



Complex Issues of Cardiovascular Diseases

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний

4/2015

Научно-практический рецензируемый журнал
Scientifically-practical reviewed journal

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

главный редактор академик РАН **Л. С. Барбараш**
зам. главного редактора д-р мед. наук, проф. **О. Л. Барбараш**
д-р мед. наук, проф. **Г. В. Артамонова**
научный редактор д-р мед. наук, проф. **Е. В. Григорьев**

EDITORS

Editor-in-Chief RAS academician **L. S. Barbarash**
Deputy Editor-in-Chief Prof. **O. L. Barbarash**
Prof. **G. V. Artamonova**
Science editor Prof. **E. V. Grigoriev**

ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

д-р мед. наук, проф. **С. А. Бернс**
д-р мед. наук, проф. **А. В. Коваленко**
д-р мед. наук **В. И. Ганюков**
д-р мед. наук **С. А. Макаров**
канд. мед. наук **Г. В. Моисеенков**
д-р мед. наук **А. Н. Сумин**
д-р мед. наук, проф. **М. Ю. Огарков**
д-р биол. наук, **Ю. А. Кудрявцева**
д-р мед. наук **С. В. Иванов**
д-р мед. наук **С. Е. Семенов**

EDITORIAL STAFF:

Prof. **S. A. Berns**
Prof. **A. V. Kovalenko**
Dr. **V. I. Ganyukov**, PhD
Dr. **S. A. Makarov**, PhD
G. V. Moiseenkov, PhD
Dr. **A. N. Sumin**, PhD
Prof. **M. Yu. Ogarkov**
Dr. **Yu. A. Kudryavtseva**, PhD
Dr. **S. V. Ivanov**, PhD
Dr. **S. E. Semenov**, PhD

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

академик РАН **Б. Г. Алекян** (Москва)
член-кор. РАН **Ю. Б. Лишманов** (Томск)
академик РАН **Л. И. Афтанас** (Новосибирск)
академик РАН **Ю. П. Никитин** (Новосибирск)
д-р мед. наук, профессор **С. А. Бойцов** (Москва)
член-кор. РАН **С. В. Попов** (Томск)
член-кор. РАН **М. И. Воевода** (Новосибирск)
академик РАН **В. П. Пузырев** (Томск)
д-р мед. наук, проф. **А. А. Гарганеева** (Томск)
д-р мед. наук, проф. **И. И. Староверов** (Москва)
д-р мед. наук, проф. **В. В. Гафаров** (Новосибирск)
д-р мед. наук, проф. **А. Т. Тепляков** (Томск)
академик РАН **В. Л. Зельман** (Лос-Анджелес, США)
д-р мед. наук, проф. **В. М. Шипулин** (Томск)
академик РАН **А. М. Караськов** (Новосибирск)
академик РАН **Е. В. Шляхто** (Санкт-Петербург)
академик РАН **Р. С. Карпов** (Томск)
д-р мед. наук, проф. **Я. Л. Эльгудин** (Кливленд, США)
д-р мед. наук, проф. **Р. А. Клонер** (Лос-Анджелес, США)
д-р мед. наук, проф. **Д. А. Яхонтов** (Новосибирск)
член-кор. РАН **И. Е. Чазова** (Москва)
д-р мед. наук, проф. **А. М. Чернявский** (Новосибирск)

EDITORIAL BOARD MEMBERS:

RAS academician **B. G. Alekyan**, Moscow
RAS cor. member **Yu. B. Lishmanov**, Tomsk
RAS academician **L. I. Aftanas**, Novosibirsk
RAS academician **Yu. P. Nikitin**, Novosibirsk
Prof. **S. A. Boytsov**, Moscow
RAS cor. member **S. V. Popov**, Tomsk
RAS cor. member **M. I. Voevoda**, Novosibirsk
RAS academician **V. P. Puzyrev**, Tomsk
Prof. **A. A. Garganeeva**, Tomsk
Prof. **I. I. Staroverov**, Moscow
Prof. **V. V. Gafarov**, Novosibirsk
Prof. **A. T. Teplyakov**, Tomsk
RAS academician **V. L. Zelman**, Los Angeles, USA
Prof. **V. M. Shipulin**, Tomsk
RAS academician **A. M. Karaskov**, Novosibirsk
RAS academician **E. V. Shlyakhoto**, Saint Petersburg
RAS academician **R. S. Karpov**, Tomsk
Prof. **Ya. L. Elgudin**, Cleveland, USA
Prof. **R. A. Kloner**, Los Angeles, USA
Prof. **D. A. Yakhontov**, Novosibirsk
RAS cor. member **I. E. Chazova**, Moscow
Prof. **A. M. Chernyavsky**, Novosibirsk

ISBN 978-5-202-01300-3

© АИ «Кузбассвуиздат», 2015

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-63011 от 10 сентября 2015 г.

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Кемеровская обл., г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: **(РИНЦ) Российский индекс научного цитирования, Ulrich's International Periodicals Directory.**

Полнотекстовые версии всех номеров размещены в Научной электронной библиотеке: www.elibrary.ru и Научной электронной библиотеке «CYBERLENINKA»: www.cyberleninka.ru.

Правила публикации авторских материалов и архив номеров: www.kemcardio.ru.

Информация о подписке: www.kemcardio.ru. Подписка по каталогу «Роспечать»: индекс подписки – 25217.

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции.

Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

Периодичность: четыре раза в год.

СОДЕРЖАНИЕ

КУЗБАССКОМУ КАРДИОЦЕНТРУ – 25 ЛЕТ

- Кудрявцева Ю. А.**
Биологические протезы клапана сердца. 6
От идеи до клинического применения
- Одаренко Ю. Н., Рутковская Н. В., Рогулина Н. В.,
Стасев А. Н., Кокорин С. Г., Каган Е. С., Барбараш Л. С.**
Анализ 23-летнего опыта использования ксеноаортальных 17
эпоксидообработанных биопротезов в хирургии митральных
пороков сердца. Исследование факторов реципиента
с позиций влияния на развитие кальциевой дегенерации
- Горбунова Е. В., Одаренко Ю. Н., Мамчур С. Е.,
Кудрявцева Н. Г., Салахов Р. Р.**
Повышение эффективности и безопасности антикоагулянтной 26
терапии у пациентов с протезами клапанов сердца
- Антонова Л. В., Севостьянова В. В.,
Сейфалиан А. М., Матвеева В. Г., Великанова Е. А.,
Сергеева Е. А., Глушкова Т. В., Кривкина Е. О.,
Насонова М. В., Шишкова Д. К., Кудрявцева Ю. А.,
Барбараш О. Л., Барбараш Л. С.**
Сравнительное тестирование IN VITRO 34
биodeградируемых сосудистых имплантов для оценки
перспективы использования в тканевой инженерии
- Тарасов Р. С., Ганюков В. И.**
Определение оптимальной стратегии реваскуляризации 42
у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST
при многососудистом поражении коронарного русла
при помощи интерактивного калькулятора

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ

- Бойцов С. А., Ватолина М. А., Самородская И. В.,
Барбараш О. Л., Овчаренко О. А., Кондрикова Н. В.**
Мнение врачей о роли отдельных факторов 53
смертности от болезней системы кровообращения
в регионах Российской Федерации
- Табакеев М. В., Власенко А. Е.,
Наумова С. А., Артамонова Г. В.**
Подходы к оценке влияния условий окружающей среды 61
на сердечно-сосудистую патологию городского населения
- Самородская И. В., Кондрикова Н. В.,
Казачек Я. В., Барбараш О. Л., Бойцов С. А.**
Нозологическая структура смертности от болезней 67
системы кровообращения в 2006 и 2013 годах

CONTENTS

KUZBASS CARDIOLOGY CENTRE IS 25 YEARS OLD

- Kudryavtseva Yu. A.**
Bioprosthetic heart valves. 6
From idea to clinical use
- Odarenko Yu. N., Rutkovskaya N. V., Rogulina N. V.,
Stasev A. N., Kokorin S. G., Kagan E. S., Barbarash L. S.**
Analysis of 23-year experience epoxy treated 17
xenoaortic bioprosthesis in surgery mitral heart disease.
Research factors of recipients by positions of influence
on the development of calcium degeneration
- Gorbunova E. V., Odarenko Yu. N., Mamchur S. E.,
Kudryavtseva N. G., Salahov R. R.**
Improving efficiency and safety of anticoagulation therapy 26
in patients with prosthetic heart valves
- Antonova L. V., Sevostyanova V. V.,
Seifalian A. M., Matveeva V. G., Velikanova E. A.,
Sergeeva E. A., Glushkova T. V., Krivkina E. O.,
Nasonova M. V., Shishkova D. K., Kudryavtseva Yu. A.,
Barbarash O. L., Barbarash L. S.**
Comparative in vitro testing 34
of biodegradable vascular grafts
for tissue engineering applications
- Tarasov R. S., Ganyukov V. I.**
Determination of optimal revascularization strategy 42
in ST-segment elevation myocardial infarction
patients with multivessel coronary disease
with interactive calculator

EPIDEMIOLOGY OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASES

- Boytsov S. A., Vatolina M. A., Samorodskaya I. V.,
Barbarash O. L., Ovcharenko O. A., Kondrikova N. V.**
Medical care practitioners' opinion on the role of specific factors 53
contributing to the mortality from circulatory system disease
in the regions of the Russian Federation
- Tabakaev M. V., Vlasenko A. E.,
Naumova S. A., Artamonova G. V.**
Approaches to the evaluation of the environmental influence 61
on cardiovascular pathology among urban population
- Samorodskaya I. V., Kondrikova N. V.,
Kazachek Y. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A.**
The nosological structure of mortality 67
from circulatory system diseases in 2006 and 2013

ИННОВАЦИИ В ОЦЕНКЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

Тарасова И. В., Трубникова О. А.,
Кухарева И. Н., Барбараш О. Л.

Методические подходы к диагностике послеоперационной когнитивной дисфункции в кардиохирургической клинике

73

INNOVATIONS IN EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS

Tarasova I. V., Trubnikova O. A.,
Kukhareva I. N., Barbarash O. L.

Methodological approaches to the diagnosis of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgery clinic

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ 79 ANALYTICAL REVIEWS OF LITERATURE

Мурашковский А. Л., Ганюков В. И.

Интервенционная кардиология – новости, события и тенденции» (по материалам on-line издания Cardiac Interventions Today)

83

Murashkovsky A. L., Ganyukov V. I.

Interventional cardiology – news, events and trends» (Cardiac Interventions Today)

Масенко В. Л., Коков А. Н.

Томографические методики в диагностике воспалительных заболеваний перикарда

90

Masenko V. L., Kokov A. N.

Tomographic methods in the diagnostics of inflammatory diseases of pericardium

Бернс С. А., Шмидт Е. А., Нагирняк О. А.

Ведение пациентов с тромбозом легочной артерии в условиях кардиологического стационара с позиций современных рекомендаций европейского общества кардиологов

97

Berns S. A., Shmidt E. A., Nagirniyak O. A.

Management of patients with pulmonary embolism in the cardiac hospital from positions of modern European society of cardiology guidelines

ВОПРОСЫ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ

Плотников Г. П., Моллой Ф., Аникеева Е. С.,
Андгуладзе О. П., Халивопуло И. К.

Современные технологии образования и позитивная образовательная среда как ключевые факторы непрерывного образования среднего медицинского персонала

100

MATTERS OF EDUCATIONAL PROGRAMMES

Plotnikov G. P., Molloy F., Anikeeva E. S.,
Andguladze O. P., Halivopulo I. K.

Current education strategies and approaches to develop positive learning environment for continuing nursing education: a review

ИННОВАЦИИ В АРИТМОЛОГИИ

Мамчур С. Е., Хоменко Е. А., Бохан Н. С.,
Романова М. П., Чичкова Т. Ю.

Изменение морфологии комплекса QRS в процессе абляции субэпикардального желудочкового эктопического очага

106

INNOVATIONS IN ARRHYTHMOLOGY

Mamchur S. E., Khomenko E. A., Bokhan N. S.,
Romanova M. P., Chichkova T. Yu.

Changing of QRS complex morphology during subepicardial ventricular ectopic focus ablation

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

CASE STUDY

Husayn Ladhani, Harveen Lamba, Yakov Elgudin

112 A case study of combined coronary artery bypass grafting and tricuspid valve replacement 25 years after heart transplantation

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Выпуск этого номера приурочен к 25-летию юбилею Кузбасского кардиологического центра – холдинга, объединяющего специализированные учреждения разных форм собственности, нацеленных на решение одной задачи – профилактики, раннего выявления, высокотехнологичной диагностики и лечения, а также реабилитацию пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Важные составляющие деятельности центра – процесс непрерывного профессионального образования и научные разработки в области кардиологии и кардиохирургии.

Статьи, представляющие оригинальные исследования, а также обзоры в этом номере журнала отражают основные позиции деятельности нашего центра. Первые статьи посвящены проблеме создания и совершенствования результатов клинической апробации биологических протезов клапанов сердца – визитной карточки Кузбасского кардиологического центра. С 1988 года, когда впервые в СССР коллективом лаборатории биопротезирования (Кемерово) было получено разрешение от Минздрава СССР на серийное производство базовой модели биопротезов клапанов сердца, прошло много лет. Сегодня процесс совершенствования этих изделий идет полным ходом, создаются новые конструкции, расширяется география потребителей, активно изучаются характеристики реципиентов протезов как основа для повышения качества жизни и ее продолжительности при решении вопроса о выборе протеза клапана сердца.

В статье Л. В. Антоновой с соавторами отражены результаты сравнительно нового научного направления лаборатории клеточных технологий НИИ КПССЗ – разработки тканеинженерного биорезорбируемого сосудистого имплантата малого диаметра. Данные исследования ведутся с целью создания полимерных конструкций с бионаправленным действием, способных заменить отдельные структуры живого организма, в частности сердечно-сосудистой системы.

В разделе эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний представлены результаты анализа проблемы сверхвысокой смертности от болезней системы кровообращения в регионах РФ (С. А. Бойцов с соавторами), ее динамики (И. В. Самородская с соавторами), а также обсуждаются оригинальные подходы к оценке влияния окружающей среды в условиях урбанизации (М. В. Табакаев с соавторами).

Большой раздел данного номера посвящен инновациям в диагностике и лечении. Заслуживают внимания данные оригинального исследования по индивидуальной оценке пациента при необходимости многососудистого стентирования в рамках реперфузионной терапии инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (Р. С. Тарасов с соавторами). В последние годы этому вопросу посвящаются крупные многоцентровые исследования, однако результаты их неоднозначны. Вместе с тем многососудистое стентирование является альтернативой стентирования инфаркт-связанной артерии при наличии у пациента не только кардиогенного шока, но и ряда клинических и социальных харак-



теристик. Анализу деятельности клиники неотложной кардиологии Кузбасского кардиологического центра по ведению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии с позиции соответствия современным рекомендациям посвящено исследование С. А. Бернс с соавторами. Следует отметить, что внедрение рекомендаций и стандартов в диагностику и лечение заболеваний – залог успеха в снижении заболеваемости и смертности.

В этом номере журнала представлены и аналитические обзоры по новостям интервенционной кардиологии и визуализации в диагностике воспалительных заболеваний перикарда.

В связи с активным внедрением в реальную российскую клиническую практику технологии ортотомической трансплантации сердца вызывает интерес клинический случай, представленный сотрудниками Louis Stokes Veterans Affairs Medical Center (Кливленд, США), в котором обсуждаются результаты лечения пациента с давним анамнезом трансплантации сердца (25 лет), потребовавшего проведения коронарного шунтирования и протезирования клапана сердца.

В заключение представлен результат совместной деятельности в области образовательных технологий непрерывного образования среднего медицинского персонала сотрудников НИИ КПССЗ и Детской больницы г. Бостона (Массачусетс, США) в рамках Международной инициативы по совместному улучшению качества хирургического лечения врожденных пороков сердца.

Уважаемые коллеги! Дорогие друзья! Заключительный номер журнала выходит в канун Нового года. Я хочу выразить искреннюю благодарность всем авторам статей и нашим читателям за активность и интерес к обсуждению наиболее важных проблем кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии на страницах этого издания, пожелать всем вдохновения и новых ярких успехов!

Главный редактор журнала
академик РАН



Л. С. БАРБАРАШ

КУЗБАССКОМУ КАРДИОЦЕНТРУ – 25 ЛЕТ KUZBASS CARDIOLOGY CENTRE IS 25 YEARS OLD

УДК 616-77:616.126.3:001.89

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОТЕЗЫ КЛАПАНА СЕРДЦА. ОТ ИДЕИ ДО КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Ю. А. КУДРЯВЦЕВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

В настоящей работе освещены основные этапы разработки биологических протезов клапанов сердца в Кемеровском кардиологическом центре. Обоснованы новые технологии консервации и модификации биоматериала, тактические подходы к разработке дизайна каркаса и конструкции биопротезов. Представлены результаты экспериментальных исследований, воплощенные в серийное производство биопротезов клапанов сердца.

Ключевые слова: биопротезы клапанов сердца, консервация биоматериала, глутаровый альдегид, диглицидиловый эфир этиленгликоля.

BIOPROSTHETIC HEART VALVES. FROM IDEA TO CLINICAL USE

YU. A. KUDRYAVTSEVA

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

In this review we highlight the key stages in the development of the bioprosthetic heart valves in the Kemerovo Cardiology Center. We consider new technologies of the preservation and modification of biological material along with tactical approaches to the design and construction of the bioprosthetic frame. The results of the experimental studies led to a mass production of the bioprosthetic heart valves.

Key words: bioprosthetic heart valves, conservation of biological material, glutaraldehyde, ethylene glycol diglycidyl ether.

Разработка и применение биологических протезов клапанов сердца насчитывает почти полувековую историю. Развитие биопротезов прошло длительный этап – от первых пересадок нативных или жизнеспособных трансплантатов, а позднее обработанных в формалине, до использования биопротезов, выполненных из перикарда крупного рогатого скота или аортальных клапанов свиньи, обработанных глутаровым альдегидом и укрепленных на несущих каркасах [1–4]. Как метод хирургического лечения пороков клапанов сердца, биопротезирование получило свое второе рождение в 70-е гг. прошлого века благодаря разработке и усовершенствованию метода консервации биоматериала, который придает биоткани структурную стабильность, биологическую инертность, сохраняет прочностные свойства и обеспечивает стерильность биопротеза. Данная категория протезов, в отличие от механических протезов, имеет более низкий риск тромбозов, тромбоэмболических осложнений и гипокоагуляционных кровотечений, отсутствует необходимость в пожизненной антикоагулянтной терапии [5, 6]. Помимо этого, биопротезы формируют структуру потока, близкую к физиологической, а постепенное развитие

дисфункции дает возможность выполнить повторную операцию в плановом порядке [1, 2, 6].

Исследования, посвященные биологическим протезам клапанов сердца, в России начали проводить с 1966 г. Центрами разработки и организации производства биопротезов клапанов сердца стали Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева (биопротез Бионикс) и Российский научный центр хирургии им. Академика Б. В. Петровского (биопротез БАКС). В 1968 г. в нашей стране были выполнены первые операции с использованием биологических протезов клапанов сердца Г. И. Цукерманом и Г. М. Соловьевым.

С 1973 г. в Кемеровском кардиохирургическом центре под руководством Л. С. Барбараша началась разработка биопротезов артерий из вены пуповины, а в последующем, и биопротезов клапанов сердца, получивших название Биопакс. В 1978 г. в Кузбассе Л. С. Барбараш имплантировал первый биопротез собственного производства в митральную позицию, а в 1982 г. на базе центра была создана специализированная лаборатория по производству биопротезов клапанов сердца и кровеносных сосудов, начат серийный выпуск изделий.

