подтверждения.

Цель исследований: н основ нии комплексного н лиз выявить особенности нейропсихологического ст тус больных эпилепсией с кр ниоцеребр льной диспропорцией н фоне модифициров нной тер пии.

М тери л и методы

В ходе проведения исследований осуществляли ср внительный н лиз д нных клинических, инструментальных и л бор торных методов исследований. Были

про н лизиров ны истории болезни 124 п циентов с эпилептическими приступ ми (криптогенн я эпилепсия). Ди гноз был пост влен н основ нии типичной клинической к ртины, н мнез , дин мики электроэнцефлогр фии (ЭЭГ) и/или видео-ЭЭГ-мониторинг в форме 10 ч. Возр стной ди п зон больных н момент включения в исследование сост вил 18–45 лет. Половой сост в обследов нных п циентов был предст влен 67 мужчинами и 57 женщинами, средний возр ст уч стников исследования сост вил $35,9 \pm 6,8$ год . Все п циенты прошли лечение в Эпилептологическом центре бюджетного учреждения здр воохр нения Омской обл сти «Обл стн я клиническ я больниц » в период с 2011 по 2017 г.

Н основ нии определения ликворо-кр ни льного индекса [12] и х р ктеристик ст нд ртной и модифициров нной тер пии было выделено три группы. Диз йн исследования соответствов л междун родным принцип м Хельсинкской декл р ции и всем этическим ст нд рт м по з щите людей в процессе выполнения н учной р боты. Групп I состоял из 36 п циентов (20 мужчин и 16 женщин, средний возр ст в группе — $34,0 \pm 7,2$ год) с уровнем ликворо-кр ни льного индекса в предел х физиологической нормы (от 1,6 до 3,6; при среднем зн - чении $2,1 \pm 0,2$), которым в период госпит лиз ции и н мбул торно-поликлиническом эт пе проводил сь ст нд ртн я многокомпонентн я тер пия. Группу II составили 42 п циент (22 мужчины и 20 женщин, средний возр ст в группе — $37,7 \pm 8,2$ год), у которых согл сно комплексному н томо-функцион льному обследов нию ликворо-кр ни льный индекс был меньше физиологической нормы (от 0,8 до 1,2; при среднем зн чении $1,0 \pm 0,1$), тер пия основного з болез ния т кже проводил сь по ст нд ртной схеме и был идентичн тер пии, проводимой в группе I. Групп III (основн я) х р ктеризов л сь ликворо-кр ни льным индексом менее физиологической нормы (от 0,8 до 1,2; при среднем зн чении $0,9 \pm 0,1$) и модифициров нной тер пией. В д нной группе было 46 п циентов, из которых было 26 мужчин и 20 женщин, средний возр ст в группе сост вил $36,1 \pm 5,1$ год .

В соответствии с дополнительным критерием к жд я из групп был поделен н три подгруппы: подгруппы I в к ждой группе были предст влены п циент ми с длительностью з болез ния до 1 год (численность в подгрупп х I₁ — 12, I₁ — 14, I₁ — 13), подгруппы 2 были предст влены п циент ми с длительностью з болез ния от 1 год до 5 лет (численность в подгрупп х I₂ — 12, I₂ — 16, I₂ — 17), подгруппы 3 были предст влены п циент - ми с длительностью з болез ния от 5 до 10 лет (численность в подгрупп х I₃ — 12, I₃ — 12, I₃ — 16).

Миним льн я длительность клинического и инструментального н блюдения з п циент ми с момент включения п циент в исследование сост вил 2 год . При этом были н мечены следующие обяз тельные контрольные точки: момент госпит лиз ции / обр щение з медицинской помощью, 1 и 2 год от момент включения в исследование. Общ я длительность исследования сост вил 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 учитывались данные 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, неврологический, рутинный ЭЭГ и ВЭЭГ-мониторинг 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. Проверку соответствия распределения количественных признаков нормальному проводили с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. Для сравнения количественных признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, в двух независимых между собой выборках использовали *t*-критерий Стьюдента. В случае отличия распределения от нормального применяли критерий Манна — Уитни, для двух связанных

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

Результаты и обсуждение

При первичном осмотре пациенты группы III предъявляли жлобы, нервные жлобы и пациенты группы II (табл. 2). 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 жлобы и головную боль, снизилась на 25%, в то время как в группе II, пациенты которой получали лечение по стандартной схеме, — на 9,9%; снижение памяти — на 11,4 и 4,9% соответственно, утомляемость — на 17,9 и 5,5%, 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%, утомляемость — на 14,1%, нарушения сна — на 12,3% ниже. Кроме того, 2 пациент в группе III перестали предъявлять жлобы и эпилептические приступы в связи с их очень редким проявлением (1 раз в первый год наблюдения, во втором году эпилептические приступы отсутствовали).

Таблица 1

Сравнение принципов стандартной и модифицированной терапии криптогенной эпилепсии

Параметры терапии	Виды терапии	
	Стандартная терапия	Модифицированная терапия
Число визитов	1 раз в 6 мес.	1 раз в 3 мес.
Определение внутричерепного давления в динамике лечения	Нет	Есть
Применение релаксантов	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 краниocereбральной диспропорции в начале исследования

Жалобы	Группа I (n=36)		Группа II (n=42)		Группа III (n=46)	
	бс.	%	бс.	%	бс.	%
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.

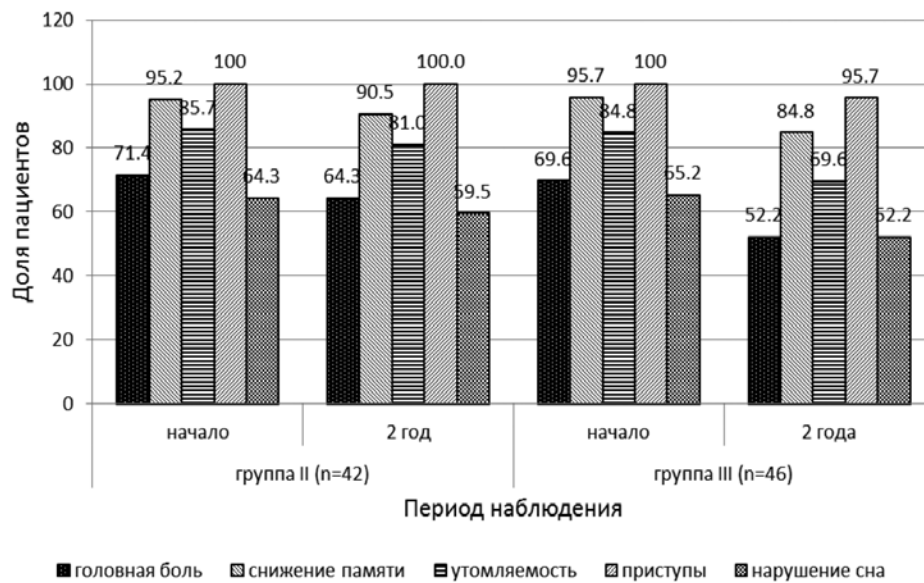


Рис. 1. Жалобы пациентов с эпилепсией в начале наблюдения и через 2 года на фоне применения стандартной и модифицированной терапии

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, у некоторых пациентов даже несколько их улучшить. Так, у пациентов с длительностью заболевания

менее года средний балл увеличился на 2% и превышал нормальный 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 нормальный 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 нормальный 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	Подгруппа I ₁ (n=12)	Подгруппа I ₂ (n=12)	Подгруппа I ₃ (n=12)	Подгруппа II ₁ (n=14)	Подгруппа II ₂ (n=16)	Подгруппа II ₃ (n=12)	Подгруппа III ₁ (n=13)	Подгруппа III ₂ (n=17)	Подгруппа 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
Речь	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 тестов и большие сложности у пациентов с эпилепсией вызывали такие речевые тесты: «Часы», характеризующий оптико-пространственную деятельность, и «Повторение предложений». Тогда у пациентов в группе I за 2 года наблюдения показатели в тесте «Часы» снижались в среднем на 4%, в группе II — на 11,7%, в группе III — на 3,2%. Показатели в тесте «Повторение предложений» у пациентов в группе I снижались 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. Тогда показатели в тесте «Внимание» снижались за 2 года в группе I на 6%, в группе II — на 7,7%, в группе III — на 5,7%. Показатели в тесте «Реакция» за 2 года снижались в группе I на 4,7%, в группе II — на 8,3%, в группе III — на 4,5%. Показатели в тесте «Скорость» за 2 года снижались в группе I на 8,3%, в группе II — на 8,7%, в группе III — на 6,1%.

Результаты по перечисленным тестам в рыворили в зависимости от продолжительности заболевания 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 «Названия» 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 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, 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 на логичный 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, в группе II на 11,9% увеличилась 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 на логичных 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 на логичных показателей группы I, но на 13,5 и 15,3% выше показателей группы II.

В целом, в начале этого 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)	
	бс.	%	бс.	%	бс.	%
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, и наоборот, более выраженной в подгруппе с низким ликворо-краниальным индексом и длительностью заболевания более 5 лет (н 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%, в подгруппе с длительностью заболевания менее года уменьшилась на 0,8%.

Для оценки внимания у пациентов с эпилепсией и признаками краниоцеребральной диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии в настоящем 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, в группе III — на 18,4% выше, чем в группе I, и на 0,98% выше, чем в группе II. Степень выраженности 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 таблицей 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 выраженности 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 выраженности сократилась на 8,3%, была ниже логичного 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 краниоцеребральной диспропорции и низким ликворо-краниальным индексом позволяет профилктировать 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, истощаемое внимание имели в три раза меньше пациентов, то через 2 года наблюдения в группе II увеличилась 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 возросла на 25,2 и 14,4%, 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, 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 краниоцеребральной диспропорции на протяжении 2 лет наблюдения (%)

Подгруппы	Начало наблюдения	1 год	2 год
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.

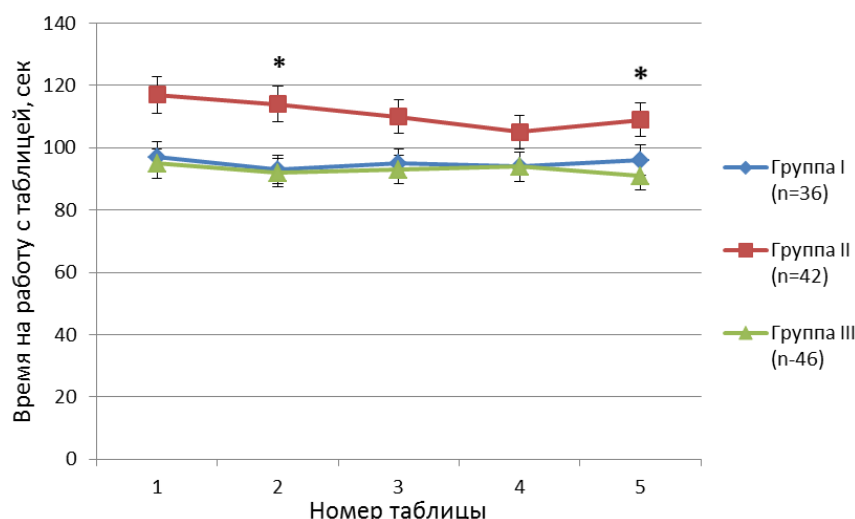


Рис. 2. «Кривая истощаемости» по результатам теста Шульте, проведенного у пациентов с эпилепсией через 2 года после включения в исследование

Примечание: * — наличие статистически значимых отличий между группами, полученными стандартную и модифицированную терапию.

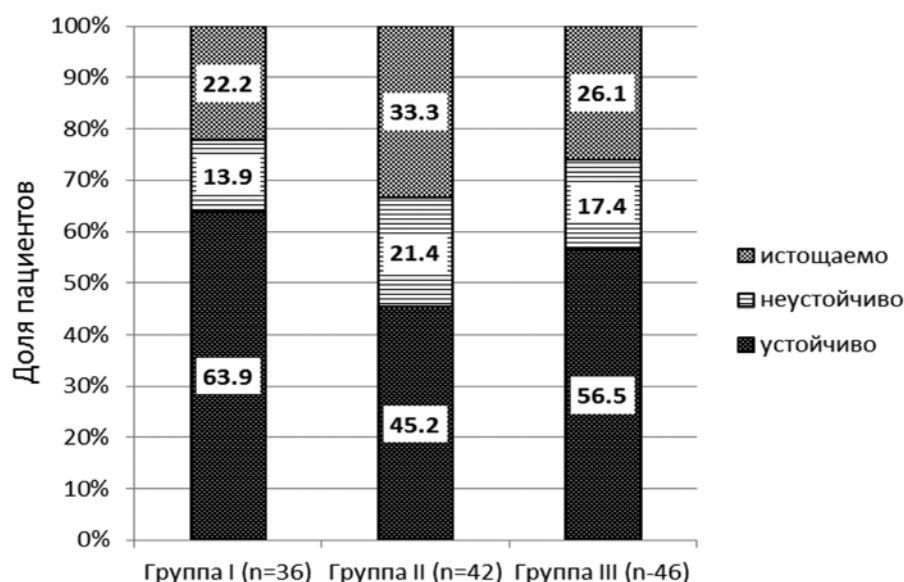


Рис. 3. Характеристики внимания пациентов с эпилепсией и признаки кривой диспропорции на фоне стандартной и модифицированной терапии через 2 года наблюдения

В целом, если в начале исследования нарушения внимания регистрировались у трети пациентов группы I, 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; 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.

3 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 развивался 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 психологического дефицита, нарушений кратковременной и долговременной памяти и когнитивной деятельности в целом, о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий между группами I и III.

Литер тур

1. Цыганова А. А. Когнитивные расстройства, снижающие качество жизни при эпилепсии. Сборник научных трудов. Вопросы медицинской реабилитации при заболеваниях психической помощи. Ив ново; 2016: 216–224.
2. Торопин Г. Г., Арин Г. А., Зенков А. Л., Миронов М. Л. Современные представления о природе 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., Жданов В. А. Системный подход и гендерные аспекты эпилепсии. *Российский медико-биологический вестник им. К. Демик И. П. Павлов*. 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. Устюкин М. В., Фролов А. В. Деменция при эпилепсии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсаков*. 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 ламотригина. *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. Котов О. В. Когнитивный дефицит при эпилепсии. *Российский медицинский журнал*. 2011; 30: 1936–1937.
12. Ларкин В. И., Игнатьев Ю. Т., Ларкин И. И. Морфометрия головного мозга у детей в норме и при патологии по данным рентгеновской компьютерной томографии. *Журнал Медицинской визуализации*. 2005; 5: 129–133.
4. Lesik O. O., Zhadnov V. A. System approach and gender aspects of epilepsy. *Rossiiskij mediko-biologicheskij 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 zhurnal detskoj neurologii*. 2012; 7(1): 3–20 (In Russ).
7. Usjukina M. V., Frolova A. V. Dementia in epilepsy. *Zhurnal neurologii i psibiatritii 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, nefropsibiatritija, 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 zhurnal*. 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. *Zhurnal Medicinskaja vizualizacija*. 2005; 5: 129–133 (In Russ).

Поступил 26.06.2018

Received June 2018

Сведения об авторе

Ларкин 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.

Стельмах Наталья Сергеевна, аспирант кафедры неврологии и нейрохирургии, Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.
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. *Neurologicheskij zhurnal*. 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 psibiatritii i medicinskoj psibologii*. 2016; 4: 17–24 (In Russ).

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.

КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИМОРФИЗМА И ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ РАССТРОЙСТВ НАСТРОЕНИЯ

Е. Д. Счастный^{1*}, Г. Г. Симуткин¹, Е. В. Лебедев¹, А. Л. Яковлев¹, 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, 111

Цель: изучить клинико-биологические особенности эффективных расстройств, включая их коморбидность с ишемической болезнью сердца и расстройств личности, и эффективность психотерапии у данных пациентов.

Материал и методы. В первой группе в кардиологическом стационаре комплексно обследованы 290 пациентов с хронической ишемической болезнью сердца и эффективными расстройствами (209 мужчин и 81 женщина). Вторую группу составили 120 пациентов (40 мужчин и 80 женщин) психиатрического стационара с эффективными 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 эффективных расстройств, коморбидно сочетающихся с ишемической болезнью сердца. Выявлено, что наличие коморбидного расстройства личности в случае эффективных расстройств еще обусловило необходимость применения комбинированной психотерапии, ухудшило показатели эффективности психотерапии текущего эпизода депрессии, увеличив ее 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 эффективных расстройств с ишемической болезнью сердца и расстройств личности, которая ухудшает прогноз течения и показатели эффективности психотерапии данных расстройств. В состоянии пограничных у больных депрессивными расстройствами повышается удельный вес мононуклеаров периферической крови.

Ключевые слова: эффективные расстройства, расстройства личности, ишемическая болезнь сердца, коморбидность, пограничные состояния

Конфликт интересов: вторые являются об отсутствии конфликт интересов

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

Для цитирования: Счастный Е. Д., Симуткин Г. Г., Лебедев Е. В., Яковлев 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

Р-стройств и строения являются широко распространенными и социально значимыми психическими нарушениями, характеризуются широким клиническим полиморфизмом, высокой вероятностью коморбидности с другими психическими и соматическими р-стройств, также биологической гетерогенностью [1]. Достоверно эффективные р-стройств (АР) сопряжены с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе с ишемической болезнью сердца (ИБС). Механизмы этой связи могут быть патофизиологическими (изменения симпатико-дреновой и серотонинергической систем, активация цитокинов, проагглютинов, 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 воздействия 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 р-стройств, 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 р-стройств и строения, в том числе у больных биполярным эффективным р-стройством (БАР). Низкий уровень холестерина связан с повышенным риском самоубийств 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 изучению коморбидности АР и личностных р-стройств (РЛ) и различные клинические, динамические проявления р-стройств и строения, эффективность проводимой терапии, также долгосрочные перспективы и уровень социальной адаптации, приводятся достоверно противоречивые данные [4]. Имеются данные, согласно которым выявлено негативное влияние тесной коморбидности на клинические характеристики у пациентов с АР [5, 6]. В таких клинических случаях наблюдается снижение общей эффективности лечения, как лекарственного, так и психотерапевтического, также увеличился риск преждевременного прекращения терапии [7]. Недостаточно исследованная проблема выделения и более неблагоприятных вариантов РЛ для предикции плохого терапевтического ответа или формирования хронического течения АР [8], существенного ухудшения параметров социальной адаптации [9]. Остается недостаточно решенным вопрос выбора оптимальной терапии при коморбидности р-стройств и строения с личностными 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 р-стройств (ДР) может быть

усиление процессов апоптоза [12, 13]. Апоптоз, или программируемая клеточная гибель, является в живом компонентом гомеостаз нервной ткани, регулирующим процессы нейрогенеза и нейродегенерации. В ряде экспериментальных моделей депрессии показана дисрегуляция апоптоза, 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 клинико-биологические особенности АР, включая их коморбидность с ИБС и расстройствами личности, и эффективность психотерапии у данных пациентов.

Материал и методы

В 1-й группе исследования определялись клинические характеристики АР и особенности холестерина обмена у больных хронической ИБС. В исследование включены 290 пациентов (209 мужчин, средний возраст — $57,9 \pm 7,2$ год, и 81 женщина, средний возраст — $63,5 \pm 9,4$ год, $p=0,004$) 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 Бек (BDI), тревоги Шихана (ShARS), социального функционирования (SASS). При выявлении повышенного уровня тревоги и депрессии пациенты были осмотрены психотром (по условиям информированного согласия).

Психическое состояние пациентов с АР оценивалось в динамике с помощью стандартизированных инструментов (HDRS, SIGH-SAD, CGI). Для терапии АР психотром назначался преимущественно монотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС). Краткосрочно использовались 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 личности 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 оценивался уровень выраженности апоптоза мононуклеаров крови больных. Группы контроля были представлены 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 характеризуется 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 строения ($n=130$), почти равномерно представленными 24% ($n=70$) и 24,5% ($n=71$) оказались ДЭ, впервые возникшие и рекуррентные (рекуррентное депрессивное расстройство — РДР); 6,5% ($n=19$) зная 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 пациент (48,6%) психическое состояние оценивалось как легкое, у 7 больных (2,4%) оно было тяжелым.

Медианная возрастная группа АР составила 48 (40–55) лет. Чаще выявлялась психотравмирующая ситуация, предшествующая развитию АР. Чаще он был остро развившейся (утрата близкого, робота, статуса), реже — хронической (затяжная психотравмирующая ситуация на работе, в семье). Медианная длительность АР составила 10 (3,5–20) лет, продолжительность текущего эффективного эпизода составила 6 (3–12) мес. В большинстве случаев текущий ДЭ представлялся связанным с утратой здоровья, несколько реже — с другими фрустрациями. Медианное количество ДЭ — 1 (1–2). Медианная длительности дистимии — 10 (3–12) лет. Медианная возрастная группа текущего ДЭ — 57 (52–63). Соответственно, обычно на фоне стрессовой ситуации случались манифестации ЛАР, затем уже возникла ИБС.

Наличие АР связано с низким уровнем социальной адаптации ($r=0,3$), средний балл по шкале социальной адаптации составил $33,8 \pm 6,5$ (затрудненная адаптация). По количеству перенесенных эпизодов АР (дистимия, ДЭ, РДР, БАР) статистически значимо не различались ($p=0,5$). Величины окружности талии (ОТ), общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), 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 различались

чались следующие показатели тали холестерина обмена: ИМТ, ОХ и ЛПВП (табл. 1).

Относительно среднего веса пациентов разного пола, однако, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, при отсутствии лишнего веса тали мужчин должны быть менее 94 см, у женщин — менее 80 см. Об избыточном весе говорит ОХ более 94 см и менее 101,9 см у мужчин и от 80 до 87,9 см — у женщин.

Таким образом, ОХ у мужчин превышает максимально допустимые показатели на 5 см (5,9%), у женщин — на 17,8 см (22,3%), $p < 0,05$, то есть распространенность абдоминального ожирения значительно больше у женщин.

Также 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, 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 психотропные 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, ОХ до начала лечения; исследовать уровень глюкозы крови натощак, липидный спектр натощак и ретермализацию до начала лечения; пересмотреть изменение веса на 4, 8 и 12-й неделях после начала лечения или изменения в антипсихотической терапии и далее ежедневно; пересмотреть уровень плазматической глюкозы натощак, липидного профиля натощак и ретермализацию спустя 3 мес. и затем ежегодно или чаще в случаях с исходно более высоким риском для развития гипертензии [16]. Мисерин и миртапин также могут приводить к увеличению массы тела и изменениям липидного спектра. При назначении этих антидепрессантов необходимо обследование и наблюдение, как при назначении типичных антипсихотиков.

В исследовании, 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 человек, 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 диагнозу ($p > 0,05$). В основной подгруппе состав смешанного РЛ (F61.0) составил 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) был проведен сравнительный анализ динамики тяжести депрессии с использованием 24-пунктовой версии шкалы SIGH-SAD, учитывая ющей типичные и типичные депрессивные симптомы. Дополнительно оценили тяжесть расстройств (на 0, 14 и 28-й дни формирования терапии) и улучшения психического состояния (на 14 и 28-й дни формирования терапии) проводился 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, использовались 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 показатели улучшения психического состояния в ходе антидепрессивной терапии были 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 $38,7 \pm 5,6$ баллов 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
ОХ	$99,5 \pm 13,9$	$97,8 \pm 15,6$	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

Т блиц 2

Эффективность терапии текущего депрессивного эпизода в исследуемых подгруппах (Me, Q25–75)

Шк лы	1-я групп , n=60			2-я групп , n=60		
	0 день	14-й день	28-й день	0 день	1-й день	28-й день
Итоговый б лл 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 б лл 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 б лл оценки типичных 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)

Примеч ние: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ — межгрупповое с р внение.

оценк уровня своей соци льной д пт ции по с р внению со случ ями «чистых» АР.

В исследов нии приняли уч стие 29 больных ДР 3-й группы в возр сте от 20 до 60 лет, проходивших лечение в третьем клиническом психи трическом отделении клиники НИИ психического здоровья Томского НИМЦ. П циенты имели следующие клинически верифициро в нные ди гнозы по МКБ-10: ДЭ — 14 человек и РДР — 15 человек. Групп контроля состоял из 21 психически и сом тически здорового донор в возр сте от 20 до 50 лет. М тери лом для исследов ния служил венозн я кровь. Взятие крови из локтевой вены проводилось в период с 8.00 до 9.00 н тощ к в пробирки фирмы BD Vacutainer с нтико гулянтот ЭДТА до н ч л медик ментозной тер пии. Мононукле ры крови были выделены н гр диенте фиколл по ст нд ртной методике [17]. Процент мононукле ров в состоянии поптоз определяли по н бору «Annexin V-FITC Kit» (BD Biosciences, США) методом проточной цитометрии н приборе BD FACSCalibur (BD Biosciences, США). Апоптотическими клетк ми счит лись ннексин-положительные и пропидий йодид-отриц тельные мононукле ры.

Процент поптотических клеток в общей группе больных сост вил 26,0% (19,6–32,1), что было ст тически зн чимо выше т кового пок з теля в группе контроля [18,7% (14,1–25,7)], $p=0,034$. Не было выявлено достоверных р зличий в д нном пок з теле между групп ми п циентов с единственным эпизодом депрессии [27,2% (22,7–36,7)] и РДР [24,2% (14,5–30,4)], $p=0,201$.

В н стоящее время определено, что дисрегуляция клеточных и молекулярных мех низмов, вовлеченных в регуляцию поптоз , может быть одним из ф кторов п тогенез депрессии [13]. Призн ки ктив ции поптоз были обн ружены в гиппок мпе и префронт льной коре у п циентов с большим ДР [18, 19]. Одн ко д нные результ ты дост точно противоречивы, т к к к были получены н постморт льном м тери ле. В н шем исследов нии был продемонстриров н повышенный поптоз моно нукле ров крови у больных ДР. Р нее в ряде исследов ний пок з н высокий процент лейкоцитов в состоянии поптоз у п циентов с ДР [12, 20, 21], что подтвержд ет

гипотезу о вовлеченности прогр мммируемой клеточной гибели в п тогенез д нной п тологии.

Повышенный процент мононукле ров в состоянии поптоз в крови больных ДР может быть объяснен дисрегуляцией гипот л мо-гипофиз рно-н дпочечниковой оси, имеющей место при депрессии и приводящей к повышению глюкокортикоидов, которые, к к известно, способны индуциров ть поптоз лейкоцитов [22]. Т ким обр зом, в ходе исследов ния выявлен дисрегуляция процессов з прогр мммируемой клеточной гибели, что проявляется в повышении процент мононукле ров периферической крови в состоянии поптоз у больных ДР.

Выводы

В клинической пр ктике дост точно ч сто регистрируются АР при ИБС, вз имное влияние р сстройств н строения и ИБС является сложным и комплексным, что отр ж ется н ухудшении ряд клинико-дин мических, биологических х р ктеристик к к р сстройств н строения, т к и ИБС, т к же требует учет ук з нной коморбидности при тер пии д нных р сстройств. Н личие коморбидного РЛ в случ е АР ч ще обусловлив ет необходимость применения комбиниров нной психоф рм ко тер пии, ухуш ет пок з тели эффективности психоф рм ко тер пии текущего эпизод депрессии, увеличив ет нег тивную оценку уровня своей соци льной д пт ции д нными п циент ми. У больных ДР выявляется дисрегуляция процессов з прогр мммируемой клеточной гибели, что проявляется в повышении удельного вес моно нукле ров периферической крови в состоянии поптоз .

Литер тур

1. Хронобиологическ я теория ффективных р сстройств / под общей ред. С. Н. Мосолов . М.: АВАНПОРТ; 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., Яковлев А. Л., Бох н Н. А. Проблем коморбидности ффективных р сстройств и р сстройств личности (обзор з рубежной литер туры). *Соци льн я и клиническ я психи трия.* 2014; 24(2): 91–97.

5. Friberg 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., Keltikan-gas-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. Friberg 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 критерии / под ред. Дж. Б. Натвига. 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., Kudya-kova 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 psichiatriya = Social and clinical psychiatry.* 2014; 24(2): 91–97.
5. Friberg 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., Keltikan-gas-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. Friberg 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., Rakitina N. M., Kudya-kova 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 for mood disorders. *Front Physiol.* 2015 Aug; 6: 230. DOI: 10.3389/fphys.2015.00230.

Поступил 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 дизайн исследования, анализ полученных данных у больных в психиатрическом стационаре.
- Лебедев Е. В. — отбор больных в кардиологическом стационаре для проведения исследования, курция, заполнение бланков данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Яковлев А. Л. — отбор больных в психиатрическом стационаре для проведения исследования, курция, заполнение бланков данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Лосенков И. С. — проведение биохимического исследования, заполнение бланков данных, статистический анализ и интерпретация, написание статьи.
- Репин А. Н. — разработка концепции и дизайн исследования, анализ полученных данных у больных в кардиологическом стационаре.
- Нонка Т. Г. — курция больных в кардиологическом стационаре для проведения исследования, заполнение бланков 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: ggsmutkin@gmail.com.

Лебедев Елен 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.

Яковлев Альбин Леонтьевич, 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: ggsmutkin@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 неструктурного 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 неструктурного коронарного атеросклероза и сформировать у пациента приверженность к липидоснижающей терапии.

Ключевые слова: лица с подозрением на ишемическую болезнь сердца, гемодинамически незначимый коронарный атеросклероз

Конфликт интересов: вторые 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 неструктурного 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, Melnikaita 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 минимума стеноза, который лишь незначительно. КАГ в этой ситуации позволяет выявить лишь гемодинамически незначимые изменения коронарных артерий [4]. Временная стадия формирования атеросклеротической бляшки она распространяется не внутрь просвета артерии, а наружу (эксцентрическое ремоделирование) до тех пор, пока не исчерпываются компенсаторные возможности медиального слоя артерии и не начинается 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 вошел в стадию гемодинамически значимого, является сегодня одной из самых актуальных 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, жлобы могут быть нетипичными или отсутствовать. Нужно минимизировать, с одной стороны, недооценку степени риска пациента, с другой стороны — затраты на проведение КАГ лиц, которые на самом деле в этом не нуждаются.

На практике для оценки сердечно-сосудистого риска часто используются различные риск-метры: Фремингемский шкала, шкала SCORE и прочие. Однако признаю, что все они имеют ограничения и незначительно квалифицируются в диагностическом подходе [6], поэтому в дополнение к риск-метрам предлагаются более активно использоваться визуализирующие методы.

Учитывая индивидуальный характер и зрелость КАГ, тем же то, что значительная часть пациентов, подвергшихся ей, в дальнейшем не нуждаются ни в ангиопластике, ни в ортокоронарном шунтировании [7], мы разработали медицинский калькулятор, позволяющий рассчитать вероятность выявления у пациента неструктурного

коронарного атеросклероза на основании данных о наличии у него артериальной гипертензии, 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 кардиологией, 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 неструктурным коронарным атеросклерозом (неровностями внутренних контуров коронарных артерий или стенозом менее 30% просвета артерии). Пациентов с коронарными стенозами от 30 до 50% просвета сосуда в исследование не включали, чтобы избежать подбора в исследование больных с пограничными изменениями коронарных стенозов, то есть для более четкого выделения группы незначимого коронарного атеросклероза. Сравнили клинико-функциональные характеристики предстителей подгрупп. Количественные параметры в случае нормального распределения сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Сравнение количественных параметров при ненормальном распределении проводили с использованием критерия Манна-Уитни. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. При анализе количественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. Значение $p < 0,05$ оценивалось как статистически значимое. Точность прогноза неструктурного 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 гипертензии, эхокардиографических признаков атеросклероза аорты, оральной регургитации, фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), индексы массы миокарда, диаметр коронарных артерий, толщины межжелудочковой перегородки и задних стенок ЛЖ. В результате был создан 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» присвоивается 1 б лл в случае включения в анализ предствителя мужского пола и 2 б лл — женского пола; переменной «С» (признак атеросклероз артерий) присвоивается 0 б ллов в случае их отсутствия и 1 б лл — при наличии; переменной «АГ» (артериальная гипертензия) присвоивается 0 б ллов при ее отсутствии и 1 б лл — при наличии.

Для возможности классификации всей совокупности в 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 коронарного атеросклероза); 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 коронарным атеросклерозом — 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 пациенте 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 еще 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 противоположными к их проведению. Также применение способно опровергнуть в ситуациях, когда есть сложности с проведением КАГ — например, если речь идет о сельском жителе. Несмотря на то что в 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 сельского 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 предполагать в первую очередь амбулаторном этапе для выявления, углубленного обследования, наблюдения и возможного назначения липидоснижающей 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 не ходил на лечение в отделение артериальной гипертензии Тюменского кардиологического научного центра в сентябре 2015 г. с диагнозом: Артериальная гипертензия, стадия I, степень 1, риск 2. Дислипидемия. Рецидивирующая цервикальная дегенерация шейного остеохондроза с протрузией С5–С6, ремиссия. Атеросклероз сетчатки обоих глаз. Тревожное расстройство. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз печени. Поступил в поликлинику в новом порядке с жалобами на головные боли, головокружения, боли в грудной клетке при нагрузке и в покое. Из анамнеза: Не болел и лечился в медицинском центре Института биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН (Санкт-Петербург). С 2012 г. отмечал

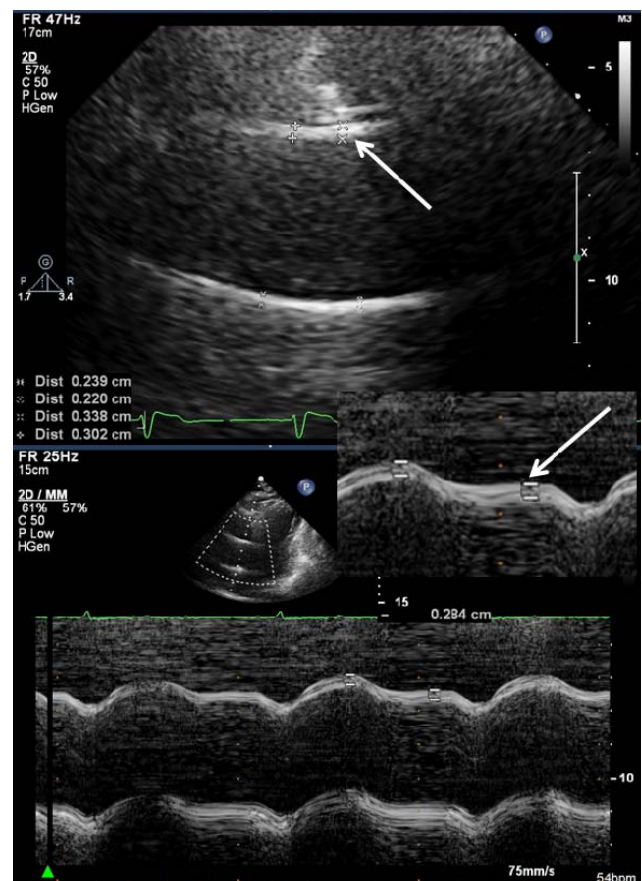


Рис. 1. Эхокардиограмма пациента К. Пространственный доступ, позиция по длинной оси ЛЖ (вверху — В-режим, внизу — М-режим). Крупно в центре: срез передней стенки восходящего отдела аорты с нервномерным утолщением ее стенки от 2,20 мм до 3,38 мм с нервномерным усилением эхогенности — признак атеросклеротического поражения аорты

л с гиперхолестеринемия — 6,0–5,5 ммоль/л, уровень г-мг-глут милтр нспептиды — 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 — бр дисистолия с частотой сердечных сокращений 43–46 уд./мин. Наследственный и аллергологический анамнез не отяго-

щен. Не курит, лекарственных препаратов не принимает. Регулярное давление (АД) регулярно не контролируется, но есть. Из обследований: АД 130–140/80 мм рт. ст.; индекс массы тела 26,89; уровень общего холестерина — 5,39 ммоль/л, холестерин 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 атеросклероз 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.
Пол мужской

Рост 167 см

Вес 75 кг

ППТ 1,87 м²

ID 206829

Возраст 74

СОКРАЩЕНИЯ: ППТ – площадь поверхности тела; АО – аорта; незнач – незначительная, умерен – умеренная, выраж – выраженная; ЛП – левое предсердие; О.П. – 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; Tbes – время замедления пика E; Пл.отв. – площадь отверстия клапана; СДЛА – среднее давление в легочной артерии; КИМ – комплекс витима-медиа, АСБ – атеросклеротическая бляшка.