В Кемеровском кардиологическом центре активно проводили экспериментальные исследования, направленные на разработку и клиническую апробацию собственных моделей биопротезов. В 70-е гг. в Кузбассе была создана команда ученых-медиков, конструкторов, исследователей, которые разработали оптимальные модели биопротезов клапанов сердца и оценили их клинический эффект. Были выполнены диссертационные работы по сердечно-сосудистой хирургии (Барбараш Л. С., 1985; Попов В. В., 1987; Нехорошев Б. К., 1988; Эльгудин Я. Л., 1991; Кокорин С. Г., 1997), кардиологии (Федоров Б. А., 1987; Огарков М. Ю., 1991; Бондаренко А. В., 1999), нормальной физиологии (Беловолова Т. П., 1989; Семенова Н. Н., 1992; Тарасенко Н. П., 1991; Абалмасов В. Г., 1997), экспериментальной разработке технологии консервации и антикальциевой защиты биопротезов (Журавлева И. Ю., 1989; Шапошников А. Н., 1992), патоморфологии (Шрайбер А. А., 1987; Бураго А. Ю., 1993). Работы по разработке и внедрению биопротезов клапанов сердца и сосудов, выполненные под руководством Л. С. Барбараша, И. Ю. Журавлевой, С. В. Иванова и А. С. Криковцова в 2001 г. были удостоены Премии Правительства России «За достижения в области науки и техники» по итогам 2000 г. В 2002 г. на базе лаборатории по разработке клапанов сердца и сосудов было создано закрытое акционерное общество «НеоКор».

Разработка биологических протезов клапанов сердца велась в двух направлениях: создания конструкций каркасов и совершенствования технологий консервации и модификации биологической ткани. Форма и материал каркаса как основа для создания биопротеза клапана сердца претерпели наибольшие изменения в процессе разработки. Первые модели ксеноаортальных биопротезов фиксировали на жестких опорных каркасах на основе титана (рис.1). Однако, как показал опыт и результаты имплантации аналогичных моделей биопротезов, использование жесткого каркаса приводит к разрыву створок и отрыву их от комиссур вследствие высоких механических нагрузок, в связи с чем в Кемеровском кардиологическом центре был разработан гибкий полипропиленовый ассиметричный каркас. Пространственная форма и габариты каркаса были разработаны на основе изучения слепков внутренней поверхности корня свиной аорты при различных величинах запирающего давления [1]. Анализ гибкости конструктивных элементов опорного каркаса на распределение напряжений и деформаций в створках протеза привел

к созданию гибкого опорного каркаса, который демпфирует общий уровень нагрузок на створки клапана, предохраняя их от разрыва и отрыва от комиссур. Затем на смену ассиметричного каркаса была разработана симметричная конструкция с бочкообразными стойками, которая создает условия для равномерного распределения нагрузки на створки, что в целом оказывает положительное влияние на долговечность биопротеза.

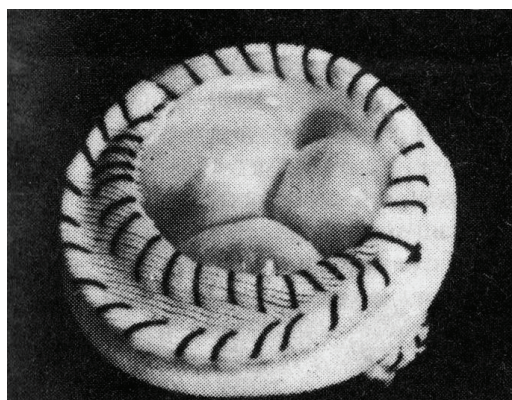


Рис. 1. Ксеноаортальный биопротез, изготовленный по методу Ionescu

Следует отметить, что конструкция каркаса является не единственным фактором, обеспечивающим длительность и полноценность функционирования биопротеза. Методика моделирования створчатой части, видовая и тканевая принадлежность биологического материала, а также технология консервации оказывают значительное влияние на функциональность протеза. Была разработана оригинальная методика фиксации аортального комплекса на опорном каркасе [1]. С целью улучшения гидродинамических характеристик при изготовлении биопротеза не использовали правую коронарную створку по причине избыточной мышечной массы, которая оказывала стенозирующий эффект, и заменяли на некоронарную створку другого клапана, причем все три створки должны быть идентичны по размеру. При фиксации створок на каркасе добивались строгого сопоставления комиссуральных стержней клапана со стойками каркаса и соответствия площади соприкосновения створок (коаптации). Надежность замыкательной функции протеза обеспечивалась экспериментально доказанной оптимальной площадью смыкания створок. Разработанная методика фиксации створчатого аппарата позволила добиться надежной изоляции биологической и полимерной частей протеза от контакта с тканями пациента, дополнительно укрепить комиссуральные участки и закрыть фиксирующие швы с целью профилактики тромбообразования.

Консервация биоматериала с того момента, как Алан Карпантье предложил использовать глутаровый альдегид [2], была относительно однотипна, различия коснулись в основном концентрации раствора, условий фиксации биоткани при нулевом давлении или под давлением и предимплантационной обработки, например ферментативной обработке с целью снижения остаточной антигенности биоматериала [1, 2]. Полученный нами клинический опыт применения биопротезов позволил выявить ряд проблем, таких как кальцификация биопротезов в отдаленном послеоперационном периоде, тромбогенность биоматериала, обработанного глутаровым альдегидом. На решение этих проблем были направлены научные исследования по изучению причин данных осложнений и разработка мер профилактики кальцификации и тромбообразования.

Для снижения риска кальцификации глутаральдегид-обработанных биопротезов была разработана технология иммобилизации аминодифосфонатов – 3-амино-1-оксипропилиден-дифосфоновой кислоты (АОПДФК) и запущена в производство новая серия биопротезов «БИОПАКС1» [1]. Технология производства новой модели биопротеза включала в себя несколько стадий: консервацию биоматериала 0,625 %-ным раствором глутарового альдегида, протеолитическую обработку папаином, четырехстадийную иммобилизацию АОПДФК и ионно-ковалентную иммобилизацию гепарина [1, 7]. Эти и последующие исследования были проведены под руководством профессора И. Ю. Журавлевой, которая возглавила научно-производственный отдел биотехнологий, объединивший в себе лабораторию по производству биопротезов и научно-исследовательскую экспериментальную лабораторию.

Несмотря на использованную технологию антикальцевой защиты, результаты клинического применения биопротезов, консервированных глутаровым альдегидом, в полной мере не удовлетворяли хирургов. Высокий кальций-связывающий потенциал биоматериалу придавала сама консервация глутаровым альдегидом, а именно формирование химических связей по типу оснований Шиффа [8]. В связи с этим был разработан новый способ консервации биоматериала на основе эпоксисоединений [9, 10].

О перспективности применения консервантов класса эпоксисоединений впервые заявили С. Nojiri et al. (1987), Е. Imamura et al. (1989), Т. Okoshi et al. (1990) [11–13]. Начиная с 1987 г. и на протяжении 90-х гг. большое количество работ было посвящено изучению свойств эпоксиобработанного

биоматериала в зависимости от использованного эпоксиконсерванта (моно-, би- и полиэпоксиды) и режимов обработки (рН, температура и концентрация раствора) [9, 11–16]. Было показано, что консервация биоматериала эпоксисоединениями, помимо обеспечения высокой плотности сшивки коллагена, снижает иммуногенность, улучшает упругодеформативные свойства биоматериала и позволяет решить основную проблему – придать биоткани резистентность к кальцификации [13].

Из большого разнообразия представителей класса эпоксисоединений экспериментально был выбран диглициловый эфир этиленгликоля (ДЭЭ), который доказал свою эффективность в ряде исследований [7, 9]. По длине углеводородной цепи ДЭЭ сопоставим с глутаральдегидом, но поперечная сшивка коллагена происходит за счет двух эпоксидных, а не двух альдегидных групп. За счет эпоксигрупп, с одной стороны, происходит химическая сшивка коллагеновых волокон, а с другой – при раскрытии эпоксигрупп осуществляется ковалентная иммобилизация биологически активных веществ на поверхности биоматериала.

Методом аминокислотного анализа было установлено, что суммарная плотность поперечной сшивки выше при использовании ДЭЭ, так как он реагирует с пятью аминокислотами – лизином (Lys), оксилизином (OHLys), метионином (Met), тирозином (Tyr) и гистидином (His), тогда как глутаральдегид – только с лизином и гидроксисилизином (рис. 2). Это проявляется большей прочностью эпоксиобработанного материала при физико-механических испытаниях. Кроме того, гидрофильность молекулы консерванта и образуемых им связей придает биопротезам высокую эластичность; по консистенции они близки к нативным тканям. Это, в свою очередь, обеспечивает оптимизацию функциональных характеристик биопротеза.

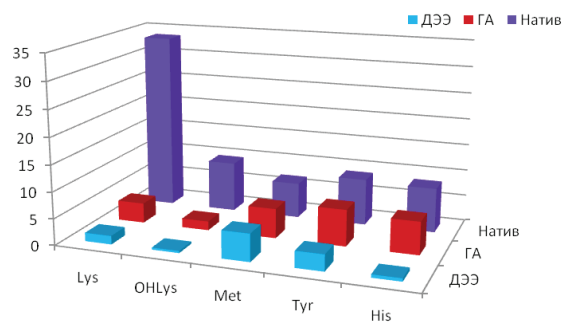


Рис. 2. Количество основных аминокислот (в пересчете на 1 тыс. аминокислотных остатков) в створках аортального клапана свиньи: нативных и после консервации ДЭЭ и глутаровым альдегидом

Использование нового консерванта позволило добиться высокой резистентности к кальцификации без дополнительных обработок в эксперименте на животных. В 1991 г. благодаря обнадеживающим результатам в области консервации биологического материала в эксперименте, начато клиническое применение эпоксиобработанных биологических протезов клапанов сердца «КемКор». Протез состоял из полипропиленового каркаса, обшитого синтетической тканью, на который фиксировали створки аортального клапана свиньи, консервированные 5 %-ным раствором ДЭЭ. Манжета и окончательная обшивка протеза выполнялась синтетической тканью (рис. 3).

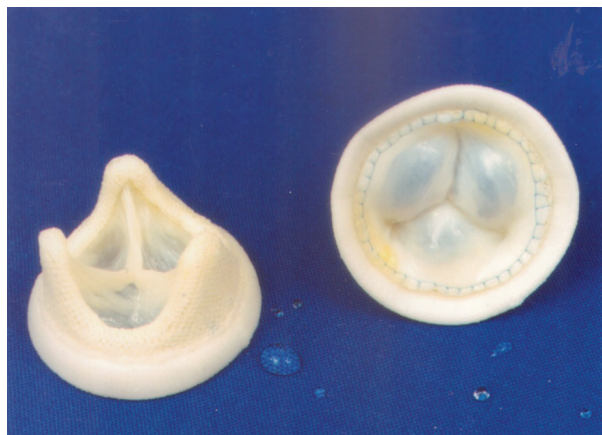


Рис. 3. Ксеноаортальный биопротез клапана сердца «КемКор», консервированный 5 %-ным ДЭЭ

Использование ДЭЭ вместо традиционного глутарового альдегида (ГА) оказало положительное влияние на гидродинамические характеристики протезов в эксперименте. Результаты проведенных исследований показали, что максимальная площадь открытия биопротезов, консервированных ДЭЭ и ГА, не имеет достоверных различий как в митральной, так и трикуспидальной позициях. В то же время пропускная способность ДЭЭ-обработанных биопротезов в митральной позиции достоверно больше, чем консервированных ГА [17]. В трикуспидальной позиции ДЭЭ-обработанные биопротезы показали меньший транспротезный градиент и более низкие показатели обратного перетока, чем консервированные ГА.

Каркасные протезы продемонстрировали свою эффективность при имплантации в митральную и трикуспидальную позиции. Для замещения аортального клапана использовали биопротез «КемКор» А, который отличался формой манжеты для фиксации протеза. Однако высокий систолический градиент давления на каркасных аортальных протезах, особенно при малых размерах корня

аорты пациентов, относительно низкая долговечность стали определяющими факторами возрождения и дальнейшей разработки бескаркасных биопротезов. Для аортальной позиции в 1997 г. были разработаны и запущены в серийное производство новые модели бескаркасных биопротезов «АБ-Моно-Кемерово» и «АБ-Композит-Кемерово» (рис. 4).

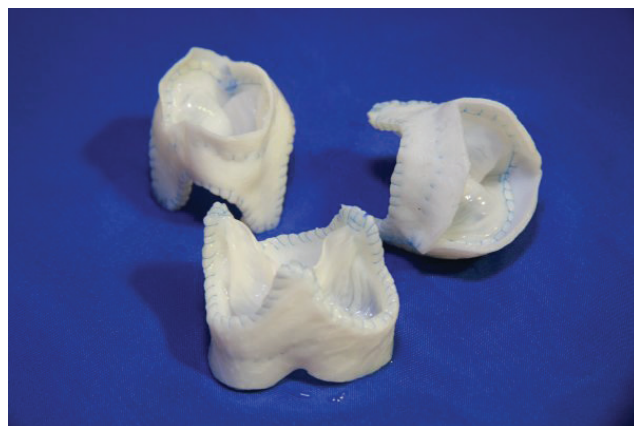
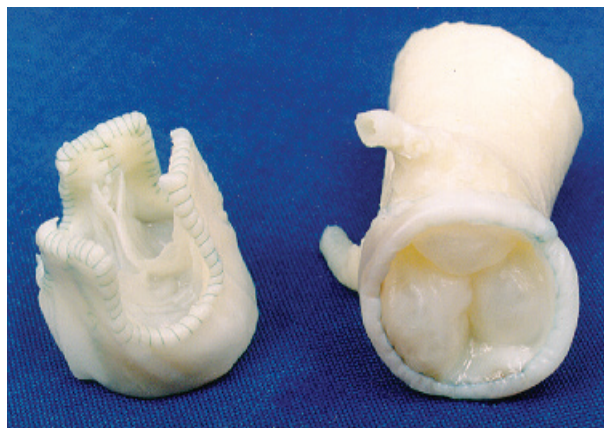


Рис. 4. Бескаркасные биопротезы клапана сердца: а) «АБ-Моно-Кемерово»; б) «АБ-Композит-Кемерово»

Новое поколение бескаркасных ксеноаортальных биопротезов продемонстрировало хорошие гемодинамические параметры в раннем послеоперационном периоде после реконструкции аортального клапана сердца. Особенности конструкции протеза и его гибкость позволяют использовать модель при узких фиброзных кольцах, что отчасти решает проблему при малом диаметре корня аорты у взрослых пациентов [18–20]. Протез «АБ-Композит-Кемерово», а в последующем и его улучшенную модель «АБ-Композит-Нео» изготавливали из трех некоронарных створок аортального клапана свиньи. Отсутствие в протезе мышечной створки, в отличие от протеза «АБ-Моно-Кемерово», позволило добиться максимальной эффективной площади открытия и минимизировать перепад давления на клапане.

Пришивная манжета протеза имеет форму фиброзного кольца нативного клапана, что предотвращает деформацию корпуса протеза и не нарушает гемодинамику в выходном отделе левого желудочка.

Преимущества композитной модели были доказаны результатами гидродинамических исследований в эксперименте – биопротезы «АБ-Композит» продемонстрировали большую эффективную гидравлическую площадь и увеличение пропускной способности, а также минимальный транспротезный градиент – 15,8 мм рт. ст. для протезов 23-го диаметра, по сравнению с моделью «АБ-Моно» аналогичного размера – 19,5 мм рт. ст. [21].

Все модели бескаркасных биопротезов снаружи были облицованы ксеноперикардом. Использование ксеноперикарда взамен синтетической ткани, с одной стороны, снижает риск поражения биопротеза инфекционным эндокардитом за счет того, что биоткань обладает минимальной хирургической порозностью, в отличие от пористой синтетики. С другой стороны, наличие в составе биопротеза исключительно биоматериала позволяет проводить дополнительную модификацию готового изделия биологически активными веществами благодаря консервации ДЭЭ, при которой в процессе обработки остаются непрореагировавшие реакционноспособные эпоксигруппы.

Данный подход с 2001 г. реализован при производстве каркасных биопротезов клапанов сердца, и на выбор кардиохирургов предложены биопротезы «Перикор» с антибактериальными [22], тромборезистентными свойствами, а также обладающие устойчивостью к кальцификации для пациентов молодого возраста [23]. Створчатая часть биопротеза «Перикор» выполнена из створок аортального клапана свиньи, смонтированных

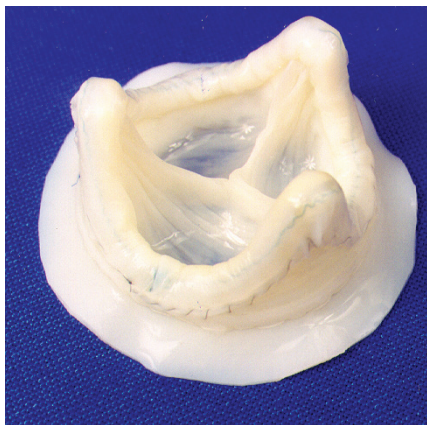


Рис. 5. Ксеноаортальный биопротез клапана сердца «Перикор»

на полипропиленовом каркасе, а облицовка каркаса и манжета изготовлены из перикарда крупного рогатого скота (рис. 5). В составе протеза полностью отсутствует синтетическая ткань, что в совокупности с дополнительной модификацией повышает и биосовместимость конструкции в целом. Результаты проведенных исследований гидродинамических характеристик свидетельствуют о лучшей эффективной площади и более низких показателях трансклапанного градиента и максимального объема регургитации биопротезов «Перикор» по сравнению с импортным аналогом – биопротезом «Duraflex» (Edwards Lifesciences LLC, США) [24].

Особое внимание было уделено разработке технологий модификации, придающих биопротезам специфические свойства. Оценивая отдаленные результаты имплантации биопротезов, выявили, что основными причинами дисфункции протезов являются кальцификация биоматериала и инфекционный эндокардит [25]. Для снижения риска дисфункции биопротеза клапана сердца по причине инфекционного эндокардита была разработана технология придания биоматериалу собственной антибактериальной активности за счет модификации хлоргексидином. Результаты проведенных исследований показали, что иммобилизация хлоргексидина на поверхности биоматериала значительно снижает контаминацию грамм-отрицательными и грамм-положительными микроорганизмами в эксперименте [26], что свидетельствует о перспективности применения биопротезов с антибактериальной модификацией пациентам, которым хирургическое вмешательство выполняется на фоне активного инфекционного эндокардита.

Для пациентов молодого возраста, имеющих высокий риск кальцификации биопротеза, в 2007 г. была разработана антикальциевая модификация биоматериала на АОПДФК. В эксперименте было доказано, что уровень кальция, накопленного в перикарде крупного рогатого скота и створках аортального клапана свиньи, консервированных ДЭЭ и дополнительно модифицированных АОПДФК, к 180-м суткам имплантации лабораторным животным не превышал 1,3 мг/г сухой ткани, что было достоверно ниже, чем в немодифицированных образцах [23]. При этом обработка протезов АОПДФК не оказывает негативного влияния на структуру биоткани и ее упруго-деформативные свойства. Полученные результаты научных исследований были успешно внедрены в технологию производства биопротезов клапанов сердца в ЗАО «НеоКор».

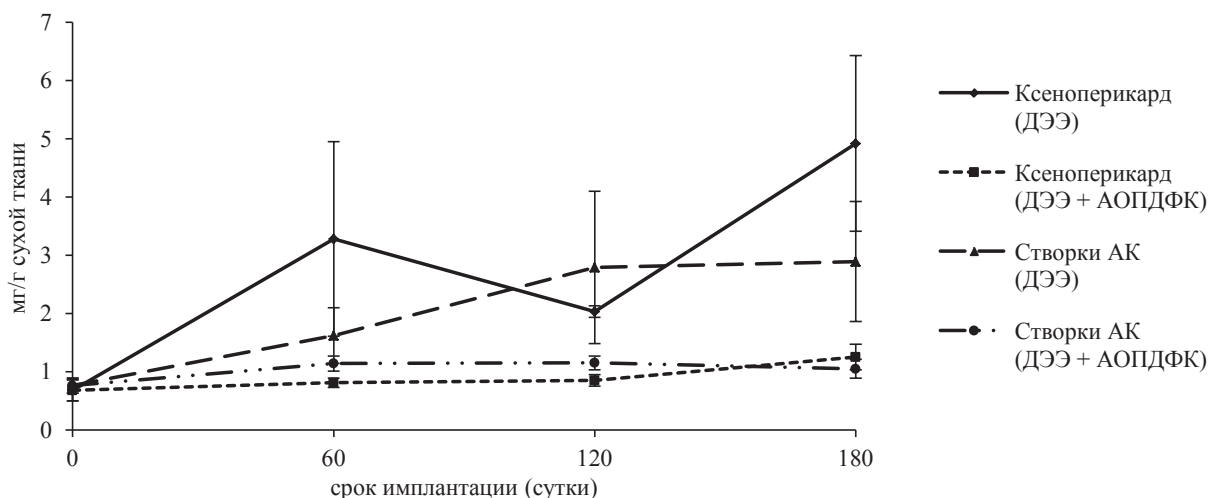


Рис. 6. Динамика накопления кальция в перикарде КРС и створках АК, консервированных ДЭЭ, с последующей модификацией АОПДФК в I-ю стадию. Срок имплантации – 60, 120 и 180 суток, $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем кальция

В настоящее время накоплен значительный клинический опыт имплантации ксеноаортальных биопротезов «КемКор» и «Перикор» [25, 27]. Был проведен ретроспективный сравнительный анализ выживаемости и развития дисфункции у реципиентов механических ($n=282$) и биологических «КемКор» и «Перикор» ($n=321$) протезов различных возрастных категорий, оперированных в период с 1995 по 2008 г. Выявлено, что у реципиентов биопротезов в возрасте до 45 лет риск летального исхода минимален, выживаемость к 15-му году наблюдения составляет 83 %, однако достаточно высок риск реоперации (свобода от реопераций – 57 %). При имплантации механического протеза пациентам этой же возрастной категории выживаемость к 15-му году на 18 % ниже, чем при использовании биологических клапанов. Иные результаты получены в группе пациентов старше 55 лет, где достоверно более высокая выживаемость у пациентов, которым имплантированы биопротезы (78 %) – к 15-му году наблюдения отмечена достаточно высокая свобода от реоперации – 72 %. В то же время имплантация механического протеза у пациентов старше 55 лет дает всего 32 % выживаемости к 12-му году наблюдения [6]. Полученные результаты свидетельствуют о выборе в пользу биопротезов для категории пациентов старше 55 лет.

Однако, несмотря на хорошую клиническую эффективность ксеноаортальных биопротезов [6, 25, 27], существует ряд проблем, связанных с качеством биоматериала, со стандартизацией исходного сырья – по толщине, однородности и геометрическим размерам створок аортального клапана свиньи. В связи с этим как зарубежные, так и отече-

ственные производители для изготовления створок протеза начали использовать ксеноперикард крупного рогатого скота. Симметричность функционирования створок, высокая пропускная способность за счет снижения толщины материала и, как следствие, большая эффективная площадь открытия обусловили более высокую гемодинамическую эффективность ксеноперикардиальных биопротезов.

В 2009 г. Кемеровский кардиологический центр совместно с ЗАО «НеоКор» разработали и запустили в производство новый отечественный ксеноперикардиальный биопротез «Юнилайн». Композитный каркас протеза «Юнилайн» состоит из полипропиленовой основы (рис. 7), контур которой продублирован проволокой из сверхэластичного сплава никелида титана, что позволяет демпфировать нагрузки на стойки протеза, тем самым снижая нагрузки на створчатую часть, сохраняя структуру биоматериала.



Рис. 7. Ксеноперикардиальный биопротез клапана сердца «Юнилайн»

С целью сохранности створчатой части биопротеза была разработана технология лазерного раскроя створок [28]. Данная технология позволяет производить раскрой составных частей протеза точно в соответствии с необходимой толщиной и «запаивать» край биоматериала, что сохраняет целостность края детали и препятствует разрыву створок. Максимальная однородность створчатого аппарата по толщине способствует равномерному распределению нагрузки по всей поверхности створки, что в целом повышает эффективность работы протеза. Помимо этого, аналогично биопротезу «Перикор» наличие биоматериала в обшивке каркаса протеза обеспечивает возможность дополнительной обработки протеза с целью придания ему собственной антибактериальной активности, антитромботических свойств или устойчивости к кальцификации.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что отечественный биопротез «Юнилайн» по своим гемо- и гидродинамическим характеристикам не уступает наиболее популярному зарубежному протезу PERIMOUNT (Edwards Lifesciences) [29, 30]. Так, по данным A. Hurlé et al. [31] при использовании протеза PERIMOUNT 21-го размера для замещения аортального клапана максимальный градиент на протезе на момент выписки составил $22,0 \pm 6$ мм рт. ст., средний – $12,0 \pm 3$ мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – $1,44 \pm 0,24$ см². При использовании биопротеза «Юнилайн» аналогичного размера в аортальную позицию максимальный градиент составил $18,1 \pm 5,3$ мм рт. ст., средний – $13,8 \pm 4,1$ мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – $2,5 \pm 0,12$ см² [32], что значительно превосходит такой показатель биопротеза PERIMOUNT.

С 2009 по 2015 г. в НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (Кемерово) и ФГБНУ «НИИПК им. акад. Е. Н. Мешалкина» (Новосибирск) имплантировано 215 биопротезов «Юнилайн» в митральную позицию. Средний возраст реципиентов составил $66,5 \pm 9,7$ года, средний срок наблюдения – $2,3 \pm 2,1$ (от 0,1 до 5,9 года). Актуарные показатели выживаемости и отсутствия реопераций к концу пятого года наблюдения были 91 и 96,5 % соответственно. Линеаризованный показатель протезного эндокардита и первичной тканевой несостоятельности с кальцификацией составил 0,65 и 0,22 %/пациента в год соответственно. Полученные результаты достаточно оптимистичны, хотя небольшой срок наблюдения (5 лет) не позволяет в настоящее время представить полную картину первичной тканевой дегенерации и требует дальнейшего наблюдения.

Для замещения аортального клапана в 2009 г. был разработан ксеноперикардальный биопротез нового поколения «ТиАра», который сочетает в себе особенности каркасного и бескаркасного протезов. В его основе лежит тонкий каркас из проволоки никелида титана, на котором фиксируется створчатая часть из ксеноперикарда (рис. 8). С одной стороны, каркас не создает дополнительной жесткости в корне аорты и не оказывает стенозирующего эффекта, а с другой – облегчает интраоперационные манипуляции с протезом, что в целом сокращает время хирургического вмешательства и время пережатия аорты [3, 33]. Эффект бескаркасного протеза «ТиАра» позволяет добиться лучшей эффективной площади открытия протеза, улучшения гидродинамических характеристик, более выраженного регресса процессов ремоделирования полостей сердца. По результатам проведенных гидродинамических исследований протезов «ТиАра» 19-го размера транспротезный градиент составил $6,33 \pm 0,17$ мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – $1,77 \pm 0,03$ см², объем регургитации за цикл – 6,73 мл. Гидродинамические характеристики биопротеза «ТиАра» превосходят таковые его предшественника «АБ-Композит» (21-й диаметр) – транспротезный градиент 16,5 мм рт. ст., эффективная площадь отверстия – 1,7 см², объем регургитации – 7,1 мл. Гидродинамические преимущества бескаркасного протеза «ТиАра» (19-й диаметр) подтверждаются большей максимальной площадью открытия по сравнению с каркасным биопротезом «Юнилайн» для аортальной позиции (21-й диаметр) – $1,77 \pm 0,03$ и $1,59 \pm 0,05$ см² соответственно [32].



Рис. 8. Ксеноперикардальный протез аортального клапана сердца «Тиара»

Супрааннулярная субкоронарная позиция имплантации протеза с однорядной методикой фиксации позволяет надежно фиксировать протез [17, 19].

В настоящее время протез клапана проходит клинические испытания. В 2012 г. была проведена первая имплантация пациенту клапана «ТиАра» [34]. Новая модель протеза имеет инновационный дизайн: материал каркаса является рентгенконтрастным, что позволяет оценить положение клапана после операции; эластичный шовный материал минимизирует нагрузку на элементы протеза. Биопротез может деформироваться в процессе сердечного цикла в соответствии с деформациями корня аорты реципиента.

Применение современных технологий с учетом отдаленных результатов имплантации биопротезов привело к созданию следующего поколения биопротеза для дистанционного протезирования и репротезирования по технологии «Valve-in-valve» с целью снижения времени проведения и травматичности операции, особенно для пациентов, имеющих высокий риск открытых вмешательств. Использование современных методов компьютерного моделирования позволило подобрать оптимальную жесткость и геометрию опорного каркаса, а также рассчитать параметры створчатого аппарата, обеспечивающие необходимую высоту зоны коаптации биопротеза и оптимальные гидродинамические характеристики протеза (рис. 9).

Проведены экспериментальные исследования по оценке функциональных характеристик биопротеза с использованием пульс-дубликатора Vivitro (Vivitro Labs, Канада) в условиях воссоздания нормального физиологического потока. Было

показано, что транспротезный градиент и эффективная площадь отверстия (ЕОА) между исходным протезом с «дисфункцией» и установленным в него бесшовным устройством различались незначительно – увеличение среднего транспротезного градиента составило 0,4 мм рт. ст. (с 2,8 до 3,2 мм рт. ст.), падение ЕОА – на 6 %, что подтверждает перспективность разработанной конструкции.

Таким образом, за последние 40 лет командой ученых, клиницистов и производителей разработано целое поколение новых моделей биологических протезов клапанов сердца. Инновационные подходы к разработке дизайна протеза, консервации и модификации биоматериала позволили создать протезы для замещения аортального, митрального и трикуспидального клапанов сердца, для пациентов различной возрастной категории и сопутствующих заболеваний. Каждая модель биопротеза прошла кропотливый путь от идеи до клинического использования.

Лаборатория по производству биопротезов клапанов сердца и кровеносных сосудов в 2002 г. была преобразована в ЗАО «НеоКор», один из лидеров по производству биопротезов клапанов сердца в России.

Тесный контакт сотрудников компании с хирургами и научными сотрудниками НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний позволяет постоянно совершенствовать имеющиеся модели биопротезов и разрабатывать новые. Совместно с клиницистами проводится оценка ближайших и отдаленных результатов применения биопротезов, что открывает новые идеи и направления для разработки биопротезов клапанов сердца.

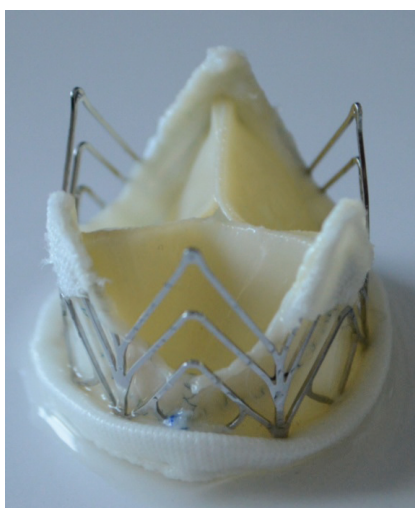


Рис. 9. Протез для бесшовной имплантации и установки «valve-in-valve»: а – в свободном состоянии, б – имплантированный в биопротез «Юни.Лайн» 30 мм (ЗАО «НеоКор», Кемерово)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Барбараи Л. С., Барбараи Н. А., Журавлева И. Ю. Биопротезы клапанов сердца. Проблемы и перспективы. Кемерово; 1995; 400.
- Barbarash L. S., Barbarash N. A., Zhuravleva I. Ju. Bioprotezy klapanov serdca. Problemy i perspektivy. Kemerovo; 1995; 400. [In Russ].
2. Орловский П. И., Гриценко В. В., Юхнев А. Д., Евдокимов С. В., Гавриленко В. И. Искусственные клапаны сердца. Под редакцией академика РАМН Ю. Л. Шевченко. СПб.; 2007; 139–210.
- Orlovskiy P. I., Gricenko V. V., Yuhnev A. D., Evdokimov S. V., Gavrilenko V. I. Iskustvennye klapany serdca. Pod redakciej akademika RAMN Yu. L. Shevchenko. SPb.; 2007; 139–210. [In Russ].
3. Барбараи Л. С., Журавлева И. Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы десятилетий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 4–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2012-1-4-11>.
- Barbarash L. S., Zhuravleva I. Yu. Evolyuciya bioprotezov klapanov serdca: dostizheniya i problemy desjatiletij. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyh zabolevanij. 2012; 1: 4–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2012-1-4-11>. [In Russ].
4. Carpentier A. The concept of bioprosthesis. Thorax-chirurgie. 1971; 19 (5): 379–383.
5. Рогулина Н. В., Горбунова Е. В., Кондюкова Н. В., Одаренко Ю. Н., Барбараи Л. С. Сравнительная оценка качества жизни реципиентов механических и биологических протезов при митральном пороке. Российский кардиологический журнал. 2015; 7 (123): 94–98. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-94-97>.
- Rogulina N. V., Gorbunova E. V., Kondyukova N. V., Odarenko Yu. N., Barbarash L. S. Sravnitel'naya ocenka kachestva zhizni recipientov mehanicheskikh i biologicheskikh protezov pri mitral'nom poroke. Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal. 2015; 7 (123): 94–98. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-94-97>. [In Russ].
6. Рогулина Н. В., Одаренко Ю. Н., Журавлева И. Ю., Барбараи Л. С. Отдаленные результаты применения механических и биологических протезов у пациентов различных возрастов. Медицина и образование в Сибири. 2014; 3. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1395.
- Rogulina N. V., Odarenko Yu. N., Zhuravleva I. Yu., Barbarash L. S. Otdalennyye rezul'taty primeneniya mehanicheskikh i biologicheskikh protezov u pacientov razlichnykh vozrastov. Medicina i obrazovanie v Sibiri. 2014; 3. http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1395. [In Russ].
7. Журавлева И. Ю. Патогенетическое обоснование и разработка новых способов консервации ксенобиопротезов клапанов сердца. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
- Zhuravleva I. Yu. Patogeneticheskoe obosnovanie i razrabotka novykh sposobov konservacii ksenobioprotezov klapanov serdca. [Dissertation]. Moscow; 1995. [In Russ].
8. Golomb G., Schoen F. J., Smith M. S., Linden J., Dixon M., Levy R. J. The role of glutaraldehyde-induced cross-links in calcification of bovine pericardium used in cardiac valve bioprostheses. Am. J. Pathol. 1987; 127 (1): 122–130.
9. Журавлева И. Ю., Кузнецов П. В., Гантимурова И. Л., Барбараи Л. С. Диэпоксиды и их производные в консервации биопротезов клапанов сердца. Биосовместимость. 1994; 2 (1): 13–22.
- Zhuravleva I. Yu., Kuznecov P. V., Gantimurova I. L., Barbarash L. S. Diepoksidy i ih proizvodnye v konservacii bioprotezov klapanov serdca. Biosovmestimost'. 1994; 2 (1): 13–22.
10. Барбараи Л. С., Новикова С. П., Журавлева И. Ю., Шапошиников А. Н., Алферьев И. С., Эльгудин Я. Л. Патент РФ № 2008767. Способ консервирования биоткани для протезирования клапанов сердца и сосудов. 1994, март 15.
- Barbarash L. S., Novikova S. P., Zhuravleva I. Yu., Shaposhnikov A. N., Alfer'ev I. S., El'gudin Ya. L. Patent RF № 2008767. Sposob konservirovaniya biotkani dlya protezirovaniya klapanov serdca i sosudov. 1994, mart 15.
11. Nojiri C., Noishiki Y., Koyanagi H. Aorto-coronary bypass grafting with heparinized vascular grafts in dogs. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1987; 93 (6): 867–877.
12. Imamura E., Sawatani O., Koyanagi H., Noishiki Y., Miyata T. Epoxy compounds as a new cross-linking agent for porcine aortic leaflets: subcutaneous implant studies in rats. J. Card. Surg. 1989; 4 (1): 50–57.
13. Okoshi T., Noishiki Y., Tomizawa Y., Morishima M., Taira T., Kawai T. et al. A new bioprosthetic cardiac valve with reduced calcification. ASAIO Trans. 1990; 36 (3): M411–414.
14. Tu R., Quijano R. C., Lu C. L., Shen S., Wang E., Hata C. et al. A preliminary study of the fixation mechanism of collagen reaction with a polyepoxy fixative. Int. J. Artif. Organs. 1993; 16 (7): 537–544.
15. Shen S. H., Sung H. W., Tu R., Hata C., Lin D., Noishiki Y. et al. Characterization of a polyepoxy compound fixed porcine heart valve bioprostheses. J. Appl. Biomater. 1994; 5 (2): 159–162.
16. Lee J. M., Pereira C. A., Kan L. W. K. Effect of molecular structure of poly (glycidyl ether) reagents on cross-linking and mechanical properties of bovine pericardial xenograft materials. J. Biomed. Mat. Res. 1994; 28 (9): 981–982. DOI:10.1002/jbm.820280903.
17. Аleshkevich Н. П. Преклиническая оценка функции биопротезов «Кемкор» для атрио-вентрикулярных позиций (экспериментальное исследование). Дис. ... канд. биол. наук. Кемерово; 2006.
- Aleshkevich N. P. Preklinicheskaya ocenka funkicii bioprotezov «Kemkor» dlya atrio-ventrikulyarnykh pozicij (ehksperimental'noe issledovanie). [Dissertation]. Kemerovo; 2006. [In Russ].
18. Астапов Д. А., Караськов А. М., Исаев М. В., Семёнова Е. И., Демидов Д. П., Опен А. Б. Протезирование аортального клапана бескаркасным биопротезом «Кемерово-АБ-Нео»: непосредственные результаты. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2012; 1: 23–26.
- Astapov D. A., Karas'kov A. M., Isajan M. V., Semenova E. I., Demidov D. P., Open A. B. Protezirovanie aortal'nogo klapana beskarkasnym bioprotezom «Kemerovo-AB-Neo»: neposredstvennyye rezul'taty. Patologiya krovoobrashheniya i kardiohirurgiya. 2012; 1: 23–26. [In Russ].
19. O'Brien M. F., Gardner M. A., Garlick B., Jalali H., Harrocks S., McLoughlin L. The stentless xenograft aortic valve: the wheel turns around. Heart Lung. Circ. 2000; 9 (2): 61–73.

20. Бокерия Л. А., Муратов Р. М., Бабенко С. И., Соболева Н. Н., Семенова Е. В. Новый бескаркасный ксеноперикардиальный протез «БИОЛАБ» в хирургии аортального клапана. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015; 1: 25–31.

Bokeriya L. A., Muratov R. M., Babenko S. I., Soboleva N. N., Semenova E. V. Noviy beskarkasniy ksenoperikardial'niy protez «BIOLAB» v hirurgii aortal'nogo klapan. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2015; 1: 25–31. [In Russ].

21. Барбараиш Л. С., Моисеенков Г. В., Кокорин С. Г. Новые модели бескаркасных биопротезов в хирургии аортального клапана: гидродинамическая оценка и первый опыт кинического применения. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2002; 4: 13–17.

Barbarash L. S., Moiseenkov G. V., Kokorin S. G. Novye modeli beskarkasnykh bioprotezov v hirurgii aortal'nogo klapan: shidrodinamicheskaya ocenka i perviy opyt kinicheskogo primeneniya. Grudnaya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2002; 4: 13–17. [In Russ].

22. Барбараиш Л. С., Журавлева И. Ю., Борисов В. В., Климов И. А., Турдакина Н. А. Новое поколение биопротезов клапанов сердца, обладающих повышенной тромбозостойкостью и антибактериальной активностью. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2002; 2: 42–49.

Barbarash L. S., Zhuravleva I. Yu., Borisov V. V., Klimov I. A., Turdakina N. A. Novoe pokolenie bioprotezov klapanov serdca, obladayushhih povyshennoy trombozezistentnost'yu i antibakterial'noy aktivnost'yu. Vestnik transplantologii i iskusstvennykh organov. 2002; 2: 42–49.

23. Журавлева И. Ю., Глушкова Т. В., Веремеев А. В., Хрячкова О. Н., Лосева С. В., Барбараиш Л. С. Применение аминодифосфоната с целью снижения кальций-связывающей активности эпоксиобработанного биоматериала. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2010; 2: 18–21.

Zhuravleva I. Yu., Glushkova T. V., Veremeev A. V., Hryachkova O. N., Loseva S. V., Barbarash L. S. Primenenie aminodifosfonata s cel'yu snizheniya kal'ciy svyazyvayushhey aktivnosti epoksiobrabotannogo biomateriala. Patologiya krovoobrashheniya i kardiokhirurgiya. 2010; 2: 18–21. [In Russ].