Структура	М/В-режим	В режим	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		≤ 15-23 мм/м ² ≤ 34 мл/м ²			
ПЖ	24		12,9					
ЛА	19		10,2					
ПП	N				муж 15-23, жен 17-25 мм/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		75,06 г/м ²					
ФВ	60%							
ОТС	0,43							

Тип ремоделирования:

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	Стеноз			
				степень	Градиент, мм рт.ст.		Поток	степень
Аортальный	Есть			1	5	Сред.		
Митральный				1				
Трикуспидальный				1				
Легочной артерии				1				

Папиллярные мышцы		
Аортальное кольцо	Есть	
Митральное кольцо		

Толщина КИМ общей сонной артерии (правой/левой) 0,8 мм/0,9 мм
Наличие АСБ в общей сонной артерии (правой/левой) нет/нет

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

сердц в норме. Удовлетворительные систолическая и диастолическая функции миокарда ЛЖ в покое. Толщина комплекса интим-медиа общей сонной артерии — 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 и желудочковые экстрасистолы. Выполнен функциональный нагрузочный тест 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 эхоструктуры по типу жирового гепатоза. По результатам любуляции вероятность необструктивного коронарного атеросклероза — 0,514 (точка разделения — 0,204).

Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями: препарат 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; кетогексин 160 мг в/в струйно, 10 дней; милгам 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 препарата под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС) и АД; периндоприл (препарат 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. Дислипидемия и нарушение функции почек 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 в грудиной без связи с нагрузкой, и более выраженный болевой синдром отмечался ночью 3 января, сопровождался слабостью, потливостью. Утром 4 января с учетом сохраняющегося болевого синдрома настоятельно 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, очевидное поражение передне-перегородочной локализации с подъемом сегмента ST; АД 140/80 мм рт. ст. лежа. Тропонин-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/1,7 м². Скорость клубочковой фильтрации (MDRD): 79,51 мл/мин/1,7 м². Скорость клубочковой фильтрации (Кокрофт — Голт): 69,28 мл/мин/1,7 м². С-реактивный белок: 17,76 мг/л. Липидный профиль от 05.01.2016: уровень общего холестерина — 4,17 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности — 1,27 ммоль/л, низкой плотности — 2,91 ммоль/л, триглицеридов — 0,79 ммоль/л, холестерин липопротеидов очень низкой плотности — 0,36 ммоль/л. Клинический диагноз: ИБС. Трансмуральный инфаркт миокарда (с зубцом Q) передне-перегородочной локализации от 03.01.2016. Апноэ легкого постинфарктного неврзизма. 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 диганальной ветви. Извитость дистальных отделов коронарных артерий. АГ III степени, 1-й степени, риск 4 (очень высокий). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIIА ФК III (NYHA). Дислипидемия. Транслюцидация коронарных артерий 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 очевидные изменения в виде гипокинезии передне-септальной области и верхушки ЛЖ с умеренным дискинезом — признаками формирующейся постинфарктной неврзизмы

Входные данные	
Возраст (годы)	74
Пол (М или Ж)	М
Артериальная гипертензия (+/-)	+
Атеросклероз аорты (+/-)	+
Посчитать	
Выходные данные	
Коронарный атеросклероз	Есть
Вероятность (точка разделения - 0,204)	0,514

Рис. 3. Результат медицинской любуляции необструктивного коронарного атеросклероза у пациента К. Вероятность наличия коронарного атеросклероза высокая — 0,514 (точка разделения 0,204)

Пациент К				ID 206829
Пол мужской	Рост 167 см	Вес 75 кг	ППТ 1,87 м ²	Возраст 74

СОКРАЩЕНИЯ: ППТ — площадь поверхности тела; АС — возраст; ВЧР — вес в расчете на квадратный метр поверхности тела; ВЧД — выдох; ВЧВ — вдох; АД — артериальное давление; ОППТ — объем легочной проточности; КДП — конечный диастолический диаметр левого желудочка; КСД — конечный систолический диаметр левого желудочка; ФВ — фракция выброса левого желудочка; МДП — межжелудочковая перегородка; ЗСДП — давление в легочной стенке левого желудочка; СТС — относительная толщина стенки левого желудочка; ПД — конечный диастолический диаметр правого желудочка; ММ — масса миокарда; КДО — конечный диастолический объем левого желудочка; КСО — конечный систолический объем левого желудочка; ЛА — легочная артерия; ПП — размер правого прежелудка; ВБ — скорость раннего диастолического наполнения; ВА — скорость позднего диастолического наполнения; Гдс — время завления гиты Е; Пдт — площадь отверстия клапана; СДЛА — среднее давление в легочной артерии; КИМ — комплекс нити-мелла; АСВ — атеросклеротическая бляшка.

				- нормокinesis Нарушение кинеза: 2 - гипокинез 3 - акинез 4 - дискинез 5 - гиперкинез				
Структура	M/D-режим	D режим	Индекс		Порядок индекса	Дилатация	Гипертрофия	Склероз
<u>Ед. измер.</u>	Мм	мл	мм/м²	мл/м²				
<u>АС</u>	34		18,2					Есть
<u>ЛП</u>	38	50	20,4	26,8	$\leq 15-23 \text{ мм/м}^2$ $< 34 \text{ мл/м}^2$			
<u>ПЖ</u>	24		12,9					
<u>ТА</u>	19		10,2					
<u>ПП</u>	N							
<u>КДЛ/ КДО</u>	46	70	24,7	37,5	муж. 15-23, жен. 17-25 мм/м² муж. 22-31, жен. 24-32 мл/м² 35-75 мл/м²			
<u>КСД/ КСО</u>	39	47		25,2	$\leq 30 \text{ мл/м}^2$			
<u>МЖП</u>	11-12						Незнач	
<u>ЗСЛЖ</u>	9							
<u>ММ</u>	162 г		86,85 г/м²					
<u>ФВ</u>		33%	Тип ремоделирования: Концентрическое ремоделирование					
<u>ОТС</u>	0,43	Кинез миокарда: изменен						

Размер аснnergни. ДЖ: 40%:

Индекс асинергии: 2.13

Дополнительная хорда: Дугообразная

Сократительная функция ЛЖ в покое: снижена умеренно

Аневризма: дисекция апикальных отделов (признаки формирования апикальной аневризмы ЛЖ) **Тромб:** повышенная гребугуляция верхушки ЛЖ, подозрение на тромб в этой области

Диастолическая функция ЛЖ: не оценивается

КЛАПАНЫ:	Фиброз/ склероз	Кальциноз	Дисфункция/ подлабиозирование	Восклицательный	Станок			
				степень	Градации, мм.рт.ст.		П.отв.	степень
					1шк.	Сред.		
Аортальный	Есть			1	4			
Митральный				1				
Трикуспидальный				1				
Легочной артерии								

Папиллярные мышцы	Есть	
Аортальное кольцо		
Митральное кольцо		

СДПА - 26 мм вт.ст.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Атеросклероз аорты, склероз створок аортального клапана с незначительной регургитацией. Очаговые изменения передне-перегородочно-апикальных сегментов ЛЖ, дисплазия апикальных сегментов ЛЖ, подозрение на тромб. Незначительная гемодинамически 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 пациент К. от 08.01.2016

Лечение проводилось в соответствии с действующими рекомендациями, в динамике сократительная способность миокарда ЛЖ увеличился до 38%, сформировалась верхушечная невризм ЛЖ. Пациент выписан с улучшением в удовлетворительном состоянии, назначен медикаментозная терапия — постоянный прием препаратов под контролем пульса и АД: цетилскиноловая кислота — Крдиомгил 75 мг или Тромбоасс 100 мг по 1 таблетке после ужина; Тикгелор (Брилинт) 90 мг по 1 таблетке утром и вечером — обязательный прием до 12 мес.; Велетин — (Велетин или Диовел) 40 мг утром, при повышении АД возможно увеличение дозы; Розувастатин — (Крестор или мертелил) 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; холестерин 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 суспензия — Бетлок 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 место факт, что 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 препаратов, 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 неструктивного атеросклероз имеет не только диагностический, но и мотивационный спектр.

Хотим затронуть внимание на важности отнесения в заключение 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 50% и более толщину прилегающего неизмененного участка, выступающее в просвет сосуда и отличающееся по структуре от неизменной стенки [11]. Поскольку изменения эти являются сильным предиктором наличия коронарного атеросклероза, во время обучения врачей ультразвуковой и функциональной диагностики следует уделять внимание выявлению и отнесению в эхокардиографическом заключении этого важного прогностического признака. Между тем зачастую в рутинных эхокардиографических исследованиях признаки атеросклеротического поражения аорты не обращают внимания и не выносятся в заключение, не приводятся изменения.

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, степень накопления их в тканях. Диагностировать такое накопление можно с помощью визуализирующих методов, и конкретный пример того использования — выявление эхокардиографических признаков атеросклероза аорты для расчета вероятности неструктивного коронарного атеросклероза с помощью шкалы калькулятор. Вместо того чтобы учитывать только липидный спектр крови, калькулятор ориентируется на выявление поражений не только в крови.

Поскольку калькулятор работает на клиническом материале, на основании 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 данных точно данных в силу низкого вовлечения их в этот род исследований. 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 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 для них применение калькулятора с расчетными терапевтическими и кардиологическими первичными звенами для выявления, дообследования, активного наблюдения и возможного назначения липидоснижающей терапии лицом, угрожаемым по неструктивному 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. Ефимов Е. В., Конобеевская И. Н., Борода А. М., Крпоров Р. С. Гендерные спектры сердечно-сосудистой смертности и численности населения типичного городского поселения Сибири. *Сибирский медицинский журнал*. 2016; 31(3): 80–86.
3. Ощепков Е. В., Ефремов Ю. Е., Крпоров 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., Балхонов Т. В., Бойцов С. А., Бубнов М. Г., Виллевальде С. В., Волков С. Г., Горняков Н. Б., Гринский Н. А., Дрпкин О. М., Зубарева М. Ю., Кобалова Ж. Д., Коновалов Г. А., Константинов В. О., Кухарчук В. В., Мартынов А. И., Матвеев С. Ю., Матчин Ю. Г., Никитин Ю. П., Перов Н. В., Покровский С. Н., Симонов Г. И., Синицын В. Е., Сусеков А. В., Титов В. Н., Чазова И. Е., Шалнова С. В., Шербак 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 Z., Riccardi G., Taskinen M. R., Tokgozoglu 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 эпикардиальных 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 не obstructивного коронарного атеросклероза 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 не obstructивного 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., Vicaute E., Woo K. S., Zannad F.; 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. McDermott 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. *Terapevticheskiy arkhiv*. 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., Gratsianskiy N. A., Drapkina O. M., Zubareva M. Yu., Kobalava Zh. D., Kononov 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., Sinitsyn 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 Z., Riccardi G., Taskinen M. R., Tokgozoglu 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. *Serdtsse*. 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 R., Kownator S., Prati P., Rundek T., Taylor A., Bornstein N., Csiba L., Vicaute E., Woo K. S., Zannad F.; 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.

Поступил 25.07.2018

Received July 25.2018

Сведения об авторах

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

Кузнецов Вадим Анатольевич, д-р мед. н уч., профессор, заведующий научным отделом инструментальных методов исследования, начальник лаборатории инструментальной диагностики, Тюменский кардиологический и научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: kuznets@cardio.tmn.ru.

Горбатенко Елена Александровна, лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики и научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический и 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 и научного отдела инструментальных методов исследования, Тюменский кардиологический и научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; аспирант кафедры легбры и математической логики, Институт математики и компьютерных наук, Тюменский государственный университет.
E-mail: dyachkov@cardio.tmn.ru.

Information about the authors

Yarovslavskaya 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: yarovslavskaya@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. Горбунов, С. С. Степанов

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

Цель: исследование было посвящено изучению плеiotропных свойств ферментов апоптоза к спзы-3, его связи с син-птической пластичностью гиппокампальных белых крыс в норме и после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий.

Материал и методы. С помощью световой (окраска гематоксилином и эозином), электронной (ультраструктурная и цитохимическая) микроскопии, иммуногистохимии (MAP2, синптофизин, кспзы-3, p53, bcl-2) и морфометрии были изучены общая численность и плотность нейронов, ультраструктурные изменения, площадь иммунопозитивных син-птических терминаторов *stratum radiatum* CA1 и *stratum lucidum* CA3 гиппокампального 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% пиримидиновых нейронов CA1 и 17,4% CA3 подверглись необратимой деструкции. Среди необратимо поврежденных преобладали нейроны с признаками когуляционно-ишемического некроза. На этом фоне снижалась (1 сутки) уменьшалась, затем (3, 7 суток) восстанавливалась относительная площадь синптофизин-позитивного материала. Установлено, что локализация кспзы-3 совпадала с локализацией синптофизина. Особенно наглядно это было показано на гигантских синapseх *stratum lucidum* поля CA3. В телах пиримидиновых нейронов гиппокампального кспзы-3 не выявлялся, он локализовался только в терминалах коллатеральных, коллатеральных и коллатеральных синapseв. В динамике постишемического периода наиболее выраженные изменения содержания кспзы-3 отмечались в *stratum radiatum* поля CA1. Белки регуляции апоптоза (p53, bcl-2) выявлялись в единичных нейронах. В этой связи кспзы-3 необходимо рассмотреть в спектре ее плеiotропности, учитывая дегенеративные и восстановительные процессы за счет постишемической активации нейропластичности на уровне коллатеральных и синapseв.

Вывод. После острой ишемии, вызванной 20-минутной окклюзией общих сонных артерий, активация кспзы-3 способствует защите нервной ткани.

Ключевые слова: острая ишемия, гиппокамп, кспзы-3, p53, bcl-2, синптофизин, 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., Горбунов А. В., Степанов С. С. Плеiotропные ферменты апоптоза и син-птическая пластичность гиппокампальных 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 co-localized 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

Природ постишемической гибели пир мидных нейронов гиппок мп белых крыс после тр нзиторной ишемии переднего мозг изучен довольно полно. Уст новлено, что после ишемии в гиппок мпе ктивиров лись мех низмы некроз и поптоз [1–3]. При р звитии поптоз пок з н роль к сп зы-3. Т к, имеются д нные о том, что клетки с поптоз-подобной морфологией и/или экспрессией к сп зы-3 сост вляют менее 10% ишемически измененных нейронов, в то время к к под вляющее большинство — это нейроны, погиб ющие путем некроз . Смерть CA1 пир мидных клеток после тр нзиторной ишемии переднего мозг инициируется через ктив цию c-JunN-terminal kinase (JNK). З тем следет поптоз или вторичный (отд ленный) некроз [4].

Ключевыми структур ми, связ нными с ктив цией мех низмов некроз и поптоз нервной тк ни головного мозг млекопит ющих, являются межнейронные син псы. Это обусловлено тем, что возбужд ющие нейромеди торы после повреждения син птических пу зырьков и выход в межклеточное простр нство з пуск ют к льций-з висимые экс йтотоксические мех низмы

гибели нейронов [5, 6]. Изменения син псов гиппок мп происходят быстро в р нние сроки после ишемии и от р ж ют соответствующие п тофизиологические н рушения в син птической перед че. В любом случ е, чем ктивнее выделение глут м т , тем выше вероятность ктив ции к льций-з висимых мех низмов деструкции постсин птических нейронов [7, 8].

Кроме того, син псы гиппок мп обл д ют высокой пл стичностью, что обеспечив ет восст новление и перестройку межнейронных отношений этого отдел головного мозг после ишемии [9]. Последнее т кже отмечено другими втор ми [10]. М ксим льные проявления диффузно-оч гового р зрушения син птических конт ктов отмеч лись через 1–3 суток после острой ишемии, восст новление межнейронных связей происходило н фоне исчезновения призн ков отека н бух ния нервной тк ни через 7–14 суток [9, 11].

В последнее время ктивно изуч ются не поптогические свойств протеолитических ферментов, в ч стности к сп з -3 р ссм трив ется к к один из ключевых д птивных ферментов [12, 13]. К сп з -3 может быть к тивиров н в результ те Ca^{2+} -з висимого процесс , при

этом ктив ция проходит по неизвестному мех низму, ктивиров нный фермент обл д ет меньшей, чем при поптозе, ктивностью [14–16].

Кроме того, поптотические протеин зы имеют функции, непосредственно связ нные с р ботой нервной системы в норме, иными слов ми, с норм льной нейропл стичностью. Н пример, пл стичность и подвижность конусов рост сопровожд ется лок льной ктив цией к сп зы-3 в конусе рост . Ингибиров ние к сп зы-3 в зрелом головном мозге приводит к н рушению пл стических процессов и снижению д птивных возможностей мозг . То есть к сп зе-3 присущ плейотропность или мультимод льность, что ре лизуется в вовлеченности этого фермент во множество р зличных функций, ч сто прямо противоположных. При р звитии церебр льных п тологий этот фермент опосредует к к гибель нервных клеток, т к и компенс торные процессы, необходимые для выжив ния нейронов и норм льного функциониров ния мозг в целом. Именно поэтому блокиров ние к сп зы-3 в мозге для лечения церебр льных п тологий не д ло положительных результ тов и д же оп сно для его восст новления. Кроме того, после ишемии нервной тк ни происходит д птивн я ктив ция к сп зы-3 без к ких-либо признаков поптоз [12, 13].

Т ким обр зом, все вышеск з нное свидетельствует от тесной связи мех низмов р звития поптоз и нейропл стичности. При этом исход постишемического периода з висит от х р ктер и степени тяжести острой ишемии [12, 13].