24. Шишков В. А., Овчаренко Е. А., Борисов В. В. Сравнительное изучение гидродинамических характеристик атриоventрикулярных ксеноаортальных биопротезов «ПериКор» и «Duraflex». Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы сердечно-сосудистой патологии». Кемерово; 2010: 328–329.

Shishkov V. A., Ovcharenko E. A., Borisov V. V. Sravnitel'noe izuchenie gidrodinamicheskikh harakteristik atrioventrikulyarnykh ksenoaortal'nykh bioprotezov «PeriKor» i «Duraflex». Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferencii «Aktual'nye problemy serdechno-sosudistoy patologii», Kemero-vo; 2010: 328–329. [In Russ].

25. Стасев А. Н., Одаренко Ю. Н., Рутковская Н. В., Журавлева И. Ю., Барбараиш Л. С. Сравнительная характеристика ближайших результатов применения ксеноаортальных и ксеноперикардиальных эпоксиобработанных биопротезов в митральной позиции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 12–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-12-16>.

Stasev A. N., Odarenko Yu. N., Rutkovskaya N. V., Zhuravleva I. Yu., Barbarash L. S. Sravnitel'naya harakteristika blizhayshih rezul'tatov primeneniya ksenoaortal'nykh i ksenoperikardial'nykh epoksiobrabotannykh bioprotezov v mitral'noy pozicii. Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyykh zabolevaniy. 2013; 4: 12–16. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-12-16>. [In Russ].

26. Борисов В. В. Антибактериальная модификация ксенобиопротезов клапанов сердца, консервированных эпоксисоединениями: Экспериментальное исследование. Автореф. ... дис. канд. биол. наук. Кемерово; 2000.

Borisov V. V. Antibaktrial'naya modifikatsiya ksenobioprotezov klapanov serdca, konservirovannykh epoksisoedineniyami: Eksperimental'noe issledovanie: [Dissertation]. Kemero-vo; 2000. [In Russ].

27. Астапов Д. А., Караськов А. М., Семенов И. И., Семенова Е. И., Шматов Д. И. Протезирование митрального клапана биологическими протезами КемКор и Перикор: отделенные результаты. Патология кровообращения. 2010; 4: 23–28.

Astapov D. A., Karas'kov A. M., Semenov I. I., Semenova E. I., Shmatov D. I. Protezirovanie mitral'nogo klapan biologicheskimi protezami KemKor i Perikor: otdelennye rezul'taty. Patologiya krovoobrashheniya. 2010; 4: 23–28. [In Russ].

28. Барбараиш Л. С., Глушкова Т. В., Майоров А. П., Бурого А. Ю., Тарасов В. М., Гончаренко А. М. и др. Возможности использования лазерных технологий в производстве кардиоваскулярных биопротезов. Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010; 30 (5): 35–39.

Barbarash L. S., Glushkova T. V., Mayorov A. P., Burago A. Yu., Tarasov V. M., Goncharenko A. M. i dr. Vozmozhnosti ispol'zovaniya lazernykh tehnologiy v proizvodstve kardiovaskulyarnykh bioprotezov. Byulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii medicinskih nauk. 2010; 30 (5): 35–39. [In Russ].

29. Jamieson W. R., Germann E., Aupart M. R. et al. 15-year comparison of supra-annular porcine and PERIMOUNT aortic bioprostheses. Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann. 2006 Jun; 14 (3): 200–205.

30. Frater R. W., Furlong P., Cosgrove D. M., Okies J. E., Colburn L. Q., Katz A. S. et al. Long-term durability and patient functional status of the Carpentier-Edwards Perimount pericardial bioprostheses in the aortic position. J. Heart. Valve. Dis. 1998 Jan; 7 (1): 48–53.

31. Hurlé A., Ibáñez A., Meseguer J., Payáb J. S., Martínez J. G., Plana J. G. et al. A Comparative Study of the Follow-Up and Hemodynamics in vivo of 21 mm Carpentier-Edwards Supra-Annular and Perimount Bioprostheses. Rev. Esp. Cardiol. 2002; 55: 733–737.

32. Караськов А. М., Журавлева И. Ю., Астапов Д. А., Стасев А. Н., Демидов Д. П., Одаренко Ю. Н. и др. Клинико-гемодинамические результаты применения биопротезов Юнилайн в аортальной позиции. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2014; 4: 87–92.

Karas'kov A. M., Zhuravleva I. Yu., Astapov D. A., Stasev A. N., Demidov D. P., Odarenko Yu. N. i dr. Kliniko-gemodinamicheskie rezul'taty primeneniya bioprotezov Yunilayn v aortal'noy pozicii. Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2014; 4: 87–92. [In Russ].

33. Астапов Д. А., Журавлева И. Ю., Клышников К. Ю., Щеглова Н. А., Демидов Д. П., Овчаренко Е. А. и др. Экспериментальное и клиническое обоснование эффективности имплантации в аортальную позицию биопротеза «ТИА-РА» на каркасе из нитинола. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 17–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-17-21>.

Astapov D. A., Zhuravleva I. Yu., Klyshnikov K. Yu., Shheglova N. A., Demidov D. P., Ovcharenko E. A. i dr. Eksperimental'noe i klinicheskoe obosnovanie effektivnosti implantatsii v aortal'nuyu pozitsiyu bioproteza «TIARA» na karkase iz nitinola. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevaniy. 2013; 4: 17–21. DOI: <http://dx.doi.org/10.17802/2306-1278-2013-4-17-21>. [In Russ].

Статья поступила 10.11.2015

Для корреспонденции:

Кудрявцева Юлия Александровна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-42-38

E-mail: KudrUA@kemcardio.ru

For correspondence:

Kudryavtseva Yulia

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-42-38

E-mail: KudrUA@kemcardio.ru

УДК 616.12-089:617.34

**АНАЛИЗ 23-ЛЕТНЕГО ОПЫТА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
КСЕНОАОРТАЛЬНЫХ ЭПОКСИОБРАБОТАННЫХ БИОПРОТЕЗОВ В ХИРУРГИИ
МИТРАЛЬНЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА. ИССЛЕДОВАНИЕ ФАКТОРОВ РЕЦИПИЕНТА
С ПОЗИЦИЙ ВЛИЯНИЯ НА РАЗВИТИЕ КАЛЬЦИЕВОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ**

**Ю. Н. ОДАРЕНКО¹, Н. В. РУТКОВСКАЯ¹, Н. В. РОГУЛИНА¹, А. Н. СТАСЕВ¹,
С. Г. КОКОРИН¹, Е. С. КАГАН², Л. С. БАРБАРАШ¹**

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровский государственный университет», Кемерово, Россия

Представлен анализ 23-летнего применения эпоксиобработанных биопротезов митрального клапана с позиций оценки отдаленных результатов их использования, а также исследования потенциального влияния метаболических факторов реципиента на темпы развития кальциевой дегенерации ксеноткани.

Ключевые слова: биопротез, дисфункция, отдаленные результаты, кальцификация, факторы реципиентов.

**ANALYSIS OF 23-YEAR EXPERIENCE EPOXY TREATED XENOAORTIC BIOPROSTHESIS IN
SURGERY MITRAL HEART DISEASE. RESEARCH FACTORS OF RECIPIENTS
BY POSITIONS OF INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF CALCIUM DEGENERATION**

**Y. N. ODARENKO¹, N. V. RUTKOVSKAYA¹, N. V. ROGULINA¹, A. N. STASEV¹,
S. G. KOKORIN¹, E. S. KAGAN², L. S. BARBARASH¹**

*¹Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

*²Federal state budgetary educational institution of higher professional education
Kemerovo state University, Kemerovo, Russia*

The analysis of 23 year-old application of epoxy treated bioprosthesis in mitral position with long-term results of their use, as well as studies of the potential impact of metabolic factors in the rate of development of the recipient calcium degeneration of bioprosthesis.

Key words: bioprosthesis, dysfunction, long-term results, calcification, factors of recipients.

Введение

Своевременная и адекватная коррекция приобретенных пороков сердца позволяет вернуть к полноценному образу жизни и трудовой деятельности до 75–80 % пациентов [1, 2]. Успехи клапанной хирургии стали возможными благодаря созданию и постоянному совершенствованию механических и биологических протезов (БП). Однако, несмотря на более чем полувековой опыт использования данных имплантируемых устройств, существует ряд спорных моментов, связанных с выбором типа протеза в различных клинических ситуациях [3].

Несмотря на известные преимущества БП, их широкое клиническое применение лимитировано ограниченной долговечностью ксеногенной

ткани и, как следствие, развитием структурных дисфункций, большинство из которых обусловлено кальциевой дегенерацией [4–5]. Современные подходы к решению проблемы продления сроков службы БП реализуются в нескольких направлениях, включающих улучшение их конструктивных характеристик, оптимизацию методов предимплантационной обработки и исследование факторов, оказывающих потенциальное воздействие на темпы развития кальцификации биоматериала [3]. Однако, несмотря на прилагаемые усилия, значительного прогресса в данной области до сих пор не достигнуто.

На основании гипотезы о решающем влиянии на структурную стабильность имплантируемых биологических клапанов особенностей консерви-

рующего агента в клинике НИИ КПССЗ в 80-х гг. прошлого столетия был внедрен альтернативный способ обработки ксеногенного материала диглицидиловым эфиром этиленгликоля (ДЭЭ) [6]. Накопленный к настоящему времени опыт позволяет провести анализ применения эпоксиобработанных БП с позиций оценки отдаленных результатов их использования, а также исследовать потенциальное влияние метаболических факторов реципиента на темпы развития кальциевой дегенерации ксеноткани.

Материал и методы

Исследование выполнено методом сплошной выборки и имеет ретро- и проспективное направление.

В период с октября 1991 г. по декабрь 2009 г. в митральную позицию ксеноаортальные эпоксиобработанные клапаны сердца имплантированы 368 больным (63 % женщин ($n=232$), 37 % мужчин ($n=136$)). До 2003 г. использовались БП «Кем-Кор», позже в клиническую практику внедрена модель «ПериКор», отличительной особенностью которой является полное отсутствие синтетического материала. Необходимо отметить достаточно молодой возраст оперированных пациентов – $51,6 \pm 9,7$ года (от 13 до 73 лет). Причиной порока в 70,6 % случаев ($n=260$) явился ревматический процесс, инфекционный эндокардит наблюдали у 16,8 % пациентов ($n=62$), атеросклеротическое поражение митрального клапана (МК), синдром изолированной соединительнотканной дисплазии, врожденная и посттравматическая патология встречались существенно реже – у 2,4 % ($n=9$), 9,0 % ($n=33$), 0,8 % ($n=3$) и 0,3 % ($n=1$) больных соответственно.

По морфологии поражения явно преобладал стеноз МК – 67,4 % ($n=248$), недостаточность выявлена 29,3 % пациентов ($n=108$), сочетание стеноза и недостаточности – у 3,3 % больных ($n=12$). Следует отметить, что 14,7 % пациентов ($n=54$) уже имели в анамнезе одну или две закрытые митральные комиссуротомии, а 1,6 % ($n=6$) – были оперированы по поводу дисфункций ранее имплантированных клапанов (тромбоз механического протеза ($n=2$), ранний протезный эндокардит (ПЭ) механического клапана ($n=1$), первичная тканевая несостоятельность БП, консервированных глутаровым альдегидом ($n=3$)).

Изолированная коррекция МК была выполнена в 65,5 % случаев ($n=241$), у 7,3 % пациентов ($n=27$) протезирование МК сочеталось с протезированием трикуспидального (ТК), у 0,3 % ($n=1$) – аортального. Коррекция трехклапанного порока

имела место в 1,6 % случаев ($n=6$). Необходимо отметить, что во всех позициях применялись только биологические протезы. Сопутствующая пластика ТК при его функциональной недостаточности выполнена 17,7 % больным ($n=65$). У 6 % пациентов ($n=22$) с наличием стенозирующего атеросклеротического поражения коронарного русла протезирование МК сочеталось с аортокоронарным шунтированием. Хирургические вмешательства проводили по стандартной методике митрального протезирования в условиях искусственного кровообращения.

Наблюдаемая группа больных явилась достаточно сложной по степени тяжести нарушений гемодинамики. Постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий (ФП) отмечена у 65,2 % больных ($n=240$), легочная гипертензия II–III степени диагностирована у 41,6 % лиц ($n=53$), тромбоз ЛП выявлен у 9,2 % пациентов ($n=34$). Длительность заболевания и наличие осложнений явились причиной декомпенсации хронической сердечной недостаточности, средний функциональный класс которой составил $3,4 \pm 0,4$ (по классификации NYHA).

В отдаленном послеоперационном периоде пациентам выполняли регулярные контрольные осмотры, включающие динамическую оценку клинического статуса, проведение эхокардиографии (ЭХОКГ) для определения морфофункционального состояния имплантированных устройств на протяжении всего срока наблюдения, а также и исследование метаболического профиля реципиентов БП. С целью оценки минерального гомеостаза ($n=52$) и особенностей противовоспалительного статуса ($n=22$) были сформированы подгруппы из числа лиц с кальций-ассоциированными дисфункциями ($n=63$). Группу сравнения представили реципиенты ($n=109$) с сохранным морфофункциональным состоянием БП согласно результатам ЭХОКГ.

Материалом для лабораторных исследований служила сыворотка или плазма крови. Забор крови осуществляли при проведении контрольных обследований или за 5–7 дней до предполагаемого хирургического вмешательства по поводу дисфункций БП на основании письменного согласия пациентов. Для определения содержания кальция, фосфора и щелочной фосфатазы использовали коммерческий набор (BioSys, Германия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа определяли концентрации паратиреоидного гормона (DSL, США), кальцитонина (Biomerica, США), витамина D (IDS OSTEIA, США), остеокальцина (IDS, США), костного изофермента щелочной

фосфатазы (Quidel corp., США), остеопротегерина (Biomerica, США), остеопонтина (Enzo, США), интерлейкинов – 1 β , 4, 6, 8, 10, 12p40 и фактора некроза опухолей-альфа (Bioscience, США).

Оценку минеральной плотности костной ткани проводили методом двухэнергетической абсорбциометрии на рентгеновском денситометре «Excell XR-46» (Norland, США) по минеральной плотности кости (г/см³) и показателю Т-критерия, представляющему собой количество стандартных отклонений от пика костной массы здоровой популяции.

Клинические, лабораторные и инструментальные данные регистрировали в электронные таблицы Microsoft Excel 7.0. Статистический анализ выполняли с использованием пакетов SAS 6.12, STATISTICA 6.0 и SPSS 17. Для оценки выживаемости и отсутствия нелетальных событий использован метод Каплана – Майера. Для описания признаков с распределением, отличным от нормального, рассчитывали медиану (Me) с указанием межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Средние выборочные значения количественных признаков при нормальном распределении приводили в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – ошибка среднего. Для выявления различий в средних значениях показателей применяли непараметрические критерии Манна – Уитни и Крускала – Уоллиса. Оценку связи между качественными признаками выполняли с помощью таблиц сопряженности и критерия Пирсона хи-квадрат (χ^2). Отбор наиболее значимых факторов и прогноз риска развития неблагоприятного исхода осуществляли при построении бинарной логистической регрессии с использованием метода пошагового включения на основе максимального правдоподобия. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Мониторинг результатов клинического применения ксеноаортальных БП выполнен на основе специализированной базы данных в рамках функционирования информационной медицинской системы НИИ КПССЗ.

Госпитальная летальность составила 6,8 % ($n=25$). В ее структуре преобладали острая сердечная (48 %, $n=12$) и полиорганная (16 %, $n=4$) недостаточность, в 8 % случаев ($n=2$) причиной развития смертельного исхода явился септический процесс, остальные осложнения представлены единичными случаями и были характерны для операций на открытом сердце.

Выписано на амбулаторный этап наблюдения 343 реципиента БП, из них 37,9 % ($n=130$) в последующем выполнены повторные хирургические вмешательства по причине развития дегенеративных изменений имплантированных клапанов. Полнота наблюдения составила 97,6 %, средние сроки наблюдения – $8,0 \pm 4,4$ года, объем наблюдения – 2 892 пациенто-лет. Отдаленная смертность, в том числе при выполнении реопераций, составила 30,6 % ($n=105$) от общего числа выписанных. В 46,7 % случаев ($n=49$) летальные исходы были обусловлены кардиальными причинами (из них в 16,2 % ($n=17$) – клапанными), в 13,3 % ($n=14$) – некардиальными. У 40,0 % больных ($n=42$) причины летальных исходов остались неустановленными. Актуарный показатель выживаемости представлен на рисунке 1. По этому показателю эпоксиобработанные протезы не уступают своим зарубежным аналогам. Так, по данным К. G. Ayegnon с соавт., анализировавшим 25-летний опыт применения биопротезов Carpentier-Edwards PERIMOUNT, выживаемость пациентов к конечной точке составила 22,2 %, а по данным К. Kirali с соавт., выживаемость реципиентов этой же модели БП к 15 годам была 47,1 % [7, 8]. У реципиентов БП BioCor, по данным М. A. Marchand с соавт., выживаемость к этому же сроку наблюдения составила 67,8 % [9].

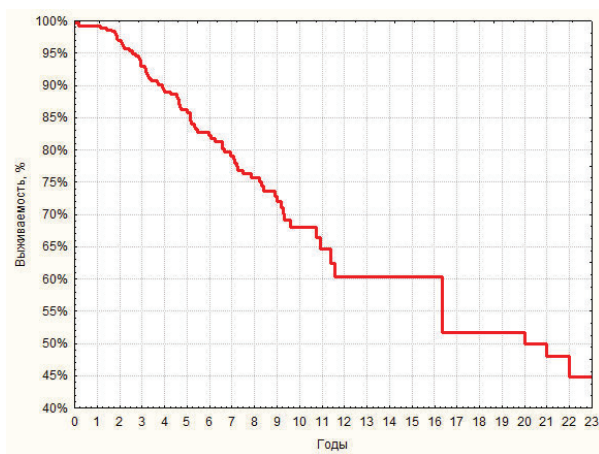


Рис. 1. Актуарный показатель выживаемости реципиентов эпоксиобработанных БП в митральной позиции

При анализе нелетальных протезообусловленных осложнений отдаленного послеоперационного периода у 12 больных были зарегистрированы клинически значимые кровотечения на фоне бесконтрольного приема не прямых антикоагулянтов. Линеаризованный показатель геморрагических событий соответствовал значению 0,4 % пациенто-лет, актуарный – 96,7 %. Тромбоэмболи-

ческие эпизоды выявлены в 42 случаях, при этом линеаризованный показатель эмболий был равен 1,4 % на пациента в год, а актуарный на конец исследования достиг 88,6 % (рис. 2).

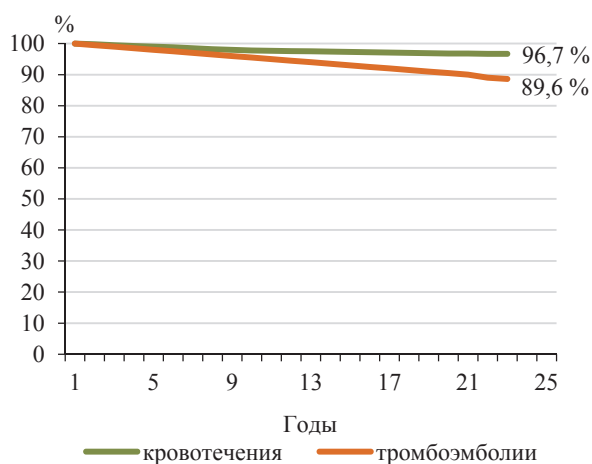


Рис. 2. Актуарные показатели нелетальных протезообусловленных осложнений у реципиентов БП в отдаленном периоде

По данным на 1 июня 2014 года 130 больным проведены повторные хирургические вмешательства по причине развития дегенеративных изменений БП. Линеаризованный показатель повторных хирургических вмешательств по причине развития структурных дисфункций БП ($n=130$) составил 4,7 % на пациента в год, актуарный показатель отсутствия реопераций – 62,1 % (рис. 3). Этот показатель у реципиентов БП Carpentier-Edwards PERIMOUNT к 15 годам составил 68,8 %, а у реципиентов BioCor – 76,8 % [8, 9]. При этом следует отметить, что средний возраст этих пациентов был старше 60 лет. Морфологическая идентификация дисфункций методами световой и электронной микроскопии выполнена в 126 случаях (96,9 %). Согласно результатам исследований, у половины реоперированных ($n=63$) имела место первичная тканевая несостоятельность (ПТН) с кальцификацией ксеногенного материала, у 15,1 % ($n=19$) – дегенерация БП без признаков кальциноза, у 27 % ($n=34$) – ПЭ. В остальных случаях (не вошедших в настоящий анализ) верифицировано сочетание признаков кальциноза и инфицирования биоматериала. Актуарные показатели отсутствия дисфункций, ассоциированных с инфицированием ксеногенного материала и ПТН, составили 87,8 и 72,7 % соответственно. Структура протезообусловленных дисфункций приведена на рисунке 4.