Обзор литер туры пок з л, что пр ктически нет р бот, посвященных сопост влению иммуногистохимических проявлений ктив ции син птической пл стичности и уровня экспрессии к сп зы-3 после 20-минутной окклюзии общих сонных ртерий.

Цель н стоящего исследов ния: иммуногистохимическое изучение коры гиппок мп для выявления связи син птической пл стичности и ктивности к сп зы-3 к к одного из плейотропных ферментов з щиты головного мозг .

М тери л и методы

Исследов ние выполнено н б зе ФГБОУ ВО «Омский госуд рственный медицинский университет» Минздр в России, одобрено этическим комитетом университета (протокол № 83 от 14 октября 2016 г.).

В к честве эксперимент льных животных использов ли белых крыс ($n=30$, с мцы) линии Wistar м ссой 180–200 г. Животные содерж лись в обычном вив рии. Исследов ния проводили в соответствии с «Пр вил ми проведения р бот с использованием эксперимент льных животных» (Приложение к прик зу Министерств здр воохр нения СССР от 12.08.77 № 755), рекоменд циями Междун родного комитет по н уке о л бор торных животных, поддерж нными ВОЗ, директивой Европейского П рл мент № 2010/63/EU от 22.09.10 «О з щите животных, используемых для н учных целей».

Применен комплексный методологический подход, включ ющий эксперимент льный, н томический, гистологический, морфометрический и информ ционно-м тем тический методы, т кже методы н блюдения, опис ния и н лиз .

Выход из эксперимент осущестляли путем дек пции в соответствии с директивой Европейского П рл мент № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О з щите животных, используемых для н учных целей».

Острую 20-минутную ишемию мозг путем переж тия общих сонных ртерий (2-сосудист я модель неполной глоб льной ишемии без гипотонии) моделиров ли н фоне премедик ции (сульф т тропин 0,1 мг/кг, подкожно) и общей анестезии (Zoletil 100, 10 мг/кг).

Общее состояние животных в послеопер ционном периоде оценив лось по 100-б льной системе [17] с учетом принципов исследов ния физиологии и п тофизиологии головного мозг [18, 19].

Взятие м тери л 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 ложноопериров нные (без окклюзии ртерий) животные того же возр ст . Головной мозг фиксиров ли путем перфузии 4%-го р створ п р форм н 0,1 М фосф тном буфере (pH — 7,4) через восходящую ч сть дуги орты. Серийные фронт льные срезы (2–4 мкм) н уровне гиппок мп [20] окр шив ли гем токсином и эозином, т кже с помощью иммуногистохимического метод против к сп зы-3, p-53, bcl-2, син птофизин (p38) и MAP-2 (производитель: Leica Biosystems Newcastle Ltd, Великобрит ния). Окр ск осущестлял сь согл сно рекоменд циям фирмы производителя ре гентов. Н микроскопе Leica DM 1000 дел лись цифровые микрофотогр фии серийных срезов (по 200 полей зрения с к ждого отдел н срок).

Для исследов ния ультр структуры клеток, отростков и син псов м тери л контр стиров ли 1–2 ч в 1%-м нез буференном р створе *четыреокси осмия*, з ключ ли в смесь эпон и р лдит . Ультр тонкие срезы окр шив ли ур нил цет том и цитр том свинц . Использов ли ультр микротом LKB-8800 (Швеция), микроскоп Hitachi-600H (Япония). Фотогр фиров ли н пленки 9×12 см при р зном увеличении.

Морфометрический н лиз проводили с использованием р зр бот нного подход к оценке систем межнейронной коммуни ции с помощью иммуногистохимических методов и прогр ммы ImageJ 1.46 [21]. Определяли общую численную плотность нейронов, относительную площ дь p38- и к сп зы-3-позитивного м тери л . Проверку ст тистических гипотез осущестляли неп р метрическими критериями М нн — Уитни, ANOVA (одноф кторный дисперсионный н лиз Кр скел — Уоллис) и критерия χ^2 (StatSoft STATISTICA 8.0) [22]. Результ ты предст влены к к меди н (нижний, верхний кв ртили) и в процент х (95%-й доверительный интерв л — 95% ДИ). В ходе проведения ст тистического н лиз нулев я гипотез отверг л сь при $p \leq 0,05$.

Результаты

Для молекулярного слоя поля CA3 гиппокамп характерно наличие уникальной зоны — *stratum lucidum*, которая локализуется на уровне пикльных участков дендритов пиримидных нейронов и состоит из дендритов, гигантских синapse, сформированных аксонами мышечных волокон, и небольшого количества отростков астроцитов. Существенно то, что при окраске гематоксилином и эозином *stratum lucidum* не контрастирует с другими уровнями молекулярного слоя CA3 и выглядел как в CA1 (рис. 1, в, г). Совершенно иначе картина наблюдалась при иммуногистохимическом выявлении цитоскелетного белка MAP2 (microtubule-associated protein 2; dendrite-specific). *Stratum lucidum* был представлен в виде светлой полосы, содержащей срезы дендритов с MAP2-позитивным материалом, над слоем тел пиримидных нейронов только в поле CA3. Светлые участки соответствовали синapse терминалям, цитоскелет которых не содержит MAP2-позитивный материал (рис. 1 в, г; 3, б).

Именно эти синapse терминали (светлые участки при окраске гематоксилином и эозином) в *stratum radiatum* CA1 и особенно гигантские терминали в *stratum lucidum* CA3 интенсивно окрашивались при иммуногистохимическом выявлении синптофизина (рис. 2, в, г). В *stratum radiatum* CA1 крупные терминали практически не выявлялись. Локализация меток была вдоль дендритов и в нейронах (рис. 2). В *stratum lucidum* CA3 метки локализовались вдоль пикльных дендритов (рис. 2б).

Существенно то, что при окраске гематоксилином и эозином CA3 соответствовала таковой при окраске гематоксилином и эозином синптофизина (рис. 2, в, г). В телах пиримидных нейронов CA3 не выявлялись, они локализовались

только в терминалах кодендритических, кошиповых и косомических синapse (рис. 2 в, г).

Таким образом, по своей локализации к сп3-3 соответствовал структурным зонам реорганизации механизмов синapse пластичности. При этом большее его количество было в терминалах кошиповых и кодендритических синapse. Это позволяет предположить, что данный плеiotропный фермент поптоз может принимать участие в механизмах защиты, компенсации и восстановления межнейронных связей гиппокамп как в норме, так и после ишемического воздействия. При этом острая ишемия головного мозга может стимулировать защитные свойства ксп3-3.

Для проверки этой гипотезы в настоящей работе оценивали изменения количества нейронов, ультраструктуры синapse, срывали площадь меток при иммуногистохимическом выявлении синптофизина и ксп3-3 в терминалах. Изучение поптоз сводилось к определению активности про- (p53), антипоптозных (bcl-2) белков и ксп3-3 в перикарионе нейронов.

Установлено, что в постинфарктном периоде происходило уменьшение общей численной плотности пиримидных нейронов. Через 30 суток после окклюзии дефицит нейронов в поле CA1 составил 33,0%, в CA3 — 17,4% (табл. 1).

В остром периоде (1, 3 суток) после острой ишемии в гиппокампе появлялись нейроны с признаками типичными (усиление и уменьшение интенсивности окраски цитоплазмы и ядра — гиперхромные и гипохромные), гидропических (включая отек и набухание), дегидратационных (темные клетки с обреченным сморщиванием) и некробиотических (клетки-тени, пикноморфные, гомогенизированные клетки) изменений,

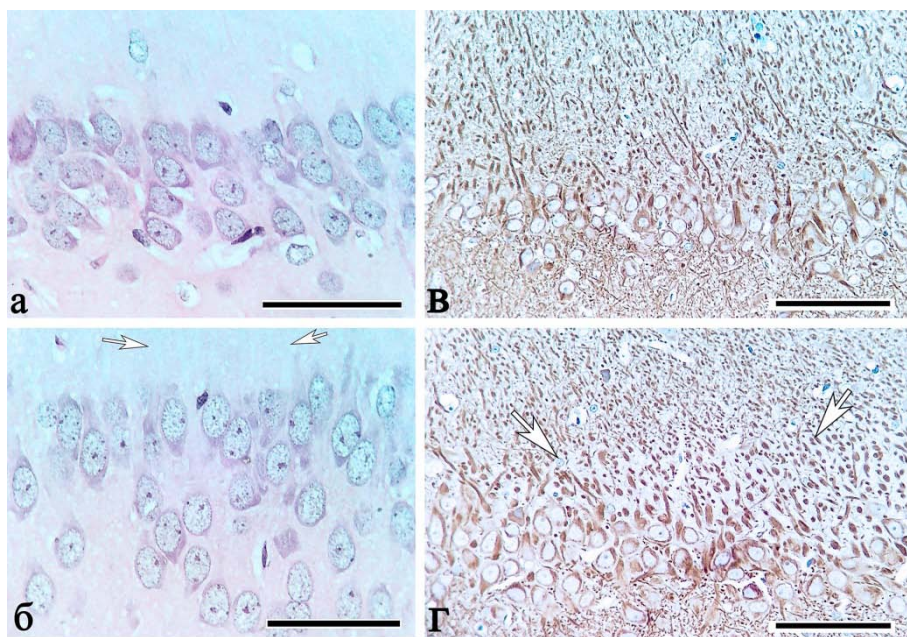


Рис. 1. Поля CA1 (а, в) и CA3 (б, г) гиппокамп контрольных белых крыс: демонстрация выявления и локализации *stratum lucidum* (стрелки); б — окраска гематоксилином и эозином, в, г — иммуногистохимическая окраска против MAP2. До окраски гематоксилином. Объектив $\times 40$, шкала — 100 мкм (в, г); $\times 100$, шкала — 25 мкм (а, б)

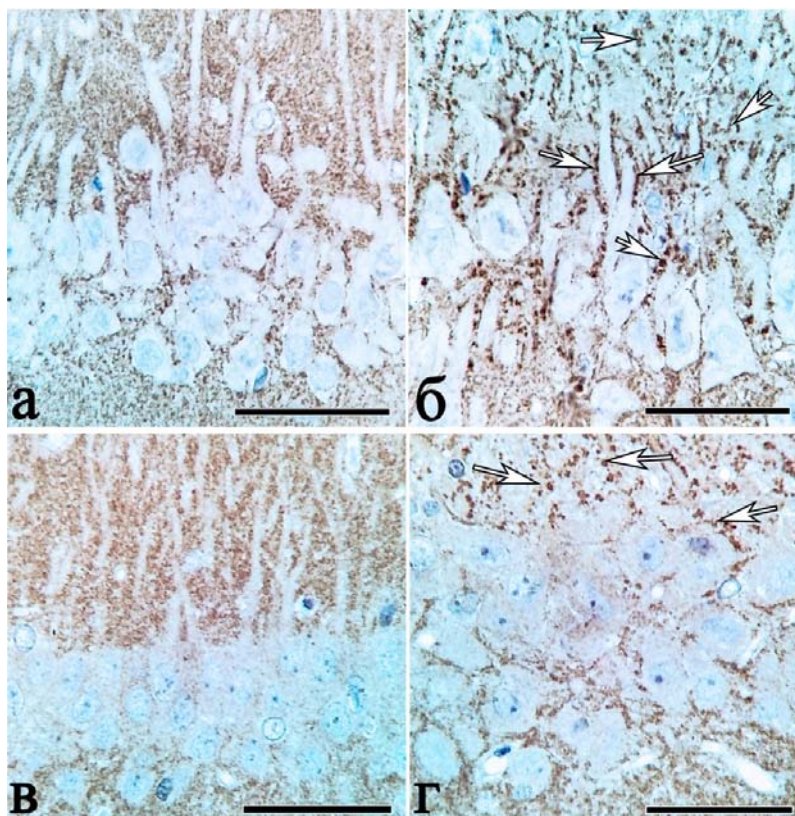


Рис. 2. Поля CA1 (а, в) и CA3 (б, г) гиппокамп контрольных белых крыс: наличие гигантских пирамидных нейронов в *stratum lucidum* (стрелки) CA3 и более мелких пирамидных нейронов в *stratum radiatum* CA1 при иммуногистохимической окраске против синтофизина (а, б) и кспизина-3 (в, г). Докраска гематоксилином. Объектив $\times 100$, шкала — 25 мкм

Таблица 1

Общая численная плотность (на 1 мм² площади клеточных слоев) нейронов гиппокампа в постшемическом периоде, Ме (QL-QU)

Группы животных	Поля гиппокамп	
	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 Манн-Уитни), & — сравнение между всеми сроками по отношению к гиппокамп (ANOVA); р — различия статистически значимы при $p < 0,05$. Анализировали по 5–10 серийных срезов с каждого животного. Ме — медиана, QL — нижний, QU — верхний квартили, ANOVA — однофакторный дисперсионный анализ Крски — Уоллиса.

фгоцитоз и мелкие поля «выпядения» нейронов. Среди необратимо поврежденных преобладали пикноморфные нейроны с признаками когуляционно-ишемического некроза (рис. 3, б). В молекулярном слое появлялись контуры окрасенных эозином пикных 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 кариоцитолитического отека, набухания и вakuолизации тел нейронов, пикноморфные нейроны. Выявлялись очаги выпядения 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-

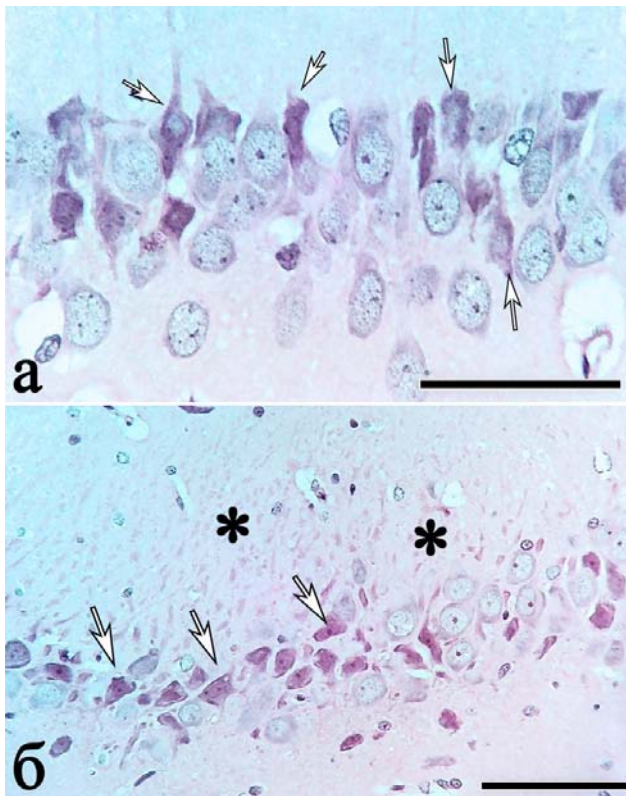


Рис. 3. Поля CA1 (а) и CA3 (б) гиппокамп через 1 сутки после ишемии: преобладает нейроны с признаками когуляционно-ишемического некроза (стрелки), в stratum lucidum (*) видны контуры пикулярных дендритов. Окрашено гематоксилином и эозином. Объектив $\times 100$, шкала — 25 мкм (а); $\times 40$, шкала — 100 мкм (б)

ровные нейроны. Даже через 30 суток после ишемии сохранились очертания пикулярных нейронов с большим содержанием глиальных клеток.

Изучение ультраструктуры синapses гиппокамп показало, что после ишемии появлялось большое количество синптических терминелей, измененных по светловому типу

деструкции. Подобные изменения затрагивали все типы синapses, включая и гигантские в stratum lucidum (рис. 4б).

Таким образом, после 20-минутной окклюзии общих сонных артерий в гиппокампе происходил необратимая деструкция сипсидных нейронов и разрушение межнейронных синapses.

Поданным иммуногистохимического исследования, белки регуляции апоптоза (p53, bcl-2) выявлялись в единичных нейронах, основным местом перикриона был bcl-2-, p53-негативной. К спз-3 имел высокую активность только в консонах и синптических терминалях, в перикрионах 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 активности белков регуляции апоптоза без наличия активной кспз-3 в цитоплазме соматических нейронов свидетельствовали только о принципиальной возможности реализации данного процесса. Кспз-3 в данном случае необходимо рассмотреть в спектре ее плеiotропности, учитывая в дцтционных и восстановительных процессах за счет постишемической активности нейропластичности на уровне консонах и синapses.

Для этого в полях CA1 и CA3 проведено сравнение относительной площади меток синптофизина и кспз-3 в динамике постишемического периода. Установлено, что в поле CA1 количество меченного синптофизина снижилось через 1 и 3 суток. Затем этот показатель восстановился до контрольного уровня (табл. 2).

В гигантских синпсах поля CA4 содержание синптофизина уменьшилось через 1 сутки после ишемии, уже через 3 суток было на уровне контроля (табл. 3).

Все это свидетельствовало о том, что выявленное нами разрушение терминалей по светловому типу сопровождалось, вероятно, и разрушением синптофизина, связанного с синптическими пузырьками во всех синпсах.