Учитывая преобладание в структуре дисфункций БП ПТН, обусловленной кальцификацией, в клинике НИИ КПССЗ большое внимание уделяется изучению потенциального влияния метабо-

лических факторов реципиента на минералорезистентность ксеногенного материала имплантированных клапанов.

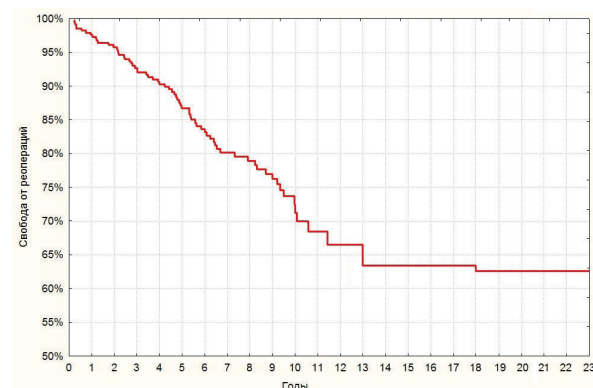


Рис. 3. Актуарный показатель свободы от реопераций

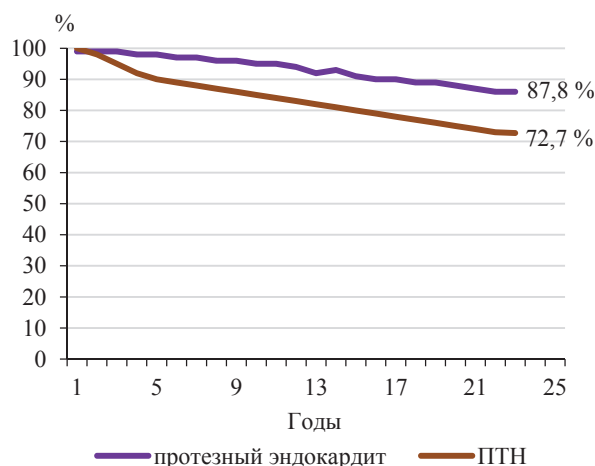


Рис. 4. Актуарные показатели протезообусловленных дисфункций

В серии предыдущих работ отмечено, что в идентичные сроки наблюдения у больных с кальций-ассоциированными дисфункциями в сравнении с сопоставимой группой реципиентов нормально функционирующих БП имеет место статистически значимое снижение концентраций костного изофермента ЩФ (17,1 [12,2; 21,4] против 22,3 [15,5; 30,5] Е/л, $p=0,01$) на фоне умеренного гиповитаминоза D (34,0 [21,0; 49,4] пмоль/л у реоперированных больных и 40,0 [27,2; 54,0] – у пациентов с сохранной функцией БП, $p>0,05$), дефицита ОПГ (82,5 [44,2; 115,4] против 113,5 [65,7; 191,3] пг/мл, $p>0,05$), остеопонтина (4,5 [3,3; 7,7] нг/мл и 5,2 [4,1; 7,2] нг/мл соответственно, $p>0,05$) и тенденции к гипофасфатемии (0,8 [0,7; 1,3] против 0,9 [0,8; 1,1] ммоль/л, ($p>0,05$)) [7]. Кроме того, выявлено, что развитие кальциевой дегенерации ксеноткани по аналогии с атеросклеротическим поражением сосудистой стенки сопровождается достоверным уменьшением уровня IL-8

(9,74 [9,19; 10,09] против 13,17 [9,72; 23,1] пг/мл, $p=0,045$) при общем повышении активности провоспалительных маркеров сыворотки [8, 9]. Полученные результаты с одной стороны могут свидетельствовать об универсальности процесса патологической кальцификации, с другой – позволяют отнести к числу вероятных предикторов структурных дисфункций БП особенности метаболического статуса реципиентов, определяемые активностью процессов костной резорбции и системного воспалительного ответа. Одним из подтверждений данного предположения является обнаружение статистически значимых взаимосвязей между концентрациями основных показателей минерального гомеостаза и маркеров воспаления в сыворотке крови исследуемых. Выявлены статистически значимые обратные ассоциации уровня кальция с содержанием IL-12p40 ($r=-0,28$, $p<0,05$) и IL-10 ($r=-0,29$, $p<0,05$), а также фосфора с IL-10 ($r=-0,25$, $p<0,05$), в то время как связь IL-10 и кальцитонина имела положительное направление ($r=0,32$, $p<0,05$). Кроме того, отмечены прямые корреляции между концентрациями ПТГ и провоспалительных цитокинов – IL-6 ($r=0,21$, $p<0,05$) и IL-12p40 ($r=0,24$, $p<0,05$), а также ЩФ и IL-12p40 ($r=0,43$, $p<0,05$).

При оценке показателей остеоденситометрии, в свою очередь, определена средняя по силе отрицательная взаимосвязь концентраций остеопонтинна с минеральной плотностью шейки бедренной кости ($r=-0,34$, $p<0,05$) и тел поясничных позвонков ($r=-0,36$, $p<0,05$). Сывороточный уровень ЩФ также продемонстрировал обратную ассоциацию с минеральной плотностью бедра ($r=-0,31$, $p<0,05$), в то время как концентрации ее костного изофермента отрицательно коррелировали со всеми количественными и расчетными показателями остеоденситометрии – плотностью ($r=-0,45$, $p<0,05$) и T-score ($r=-0,35$, $p<0,05$) шейки бедра, а также плотностью ($r=-0,44$, $p<0,05$) и T-score ($r=-0,43$, $p<0,05$) поясничного отдела позвоночника.

Принимая во внимание известное предположение о стадийности развития патологической минерализации биологических структур [10], исследуемые показатели минерального гомеостаза в сравниваемых группах реципиентов дополнительно проанализировали в различные временные интервалы после имплантации БП. Достоверность различий показана при сопоставлении сывороточ-

ных концентраций кальция, остеопонтинна и ЩФ в сроке функционирования БП от 2 до 4 лет, фосфора и остеокальцина – от 4 до 6 лет, а витамина D – от 8 до 10 лет (рис. 5). Полученные результаты могут являться отражением приоритетного влияния на развитие кальциевой дегенерации БП в обозначенные сроки их функционирования в организме пациента различных показателей минерального гомеостаза или их комбинаций.

Выявленные закономерности, в свою очередь, позволили предпринять попытку стратификации риска кальций-ассоциированных дисфункций в трех произвольно выбранных временных интервалах: до 4 лет, 4–8 и более 8 лет от момента имплантации биологических клапанов. При оценке прогнозной вероятности помимо обозначенных показателей минерального гомеостаза дополнительно учитывали возрастные и гендерные характеристики реципиентов, а также срок функционирования БП [11].

Наиболее значимыми факторами, определяющими риск развития кальцификации в первые четыре года после оперативной коррекции порока, явились пол (X1) и возраст (X2) пациента, значения сывороточных концентраций ЩФ (X3), костного изофермента ЩФ (X4) и продолжительность периода функционирования ксеноклапана (X5). Выявлено, что в данном периоде наблюдения вероятность кальциевой дегенерации БП существенно преобладает у мужчин, а также при повышении содержания в сыворотке крови ЩФ и снижении ее костного изофермента. С увеличением возраста пациентов и сроков от выполнения имплантации отмечается уменьшение вероятности кальцификации. Модель оценки риска развития ранних структурных дисфункций БП, ассоциированных с кальцификацией, описана формулой (1). Чувствительность представленной модели составляет 89 %, специфичность – 71 %.

Исследование кальций-фосфорного гомеостаза реципиентов в сроки от четырех до восьми лет от момента имплантации позволило отнести к числу факторов, оказывающих преимущественное влияние на сохранность структурной и функциональной стабильности БП, значения показателей остеокальцина (X1), ПТГ (X2) и фосфора (X3). В представленном периоде времени повышение сывороточных концентраций данных аналитов сопровождалось уменьшением риска развития кальцификации. Модель, оценивающая вероятность

$$P(Y = 1 / X1, X2, X3, X4, X5) = \frac{1}{1 + e^{-(11,412 + 3,701 \cdot X1 - 0,173 \cdot X2 + 0,018 \cdot X3 - 0,122 \cdot X4 - 0,852 \cdot X5)}} \quad (1)$$

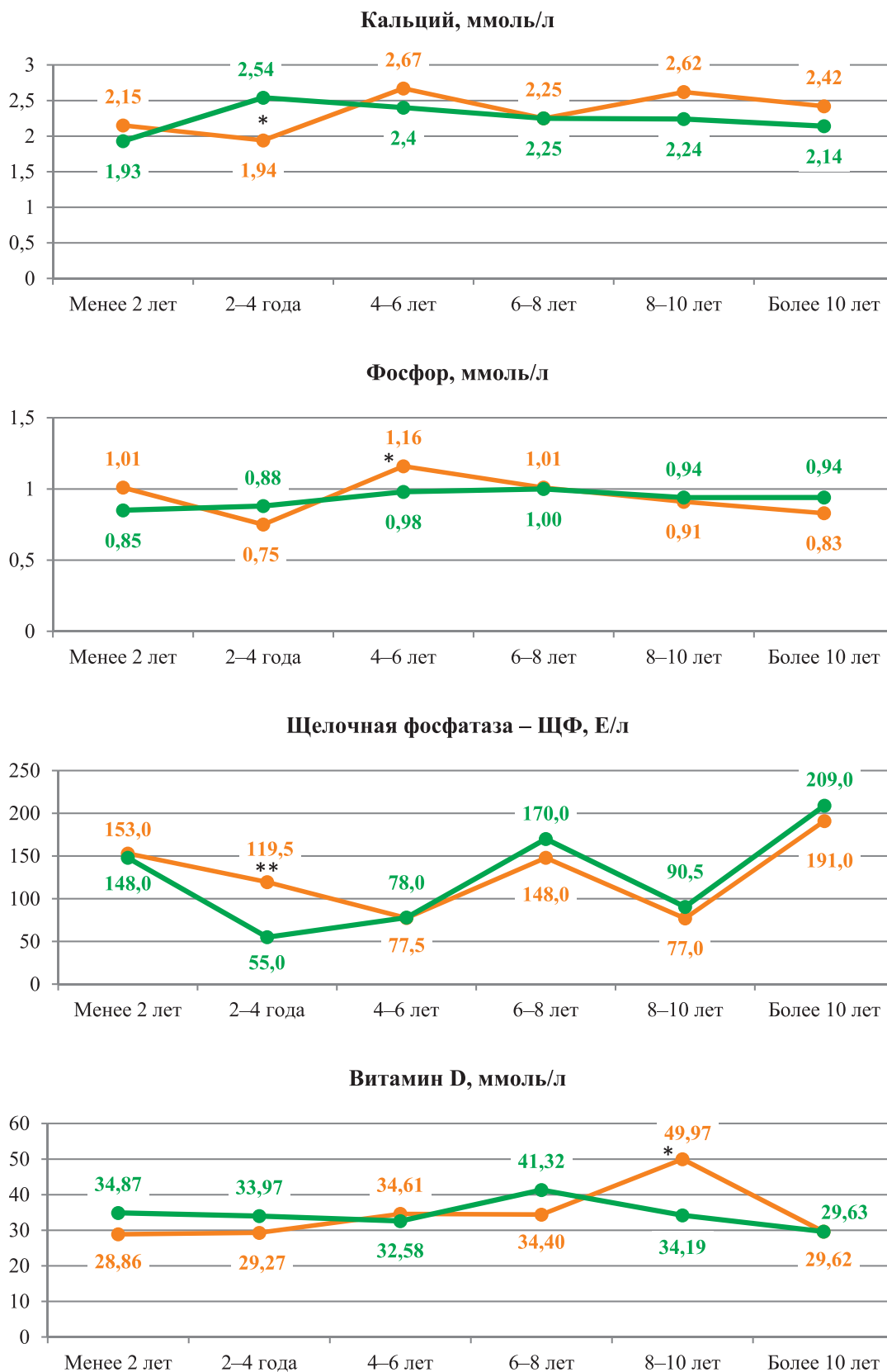


Рис. 5. Динамика показателей минерального гомеостаза у реципиентов ксеноаортальных эпоксиобработанных БП в различные временные периоды наблюдения.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,005$ (окончание см. на стр. 23)

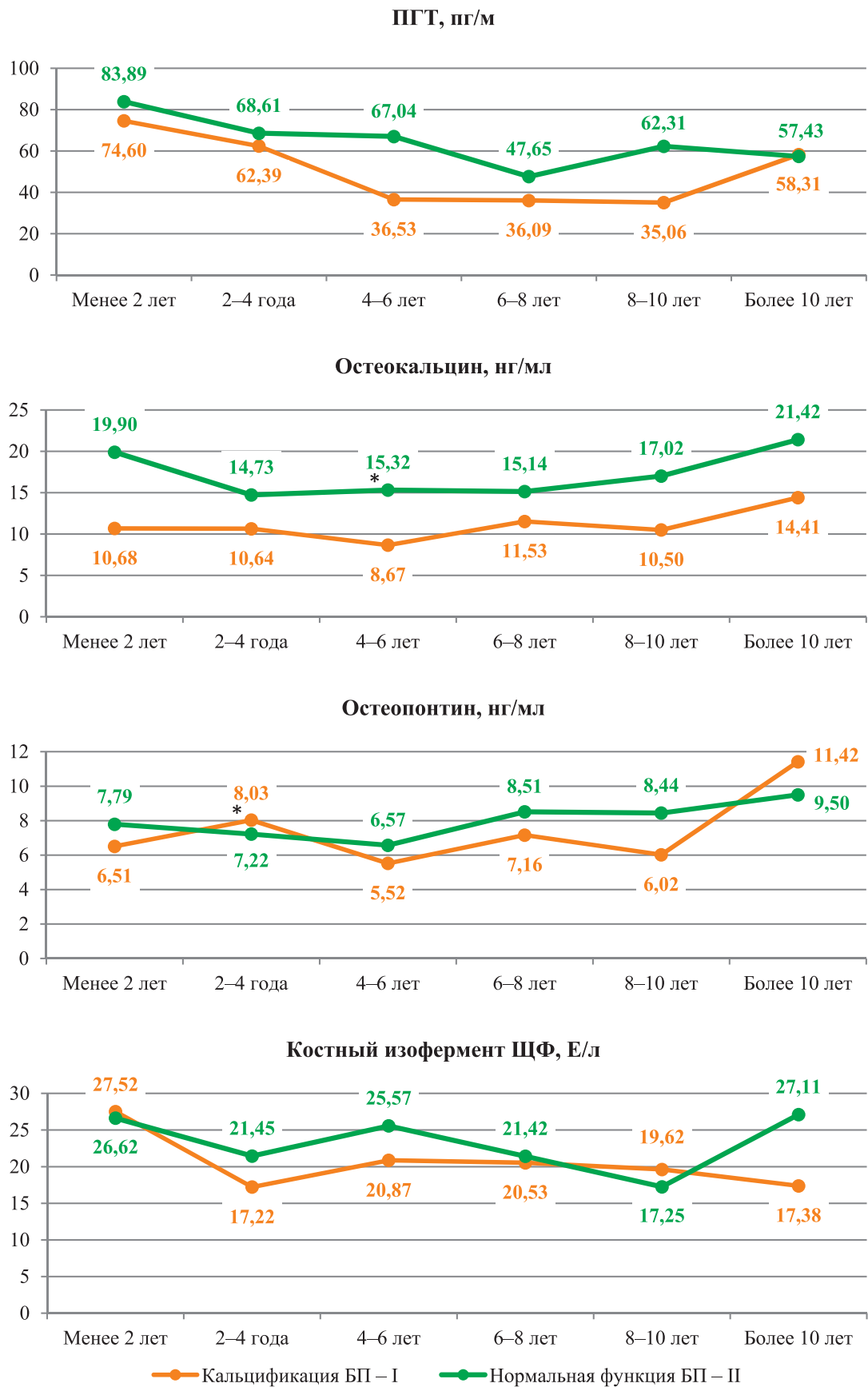


Рис. 5. Окончание (начало см. на стр. 22)

$$P(Y = 1 / X1, X2, X3) = \frac{1}{1 + e^{-(7,9 - 0,106 \cdot X1 - 0,024 \cdot X2 - 5,606 \cdot X3)}} \quad (2)$$

$$P(Y = 1 / X1, X2, X3) = \frac{1}{1 + e^{-(12,936 + 7,031 \cdot X1 + 2,685 \cdot X2 - 0,06 \cdot X3)}} \quad (3)$$

кальциевой дегенерации при средних сроках функционирования ксеноклапанов, описана формулой (2). Ее чувствительность и специфичность составляют 93 и 80 % соответственно.

По прошествии 8 и более лет после протезирования основными факторами риска кальцификации явились содержание в сыворотке крови пациентов фосфора (X1), рассчитанная величина кальций-фосфорного отношения (X2) и уровень костного изофермента ЩФ (X3). Увеличение концентраций фосфора и значений показателя, характеризующего соотношение кальция и фосфора, оказывает прямое влияние на риск кальций-ассоциированных дисфункций имплантированных клапанов, а повышение костного изофермента ЩФ – обратное. Модель оценки риска кальцификации при продолжительном периоде функционирования БП описана формулой (3) и характеризуется удовлетворительными показателями чувствительности (71 %) и специфичности (84 %). Последующий анализ позволил выделить условные интервалы качественной оценки риска дегенеративных изменений БП для каждого временного периода исследований минерального гомеостаза.

Следует отметить, что предложенный способ прогнозирования достаточно просто реализуется на практике. С целью тестирования эффективности построенных моделей проведена проспективная оценка вероятности развития кальцификации ксенопротезов в зависимости от особенностей метаболического статуса реципиентов. При низких и средних значениях риска морфофункциональное состояние имплантированных клапанов по данным ЭХОКГ оставалось удовлетворительным, в то время как у лиц с рассчитанным высоким и очень высоким риском в подавляющем большинстве случаев выявляли структурные изменения створчатого аппарата БП и нарушения внутрисердечной гемодинамики, свидетельствующие о необходимости проведения (в обозримом будущем) повторных хирургических вмешательств. Для данных пациентов были разработаны специальные алгоритмы амбулаторного наблюдения, позволяющие определить наиболее предпочтительные сроки выполнения репротезирования.

Заключение

Таким образом, оценивая непосредственные и отдаленные результаты применения ксеноортальных эпоксиобработанных клапанов для коррекции митральных пороков, можно заключить, что данные модели БП не уступают зарубежным аналогам, консервированным глутаровым альдегидом, даже при использовании у категории пациентов более молодого возраста [3, 7–9, 12]. Кроме того, полученные результаты лабораторных тестов позволяют сделать вывод, что темпы прогрессирования кальций-ассоциированных дисфункций помимо характеристик имплантируемых устройств определяют индивидуальные особенности минерального обмена пациентов в пределах обозначенной продолжительности периодов послеоперационного наблюдения.