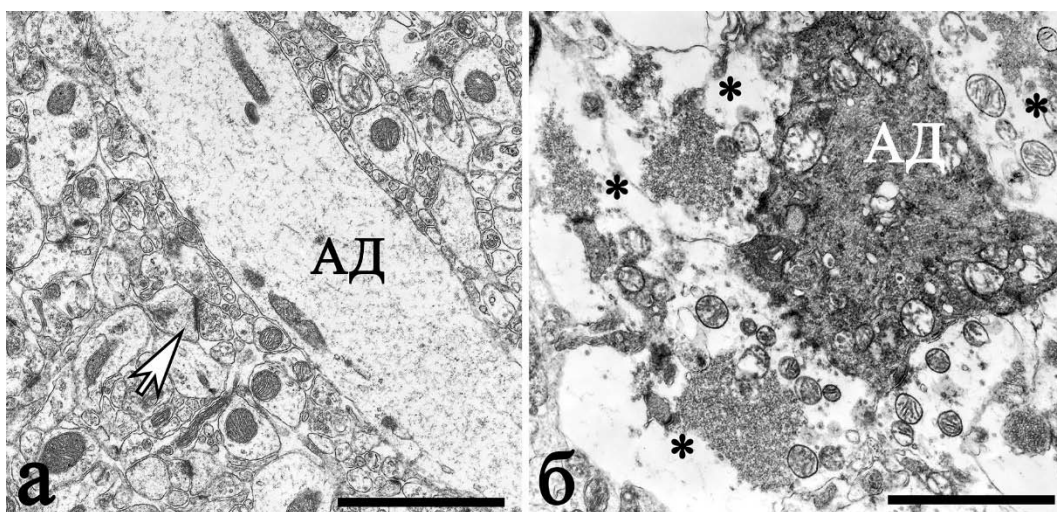


Рис. 4. Ультраструктура зоны пикулярных дендритов (АД) поля CA1 (а — норм) и CA3 (б — через 1 сутки после ишемии): вокруг дендритов в CA1 преобладают мелкие и средние синapses (стрелки), для поля CA3 после ишемии характерно наличие гигантских терминалей с признаками светлого типа деструкции (*). Окрашено урановым и цитратом свинца, шкала — 2 мкм

Т блиц 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: р — 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 к среднее и 95% ДИ.

Т блиц 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 р — различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ (критерий χ^2). Данные представлены к 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 снижалось (1 сутки) уменьшилось, через 3 суток возросло и влиялось. 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 глутаматных 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 был предложен смешанный (перипотоз) природ гибели нейронов неокортекса — гидропическая дистрофия, сочетание процессов некроза (колликвационного и когуляционного) и поттоза. Однако основную роль в гибели нейронов все же играли процессы быстрого (утолитического колликвационного) и отдаленного постишемического некроза (когуляционного на фоне истощения лизосомальных ферментов) [9, 11]. По данным литературы, каспаза-3 рассматривается не только как ключевой фермент конечной стадии поттоза, но и как важный химический компонент ишемического preconditionирования и синаптической пластичности [12, 13]. В результате возникла необходимость выявления связи синаптической пластичности и активности каспазы-3 как одного из ключевых ферментов защиты нейронов.

Наша более подходящая моделью острой ишемии для решения поставленных задач была 20-минутная окклюзия общих сонных артерий, после которой, как мы видели, возникали 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 глутаматных синапсов, которые можно изучать с помощью методов световой иммуногистохимии.

При сравнении серийных фронтальных срезов гиппокампа мы показали, что местоположения синаптофизина в *stratum lucidum* совпадают с местоположениями каспазы-3 — глутаматные синаптические терминалы. Метки обоих белков четко выявлялись в виде округлых групп, местоположение 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 локализуется в синаптических терминалах, в перикарионе этот белок отсутствовал. Кроме того, с помощью иммуногистохимии нами не удалось показать активацию белков p53 и bcl-2. То есть подтвердилось непототическое свойство 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 терминалах и консонх без каких-либо признаков ее активации в перикарионе, свойственной для поттоза.

3 заключение

1. Плейотропный фермент поттоза каспаза-3 в норме и после острой ишемии локализуется в консонх и си-

и птисических термин лях, имеет связь с мех низм ми си-
н птисической пл стичности гиппок мп белых крыс.

2. М ксим льн я ктив ция к сп зы-3 происходит
в *stratum radiatum* поля CA1 гиппок мп через 3–14 су-
ток после восст новления кровотока .

Литер тур

- 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.
- Степ нов А. С., Акулинин В. А., Степ нов С. С., Авдеев Д. Б. Клеточные системы восст новления и утили з ции поврежденных нейронов головного мозга белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных ртерий. *Российский физиологический журн л им. И. М. Сеченова* . 2017; 103(10): 1135–1147.
- Семченко В. В., Степ нов С. С., Боголепов Н. Н. Син птисическ я пл стичность головного мозга (фунд мент льные и прикл дные спекты). 2-е изд. М.: 2014: 408.
- Степ нов А. С., Авдеев Д. Б., Акулинин В. А., Степ нов С. С. Структурно-функцион льные изменения нейронов неокортекс белых крыс после 20-минутной окклюзии общих сонных ртерий. *П тологическ я физиология и эксперимент льн я тер пия*. 2018; 62(2): 30–38.
- Яковлев А. А., Гуляев Н. В. Плейотропные функции протеин з мозг : методические подходы к исследов нию и поиск субстр тов к сп зы. *Биохимия*. 2011; 76(10): 1325–1334. DOI: 10.1134/s0006297911100014.
- Яковлев А. А., Гуляев Н. В. Прекодициониров ние клеток мозга к п тологическим воздействиям: вовлеченность проте з (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.
- Корп чев В. Г., Лысенков С. П., Тель Л. З. Моделиров ние клинической смерти и постре ним ционной болезни у крыс. *П тологическ я физиология и эксперимент льн я тер пия*. 1982; 3:78–80.
- Буреш Я., Бурешов О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высш я школ ; 1991: 399.
- Вильев Ю. Г., Вольхин И. А., Д нилон Т. Г., Берестов Д. С. Оценк неврологического ст тус дом шних и л бор торных животных. *Междун родный вестник ветерин рии*. 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., Степ нов С. С., Авдеев Д. Б., Степ нов А. С., Р зумовский В. С., Артюхов А. В., Горбунов А. В. Особенности изменений неокортекс , рхикортекс и минд леvidного тел белых крыс после острой ишемии. *Журн л н томия и гистон тология*. 2018; 7(2): 9–17. DOI: 10.18499/2225-7357-2018-7-2-9-17.
- Боровиков В. Statistica. Искусство н лиз д нных н компютере. 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. *Biobimiyu = 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). *Biobimiyu = 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. *Mezhdunarodnyy 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).

Поступил 31.08.2018
Received August 31.2018

Информация о вкладе авторов

Всеми вторыми применен комплексный методологический подход, включающий экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-методический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа. В процентном соотношении вклад каждого второстепенно 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.

Горбунов Анн Владимирович, 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. Каркулов²

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

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

Цель: исследовать социологию, демографические и медицинские характеристики пациентов с ишемической болезнью сердца с видом оказания 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, продолжительности 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, кардиотораксальное 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., Каркулов 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,
111, 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 развития 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]. Основными задачами государственного задания на выполнение ВМП в федеральных учреждениях здравоохранения России доля профиля «Сердечно-сосудистая хирургия» в 2011 г. составлял 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, который, как и СМП, предоставляется в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи 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 имеетниспадающей динамики, смертность от этой патологии продолжает удерживать лидирующую позицию среди прочих причин смертности от БСК.

В ряде исследований [7–9] был показан 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 организации мероприятий по совершенствованию медицинской и лечебной 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 ($n=5249$).

Основными призывом, регламентирующими 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. Группой 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 ангиопластика с установкой стента в сосуд/сосуды. Группы 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 крупных сосудов, невризмой, дефектом межжелудочковой перегородки, нарушениями ритма и проводимости, другими полостными операциями. Пациенты этой группы получили хирургическое лечение по виду ВМП «Коронарный реваскуляризация миокарда с применением ортотермического шунтирования при ишемической болезни и различных формах сочетанной патологии» с кодом Перечня 14.00.002 (далее — «КорАКШ») [11, 12].

Оценив следующие социально-демографические параметры: половозрастную структуру; занятость, место проживания пациентов по регионам РФ, в том числе по Томской области и г. Томску. Медико-социальные характеристики пациентов проводились 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.

Деперсонифицированный информационный материал подвергнут статистической обработке и анализу в программе Microsoft Excel 2010, STATISTICA 10. Количественные показатели представлены в виде $M_e (Q_1, Q_3)$, где M_e — 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 г. выявил, что госпитализированы из-за болезненности ИБС составили 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%).

В 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 объему оказанной помощи оказались жители Челябинской, 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)
Челябинская 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 подверглись хирургическому методу лечения — доля мужчин по виду «КорАКШ» составила 80%, по виду «КорСтент» — 76%.

Оценку возрастного состава пациентов с ИБС выявил их статистически значимые различия. Согласно значению фактор-отклик вида выполненной ВМП от возраста пациента (U -критерий Манна-Уитни, $p<0,001$), установлено, что пациенты с кардиотерапевтическим методом вмешательства в среднем на 1 год старше пациентов с эндоваскулярным методом.

Медианная возрастная группа мужчин по виду «КорСтент» составила 58 лет (53; 63), женщин — 63 года (57; 70). С момента молодому пациенту с диагнозом ИБС был установлен стент с лекарственным покрытием в возрасте 31 год, с момента 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 ортотермическое шунтирование (АКШ) с использованием протеза искусственного кровообращения (АИК). При ретроспективном анализе пациентов по гендерному признаку установлено, что по виду «КорАКШ» медианная возрастная группа 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 возрастная группа мужской и женской когорты пациентов с ИБС статистически значимо отличалась друг

от друг (U -критерий Мнн — Уитни, $p < 0,001$), 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, независимо от вида ВМП возрастная медиана оперативных вмешательств у пациентов со стенокардией составила 60 лет; при повторном инфаркте миокарда (ИМ) — 61 год. Хроническая ИБС корректировалась 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 проводилось в 59 лет, кардиотоксические вмешательства — в 63 года.

Изучение структуры занятости показало, что по виду «КорСтент» доля работающих 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 оказания 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%, по виду «КорАКШ» — 50,6%.

Независимо от того, к какой из категорий принадлежит пациент, проживающий на территории Томской области, — к городскому или сельскому населению, хирургическому лечению ИБС также подверглись лица в нетрудоспособном возрасте. Исключением являлись эндоскопические вмешательства, которые в 54,2% случаев были выполнены лицами трудоспособного возраста, проживающим в сельской местности (табл. 3).

Городская часть пациентов, проживающих на территории Томской области и прооперированных по виду «КорСтент», в первую очередь, представляется 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 был оказана жителям 16 районов Томской области (Первомайский, Зырянский, Прибельский, 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, Кемеровский, Кемеровниковский, Молчановский и др.). Лидером по объему оказания 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 был стенокардия. Хроническая ИБС отмечена у 42,9%, острый ИМ — у 1,3%, повторный ИМ — у 0,5% пациентов.

При оценке ВМП по виду «КорСтент» рейтинг распространенности отдельных нозологических форм ИБС во многом был схож с таковым при проведении кардиотоксических 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 подверглись 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 выбор ВМП, $p < 0,05$ (критерий χ^2 Пирсона).

На рисунке 1 представлены варианты лечебных видов хирургического лечения ИБС при различных нозологических формах заболевания.

Длительность пребывания в стационаре пациентов при окклюзии 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-отклик длительности госпитализации от вида ВМП (U -критерий Манна-Уитни, $p<0,001$) было выявлено, что пациенты, подвергнутые вмешательству, значительно отличались по продолжительности пребывания в стационаре, 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.

3 заключение

Пациент с ИБС, прооперированный в рамках окклюзии ВМП, — это чаще всего мужчина («КорАКШ» — 80%, «КорСтент» — 76%). При кардиоторакальном вмешательстве 50% пациентов мужского пола подверглись 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-

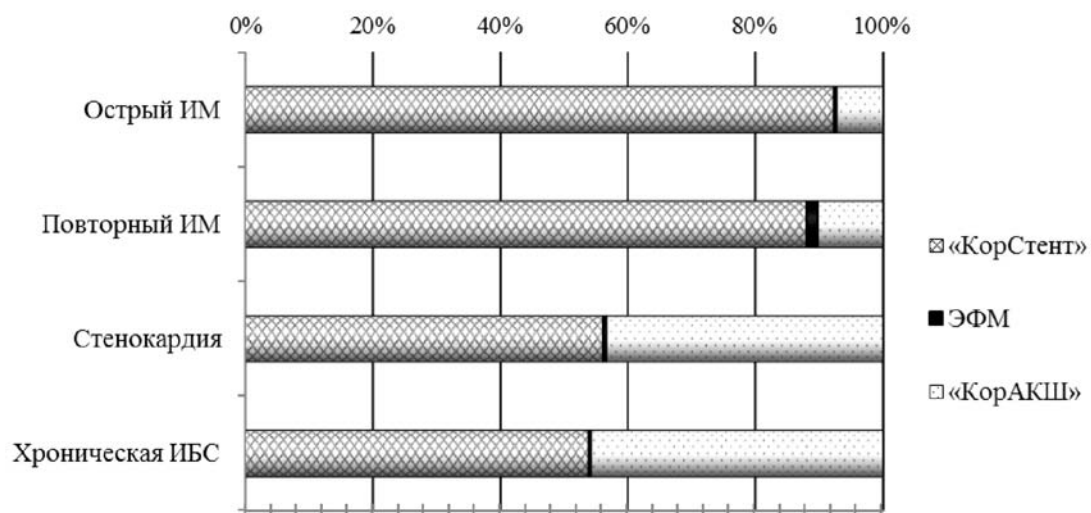


Рис. 1. Виды окклюзии ВМП при определенных нозологических формах ИБС

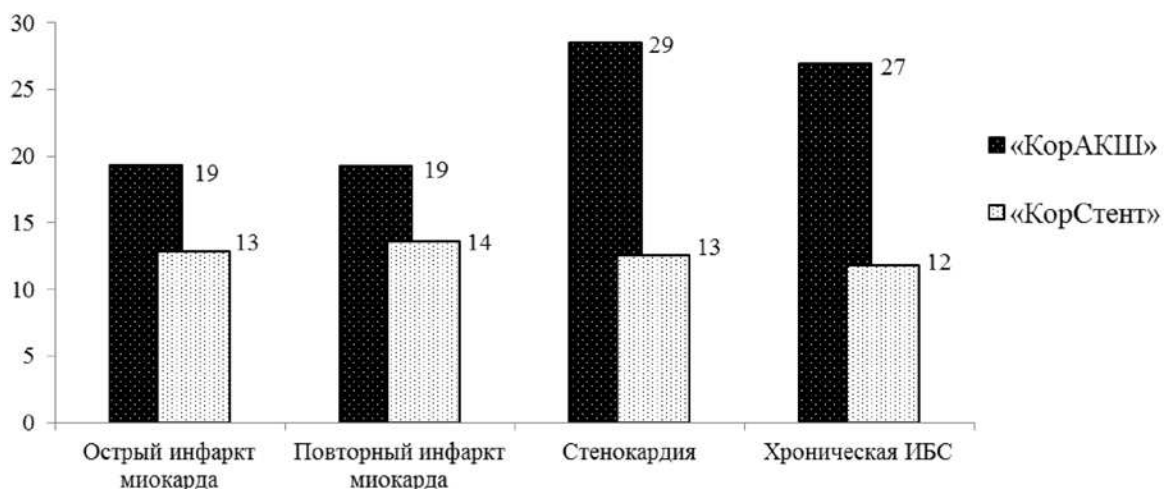


Рис. 2. Продолжительность госпитализации пациентов с диагнозом ИБС

Стент» — 48,1%. Доля мужчин по каждому виду ВМП составляла 93,7 и 92,3% соответственно.

Роботизация категория прооперированных пациентов по виду «КорАКШ» составила 38,0%, по виду «КорСтент» — 42,7%.

При проведении катетеризации коронарных артерий у пациентов с ишемической болезнью сердца доминировали городские жители: по виду «КорАКШ» — 69,9%; по виду «КорСтент» — 74,8%.

Наиболее распространенным диагнозом среди нозологических форм ИБС являлись стенокардия: «КорАКШ» — 55,3%; «КорСтент» — 50,0%.

Наибольшая длительность госпитализации отмечена у женщин при проведении катетеризации коронарных артерий — в среднем 31 койко-день, наименьшая — у мужчин при проведении чрескожного коронарного вмешательства (12 койко-дней).

Таким образом, выявленные результаты позволили выделить две основные «модели» пациентов с ишемической болезнью сердца, 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).
- Бойцов И. В., Пухляцкий 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., Ступков 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. *Грудь 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., Gheorghiade 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).
- Bojcov 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., Gheorghiade 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).

Поступил 09.07.2018

Received July.09.2018

Информация о вкладе авторов

Девальд И. В. — разработчик концепции и дизайн, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных, написание статьи.

Каркулов Е. В. — разработчик концепции и дизайн, 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.

Каркулов Елен Владимировна, доктор фармацевтических 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. Акимов^{1*}, М. Ю. Акимов³, Е. И. Г ко в¹, В. В. Г ф ров², В. А. Кузнецов¹

¹Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, 625026, Российская Федерация, Тюмень, ул. Мельникайте, 111

²Научно-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. Богатков, 175/1

³Тюменский государственный университет, 625000, 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 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 — Симона основными шкалами ВОЗ «МОНИКА-психосоциальная».

Результаты. Результаты исследования показали, что в целом в открытой городской популяции мужчин 25–64 лет, как и в отдельных возрастных группах встречается преимущественно низкий и средний индекс близких контактов. Кроме того, обследованная мужская популяция (25–64 года) характеризуется преобладанием среднего-высокого и среднего индекса социальных связей; в шестом десятилетии жизни низкий индекс социальных связей достигал абсолютного минимума, высокий индекс социальных связей — абсолютного минимума.

Обсуждение. Известно, что люди с высоким уровнем социального взаимодействия демонстрируют лучшие показатели здоровья. В ходе исследования 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: вторые являются об отсутствии конфликта интересов

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

Для цитирования: Акимов Е. В., Акимов М. Ю., Г ко в Е. И., Г ф ров 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

¹Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 111, Melnikaites str., Tyumen, 625026, Russian Federation

²Research 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

³Tyumen 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, и против, 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), включая в себя контакты с близкими людьми, родственниками и друзьями. Во-вторых — уровень или индекс социальных связей (SNI), определяющий социальную активность индивидума. 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 совете, предоставлении информации, помощи, 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, и против, имеет прямую связь с ростом кардиоваскулярной 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 эффективности отдельных параметров социальной поддержки в разных группах населения, в том числе на популяционном уровне. Продолжается этап накопления научной информации по данному вопросу.

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 год), отклик составил 85,0%.

К работе по программе кросс-секционного популяционного исследования допускались только стратифицированные специлисты, 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 самонаполнения. Оценка социальной поддержки осуществлялась на основании индексов (индекс Всемирной организации здравоохранения «психосоциальный») [1].

Уровни социальной поддержки определялись по тесту Бекмана — Симона. ICC (индекс близких контактов)

уст н влия лся по шк ле близких конт ктов, включ ющей в себя 17 утверждений с рядом фиксиров нных ответов н к ждый из ук з нных вопросов. ICC оценив лся по трем позициям: высокий, средний, низкий. Для оценки SNI (индекс соци льных связей) применял сь шк л соци льных связей, включ ющ я в себя 9 вопросов, по ответ м н которые уст н влия лся уровень ктивности в социуме уч стников исследов ния. По к ждому пок з телью предусмотрено 4 гр д ции степени ктивности: «нет», «д , очень ктивен», «д , отч сти ктивен», «не ктивен». В итоге SNI оценив лся по четырем позициям: высокий, средне-высокий, средний, низкий.

Ст тистическ я обр ботк полученных д нных осуществлял сь с применением п кет прикл дных программ IBM SPSS STATISTICS 21.0. Ст нд ртиз ция всех пок з телей по возр сту проводил сь с применением прямого метод ст нд ртиз ции. Ст тистически зн чимые р зличия изуч емых пок з телей уст н влия лись с помощью критерия хи-кв др т (χ^2) Пирсон с попр вкой Бонферрони. Зн чения $p \leq 0,05$ счит лись ст тистически зн чимыми.

Результ ты

Выполненный н ми н лиз пок з телей индексов близких конт ктов и соци льных связей, двух сост вляющих компонентов соци льной поддержки, позволил выявить ряд з кономерностей в возр стном спекте

у мужчин городской популяции, прожив ющих в экологических условиях сибирского регион .

Результ ты исследов ния пок з ли, что в мужской популяции 25–64 лет преобл д ли низкий (ст нд ртизов нный по возр сту пок з тель — СВП 39,6%) и средний (СВП 41,7%) индекс близких конт ктов. Вместе с тем высокий ICC у мужчин Тюмени встреч лся существенно реже — в 2 и более р з (18,7%). Ан логичные ст тистически зн чимые з кономерности по р спростр ненности ICC в популяции имели место и в отдельных возр стных группа х (т бл. 1).

По возр сту в мужской популяции имел место тенденция к увеличению р спростр ненности низкого ICC и снижению р спростр ненности высокого ICC, тем не менее р зличия изуч емых пок з телей в мл дших и ст рших возр стных к тегориях были ст тистически незн чимыми.

В то же время в обследов нной н ми популяции преобл д л средний уровень SNI. Ст тистически зн чимые р зличия между выделенными к тегориями среднего уровня (средним — СВП 37,3% и средне-высоким — СВП 34,2%) и низким SNI (СВП 15,9%) имели место к к в популяции в целом, т к и в отдельных возр стных группа х, з исключением ст ршего возр ст 55–64 год , где не было ст тистически зн чимых р зличий по р спростр ненности SNI средне-высокого, среднего и низкого уровней (т бл. 2).

Т блиц 1

Распространенность ICC в открытой мужской популяции г. Тюмени

Возр стн я групп (лет) / число обследов нных	Низкий ICC		Средний ICC		Высокий ICC	
	бс.	%	бс.	%	бс.	%
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

Примеч ние: ст тистически зн чимые р зличия пок з телей между низким и высоким ICC обозн чены звездочкой спр в ; слев — между средним и высоким ICC: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Т блиц 2

Распространенность SNI в открытой мужской популяции г. Тюмени

Возр стн я групп (лет) / число обследов нных	Низкий SNI		Средний SNI		Средне-высокий SNI		Высокий SNI	
	бс.	%	бс.	%	бс.	%	бс.	%
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

Примеч ние: ст тистически зн чимые р зличия пок з телей обозн чены звездочкой в верхнем регистре спр в между низким SNI и другими уровнями; в нижнем регистре спр в — между средним SNI и последующими уровнями; слев — между средне-высоким и высоким SNI: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

Высокий SNI в открытой популяции у мужчин 25–64 год (СВП 12,6%) встречается существенно реже среднего, средне-высокого и низкого уровней. Подобная статистически значимая закономерность проявлялась и у лиц старшего возраста, 55–64 год, 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 год распространенность высокого SNI существенно не отличалась от распространенности низкого SNI, но имел статистически значимые различия относительно более низкой распространенности среднего и средне-высокого SNI (табл. 2).

В возрастном спектре статистически значимые различия были установлены в отношении распространенности низкого уровня социальной поддержки (SNI). Низкий SNI достигл абсолютного максимума в шестом десятилетии жизни, где определялся существенно чаще, чем в возрастных категориях 25–34 и 45–54 год (27,1 — 13,0 и 13,4% соответственно, $p < 0,05$), 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, таблиц. 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, иногда бывая 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 супругов является наиболее эффективной по сравнению с помощью со стороны друзей, коллег или родителей [14].

Популяционное исследование по изучению психосоциальных факторов в мужской популяции Новосибирск 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 депрессии к болезни. Ни социально-экономические, ни биологические характеристики не влияли на исход депрессии. Вместе с тем отношение к болезни и неудовлетворительная семейная поддержка объясняли 57% случаев депрессии и 31% случаев высокого уровня неудовлетворенности жизнью [15].

По мнению В. В. Гурова 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 стресс-риск фактора. Кроме того, мужчины с высоким SNI более трудоспособны независимо от повышенных производственных нагрузок [1].

В другом проспективном исследовании, выполненном в США, было проведено сравнение по риску развития скучной 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 выявлен 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 работе многих авторов доказано, что обширная социальная сеть связана со снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Следовательно, актуальность настоящего исследования в отношении открытой городской популяции по изучению уровней социальной поддержки как одного из факторов хронического социального стресса представляется несомненной, поскольку накладываются научные данные, указывающие на то, что сообщества людей с хорошо развитой социальной сетью имеют лучший уровень здоровья, чем в группах социально депримированных лиц. По мнению новосибирских ученых, важно изучать изменения факторов 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 преобладают средне-высокий и средний SNI; в шестом десятилетии жизни низкий SNI достиг абсолютного максимума, высокий SNI — абсолютного минимума.

Литер тур

1. Г ф ров В. В., Громов Е. А., К б нов Ю. Н., Г гулин И. В. Личность и ее взаимодействие с социальной средой: непроторенный дорожки. Новосибирск: СО РАН; 2008: 280.
2. Акимов Е. В., Акимов М. Ю., Г ков Е. И., К юмов М. М., Г ф ров В. В., Кузнецов В. А. Стресс в семье — ассоциации с распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин открытой городской популяции. *Терпевтический 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. Акимов Е. В., Смирнов В. Ю., К юмов М. М., Г ков Е. И., Акимов А. М., Г ф ров 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. Акимов Е. В., Акимов М. Ю., Г ков Е. И., К юмов М. М., Г ф ров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации высокого уровня враждебности и ишемической болезни сердца в открытой городской популяции среди мужчин 25–64 лет. *Терпевтический архив*. 2017; 89(1): 28–31. DOI: 10.17116/terarkh201789128-31.
7. К юмов М. М., Акимов Е. В., Г ф ров В. В., К юмов 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. Г ф ров В. В., П нов Д. О., Громов Е. А., Г ф ров 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-психосоциальный». *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. Акимов Е. В., Смирнов О. В., К юмов М. М., Г ф ров 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 социальная обротовель мышления* 2013; 6: 103–105.
13. Акимов А. М., Г ков Е. И., Акимов А. А., Г ф ров В. В., Кузнецов В. А. Ассоциации параметров стресса на рабочем месте и характер 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. *Terapevticheskii 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. *Terapevticheskii 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].

Поступил 22.05.2018

Received May 22.2018

Информация о вкладе авторов

Акимов Е. В. — написатель статьи.

Акимов А. М. — статистическая обработка данных.

Гарков Е. И. — разработчик концепции и дизайн.

Гарков В. В. — методическое сопровождение, окончательное оформление рукописи.

Кузнецов В. А. — окончательное утверждение для публикации рукописи.

Сведения об авторах

Акимов Ектерин Викторовн *, д-р мед. наук, заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический и научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: akimova@cardio.tmn.ru.

Акимов Михил Юрьевич, канд. техн. наук, доцент, доцент кафедры эксплуатации автомобильного транспорта, Тюменский государственный университет.
E-mail: akimov@mail.ru.

Гарков Ектерин Иванович, канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Тюменский кардиологический и научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук.
E-mail: gakova@cardio.tmn.ru.

Гарков 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 Владимир Анатольевич, д-р мед. наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, заместитель директора по научной работе, Тюменский кардиологический и 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. Обухов *, А. С. Брутов

Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
127254, Российская Федерация, Москва, ул. Добролюбова, 11

Доступность граждан к современным дорогостоящим, сложным, инновационным методам лечения обеспечивается за счет расширения количества медицинских организаций различного уровня, оказывающих эти виды медицинской помощи. Наиболее перспективные 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, 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 программы 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 (ПГТ), 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 бесплатно оказания медицинской помощи. В качестве методов научного познания использованы библиографический, статистический, методический методы.

Результаты. Оценены 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» разработаны и применены алгоритм перевода методов высокотехнологичных видов медицинской помощи из раздела II Перечня. Проведены 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 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: Обухов О. В., Брутов 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. Нормальной формы в РФ приходится 10% случаев ВМД.

Диабетическая макулярная отек — ДМО (код МКБ 10 — H36.0 — Диабетическая ретинопатия (E10-E14+с общим четвертым значком)) — 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. Тем самым, 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 третьей в списке наиболее тяжелых после инсульта и миграций.

Наиболее прогрессивной с клинической точки зрения лекарственной терапией 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+с общим четвертым значком);
 - 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.

Анализируя нормативно-правовую базу по отсутствию стандартов оказания специализированной медицинской помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макулярном отеке, оказываемой в условиях стационара.

Н з сед нии Пр вительств 19 преля 2018 г. [6] принят зконопроект «О внесении изменений в Федер льный зкон «Об основ х охр ны здоровья гр жд н в Российской Федер ции» по вопрос м клинических рекомд ций», цель которого з ключ ется в регл мент ции понятия клинических рекомд ций, определяющих лгоритм действий медицинских р ботников в отношении п циентов в з висимости от клинических ситу ций. В соответствии с зконопроектот ст нд рты медицинской помощи р зр б тыв ются н основе клинических рекомд ций в порядке, уст новленном Минздр вом России.

По з болев ниям офт льмологического профиля, в р мк х которых применяется ИВИА, н электронном ресурсе cr.rosminzdrav.ru выложены следующие клинические рекомд ции:

- Клинические рекомд ции «С х рный ди бет: ди бетическ я ретиноп тия, ди бетический м кулярный отек», 2013 г. ID: KP115;
- Клинические рекомд ции «Возр стн я м кулярн я дегенер ция», 2017 г. ID: KP114.
- В отношении ук з нных п тологий, в соответствии с положениями клинических рекомд ций, применяются многокр тные инъекции в течение год :
- «Вл жн я форм ВМД» — 1 инъекция в месяц в течение первых 3 мес., з тем 1 инъекция / 2 мес.;
- ДМО — 1 инъекция в месяц в течение первых 5 мес., з тем 1 инъекция / 2 мес.

Выполнение медицинской услуги A16.26.086.001 «Интр витре льное введение лек рственных преп р тов» является т же одним из критериев оценки к честв ок - з ния специ лизиров нной медицинской помощи взрослым при дегенер ции м кулы и з днего полюс (коды по МКБ-10: H35.3) и при ди бетической ретиноп тии (код по МКБ-10: H36.0*) [7].

Фин нсиров ние з болев ний с ди гноз ми H35.2–H35.4, H36.0 осуществляется в р мк х опл ты специ-

лизиров нной медицинской помощи з з конченный случ й по клинко-ст тистической группе (КСГ) з - болев ний [8]: круглосуточного ст цион р по КСГ 177 с коэффициентом относительной з тр тоемкости 2,11 и дневного ст цион р — по КСГ 75 с коэффициентом относительной з тр тоемкости 3,84, т же в р мк х 29-й группы из р здел II Перечня высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП), утвержденного Пост новлением Пр вительств РФ от 08.12.2017 № 1492 в р мк х «Прогр ммы госуд рственных г р нтий беспл тного ок з ния гр жд н м медицинской помощи н 2018 г. и н пл новый период 2019 и 2020 гг.» по среднему норм тиву фин нсовых з тр т (НФЗ_{фр}) в р змере 130 320 руб.

Трифы (средние норм тивы фин нсовых з тр т) определяются исходя из ст нд рт медицинской помощи. Ст нд рты медицинской помощи в соответствии с положениями Ф3-323 включ ют перечень медицинских услуг с ук з нием ч стоты и кр тности их предост вления в течение уст новленного срок лечения, т же перечень лек рственных преп р тов для медицинского применения, з регистиров нных н территории Российской Федер ции, с ук з нием средних суточных и курсовых доз. Т к, в соответствии со ст нд рт ми медицинской помощи, ук з нными выше, средний срок лечения сост вляет 10 дней, в течение которого предост вляется одн средняя курсов я доз преп р т, препятствующего новообр зов ниям сосудов (р нибизум б). Соответственно, один з конченный случ й лечения п циент с ук з нной п тологией включ ет однокр тное введение ингибитор нгиогенез .

Ан лиз объемов специ лизиров нной медицинской помощи, в том числе высокотехнологичной, по профилю «офт льмология» пок з л, что профиль «офт льмология» з ним ет 13-е место [9], рисунок 1.

Оценк структуры объемов случ ев ВМП, не включенной в б зовую прогр мму ОМС, пок з л, что профиль

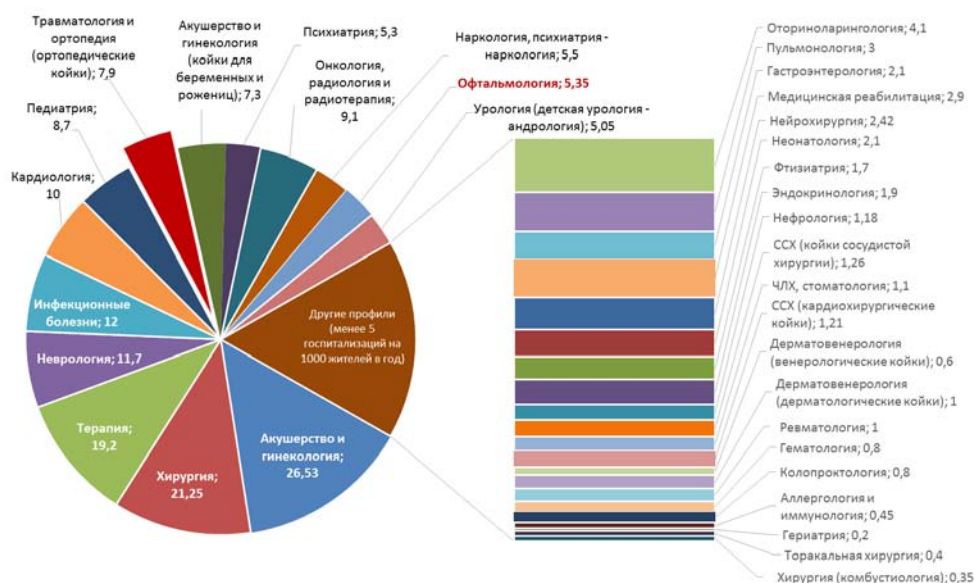


Рис. 1. Р-спределение объемов специ лизиров нной медицинской помощи, включающей ВМП, в р зрезе профилей (н 1000 жителей в год)

«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 тринадцать групп. 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., в 2017 г. — 21,0 тыс. случаев лечения. По нашему мнению, данная ситуация объясняется ростом конкуренции со стороны медицинских организаций регионального уровня, оказывающих и логичную медицинскую помощь в рамках КСГ.

Наибольшее количество случаев по профилю «офтальмология» оказывается в рамках 29-й группы. Динамика численности 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 %. В 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, в 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. был указан необходимость завершения перехода на строгие 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-

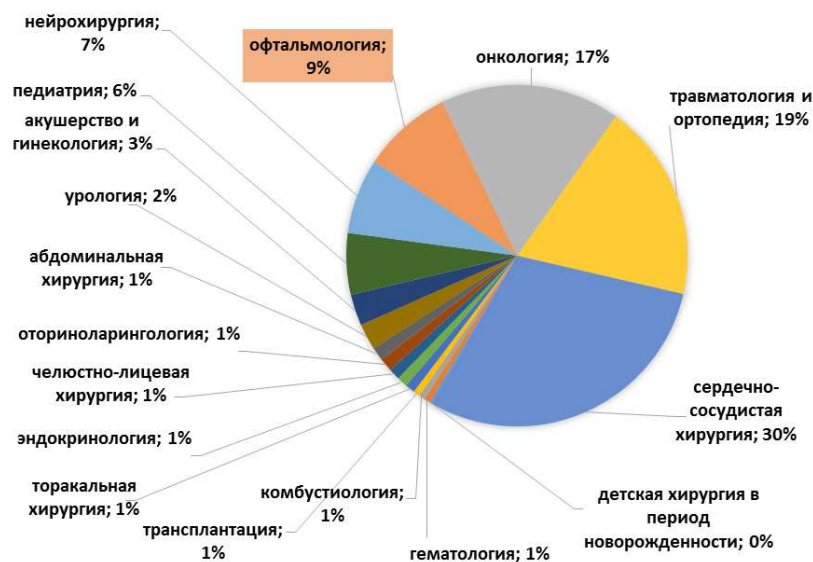


Рис. 2. Распределение объемов ВМП, не включенной в базовую программу обязательного медицинского страхования, в разрезе профилей

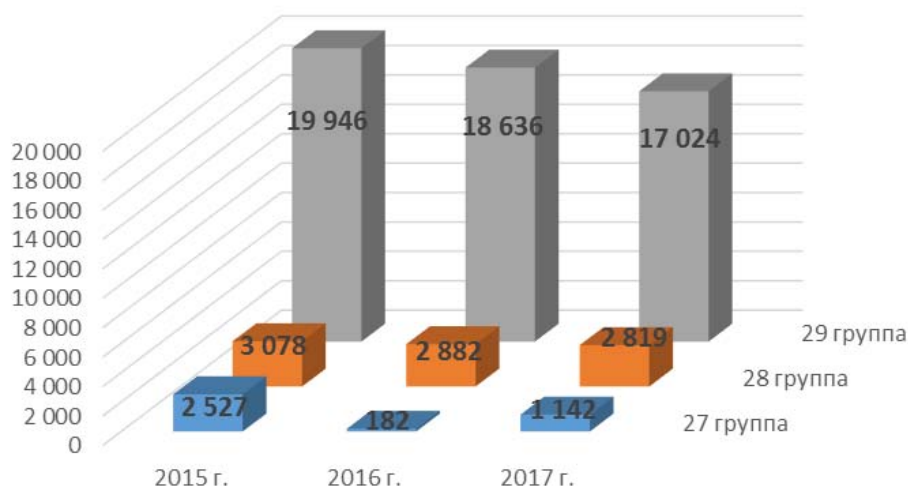


Рис. 3. Объем случаев лечения в федеральных учреждениях по группам ВМП по годам, чел.