Дальнейшие работы в направлении изучения факторов реципиента, включающие исследования иммунологического статуса и определение генетической детерминанты развития патологической минерализации, позволят существенно улучшить возможности прогнозирования риска кальциевой дегенерации БП и будут способствовать оптимизации выбора типа имплантируемого клапана для различных категорий пациентов в различных клинических ситуациях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Караськов А. М., Назаров В. М., Железнев С. И. и др. Дисфункции искусственных клапанов сердца. Новосибирск: Академическое издательство Гео; 2008.
2. Karas'kov A. M., Nazarov V. M., Zheleznev S. I. i dr. Disfunkcii iskusstvennyh klapanov serdca. Novosibirsk: Akademicheskoe izdatel'stvo Geo; 2008. [In Russ].
3. Шихвердиев Н. Н., Хубулава Г. Г., Марченко С. П. Диагностика и лечение осложнений у больных с искусственными клапанами сердца. М.: Фолиант; 2006.
4. Shihverdiev N. N., Hubulava G. G., Marchenko S. P. Diagnostika i lechenie oslozhnenij u bol'nyh s iskusstvennymi klapanami serdca. Moscow: Foliant; 2006. [In Russ].
5. Рутковская Н. В., Стасев А. Н., Одаренко Ю. Н. Биопротезирование клапанов сердца: реалии, проблемы, пути решения. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2013; 6: 70–77.
6. Rutkovskaya N. V., Stasev A. N., Odarenko Ju. N. Bioprotezirovanie klapanov serdca: realii, problemy, puti resheniya.

Kardiologiya i serdechno-sosudistaya hirurgiya. 2013; 6: 70–77. [In Russ].

4. Pibarot P., Dumesnil J. Prosthetic Heart Valves: Selection of the Optimal Prosthesis and Long-Term Management. *Circulation*. 2009; 119 (7): 1034–1048.

5. Tillquist M., Maddox T. Cardiac crossroads: deciding between mechanical or bioprosthetic heart valve replacement. *Patient Prefer Adherence*. 2011; 5: 91–99.

6. Барбараи Л. С., Журавлева И. Ю. Эволюция биопротезов клапанов сердца: достижения и проблемы двух десятилетий. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2012; 1: 4–11.

Barbarash L. S., Zhuravleva I. Ju. Jevoljuciya bioprotezov klapanov serdca: dostizheniya i problemy dvuh desyatiletiy. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyh zabolevaniy*. 2012; 1: 4–11. [In Russ].

7. Ayegnon K. G., Aupart M., Bourguignon T., Mirza A., May M-A., Marchand M. A 25-year experience with Carpentier-Edwards Perimount in the mitral position. *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann*. 2011; 19 (1): 14–19.

8. Kirali K., Guler M., Tuncer A., Daglar B., Ipek G., Isik O. et al. Fifteen-year clinical experience with the Biocor porcine bioprostheses in the mitral position. *Ann. Thorac. Surg*. 2001; 71 (3): 811–815.

9. Marchand M. A., Aupart M. R., Norton R., Goldsmith I. R. A., Pelletier L. C., Pellerin M. et al. Fifteen-year experience with the mitral Carpentier-Edwards PERIMOUNT pericardial bioprosthesis. *Ann. Thorac. Surg*. 2001; 71 (90050): 236–239.

10. Рутковская Н. В., Хрячкова О. Н., Кузьмина О. К., Одаренко Ю. Н., Барбараи Л. С. Оценка состояния кальций-фосфорного обмена у реципиентов биопротезов клапанов сердца. Доктор.ру. Кардиология Ревматология. 2014; 7 (95): 15–18.

Rutkovskaja N. V., Hryachkova O. N., Kuz'mina O. K., Odarenko Ju. N., Barbarash L. S. Ocenka sostoyaniya kal'ciy-fosfornogo obmena u recipientov bioprotezov klapanov

serdca. *Doktor. ru. Kardiologiya Revmatologiya*. 2014; 7 (95): 15–18. [In Russ].

11. Рутковская Н. В., Хрячкова О. Н., Головкин А. С., Понасенко А. В., Стасев А. Н., Кузьмина О. К. и др. Оценка состояния кальций-фосфорного гомеостаза и провоспалительного статуса реципиентов с кальциевой дегенерацией биопротезов клапанов сердца. Российский кардиологический журнал. 2015; 7 (123): 98–103.

Rutkovskaja N. V., Hryachkova O. N., Golovkin A. S., Ponasenko A. V., Stasev A. N., Kuz'mina O. K. i dr. Ocenka sostoyaniya kal'ciy-fosfornogo gomeostaza i provospalitel'nogo statusa recipientov s kal'cievoy degeneraciey bioprotezov klapanov serdca. *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal*. 2015; 7 (123): 98–103. [In Russ].

12. Barbarash O. L., Rutkovskaya N. V., Hryachkova O. N., Gruzdeva O. V., Uchasova E. G., Ponasenko A. V. et al. Impact of recipient-related factors on structural dysfunction rates of xenoaortic bioprothetic heart valve. *Patient Preference and Adherence*. 2015; 9: 389–399.

13. Sophie E. P., Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. *Circ. Res*. 2011; 108: 1381–1391.

14. Рутковская Н. В., Груздева О. В., Хрячкова О. Н., Барбараи О. Л., Барбараи Л. С. Способ прогнозирования риска кальцификации биологических протезов клапанов сердца, заявка на изобретение № 2015123503 от 17.06.15 г.

Rutkovskaya N. V., Gruzdeva O. V., Hryachkova O. N., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Sposob prognozirovaniya riska kal'cifikacii biologicheskikh protezov klapanov serdca, zayavka na izobretenie № 2015123503 ot 17.06.15 g. [In Russ].

15. Nishimura R. A., Otto C. M., Bonow R. O. et al. ACC/AHA 2014 Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2014; 63 (22): 57–185.

Статья поступила 06.11.2015

Для корреспонденции:

Стасев Александр Николаевич

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-45-76

E-mail: stasan@kemcardio.ru

For correspondence:

Stasev Alexander

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-45-76

E-mail: stasan@kemcardio.ru

УДК 616.126.3-77:615.273.53]-07

ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Е. В. ГОРБУНОВА, Ю. Н. ОДАРЕНКО, С. Е. МАМЧУР, Н. Г. КУДРЯВЦЕВА, Р. Р. САЛАХОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Цель. Повысить эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с протезированными клапанами сердца путем разработки и внедрения комплекса, основанного на последовательности восстановления синусового ритма после одномоментного протезирования митрального клапана и процедуры «Лабиринт», фармакогенетическом подходе к выбору антикоагулянтов и внедрении обучающей программы.

Материалы и методы. За 2008–2013 гг. обследовано 525 больных с протезами клапанов сердца. Первая группа (n=118) пациентов приняла участие в разделе работы, посвященном стратегии восстановления синусового ритма, вторая группа (n=249) участвовала при оценке эффективности обучающей программы, третья (n=216) – в разделе исследования по применению фармакогенетической чувствительности к варфарину. Больным проведены операции в условиях ИК по коррекции клапанной патологии, использовали геномные методы исследования, оценку данных ультразвукового исследования внутрисердечной гемодинамики.

Результаты. Применение одномоментной коррекции порока митрального клапана и процедура «Лабиринт» в 61,8 % случаев обеспечивало восстановление синусового ритма; плановая электроимпульсная терапия, проводимая через 1,5 месяца после операции на сердце, увеличивала возможность восстановления синусового ритма у 84,8 % больных; применение катетерной радиочастотной абляции через 6 месяцев после операции на сердце в 100 % случаях способствовало восстановлению синусового ритма у пациентов с биологическими протезами и обеспечивало отмену варфарина. Применение фармакогенетического подхода в раннем послеоперационном периоде привело к уменьшению в 2 раза сроков подбора терапевтической дозы варфарина и увеличению на 25,2 % времени терапевтического диапазона гипокоагуляции. Использование обучающей программы, основанной на преемственности стационарного и амбулаторного этапов, позволило через 2 года после протезирования клапанов сердца в 1,8 раза снизить риск тромботических и в 2,6 раза – геморрагических осложнений.

Заключение. Применение комплексного подхода, включающего последовательное восстановление синусового ритма, информационно-мотивационный и фармакогенетический подходы, способствуя улучшению качества контроля терапии варфарином, повышению информированности, приверженности к лечению, обеспечивает уменьшение геморрагических и тромботических осложнений.

Ключевые слова: протезированные клапаны сердца, синусовый ритм, обучение пациентов, фармакогенетическое тестирование.

IMPROVING EFFICIENCY AND SAFETY OF ANTICOAGULATION THERAPY IN PATIENTS WITH PROSTHETIC HEART VALVES

E. V. GORBUNOVA, YU. N. ODARENKO, S. E. MAMCHUR, N. G. KUDRYAVTSEVA, R. R. SALAHOV

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

Purpose. To improve efficiency and safety of anticoagulant therapy in patients with prosthetic heart valves by developing and implementing original approaches: 1) sinus rhythm restoration after simultaneous mitral valve replacement with maze procedure, 2) pharmacogenetics approach for individual choice of anticoagulants, and 3) the implementation of patient education program.

Materials and methods. 525 patients with prosthetic heart valves were included in the study using cluster sampling in the period from 2008–2013. Group 1 (n=118) patients underwent the study aimed at assessing the restoration of sinus rhythm using original approaches, Group 2 (n=249) patients were included in the study aimed at assessing the efficiency of education program, and Group 3 (n=216) patients were included in the study aimed at assessing the efficiency of pharmacogenetics-based warfarin therapy. All patients underwent on-pump heart valve replacement. Genomic methods as well as non-invasive ultrasound monitoring of intracardiac hemodynamic parameters were used in the study.

Results. Simultaneous mitral valve replacement with maze procedure resulted in the restoration of sinus rhythm in 61,8 % of cases; scheduled cardioversion 1,5 months after cardiac surgery ensured sinus rhythm restoration in 84,8 % of patients, and radiofrequency catheter ablation in patients with biological prosthetic heart valves 6 months after cardiac surgery allowed both sinus rhythm restoration and warfarin withdrawal. The introduction of pharmacogenetic approach to warfarin dosing in the early postoperative period resulted in a 2-fold reduction in the time of warfarin dose adjustment and a 25,2 % increase of the therapeutic range of anticoagulation level. The implementation of training program based on the continuity of inpatient and outpatient care allowed decreasing 1,8-fold the risk of thrombotic

complications and 2,6-fold hemorrhagic complications 2 years after heart valve replacement. The introduction of the strategy aimed at the improvement of efficiency and safety of warfarin therapy demonstrated the benefits of biological heart valve replacement and the feasibility of an integrated approach.

Conclusion. The introduction of the integrated approach composed of the strategies for sinus rhythm restoration, information and motivational approach, and pharmacogenetic approach, ensures a reduction in hemorrhagic and thrombotic complications, improving quality control for warfarin therapy, awareness, and treatment adherence.

Key words: prosthetic heart valves, sinus rhythm, patient education, pharmacogenetic testing.

Пациенты с протезированными клапанами сердца (ПКС) нуждаются в длительной или пожизненной антикоагулянтной терапии (АКТ) при механических протезах и в первые три месяца после имплантации биологических протезов при отсутствии факторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), основным из которых является фибрилляция предсердий (ФП). В связи с этим, первоочередной задачей достижения эффективности и безопасности АКТ у пациентов с протезами клапанов сердца является восстановление синусового ритма (СР). Проведение одномоментной хирургической коррекции порока митрального клапана и процедуры «Лабиринт» в 65–80 % случаях [1, 2] способствует восстановлению СР, но не исключает возможность рецидива ФП [3, 4].

Не менее важной задачей в повышении эффективности и безопасности АКТ у пациентов с протезами клапанов сердца является возможность использования фармакогенетического подхода. Выявление полиморфных вариантов генов CYP2C9 и VKORC1 при фармакогенетическом тестировании (ФГТ) чувствительности к варфарину, клинико-демографических данных позволяет назначить антикоагулянт в индивидуально подобранных дозировках в раннем послеоперационном периоде [5, 6]. С течением времени на эффективность и безопасность АКТ влияют: регулярный и правильный контроль свертывающей системы крови, особенности пищевого и лекарственного взаимодействия варфарина, низкая информированность и приверженность к лечению. Коррекция данных факторов – один из возможных путей оптимизации длительного приема варфарина, профилактики кровотечений и ТЭО. Именно на устранение этих факторов может быть направлена обучающая программа.

Все вышеперечисленное обуславливает актуальность настоящего исследования, целью которого являлась разработка единой стратегии повышения эффективности и безопасности антикоагулянтной терапии у пациентов с протезами клапанов сердца.

В исследовании оценивалась эффективность последовательного восстановления синусового ритма после одномоментной хирургической коррекции порока сердца и фибрилляции предсердий – протезирования митрального клапана и про-

цедуры «Лабиринт». Рассматривались результаты применения фармакогенетического подхода для повышения безопасности и эффективности АКТ у пациентов с искусственными клапанами сердца. Проведен анализ эффективности обучающей программы для пациентов с протезами клапанов сердца.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово, директор – профессор О. Л. Барбараш) в период 2008–2013 гг. Обследовано 525 больных с протезами клапанов сердца. Первая группа (n=118) пациентов приняла участие в разделе работы, посвященном стратегии восстановления СР, вторая группа (n=249) участвовала при оценке эффективности обучающей программы, третья (n=216) – в разделе исследования по применению ФГТ чувствительности к варфарину в раннем послеоперационном периоде (табл. 1). Следует отметить, что одни и те же пациенты одновременно принимали участие в нескольких подисследованиях. Пациентам назначалась стандартная медикаментозная терапия, с учетом типа ПКС и наличия факторов риска ТЭО проводилась терапия варфарином.

Использовались клинико-анамнестические данные. Инструментальные методы обследования: электрокардиография в 12 стандартных отведениях; одно- и трехсуточное мониторирование ЭКГ (ЭКГ) – на аппарате Кардиотехника-04-8М (Инкарт, Россия); эхокардиографическое исследование сердца – на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension (General Electric, США) с датчиком 2,5 МГц и синхронной регистрацией ЭКГ.

Кардиохирургическое лечение выполнялось в условиях искусственного кровообращения (ИК), радиочастотная процедура «Лабиринт» – в условиях ИК до этапа протезирования клапана с использованием аппарата Cardioblade (Medtronic, США) при помощи монополярного электрода (Medtronic, США). Наружная электроимпульсная терапия (ЭИТ) осуществлялась разрядом 150–200 Дж при переднебоковом расположении электродов с помощью синхронизированных с R-волной биполярных

Таблица 1

Характеристика пациентов с протезами клапанов сердца

Диагноз		Всего, n=525 (%)	Группы наблюдения		
			I, n=118 (%)	II, n=249 (%)	III, n=216 (%)
Средний возраст, лет		52,3±12,5	49,5±10,5	56,6±14,5	54,4±9,5
Пол	мужской	232 (44,2)	56 (47,5)	114 (45,8)	94 (43,5)
	женский	293 (55,8)	62 (52,5)	135 (54,2)	122 (56,5)
РБС		270 (51,4)	85 (72)	119 (47,8)	100 (46,3)
ИЭ		71 (13,5)	19 (16)	32 (12,8)	23 (10,6)
ССТД		84 (16,0)	14 (12)	41 (16,4)	38 (17,5)
Кальциноз		98 (18,7)	9 (7,6)	53 (21,3)	55 (25,5)
ХСН ФК (NYHA)		3,0±0,5	3,3±0,3	2,9±0,9	2,7±0,6
ФП		356 (67,8)	118 (100)	114 (45,8)	96 (44,4)
МК	механический	206 (39,2)	62 (52,5)	156 (62,2)	108 (50)
	биологический	106 (20,2)	56 (47,5)	68 (27,3)	32 (14,8)
АК	механический	110 (20,9)	12 (10)	82 (32,9)	47 (21,8)
	биологический	55 (10,5)	18 (15)	11 (4,5)	44 (20,3)
ТК	биологический	48 (9,1)	9 (7,6)	31 (12,4)	22 (10,1)
Пластика ТК		175 (33,3)	58 (49,2)	65 (26,1)	85 (39,3)
Репротезирование		30 (5,7)	6 (2,7)	26 (10,1)	8 (3,7)
Тромбэктомия из ЛП или ПП		52 (9,9)	25 (21,2)	35 (14,0)	28 (12,9)
Лигирование ушка ЛП		84 (16)	84 (71,2)	29 (11,6)	13 (6,0)
Процедура «Лабиринт»		138 (26,3)	118 (100)	42 (16,9)	20 (9,2)

Примечание. РБС – ревматическая болезнь сердца, ИЭ – инфекционный эндокардит, ССТД – синдром соединительнотканной дисплазии, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФК – функциональный класс, ФП – фибрилляция предсердий, МК – митральный клапан, АК – аортальный клапан, ТК – трикуспидальный клапан, ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие.

импульсов по общепринятой методике. Катетерная процедура электрофизиологического исследования с последующим выполнением рдиочастотной абляции (РЧА) проводилась пациентам в условиях рентгеноперационной под эндотрахеальным наркозом. В 3 случаях применялся навигационный комплекс SpaceVision (Биоток, Россия), в 7 – Carto 3 (Biosense Webster, Израиль).

Состояние свертывающей системы крови оценивалось с помощью протромбинового времени с расчетом международного нормализованного отношения (МНО). Целевой уровень гипокоегуляции определялся согласно Национальным рекомендациям по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца [7]. Рассчитывалось время терапевтического диапазона (ВТД) МНО с помощью программы, размещенной на сайте www.inrpro.com, основанной на подсчетах метода линейной интерполяции Розендаала [8].

Идентификацию аллельных вариантов генов *CYP2C9* (rs1799853, rs1057910) и *VKORC1* (rs9923231) при фармакогенетическом подходе осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью готовых наборов реактивов и флуоресцентно меченых TaqMan-проб (Applied Biosystems, США).

Обучающая программа для пациентов с ПКС основывалась на принципе преемственности стационарного и амбулаторного этапов ведения больных, применялась по единой методике обучения. Первый урок проводился в кардиологическом стационаре с целью повышения мотивации пациентов к необходимости хирургического лечения и обучения правилам поведения в раннем послеоперационном периоде. Целью второго урока, который проводился в условиях кардиохирургического отделения, являлась мотивация пациентов на необходимость последующего динамического наблюдения и выполнения врачебных рекомендаций. Последующие три урока осуществлялись на амбулаторном этапе. В течение 6 месяцев определялась тактика дальнейшего ведения пациентов, продолжалось обучение правилам приема АКТ и профилактики протезного эндокардита, проводилась коррекция психологического статуса пациентов.

Статистический анализ полученных результатов выполнялся с помощью программы Statistica версии 6.1 компании StatSoft, Inc (США). При анализе количественных показателей рассчитывали среднее значение (М) и стандартное отклонение (σ). Различия количественных показателей оце-

нивались с помощью критериев Фридмана, Вилкоксона, Манна – Уитни. Для оценки различий качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона. Для оценки связи между количественными показателями применялся корреляционный анализ Спирмена. Проверка соответствия наблюдаемых частот генотипов распределению Харди – Вайнберга проводилась с помощью критерия χ^2 . Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов между группами больных г. Кемерово и другими группами лиц (по данным научных публикаций) был выполнен с помощью критерия χ^2 или двустороннего точного теста Фишера с поправкой Йетса на непрерывность. Сравнивались средние величины с наличием или отсутствием признака при помощи однофакторного дисперсионного анализа. Линеаризованные показатели частоты развития ТЭО и геморрагических осложнений выражали в процентах на пациента в год (%/пац.-лет) и анализировали, используя метод нормальной аппроксимации. Анализ кумулятивной доли пациентов под риском нелетального события проведен при помощи метода Каплана – Майера. Критическим уровнем статистической значимости принимали 0,05.

Результаты

При оценке эффективности последовательного восстановления СР первым этапом рассматривалось само хирургическое лечение клапанного порока сердца и ФП, способствующее восстановлению СР в 73 (61,8 %) случаях. В раннем послеоперационном периоде (на 2–6-й день) у 47 (39,8 %) больных рецидивировали пароксизмы ФП, купируемые внутривенным введением амиодарона в дозе 450–600 мг/сут. После выписки из стационара через месяц (1,2±0,6 месяца после операции на сердце) уменьшилось на 20,5 % (p=0,049) количество пациентов с СР, который сохранялся у 58 (49,2 %) больных.

Вторым этапом стратегии последовательного восстановления СР являлась наружная ЭИТ, которая выполнялась у 60 (50,8 %) пациентов с ФП через 1,5±0,8 месяца после операции на сердце и была эффективной у 42 (35,6 %). По завершению второго этапа последовательной стратегии СР регистрировался у 100 (84,8 %) пациентов и у 18 (15,2 %) из всех оперированных больных сохранялась ФП, среди которых у 10 имелись биологические протезы и у 8 – механические.

Третий этап стратегии восстановления СР – катетерная РЧА сердца через 6,53±2,31 месяца после операции на сердце – применялся у пациентов с протезированными биологическими клапанами

сердца. Восстановление СР непосредственно во время процедуры произошло у шести из 10 пациентов, у остальных четырех пациентов через 6 месяцев после катетерной РЧА регистрировался СР. При биологических протезах варфарин отменялся после эхокардиографического подтверждения эффективной систолы предсердий, отсутствия клинической симптоматики ФП, подтвержденной трехсуточным мониторингом ЭКГ. Наличие СР при механических протезах позволило уменьшить суточную дозу варфарина, что способствовало профилактике осложнений АКТ.

Распространенность полиморфных вариантов генов чувствительности к варфарину *CYP2C9* и *VKORC1* среди пациентов с ПКС в Кемеровской области соответствовала другим популяциям европеоидного происхождения. При оценке соответствия наблюдаемого распределения генотипов, ожидаемого при равновесии Харди – Вайнберга, не было показано отклонения по полиморфным локусам *CYP2C9*3* и *VKORC1(G – 1639A)* у 216 пациентов с протезами клапанов сердца.

Для оценки эффективности фармакогенетического подхода методом «копи-пара» сформированы две группы больных, не имеющих статистически значимых различий, представленных в таблице 2. Отсутствовали статистически значимые различия клинико-демографических и антропометрических данных. В первой группе (n=32) традиционно назначался варфарин 5 мг/сут с последующим титрованием дозы под контролем МНО. Во второй группе (n=66) индивидуально подбирались начальная и терапевтическая дозы варфарина с помощью программы, размещенной на сайте www.warfarindosing.org. Через 6 месяцев после выписки из стационара в группах сравнения оценивалось ВТД МНО [8].

Таблица 2

Характеристика обследуемых при оценке эффективности фармакогенетического подхода

Локус	Генотип	Группы сравнения		$\chi^2(p)$
		без ФГТ, n=32 (%)	с ФГТ, n=66 (%)	
<i>CYP2C9*2</i> (rs179953)	CC	24 (75,0)	51 (77,3)	0,52 (0,98)
	CT	8 (25,0)	15 (22,7)	
	TT	–	–	
<i>CYP2C9*3</i> (rs1057910)	AA	27 (84,4)	58 (87,9)	
	AC	5 (15,6)	8 (12,1)	
	CC	–	–	
<i>VKORC1</i> (rs9934438)	GG	11 (34,4)	23 (34,8)	
	AG	16 (50,0)	32 (48,5)	
	AA	5 (15,6)	11 (16,7)	

Применение фармакогенетического подхода позволило в 2 раза уменьшить сроки подбора эффективной и безопасной доз варфарина и, соответственно, уменьшить сроки госпитализации пациентов после операции на сердце. Через 6 месяцев после выписки из стационара в группе больных, где учитывались данные ФГТ чувствительности к варфарину, регистрировалось ВТД в пределах 87,5 %, что было на 25,2 % выше ($p=0,0055$), чем в группе традиционного назначения варфарина, где ВТД составляло 62,3 %. Определение данного показателя позволило оценить качество контроля АКТ, которое в обоих случаях соответствовало общепринятым стандартам, однако лучшие значения регистрировались при использовании фармакогенетического подхода.

При анализе эффективности обучающей программы основную группу составили 144 пациента с ПКС, участвовавших в обучении, в контрольную группу вошли 50 таких больных без обучения. Группы сравнения не имели статистически значимых различий по клинико-гемодинамическим показателям, объему оперативного вмешательства и типу ПКС. При оценке влияния обучающей программы для пациентов с ПКС на качество контроля проводимой АКТ и частоту возникновения тромботических и геморрагических осложнений выявлено, что в основной группе больных на фоне обучения частота контроля МНО была выше, чем в контрольной группе без обучения. В основной группе ВТД составляло 67,5 % и превышало на 26,8 % ($p=0,0001$) соответствующий показатель в контрольной группе, где ВТД соответствовало 40,7 %.

Для определения частоты возникновения ТЭО и геморрагических осложнений рассчитывались линеаризованные показатели, при этом объем наблюдения в основной группе составил 219,0 и в контрольной – 220,5 пациенто-лет. У пациентов, прошедших обучение, ТЭО составляли 2,73 %/пациенто-лет, у больных контрольной группы – 4,9 %/пациенто-лет. Линеаризованные показатели кровотечений составляли 2,73 и 7,2 %/пациенто-лет в основной и контрольной группах соответственно и имели статистически значимые различия ($p=0,0000$). На фоне обучающей программы выявлено статистически значимое снижение линеаризованных показателей риска тромбоэмболий в 1,8 раза и геморрагических осложнений – в 2,6 раза.

В исследовании проведен анализ эффективности и безопасности комплексного подхода по ведению больных с ПКС. Первую группу составили пациенты ($n=37$), у которых применялась

стратегия последовательного восстановления СР. Во вторую группу ($n=53$) вошли пациенты, которым помимо стратегии восстановления синусового ритма проводилось обучение. Третья группа ($n=28$) включала пациентов, у которых применялся комплексный подход, включавший последовательное восстановление СР, обучение пациентов и ФГТ чувствительности к варфарину. Обследуемые не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, типу протеза клапана сердца, основному диагнозу, ставшему причиной порока сердца и выраженности хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Для оценки комплексного подхода проводился анализ качества контроля АКТ, отражением которого являлись показатель ВТД уровня гипокоагуляции в первые 6 месяцев после операции на сердце и частота возникновения кровотечений и ТЭО в течение 12 месяцев наблюдения. Невысокое значение ВТД – 42% в первой группе на фоне последовательного восстановления СР регистрировалось у пациентов с механическими протезами, которые продолжали принимать варфарин в тех же дозах при ФП или меньших терапевтических дозировках антикоагулянта с учетом нижней границы целевого диапазона МНО при восстановлении СР. Во второй группе больных, у которых стратегия восстановления СР сочеталась с обучением, ВТД соответствовало 65 % и было на 23 % ($p=0,0327$) выше, чем в первой группе. Дополнительное применение ФГТ чувствительности к варфарину в третьей группе пациентов способствовало дальнейшему увеличению качества контроля АКТ на 17 % ($p=0,1132$), составляло 82 %. При этом эффективность и безопасность АКТ при комплексном подходе на 40 % ($p=0,0019$) превышали результаты применения одной последовательной стратегии восстановления СР.

Обсуждение

Выбор эффективной и безопасной стратегии ведения пациентов с протезами клапанов сердца до сих пор является важной проблемой кардиологии и кардиохирургии. Независимо от подхода хирургического вмешательства, основанного на приоритетах хирурга и оснащенности клиники, проведение одномоментной коррекции порока МК и процедуры «Лабиринт» является обязательным при условии отсутствия повышенного риска оперативного вмешательства [7], так как направлено на устранение ФП, основного фактора риска ТЭО, снижающего качество и прогноз жизни.

Рецидивирование ФП после операции на сердце обсуждается многими авторами. После

одномоментной коррекции порока сердца и ФП уменьшение в динамике количества пациентов с СР отмечал W. P. Beukema с соавторами [9]: через год после операции на сердце СР регистрировался у 59 % больных, через 3 и 5 лет – у 54,4 и 53,4 % соответственно. Существуют и другие данные, свидетельствующие, что на момент выписки из кардиохирургического стационара частота СР составляет 61,1 %, с течением времени увеличивается количество пациентов с СР до 84,6 % [10].

В настоящем исследовании с учетом стандартов ведения данной категории больных [7] на консультативном приеме кардиолога через месяц после операции по результатам обследования принималось решение о возможности восстановления СР методом ЭИТ, которая выполнялась через $1,5 \pm 0,8$ месяца после кардиохирургического лечения. В литературе существуют противоречивые данные, свидетельствующие о целесообразности проведения ЭИТ как перед выпиской из стационара [11], так и через 5–8 месяцев после операции на сердце [2]. Очевидно, проведение ЭИТ через $1,5 \pm 0,8$ месяца после операции на сердце является оптимальным с точки зрения эффективности восстановления СР в результате стабилизации процессов электрического ремоделирования миокарда левого предсердия, а также возможной отмены варфарина через 3 месяца после протезирования биологических клапанов сердца [7]. Выполнение ЭИТ в более поздние сроки увеличивает длительность назначения АКТ.

Именно отмена АКТ предопределяет преимущество биологических протезов клапанов сердца. Вместе с тем пациентам с механическими протезами проведение процедуры «Лабиринт» оправдано, поскольку уменьшаются клинические проявления сердечной недостаточности, хотя и продолжается пожизненная терапия антикоагулянтами. Кроме того, выполнение процедуры «Лабиринт» у пациентов с механическими клапанами улучшает внутрисердечную гемодинамику и, соответственно, способствует профилактике тромботических осложнений [12]. Это позволяет снизить уровень гипокоагуляции до нижней границы целевого диапазона, уменьшая тем самым риск развития кровотечений.

При оценке эффективности фармакогенетического подхода проведен сравнительный анализ распространенности генотипов гена VKORC1, полиморфных вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3, при этом не выявлено статистически значимых различий между больными с ПКС г. Кемерово и группами лиц других регионов России, при-

нимающих варфарин [5, 6]. Применение фармакогенетического подхода в назначении АКТ у пациентов с ПКС способствовало сокращению сроков подбора дозы варфарина, соответственно уменьшало количество осложнений [6]. В многочисленных исследованиях доказана зависимость между ВТД и частотой развития как геморрагических, так и тромботических осложнений [13]. Соответственно, в группе больных, где варфарин назначался без учета данных ФГТ чувствительности, регистрировался низкий уровень контроля АКТ, при этом использование фармакогенетического подхода обеспечивало высокий уровень контроля терапии, что подтверждают результаты исследования T. E. Klein [14] и не согласуется с данными J. L. Anderson [15] и Y. Caraco [16], в которых не выявлено преимущество фармакогенетического подхода, поскольку проводилось длительное наблюдение. Однако в исследованиях, где эффективность ФГТ оценивалась в первые недели варфаринотерапии, доказано преимущество данного подхода [17]. С течением времени при стабилизации дозы антикоагулянта прогностический вклад генетических факторов утрачивается, превалирует роль внешних факторов, таких как пищевое и лекарственное взаимодействие, нерегулярный контроль МНО вследствие низкой приверженности к лечению.

При изучении влияния обучающей программы на эффективность и безопасность АКТ у больных с ПКС оценивались частота возникновения осложнений и качество контроля АКТ. Известно, что адекватной АКТ считается при значении ВТД 65–70 % и выше [13]. Следовательно, в основной группе на фоне обучения ВТД соответствовал общепринятым стандартам качества, в контрольной группе без обучения получены неудовлетворительные результаты. Доля времени нахождения МНО в целевом диапазоне по немногочисленным данным отечественных авторов, в частности у пациентов с ФП, не соответствует общепринятым стандартам и составляет 40,6 % [18]. В то же время, по данным зарубежных авторов, в большинстве случаев среднее значение ВТД составляет 63–51 % [19].

По мнению Н. Н. Шихвердиева и соавторов [20], у пациентов с ПКС риск развития кровотечений различается в ближайшие и отдаленные сроки, составляя 10,1 и 0,3 %/пац.-лет соответственно. Не вызывает сомнений, что наиболее высокой является частота геморрагических осложнений в течение первого года, особенно в первые 6 месяцев терапии непрямыми антикоагулянтами. Именно этот временной период охватывает обучающая

программа для пациентов с ПКС, позволяющая корректировать модифицируемые факторы риска развития осложнений АКТ.

В исследовании проведен анализ применения комплексного подхода, включающего стратегию последовательного восстановления СР, обучающую программу и ФГТ чувствительности к варфарину, имеющего более значимый положительный прогноз в профилактике геморрагических и тромботических осложнений.

При подготовке к хирургическому лечению преобладающим является фармакогенетический подход, который в первые дни или недели приема варфарина в 70 % обуславливает изменчивость дозы варфарина и позволяет назначать индивидуально подобранную дозу. Кроме того, ценность фармакогенетического подхода при повышении эффективности и безопасности АКТ состоит в выявлении носителей генотипов с повышенной чувствительностью к варфарину, склонных к несоответствию фактической терапевтической дозы варфарина рекомендованной. Именно данным «проблемным» носителям генотипов целесообразно протезирование биологических клапанов сердца с позиции отмены АКТ.

После операции на сердце лидирует стратегический подход последовательного восстановления СР: первый этап – протезирование МК и процедура «Лабиринт», второй этап – наружная ЭИТ и третий этап у пациентов с биологическими протезами клапанов сердца – катетерная РЧА. Восстановление СР на этапах стратегии позволяет отменить варфарин у пациентов с биологическими протезами и уменьшить суточную дозу варфарина при механических клапанах.

Информационно-мотивационный подход, а точнее обучение больных с ПКС, становится наиболее актуальным при продолжении приема варфарина, а именно у пациентов с биологическими клапанами сердца при ФП и у пациентов с механическими протезами независимо от того, восстановлен СР или регистрируется ФП. Данной категории больных с целью профилактики осложнений АКТ наиболее актуально повышение приверженности к лечению.

Применение комплексного подхода, включающего последовательное восстановление синусового ритма, информационно-мотивационный и фармакогенетический подходы, способствуя улучшению качества контроля терапии варфарином, повышению информированности, приверженности к лечению, обеспечивает уменьшение геморрагических и тромботических осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / PREFERENCES

1. Бокерия Л. А., Ревивили А. Ш. Современные подходы к нефармакологическому лечению фибрилляции предсердий. Вестник аритмологии. 2006; 45: 5–16.
2. Бокерия Л. А., Ревивили А. Ш. Sovremennyye podkhody k nefarmakologicheskomu lecheniyu fibrillyatsii predserdiy. Vestnik aritmologii. 2006; 45: 5–16. [In Russ].
3. Евтушенко А. В., Евтушенко В. В., Петлин К. А., Беленкова Е. М., Антонченко И. В. Определение концепции повышения эффективности отдаленных результатов радиочастотной фрагментации предсердий по схеме «Лабиринт» на основании опыта двухсот операций. Вестник аритмологии. 2012; 69: 5–11.
4. Evtushenko A. V., Evtushenko V. V., Petlin K. A., Belenkova E. M., Antonchenko I. V. Opredelenie kontseptsii povysheniya effektivnosti otdalennykh rezul'tatov radiochastotnoy fragmentatsii predserdiy po skheme «Labirint» na osnovanii opyta dvukhsot operatsiy. Vestnik aritmologii. 2012; 69: 5–11. [In Russ].
5. Kim J. B., Ju M. H., Yun S. C., Jung S. H., Chung C. Y., Choo S. J. et al. Mitral valve replacement with or without a concomitant Maze procedure in patients with atrial fibrillation. Heart. 2010; 96 (14): 1126–1131.
6. Fukuda Y., Yoshida T., Inage T., Takeuchi T. Long-term results of the Maze procedure on left ventricular function for persistent atrial fibrillation associated with mitral valve disease. Heart Vessels. 2012; 27(1): 53–57.
7. Гиляров М. Ю., Генерозов Э. В., Магомадова М. У., Морошкина С. Ю., Погода Т. В., Костин П. А. и др. Алгоритм подбора дозы варфарина с учетом носительства полиморфизмов генов цитохрома CYP2C9 и субъединицы 1 витамин К эпоксидредуктазы. Вестник аритмологии. 2011; 63: 28–30.
8. Gilyarov M. Yu., Generozov E. V., Magomadova M. U., Moroshkina S. Yu., Pogoda T. V., Kostin P. A. i dr. Algoritm podbora dozy varfarina s uchetom nositel'stva polimorfizmov genov tsitokhroma CYP2C9 i sub"edinitiy 1 vitamin K epoksidreduktazy. Vestnik aritmologii. 2011; 63: 28–30. [In Russ].
9. Сычев Д. А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практики. Качественная клиническая практика. 2011; 1: 3–10.
10. Sychev D. A. Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktiki. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2011; 1: 3–10. [In Russ].
11. Национальные рекомендации по ведению, диагностике и лечению клапанных пороков сердца. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2009: 356.
12. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniyu, diagnostike i lecheniyu klappannykh porokov serdtsa. M.: Izd-vo NTSSKh im. A.N. Bakuleva RAMN, 2009: 356 s. [In Russ].
13. Rosendaal F. R., Cannegieter S. C., van der Meer F. J., Briet E. et al. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. Thromb. Haemost. 1993; 39: 236–239.
14. Beukema W. P., Sie H. T., Misier A. R., Delnoy P. P., Wellens H. J., Elvan A. Predictive factors of sustained sinus rhythm and recurrent atrial fibrillation after a radiofrequency modified Maze procedure. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 34 (4): 771–775.
15. Шайдаков М. Е. Хирургическое лечение митральных пороков сердца, осложненных фибрилляцией предсердий : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.26. СПб.; 2011; 28.

Shaydakov M. E. Khirurgicheskoe lechenie mitral'nykh porokov serdtsa, oslozhnennykh fibrillyatsiey predserdiy. [dissertation] Sankt-Peterburg; 2011. [In Russ].

11. Петров В. И., Рогова Н. В., Шабашева И. Г., Сердюкова Д. М. Лечение рецидивирующей пароксизмальной фибрилляции предсердий. Лекарственный вестник. 2010; 5: 3–12.

Petrov V. I., Rogova N. V., Shabasheva I. G., Serdyukova D. M. Lechenie retsidiviruyushchey paroksizmal'noy fibrillyatsii predserdiy. Lekarstvennyy vestnik. 2010; 5: 3–12. [In Russ].

12. Bum K. J., Suk M. J., Yun S. C., Kee K. W., Jung S. H., Jung C. S. et al. Long-term outcomes of mechanical valve replacement in patients with atrial fibrillation: impact of the maze procedure. Circulation. 2012; 125 (17): P. 2071–2080.

13. Ansell J., Hirsh J., Dalen J., Bussey H., Anderson D., Poller L. et al. Managing oral anticoagulant therapy. Chest. 2001; 119: 22–38.

14. Klein T. E., Altman R. B., Eriksson N., Gage B. F., Kimmel S. E., Lee M. T. et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. N. Engl. J. Med. 2009; 360 (8): 753–764.

15. Anderson J. L., Horne B. D., Stevens S. M., Grove A. S., Barton S., Nicholas Z. P. et al. Randomized trial of genotype-guided versus standard warfarin dosing in patients initiating oral anticoagulation. Circulation. 2007; 116 (22): 2563–2570.

16. Caraco Y., Blotnick S., Muszkat M. CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficacy and safety

of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. Clin. Pharmacol. Ther. 2008; 83(3): 460–470.

17. Ferder N. S., Eby C. S., Deych E., Harris J. K., Ridker P. M., Milligan P. E. et al. Ability of VKORC1 and CYP2C9 to predict therapeutic warfarin dose during the initial weeks of therapy. J. Thromb. Haemost. 2010; 8: 95–100.

18. Сердечная Е. В., Чумак Е. П. Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий: международные и российские рекомендации и их реализация в реальной клинической практике. Лечащий врач. 2013; 5: 80–84.

Serdechnaya E. V., Chumak E. P. Profilaktika tromboembolicheskikh oslozhneniy u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy: mezhdunarodnye i rossiyskie rekomendatsii i ikh realizatsiya v real'noy klinicheskoy praktike. Lechashchiy vrach. 2013; 5: 80–84. [In Russ].

19. Gallagher A. M., Setakis E., Plumb J. M., Clemens A., van Staa T. P. et al. Risk of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. Tromb. Haemost. 2011; 106: 968–977.

20. Шихвердиев Н. Н., Хубулава Г. Г., Марченко С. П. Диагностика и лечение осложнений у больных с искусственными клапанами сердца. СПб.: Фолиант; 2006: 232.

Shikhverdiev N. N., Khubulava G. G., Marchenko S. P. Diagnostika i lechenie oslozhneniy u bol'nykh s iskusstvennymi klapanami serdtsa. SPb.: Foliant; 2006: 232 s. [In Russ].