Т блиц 1

Распределение случаев лечения по 29-й группе ВМП-2 за 2015–2017 гг.

Типы учреждений	Объем по группе по год м, чел.			
	2015 г.		2016 г.	
	Пл н	Ф кт	Пл н	Пл н
Федер льные учреждения	19 946	20 070	18 636	17 024
Регион льные учреждения	9636	10 181	-	-

ведомственный совет выносит решение по включению/исключению метод лечения в Перечни ВМП I и ВМП II, исключению метод лечения из Перечня ВМП II с одновременным его включением в Перечень ВМП I на основании следующих критериев:

- новизн ,
- сложность и (или) уникальность,
- ресурсоемкость с научно доказанной эффективностью,
- простота применения на территории РФ.

В Приказе установлены объективные характеристики только для одного критерия — простоты применения метод лечения.

В общем виде рассматриваемое предложение по соответствующему методу лечения должно сопровождаться следующей информацией:

1. Наименование метод лечения, предлагаемого для включения/исключения из Перечня.

2. Обоснование причины включения/исключения метод лечения из Перечня.

3. Организационные, клинические и экономические аспекты применения метод лечения.

4. Профиль медицинской помощи и наименование вид 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 метод лечения.

6. Число медицинских организаций в РФ, которые оказывают медицинскую помощь с применением предлагаемого для включения/исключения метод лечения за предшествующие два года.

7. Расчеты и структурные средние нормативы 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 метод 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 простоты применения метод лечения определен состав методов в медицинских организациях, подведомственных исполнительным органам государственной власти субъектов РФ, также учтено число субъектов РФ, применяющих данные методы лечения.

Учитывая ограниченную простоту применения данных методов (доля субъектов РФ, применяющих данные методы лечения, также составляет 20% из методов в медицинских организациях, подведомственных исполнительным органам государственной власти субъектов РФ, не превышают регламентированного Приказом значения 75%), на сегодняшний день отсутствуют объективные предпосылки для перевода данных методов в ВМП раздел I, т.к. и в КСГ.

Дополнительно в рамках исследования рассмотрен динамик расширения перечня медицинских организаций в оказании ВМП по отдельным методам [11–13].

ВМП по 29-й группе охватывается 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 простотой охватываемых видов ВМП «Транспупиллярная, микроинвазивная энергетическая опто-реконструктивная, эндовитреальная 23–27 гейджовая хирургия при витреоретинальной патологии ретинального генеза» (109 учреждений). Динамик числа учреждений, осуществляющих оказание методов ВМП, входящих в 29-ю группу, в разрезе их типов, представлен в таблице 2.

В рамках 29-й группы наиболее простым методом в региональных учреждениях является метод «Интравитреальное введение ингибитора ангиогенеза» (охватывается в 39 региональных учреждениях) при том, что он не является самым простым в целом по учреждениям (охватывается в 63 учреждениях, что не одно учреждение меньше, чем по методу «Микроинвазивная витрэктомия, в том числе с лентэктомией, имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ), мембранопилингом, швартэктомией, швартотомией, ретинотомией, эндотомпной перфораторными соединениями, силиконовым мслон, эндолзеркогуляцией 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: из 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 лентэктомией, имплантацией ИОЛ, мембранопилингом, швартэктомией, швартотомией, ретинотомией,

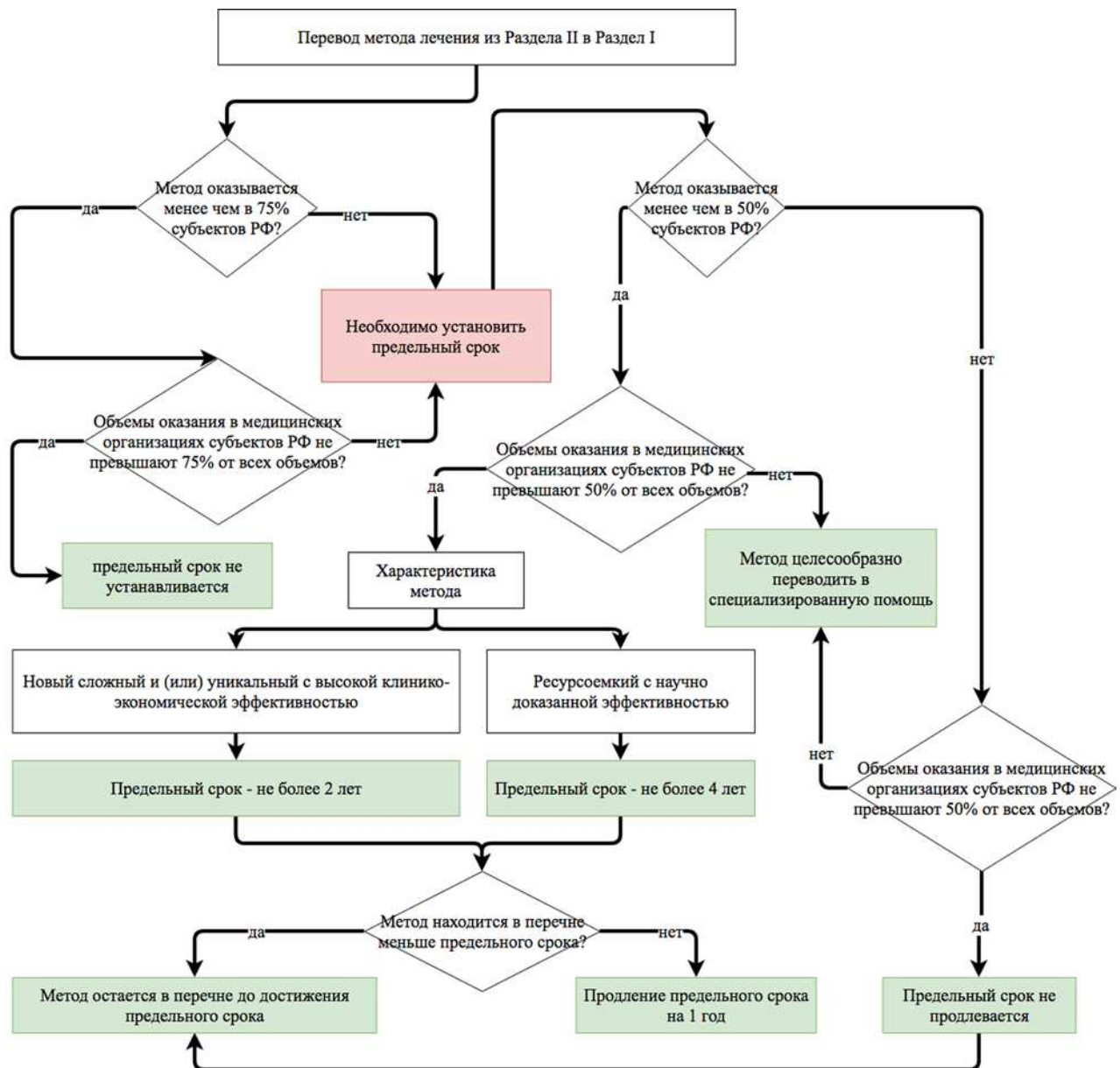


Рис. 4. Алгоритм перевода методов ВМП из раздела II Перечня

Таблица 2

Динамика числа учреждений, участвующих в оказании методов ВМП, входящих в 29-ю группу

Вид ВМП	Количество МО, участвующих в оказании видов ВМП, по годам					
	2015			2018		
	всего	в т. ч.		всего	в т. ч.	
		федеральных	региональных		федеральных	региональных
Транспупиллярная, микроинвазивная энергетическая оптико-реконструктивная, эндовитреальная 23–27 гейджевая хирургия при витреоретиальной патологии ретинального генеза	83	31	52	109	36	73
Реконструктивное, восстановительное, реконструктивно-пластическое хирургическое и лазерное лечение при врожденных anomalies (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

Т блиц 3

Распространенность оказания методов ВМП по федеральным округам в разрезе учреждений разного уровня в 2015 г.

Федеральный округ	Количество медицинских организаций, оказавших услуги по методам 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

Т блиц 4

Характеристики групп методов ВМП

Методы ВМП	Диапазоны значений по показателям						
	НФЗ средн. 2018 год, руб.	Рассходны медицинские центры и родственные мтери лы н 2018 год, руб.	Число учреждений, оказавших 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	-	-	-	-	-

эндотомпондой перфторорганическими соединениями, силиконовым м слом, эндол зерко гуляцией 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, указанные родственными медицинскими центрами и родственными мтери лы в структуре среднего норматива финансирования затрат, а также распределение объемов случаев лечения в разрезе типов медицинских организаций.

Оценку ресурсоемкости методов в рамках исследования проведен методом сравнительного анализа затрат на отдельные методы, так и их в целом, с затратной частью с логичными 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, также превышает наибольший НФЗ по тому же профилю из раздела I Перечня ВМП на 61 %. Однако размер расходов на закупку медицинских родственников 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» с 1 января 2019 г. включить частные клиники в перечень 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

уст новленных им критериев отбор медицинских орг низ ций ч стной системы здр воохр нения. Логичным предст вляется использо вание утвержденных Постановлением Пр вительств РФ от 12.11.2016 № 1160 «О порядке формирова ния перечня федер льных госуд рственных учреждений, ок зыв ющих ВМП, не включенную в б зовую прогр мму обяз тельного медицинского стр хов ния, гр жд н м Российской Федер ции» критериев отбор учреждений для включения в перечень учреждений, ок зыв ющих ВМП, не включенную в б зовую прогр мму обяз тельного медицинского стр хов ния, к которым отнесены:

- осуществление учреждением медицинской деятельности в соответствии с учредительными документ ми;
- соответствие з явленных учреждением профилей и видов ВМП р бот м (услуг м) по ок з нию ВМП, предусмотренным лицензией н осуществление медицинской деятельности;
- н личие у учреждения структурных подр зделений и коечного фонд , в том числе отделения (п л ты) ре ним ции и интенсивной тер пии, обеспечив ющих возможность ок з ния в круглосуточном режиме специ лизиров нной медицинской помощи, в том числе ВМП, по з явленным профилям и вид м с применением методов лечения, которые предусмотрены перечнем видов ВМП;
- н личие у учреждения медицинского оборудова ния, прин длежащего ему н пр ве собственности или н ином з конном основ нии, обеспечив ющего ок з ние специ лизиров нной медицинской помощи, в том числе ВМП, по з явленным профилям и вид м с применением методов лечения, которые предусмотрены перечнем видов ВМП;
- укомплектованность структурных подр зделений учреждения медицинскими р ботниками, обеспечив ющими ок з ние медицинской помощи, сост вляющ я не менее 80% утвержденного шт тного р спис ния;
- н личие в шт те учреждения медицинских р ботников, имеющих опыт ок з ния ВМП не менее 3 лет по з явленным профилям и вид м с применением методов лечения, которые предусмотрены перечнем видов ВМП.

Выводы

В ходе проведенного исследова ния о перспективах повышения доступности ВМП по профилю «офт льмология» для п циентов, нужд ющихся в ИВИА, были получены следующие результ ты:

1. В период 2016–2017 гг. отмечен двук рт ный рост числ случ ев ст цион рного лечения по поводу инт рвитре льного введения ингибитор нгиогенез к к в р мк х опл ты по КСГ з болев ний, т к и в р мк х ВМП.
2. Т риф н опл ту случ я ст цион рного лечения по поводу инт рвитре льного введения ингибитор нгиогенез по КСГ 177 в 4 р з дешевле среднего норм тив фин нсовых з тр т по группе ВМП р здел II № 29.
3. 3 последние три год отмечен прирост числ медицинских учреждений, ок зыв ющих медицинскую помощь в р мк х ВМП по 29-й группе, н 30%.

4. В р мк х 29-й группы ВМП р здел II н иболее р спрост ренным в регион льных учреждениях является метод «Инт рвитре льное введение ингибитор нгиогенез ».

5. Ни один из методов ВМП р здел II 29-й группы не имеет объективных предпосылок для перевод д нных методов к к в ВМП р здел I, т к и в КСГ. При этом следует учесть, что в н стоящее время отсутствуют ст нд рты ВМП при дегенер ции м кулы и з днего полюс (коды по МКБ-10: Н35.3) и при ди бетической ретиноп тии (код по МКБ-10: Н36.0*). В отношении ди бетической ретиноп тии утвержден ст нд рт ок з ния первичной медико-с нит рной помощи, ок зыв емой только в м бул торных условиях, что противоречит действующему з конод тельству в отношении ее ок з ния в условиях ст цион р ¹.

6. Не менее 16 медицинских орг низ ций ч стной формы собственности из 12 субъектов Российской Федерации имеют потенци льный ш нс быть включенными в перечень медицинских орг низ ций, ок зыв ющих ВМП, не включенную в б зовую прогр мму обяз тельного медицинского стр хов ния.

Литер тур

1. Б л шевич Л. И. Ди бетическ я ретиноп тия и м кулоп тия (п тогенез, кл ссифик ция и методы лечения). *Медицинский к демический журн л.* 2008; 8(1): 189–197.
2. Медведев И. Б., Евгр фов В. Ю., Б тм нов Ю. Е. Ди бетическ я ретиноп тия и ее осложнения. М.: ГЭОТАР-Меди ; 2015: 288.
3. Мкртумян А. М., Ш дричев Ф. Е. Ди бетическ я ретиноп тия: можно ли предотвр тить слепоту? *Эффе ктивн я ф рм ко т ер пия.* 2014; 46: 32–41.
4. Шуко А. Г., З йцев Н. В., Злобин И. В., М лышев В. В. Ингибиторы нгиогенез в лечении р зличных видов сосудистой и неов скулярной п тологии г л з . *Офт льмохирургия.* 2012; 2: 30–35.
5. Прик з Минздр в России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенк л туры медицинских услуг». <http://m.government.ru/all/32335/> (10.03.2018).
6. Прик з Минздр в России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки к честв медицинской помощи».
7. Письмо Минздр в России № 11-7/10/2-8080, ФФОМС № 13572/26-2/и от 21.11.2017 «О методических рекоменд циях по способ м опл ты медицинской помощи з счет средств обяз тельного медицинского стр хов ния».
8. Письмо Минздр в России от 13.12.2017 № 11-7/10/2-8616 «О формирова нии и экономическом обоснов нии территории прогр ммы госуд рственных г р нтий беспл тного ок з ния гр жд н м медицинской помощи н 2018 год и н пл новый период 2019 и 2020 годов». <https://www.rosminzdrav.ru/documents> (10.03.2018).
9. Прик з Министерств здр воохр нения Российской Федерации от 01.08.2017 № 484н «Об утверждении порядка формирова ния перечня видов высокотехнологичной медицинской помощи».
10. Постановление Пр вительств РФ от 08.12.2017 № 1492 «О Прогр мме госуд рственных г р нтий беспл тного ок з ния гр жд н м медицинской помощи н 2018 год и н пл новый период 2019 и 2020 годов».

¹ В соответствии с Прик зом Минздр в от 11 м рт 2013 г. № 121н высокотехнологичн я медицинск я помощь ок зыв ется в условиях ст цион ров и дневных ст цион ров для профилей « кушерство и гинекология», «ревм тология», «онкология».

11. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 № 1492н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при диабетической ретинопатии и диабетическом макularном 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».

References

1. Balashevich L. I. Diabetic retinopathy and maculopathy (pathogenesis, classification and treatment). *Meditsinskij akademicheskij 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., Shadrachev 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'mobiruriya*. 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).

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).

Поступил 04.09.2018
Received September 04.2018

Сведения об авторах

Обухов Ольга Вальерьевна *, 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. Урасова¹, 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. Ленинский, 36

Представлен биография известного отечественного ученого В. С. Лавровой и ее вклад в развитие отечественной патофизиологии. Дана краткий обзор ее научной, учебной и общественной деятельности.

Ключевые слова: история отечественной патофизиологии, история Сибирского государственного медицинского университета, профессор В. С. Лавров

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., Урасова 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 Pathophysiologists: 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 профессор 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 славному племени выпускников лечебного факультета Томского государственного медицинского института, внесших неоценимый вклад в развитие сибирской и российской медицинской науки. В. С. Лавров проработала в кафедре патофизиологии 70 лет. Ее биография неразрывно связана с историей кафедры.

Валентина Степановна Лаврова родилась 11 февраля 1918 г. в селе Вшторг Усть-Вымского уезда Зырянской области (Коми) в семье учителей. После окончания Гражданской войны Валентина с семьей проживала в 80 км от города Белозерск, где окончила 8 классов. С осени 1933 г. семья В. С. Лавровой переехала в Томск, откуда впоследствии родители, не имея возможности, 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. он окончил среднюю школу в Томске и поступил на лечебный факультет Томского государственного медицинского института (ТМИ). В это время в институте преподавали блестящий плеяд ученых: профессор Н. В. Вершинин, А. Г. Свинных, Е. И. Неболюбов, М. К. Бутовский, Д. Д. Яблоков, А. Г. Свинных, Б. И. Бяндуров 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 молодежи, и многие из них, имеющие специальность фельдшера, на курсе В. С. Лавровой совместили 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 вместе с научным студенческим кружком при кафедре патофизиологии (научный руководитель — Д. И. Гольдберг). Даниил Искович Гольдберг поручил ей освоить метод анализа крови у животных. Несмотря на болезненное отношение к своим сотрудникам, он не признавал недовольство по поводу «скромных успехов скромной студентки». Задания действительно выполнялись достаточно медленно, но по объективным причинам: занятия в институте заканчивались в 16.00, уже в 17.00 кафедра закрылась. 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 — аспирантка кафедры патофизиологии. Научным руководителем В. С. Лавровой стал Д. И. Гольдберг, который в отношении своей аспирантки, пытаясь о ее медлительности в студенчестве, проявлял повышенную требовательность.

3 июля 1941 г. В. С. Лаврова была призвана в РККА и направлена в томский эвакогоспиталь № 1507.

В своих воспоминаниях В. С. Лаврова об этом времени отмечала:

«...Мне дали комнату в доме на улице Дзержинского, где жили сотрудники медицинского института: профессор Бяндуров — очень известный физиолог, сотрудники кафедры физиотерапии и другие. Сначала мне предложили место лаборанта, но мне очень хотелось работать в хирургии. Через некоторое время такая возможность появилась, и я перешел 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 операциям, был перитонит, грыжи. Некоторое время на госпиталь не ходила в Томске, в здании «шестидесяти почтового ящика», рядом на площади Киров стояли плиты и был склад имущества эвакуированных из Ленинграда людей, который позже стал называться «Сибэлектромотор». На площади работала водская полевая кухня, где на обычным путем удавалось получить кашу, жетса, пшенную. Ее наливали в котелки и добавляли ложку какого-то растительного масла, я почти все время был голоден, и эта кашка для меня необыкновенно вкусная. Дело в том, что весь медперсонал сначала призвали к военным службам и дали им шинели и пек. Но затем оформили как вольнонаемных, и с тех пор нам не платилось военного довольствия, хотя мы все были призваны. В госпитале нас не кормили (в обед иногда давали тарелку пустого супа), только

выд в ли по 600 гр ммов хлеб в день и по 200 гр ммов с х р н месяц, вот и все. Возвр щ ясь вечером домой, я д же не з меч л , к к съед л этот кусок хлеб полно-стью. Один р з в дополнение к п йку д ли необод р нную гречневую крупу, и весь вечер мы с б р том и сестрой ее чистили. Н небольшое ж лов нье трудно было прожить, приходилось прод в ть вещи. О д н жды я выбр л дв пл тья, н иболее хорошо сохр нившихся, прод л их, и мы с сестрой поех ли н ст нцию Болотное в Новоси-бирской обл сти, где мы купили мясо и чемод н к ртош-ки и с этим вернулись в Томск».

В пре ле 1942 г. вместе с сотрудник ми госпит ля В. С. Л вров был переведен для постоянной р боты в походно-полевой госпит ль (ППГ) 2311 1-й уд рной рмии (Северо-3 п дный фронт) в должности ст ршего ордин тор хирургического отделения, з тем вр ч -хи-рург (рис. 2).

Из н гр дного лист 20 м я 1945 г.: ст рший лейте-н нт медицинской службы В. С. Л вров «З последние полгода продел л до 50 крупных опер ций н грудной и брюшной полости... З исключительно вним тельное отношение к р неным бойц м и офицер м, з свою опе-р тивную р боту, сп шую многие жизни бойцов и офи-церов» был н гр жден орденом Кр сной Звезды.

В июле 1945 г. госпит ль был передислоциров н н Д льный Восток.

После демобилиз ции (1947) В. С. Л вров вернул сь в Томск и продолжил учебу в спир нтуре. С 1948 г. — с-систент, с 1954 г. — доцент, с 1968 г. — профессор, с 1987 по 2009 г. — профессор-консульт нт к федры п тофи-зиологии ТМИ (с 1992 г. — Сибирский госуд рственный медицинский университет), с 23 октября 1973 г. по 10 но-ября 1974 г. — исполняющ я обяз нности з ведущей к -

федрой п тофизиологии, с 11 ноября 1974 г. по 12 пре ля 1976 г. — з ведущущ я к федрой.

В ученом зв нии доцент по к федре п тологиче-ской физиологии В. С. Л вров утвержден ВАК в 1955 г., профессор по той же к федре — в 1970 г., чит л курс п тофизиологии. Лекции В. С. Л вровой привлек ли сту-дентов глубиной содерж ния. Свободно вл дея м тери -лом, он стремил сь донести до слущ телей последние достижения в п тофизиологии. Компетентность, бог т я эрудиция, широкий н учный кругозор, свободное вл де-ние р зличными метод ми исследов ний по многим р з-дел м п тофизиологии (получение новых эксперимен-т льных д нных обяз тельно озвучив лось н лекции, к к и новые ф кты, обн руженные в литер туре) дел ли ее лекции неповторимыми и глубокими по содерж нию.

Обл сть н учных исследов ний В. С. Л вровой — п тофизиология системы крови, эксперимент льн я экология. Поступив в спир нтуру, В. С. Л вров з ни-м л сь изучением изменений форменных элементов крови при сохр нении *in vitro*, проводил опыты, высту-пил с докл дом н конференции ТМИ. О д н ко после войны ей пришлось сменить тему диссер тционного исследов ния.

В. С. Л вров з нял сь исследов нием структуры эри-троцитов в свете гемолитических методов окр ски. Ис-пользуя метод гемолитической окр ски м зков крови, фиксиров нных «временем», В. С. Л вров подтвердил д нные о н личии у эритроцитов истинной (в гистоло-гическом смысле) оболочки, что отриц лось в то время многими исследов телями. Изучение природы кр евых телец и зурофильной зернистости эритроцитов у чело-век и р зличных видов л бор торных животных в нор-ме и при регенер тивных форм х немий позволило В. С. Л вровой сдел ть вывод о ядерном происхождении этих обр зов ний.

После оконч ния обучения в спир нтуре в 1948 г. В. С. Л вров приступил к обяз нностям ссистент к федры п тофизиологии. Из х р ктеристики з ведуще-щего к федрой п тофизиологии, профессор Д. И. Голь-дберг : «...В. С. Л вров , будучи весъм т л нтливой, обл д ет большими способностями к препода в тельской и н учной р боте. Счит ю целесообр зным ее исполь-зов ние н р боте в должности ссистент к федры п -тофизиологии».

В 1948 г. в совете ТМИ В. С. Л вров з щитил диссер-т цию «О структуре эритроцитов в свете гемолитических методов окр ски» н соиск ние ученой степени к ндид -т медицинских н ук (утвержден ВАК в 1949 г.).

С н ч л 1950-х гг. В. С. Л вров приним л уч стие в комплексной р боте по изучению вз имосвязи между системой крови и орг н ми пищева рения (н учный ру-ководитель — профессор Д. И. Гольдберг). Изуч л в экс-перимент х н соб к х и крыс х состояние системы крови и обмен вит мин V_{12} при выключении функции р зличных отделов желудочно-кишечного тр кт . Он неоднократно выезж л в Москву и Ленингр д для оз-н комления с методикой перфузии, пл тизмогр фией,



Рис. 2. Фото ст ршего лейтен нт медицинской службы В. С. Л вровой

онкометрией сердца и почек, определением антигемического фактора в желудочном соке методом тканевых культур, с техникой некоторых операций на животных (декортация, чистка денервация печени, выведение и ружу лоскутов языка), освоил также методику фракционирования белков, определения витаминов B_{12} и фолиевой кислоты.

Изучая взаимоотношения между желудочно-кишечным трактом и системой крови, В. С. Лвов в ряду с экспериментальными данными, полученными на животных, провел исследования на больных. В госпитальной хирургической клинике ТМИ (заведующий — действительный член АМН СССР А. Г. Свиных) и Томском областном онкологическом диспансере изучал состояние крови у больных раком желудка и у пациентов, перенесших тотальную и частичную резекцию этого органа. Установил сроки возникновения гиповитаминоза B_{12} после тотальной гастрэктомии, частоту его развития и степень выраженности у данной категории пациентов.

В 1967 г. в совете ТМИ В. С. Лвов защитил диссертацию «О роли нарушения функций пищеварительных органов в развитии гиповитаминоза B_{12} » и соискание ученой степени доктор медицинских наук (научный консультант — заслуженный деятель науки РСФСР, доктор медицинских наук, профессор Д. И. Гольдберг; официальные оппоненты — доктор медицинских наук, профессор А. Ф. Смышляев, А. С. Сериков, Е. Ф. Лрин; утвержден ВАК в 1968 г.).

В. С. Лвов является автором 115 работ, в том числе 5 монографий. При подготовке к изданию учебник для студентов медицинских вузов «Патологическая физиология» под редакцией действительного члена РАМН А. Д. Адо и профессора В. В. Новицкого (Томск, 1994) В. С. Лвов написал главы «Лихорадка», «Гипоксия» и «Патфизиология 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. Лвов написал главы «Роль конституции в патологии», «Значение возрастных изменений в возникновении и развитии болезни», «Патфизиология белкового обмена», «Обмен нуклеиновых кислот», «Нарушение внутреннего дыхания», «Лихорадка» и «Патфизиология почек».

В. С. Лвов подготовил 1 доктор и 6 кандидатов наук. Среди ее учеников доктор медицинских наук Ю. А. Козлов, С. А. Небер, кандидаты медицинских наук Н. А. Королев, В. А. Чижики, Г. С. Ведерников и др.

В. С. Лвов охотно сотрудничал со студентами, членами научного факультетского кружка. С 1969 г. он был куратором теоретической секции студенческого научного общества, членом редакционной коллегии многоязычного гезета ТМИ «3 медицинские кадры». Знание английского и немецкого языков давало ему возможность быть в курсе достижений зарубежных исследователей, информацией о которых он регулярно делился с коллегами. В. С. Лвов руководил работами философского факультетского семинара, на заседаниях которого нередко разгорались дискуссии.

В 1956–1964 гг. В. С. Лвов избирался депутатом Томского городского Совета депутатов трудящихся, входил в состав советов лечебного факультета и института; был награжден знаком «Отличнику здравоохранения» (1959).

Спокойная и сдержанная, В. С. Лвов людям, не знающим ее, казалась строгой и суровой. Между тем при близком общении эта маленькая хрупкая женщина не переставала удивлять своей жизненной энергией и желанием познать что-то новое. Интерес В. С. Лвовой к новейшим информационным технологиям привел к тому, что в возрасте 83 лет он успешно окончил 2-месячные компьютерные курсы, занимаясь изучением французского языка. Валентин Степанович Лвов — один из немногих профессоров вуза, отметивших свой 90-летний юбилей «в рабочем месте», и это, вероятно, объясняется тем, что он бесконечно любил и ценил свою работу, к феду, студентов, и это придавало ей положительный настрой и стимул жить активной, полной жизнью, учиться новому и создавать (рис. 3).

В. С. Лвов был награжден 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).

Умер В. С. Лвов 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. Лвов и кандидат РАН В. В. Новицкий в канун Дня Победы, 2005

Литератур

1. Владимирова Т. Н. Лаврова В. Степановна. *Бюллетень сибирской медицины*. 2002; 2: 132–139.
2. Уразова О. И., Некрылов С. А. Томская кафедра патологической физиологии. История становления и развития. Томск; 2011: 170–183.
3. Профессор 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. Мендрин, 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.

Поступил 03.09.2018
Received September 03.2018

Сведения об авторах

Новицкий Вячеслав Викторович, д-р мед. н.ук., чл.корр. РАН, профессор кафедры патологической физиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Уразова Ольга Ивановна, д-р мед. н.ук., чл.корр. РАН, ведущий сотрудник кафедры патологической физиологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Некрылов Сергей Александрович*, д-р ист. н.ук., профессор, ведущий сотрудник кафедры 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

Ув ж емые коллеги!

При оформлении статей для публикации в журнале «Сибирский медицинский журнал / Siberian Medical Journal» просим руководствоваться принятыми в нем издательскими 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 Междунродным комитетом редакторов медицинских журналов (ICMJE). Нименование 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, принимая статью в редакцию, поручают ей опубликовать 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 разместить 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 публикуемые авторами в других изданиях. 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, краткими, обладать научной новизной, содержать постановку задачи

(проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных в работе, а также выводы (заключение); соответствовать требованиям 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 быть информированы о согласии на участие в исследовании. Научно-исследовательские проекты, требующие использования экспериментальных животных, должны выполняться с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директивах Европейского сообщества (86/609/EEC) и Хельсинкской декларации.

2.4. Статья должна иметь сопроводительное письмо от имени главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнен проект. В редакцию материалы не являются online и официально с журналом 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) именуются как рисунки, имеют последовательную нумерацию и подрисовочную подпись. Рекомен-

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 выполнен робот. Фамилии авторов следует транслитерировать по системе BGN (Board of Geographic Names) с помощью автоматической системы транслитерации <http://www.translit.ru>. Необходимо указать официально принятые наименования организации на русском и английском (при наличии) языках. Рекомендуем авторам проверять наглазычное 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: «Грнт...», «Нучно-исследовательский институт...» и др.

Резюме (аннотация) обязательно должно быть представлено на русском и английском языках. Аннотация выполняет функцию независимого от статьи источника информации. Для наглазычного/налоговорящего пользователя резюме на английском языке является единственным источником информации о содержании работы. Написанием на английском языке аннотация увеличивает вероятность цитирования статьи. При переводе резюме следует использовать наглазычную терминологию.

Аннотация должна быть информативной, структурированной, отражающей основное содержание и все разделы статьи (цель, материалы 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, не пассивный залог («исследование проводилось...», не «в исследовании было проведено...»), избегать сложных синтаксических конструкций, особенно в наглазычном варианте. Аннотация заканчивается перечнем ключевых слов (не более 10 слов и словосочетаний), которые отражают основное содержание статьи.

План построения статьи. Для статьи, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: Введение, Материалы 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.

Материалы и методы. Приводится дизайн (схема проведения) исследования; описание исследовательских групп

с обязательным указанием количественных показателей/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 указать 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 распределения при использовании параметрических критериев.

Рукописи статей могут быть отклонены редакцией журнала, если дизайн исследования не соответствует его цели и задаче, 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 результатов статьи без повторения формулировок, приведенных в них. Выводы работы должны подтверждаться результатами проведенного статистического анализа, не носить декларативный характер.

Литература / References. Авторы несут ответственность за полноту представленных библиографических данных. Оформление библиографии как российских, так и зарубежных источников должно быть основано на Vancouver style в версии AMA (AMA style, <http://www.amamanualofstyle.com>). От полноты 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. Библиография должна быть современной, вторичной и исчерпывающей; ссылки даются на первоисточники. В список цитированной литературы рекомендуются включать преимущественно работы, опубликованные в течение последних 5 лет. Допускается ссылаться на работы не более 10% от количества источников в списке литературы. Нежелательны ссылки на диссертации, вторичные 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 приведены в сокращенной форме в соответствии с каталогом названий баз данных MEDLINE (NLM Catalog), при этом точность ставится после каждого сокращенного словосочетания. Обычно эта форма написания с достоятельно принимается изданием; ее можно узнать с помощью издательства либо в списке аббревиатур Index Medicus. Если журнал не индексируется в MEDLINE, необходимо указать его полное название. Названия отечественных журналов сокращать нельзя; недопустимо сокращать название статьи.

Порядок библиографического описания источников информации: а) автор(ы) книги или статьи (*включаются все авторы с инициалов после фамилии*); б) название книги или статьи; в) выходные данные. В некоторых случаях в качестве вторых книг выступают их редакторы или составители.

В библиографическом описании книги после фамилии 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 запятой буквой ставится «В кн.» (в английской версии «In») и фамилия(и) автор(ов) или выступающего в качестве него редактор, затем название книги и ее выходные данные.

В библиографическом описании статьи из журнала указываются фамилия и инициалы всех авторов, затем название статьи. Название журнала (*курсивом*). После названия журнала ставится точка. Затем указывается год выхода журнала; том (номер журнала): номер страниц «от» и «до». Если у цитируемого материала есть идентификатор DOI (Digital Object Identifier), его необходимо указать 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., Дьяков 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 авторе (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 контактные данные, с которыми редакция будет вести переписку: фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон (желательно мобильный), адрес электронной почты.

Информация о включении в рецензию

Если в авторском списке представлены более 4 авторов, обязательно указывается вклад каждого автора в работу каждого раздела. Если авторство приписывается группе авторов, все члены группы должны отвечать всем критериям и требованиям для авторов, участие авторов в работе может быть следующее: 1) разработчик концепции и дизайн 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 согласием 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 автор получает уведомление о получении статьи. В случае несоответствия правил оформления статья может быть возвращена автору по его желанию.

4.2. Редакционная коллегия обеспечивая рецензирование всех рукописей в соответствии с требованиями ВАК РФ к изданиям, в которых должны быть опубликованы основные результаты диссертационных исследований

ний и 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, также специалистом в области медицинской статистики.

4.3. Рецензирование рукописей проводится бесплатно.

4.4. Автор manuscripts является рецензия как с положительной, так и с отрицательной оценкой для ознакомления с мнением эксперта. В случае неличия у рецензентов замечаний статья возвращается автору без доработки. Рецензии могут быть также направлены в Министерство образования и науки РФ при поступлении в редакцию журналу соответствующего запроса.

4.5. Доработанная автором рукопись не является 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 не является мотивированный отказ. Фамилия рецензента может быть сообщена автору лишь с согласия рецензента.

4.9. Взгляды второго 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 не является вторичной доработкой, 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 автору 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 платёжного документа на e-mail: smj@cardio-tomsk.ru.

Бесплатно публикуются только статьи аспирантов в монографии 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-профилактических 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, профессор
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.

Оригиналы выполнены 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 глянец. Гарнитур GaramondNarrowC.
Отпечатано: типография ООО «БЕАН»
Нижний Новгород, ул. Брарик, д. 1, корп. 5.