Статья поступила 12.10.2015

Для корреспонденции:

Горбунова Елена Владимировна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 34-17-26

E-mail: gev@kemcardio.ru

For correspondence:

Gorbunova Olga

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 34-17-26

E-mail: gev@kemcardio.ru

УДК 616.13-77:577.11

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ IN VITRO БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ СОСУДИСТЫХ ИМПЛАНТОВ ДЛЯ ОЦЕНКИ ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТКАНЕВОЙ ИНЖЕНЕРИИ

Л. В. АНТОНОВА¹, В. В. СЕВОСТЬЯНОВА¹, А. М. СЕЙФАЛИАН², В. Г. МАТВЕЕВА¹,
Е. А. ВЕЛИКАНОВА¹, Е. А. СЕРГЕЕВА¹, Т. В. ГЛУШКОВА¹, Е. О. КРИВКИНА¹, М. В. НАСОНОВА¹,
Д. К. ШИШКОВА¹, Ю. А. КУДРЯВЦЕВА¹, О. Л. БАРБАРАШ¹, Л. С. БАРБАРАШ¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

² *Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания*

На основе поликапролактона (ПКЛ) и композиции полигидроксibuтирата/валерата и поликапролактона (ПГБВ/ПКЛ) методом электроспиннинга изготовлены сосудистые графты диаметром 2 мм. Структура поверхности графтов изучена методом сканирующей электронной микроскопии, физико-механические свойства – на разрывной машине (n=20), вязкоэластические свойства – на установке артериального пульсирующего потока (n=12). Оценена гемосовместимость и тромборезистентность внутренней поверхности графтов (n=12). С использованием культуры эндотелиальных клеток линии Ea.hy 926 изучены адгезивные характеристики и жизнеспособность клеток, культивируемых на полимерных матриксах в течение 6 суток.

Разработанные ПКЛ- и ПГБВ/ПКЛ-графты состояли из полимерных нитей диаметром до 4 мкм, которые при своем хаотичном расположении формировали поры размером до 40 мкм. ПКЛ-графты были в 2,7 раза менее прочными, но в 10,7 раза более эластичными, чем аутолены (p<0,001). Жесткость ПКЛ-графтов 2,9 раза превысила жесткость аутоленов (p<0,001). Добавление в полимерный состав графтов ПГБВ способствовало повышению прочности материала в 1,9 раза и снижению его относительного удлинения в 1,8 раза (p<0,001). Жесткость материала при этом возросла в 6,9 раза (p<0,001). Вязкоэластические свойства полимерных графтов статистически значимо отличались от вязкоэластических свойств артерий (p<0,001), однако были с ними более схожи, чем с аналогичными свойствами сосудистых имплантов из Dacron и ePTFE. После контакта с кровью на внутренней поверхности ПГБВ/ПКЛ-матриков обнаружили минимальное количество протеинов и форменных элементов крови, активации тромбоцитов не происходило. На поверхности ПКЛ-матриков отмечена активация тромбоцитов и большее количество белка. После культивирования клеток линии Ea.hy 926 на поверхности ПКЛ-матриков абсолютное количество клеток оказалось в 1,5 раза меньше, чем на культуральном пластике. Введение в состав полимерной композиции ПГБВ привело к увеличению количества адгезированных клеток, которые располагались как на поверхности, так и внутри матриков. Достоверного снижения клеточной жизнеспособности при культивировании на полимерных матриксах не отмечено.

Ключевые слова: биodeградируемые полимеры, сосудистый имплант малого диаметра, биосовместимость.

COMPARATIVE IN VITRO TESTING OF BIODEGRADABLE VASCULAR GRAFTS FOR TISSUE ENGINEERING APPLICATIONS

L. V. ANTONOVA¹, V. V. SEVOSTYANOVA¹, A. M. SEIFALIAN², V. G. MATVEEVA¹,
E. A. VELIKANOVA¹, E. A. SERGEEVA¹, T. V. GLUSHKOVA¹, E. O. KRIVKINA¹, M. V. NASONOVA¹,
D. K. SHISHKOVA¹, YU. A. KUDRYAVTSEVA¹, O. L. BARBARASH¹, L. S. BARBARASH¹

¹ *Federal State Budgetary Scientific Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

² *University College London, London, United Kingdom*

We prepared polycaprolactone (PCL) and polyhydroxybutyrate/valerate (PHBV)/polycaprolactone (PCL) 2 mm vascular grafts using electrospinning. The structure of the graft surface along with the physico-mechanical and viscoelastic properties were investigated by scanning electron microscopy, universal testing machine (n=20), and arterial pulsatile flow circuit (n=12), respectively. We also assessed hemocompatibility and thromboresistance of the inner graft surface (n=12). Cell adhesion and viability were investigated using EA.hy 926, an endothelial cell line that was cultured on the cultural plate, PCL, and PHBV/PCL scaffolds during 6 days.

PCL and PHBV/PCL grafts consisted of $\leq 4 \mu\text{m}$ diameter fibers which were randomly distributed and formed $\leq 40 \mu\text{m}$ diameter pores. The durability, elasticity, and stiffness of PCL grafts were 2,7-fold lower, 10,7-fold higher, and 2,9-fold higher, respectively, compared to

autologous saphenous veins ($p < 0,001$). However, the durability, elasticity, and stiffness of PHBV/PCL grafts were 1,9-fold higher, 1,8-fold lower, and 6,9-fold higher in comparison with PCL grafts ($p < 0,001$). Viscoelastic properties of both PCL and PHBV/PCL grafts differed from native arteries ($p < 0,001$) but were more similar to them than Dacron and ePTFE grafts. After the contact with blood, inner surface of PHBV/PCL grafts contained minimal amount of proteins and blood cells, and there were no signs of platelet activation. However, PCL grafts contained a high amount of proteins and induced platelet activation. After 6 days of culture, the number of EA.hy 926 cells was lower on PCL scaffolds compared to the PHBV/PCL scaffolds and cultural plate; the viability of the cells was similar.

Key words: biodegradable polymers, small-diameter vascular graft, biocompatibility.

Введение

По данным о состоянии здоровья населения России, за последние 5 лет доля сердечно-сосудистых заболеваний среди общей патологии достигла 30,55 %. При этом ишемическая болезнь сердца остается одной из наиболее распространенных форм сердечно-сосудистой патологии [1]. Основным методом хирургического лечения ишемической болезни сердца является аорто-коронарное шунтирование. Кондуитом выбора является аутологичная V. Saphena или A. Mammaria [2]. Тем не менее у трети пациентов невозможно использовать аутологичный сосуд в качестве шунта вследствие того, что он уже был использован либо его свойства необратимо изменены сопутствующими заболеваниями.

На сегодняшний день одной из нерешенных проблем, в том числе в кардиохирургии, является отсутствие протезов для замещения артерий малого диаметра [3]. Однако в этом направлении ведутся активные работы, лидирующими из которых являются разработки по созданию биodeградируемых сосудистых имплантов малого диаметра (менее 4 мм) [4]. На основе биосовместимых биodeградируемых полимеров возможно проектировать и создавать различные варианты гибридных сосудистых графтов: клеточные и бесклеточные, с комплексом биологически активных молекул или белками внеклеточного матрикса [5, 6]. Однако требования к характеристикам подобных изделий настолько высоки, что до сих пор не существует идеального сосудистого импланта, который бы повторял свойства нативного сосуда.

На конечные характеристики разрабатываемых конструкций сосудистых протезов огромное влияние оказывают как свойства используемого материала, так и технология изготовления конечного изделия. Поэтому разработка сосудистых графтов на этапе in vitro требует оценки биосовместимости, тромбогенности, механической прочности и вязкоэластичности.

Цель. В экспериментах in vitro провести сравнительное изучение характеристик трубчатых матриксов, изготовленных из биodeградируемых полимеров и их композиций.

Материалы и методы

1. Изготовление полимерных сосудистых графтов

Трубчатые матриксы изготавливали методом электроспиннинга с помощью аппарата для электростатического формования NANON 01A (MECC Inc., Япония) на основе раствора полигидроксibuтирата/валерата (ПГБВ) с включением гидроксивалерата не более 10 % («Sigma-Aldrich», США) и поликапролактона (ПКЛ) с молекулярной массой 80 000 кДа («Sigma-Aldrich», США) в хлороформе ХЧ (Вектон, Россия). Всего были изготовлены два вида образцов: на основе ПКЛ и на основе ПКЛ и ПГБВ в соотношении 2:1. Для изготовления трубчатых матриц использовали следующие режимы: напряжение – 20kV, скорость подачи – 0,3 мл/ч, игла – 22G, диаметр намоточного коллектора – 2 и 4 мм.

2. Сканирующая электронная микроскопия матриксов

Структура внутренней поверхности и стенки графтов изучена методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) в условиях высокого вакуума на микроскопе Hitachi S 3400 N (Япония) с формированием на поверхности образцов золотопалладиевого токопроводящего покрытия методом вакуумного напыления (установка Quorum Technologies SC 7640) в течение 240 секунд. Расчетная толщина покрытия 300–320 ангстрем.

3. Изучение механических свойств сосудистых графтов

3.1. Физико-механические испытания сосудистых графтов диаметром 2 мм на основе ПГБВ/ПКЛ ($n=10$) и ПКЛ ($n=10$) осуществляли в условиях продольного растяжения одностипно приготовленных образцов на универсальной испытательной машине (Zwick/roell, Германия). Учитывали показатели прочности и упругодеформативных свойств материала. Прочность оценивали по максимальному напряжению при растяжении (МПа), упругодеформативные свойства – по относительному удлинению при растяжении, скорректированному с учетом характера разрушения образцов

и модулю Юнга ($E_{\text{мод}}$, МПа). В качестве контроля использовали образцы нативных вен человека (V. Saphena), применяемых для аортокоронарного шунтирования.

3.2. Оценку вязкоэластических свойств (определение комплаентности стенки) графтов на основе ПГБВ/ПКЛ ($n=6$) и ПКЛ ($n=6$) длиной 50 мм и диаметром 2 мм проводили на установке артериального пульсирующего потока с заданными физиологическими параметрами: частота пульсовой волны – 60 уд/мин, температура в резервуаре – 37 °С, средние параметры давления – 30–90 мм рт. ст. с шагом в 30 мм рт. ст. [7]. Для перфузии графтов в установке применяли гепаринизированную цельную кровь, смешанную с физиологическим раствором в соотношении 2:1. Измерение растяжения стенок испытуемых графтов осуществляли с помощью цветного дуплексного сканирования (Picus, Pie Medical Systems, Maastricht, Нидерланды). В каждом из трех участков в течение 12 с производилось шесть измерений растяжения стенки и вычислялось среднее.

После сбора данных комплаентность (C) рассчитывали по формуле 1:

$$C (\% \text{ мм рт. ст.}^{-1} \cdot 10^{-2}) = \frac{(Ds - Dd)/(Dd \cdot 10^4)}{(Ps - Pd)}, \quad (1)$$

где P, D, s, d – давление, диаметр, систола и диастола соответственно. В качестве контроля использовали сосудистые протезы диаметром 4 мм на основе Dacron и ePTFE (Vascutek, Англия), а также участки артерий и вен человека, которые забирали при проведении операции аортокоронарного шунтирования у пациентов, подписавших Договор информированного согласия на забор биоматериала.

4. Изучение гемосовместимости и тромборезистентности

Для оценки гемосовместимых свойств *in vitro* применяли стандартизированные методы [8]. Кровь для исследования брали от условно здоровых доноров посредством пункции локтевой вены в пластиковые пробирки с 3,8 % цитратом натрия в соотношении 1:9. Для контакта с кровью образцы трубчатых матриц длиной 60 мм ($n=6$ для каждой разновидности) закрепляли на штуцерах магистралей многоканального перистальтического насоса Watson-Marlow 2054U/CA24 (Англия). Каждую магистраль с фиксированным образцом заполняли кровью. Скорость циркуляции крови составила 0,04 л в минуту при температуре 37 °С.

Для оценки адсорбции протеинов крови время контакта образцов с кровью составило 30 мин. Для исследования параметров агрегации и адге-

зии тромбоцитов образцы инкубировали в богатой тромбоцитами плазме в течение 5 мин. Для изучения поверхности матриц методом сканирующей электронной микроскопии, образцы после контакта с тромбоцитарной плазмой промывали 0,9 % раствором NaCl, затем ополаскивали дистиллированной водой и помещали на 24 часа в раствор параформальдегида. После чего однократно ополаскивали в дистиллированной воде и высушивали в термостате при 37 °С. Структуру поверхности матриц после контакта с кровью изучали методом сканирующей электронной микроскопии в условиях высокого вакуума на микроскопе Hitachi S 3400 N (Япония).

Для оценки количественного и качественного состава белков, сорбированных матрицами из крови, выполняли их десорбцию с внутренней поверхности образцов, после тщательной отмывки от крови раствором 0,9 % натрия хлорида. Каждый трубчатый сегмент разрезали на две части, помещали в емкость, содержащую 3 мл раствора 2 М NaCl и устанавливали на шейкер при комнатной температуре на 30 мин. Частота встряхивания составила 30 циклов в минуту. Раствор трижды заменяли и сливали в одну пробирку. Далее полученный раствор помещали в герметичные целлюлозные мембраны (Sigma-Aldrich) и подвергали диализу против 0,9 % раствора NaCl в течение 24 ч с трехкратной сменой раствора. Затем раствор концентрировали при комнатной температуре до объема 0,5 мл, в котором в последующем определяли количество белка. Оценку суммарного количества сорбированных белков крови осуществляли по методу Бредфорда [9]. Количество белка рассчитывали по формуле:

$$C = K \cdot V,$$

где C – количество белка в пробе в мкг, K – концентрация белка, определяемая по калибровочной кривой (мкг/мл), V – объем пробы белка (мл).

5. Изучение клеточной адгезии, жизнеспособности и проникновения в толщу полимерных матриц

В работе использована культура эндотелиальных клеток EA.hy 926, любезно предоставленная Dr. Cora-Jean C. Edgell из университета Северной Каролины, США. Культура сохраняет основные морфологические, функциональные и фенотипические свойства, характерные для эндотелиальных клеток. EA.hy 926 культивировали в полной питательной среде, содержащей DMEM/F12 (Sigma-Aldrich, США), 10 % эмбриональную телячью сыворотку, (Gibco, США), 2 % NAT (Sigma-

Aldrich, США), 1 % HEPES буфер (Gibco, США), 1 % раствор L-глутамин с пенициллином и стрептомицином (Gibco, США), 0,4 % амфотерицин-Б (Gibco, США) при 5 % CO₂ и температуре 37°. Образцы стерильных нетканых матриц с помощью 0,6 % раствора агарозы LE 2 (Helicon, США) фиксировали на дно 24-луночного культурального планшета. На образцы нетканых матриц и в контрольные (пустые) лунки планшета вносили по 2×10⁵ клеток EA.hy 926 и культивировали в течение 6 дней. Абсолютное количество клеток на 1 мм² поверхности и относительное содержание погибших клеток оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии. С этой целью за 2 часа до окончания срока культивирования клеток в среду вносили мембранный флуоресцентный краситель RKN26 (Sigma-Aldrich, США) в количестве 2 мкг/мл среды, за 30 мин до микроскопического исследования добавляли ядерный флуоресцентный краситель Hoechst (Sigma-Aldrich, США) в количестве 2 мкг/мл среды. Флуоресцентная микроскопия выполнена на интертированном микроскопе Axio Observer Z1 (Carl Zeiss, Германия). Для подготовки образцов к микроскопии их отделяли от агарозы и переносили в стерильный 24-луночный планшет клетками вниз. Подсчет количества клеток проводился в 10 различных полях зрения при увеличении 200 с последующим пересчетом на 1 мм² изучаемой поверхности.

Количество погибших клеток исследовали с помощью комбинированного окрашивания этидиумом бромидом 0,03 мг/мл (оранжевое окрашивание ядер погибших клеток) и раствором акридинового оранжевого в соотношении 1:10 в фосфатно-солевом буфере (Bio-optica, Италия) (зеленое окрашивание цитоплазмы всех клеток). Красители вносили на образцы за 3 мин до микроскопии. Пробоподготовку и подсчет количества мертвых клеток проводили аналогично описанному ранее способу. Флуоресцентная микроскопия выполнена на микроскопе Axioscop 40 (Carl Zeiss, Германия) и на лазерном сканирующем микроскопе LSM 700 (Carl Zeiss, Германия).

Формула для расчета относительного количества погибших клеток: % погибших клеток = (Абсолютное количество погибших клеток на 1 мм² поверхности/Абсолютное количество клеток на 1 мм² поверхности) × 100 %.

6. Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.0. Нормальность распределения оценивали при помощи критерия Колмогорова – Смирнова.

Достоверность различий определяли с помощью непараметрических критериев Манна – Уитни и Вилкоксона. При всех видах статистического анализа учитывался уровень статистической значимости 95,0 % (p<0,05). Данные представляли как медиана и 25 и 75 процентиля – Me (25 %; 75 %).

Результаты

Морфология полимерных графтов. При изучении структуры внутренней поверхности ПКЛ- и ПГБВ/ПКЛ-графтов с помощью СЭМ выявлено, что внутренняя поверхность матриц была представлена хаотично расположенными нитями толщиной от 1,8 до 4,0 мкм и наличием пор между нитями размером, достигавшим 40,0 мкм (рис. 1).

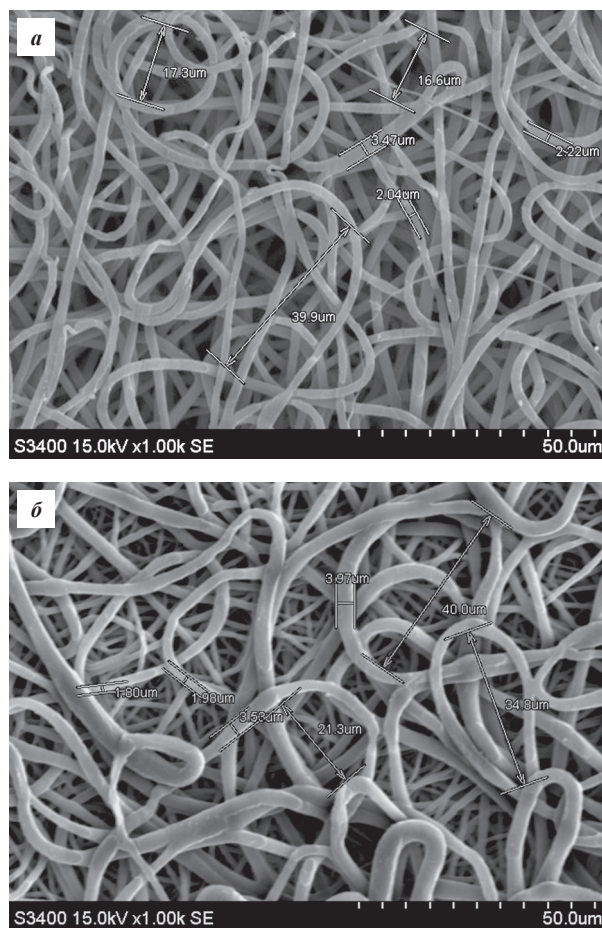


Рис. 1. Сканирующая электронная микроскопия полимерных нетканых матриц:
а – структура внутренней поверхности ПКЛ-трубчатого матрикса, ув. x 100;
б – внутренняя поверхность ПГБВ/ПКЛ-трубчатого матрикса, ув. x 1000

Результаты физико-механических испытаний (табл. 1) показали, что графты, изготовленные из ПКЛ, были в 2,7 раза менее прочными, но в 10,7 раза более эластичными, чем аутолены

($p < 0,001$). Жесткость ПКЛ-графтов 2,9 раза превысила жесткость аутоген ($p < 0,001$). Добавление в полимерный состав графтов ПГБВ способствовало повышению прочности материала в 1,9 раза и снижению его относительного удлинения в 1,8 раза ($p < 0,001$). Однако жесткость материала при этом возросла в 6,9 раза ($p < 0,001$).

Таблица 1

**Физико-механические свойства
полимерных графтов и аутоген**

Показатель	Напряжение, МПа	Относительное удлинение, %	$E_{\text{мол}}$, МПа
ПКЛ, $n=10$	3,72 (3,35–4,51)*	779,92 (743,35–802,31)*	4,025 (3,52–5,71)
ПГБВ/ПКЛ, $n=10$	7,05 (5,58–8,02)	431,33 (397,3–574,55)*	28 (22–32,9)*
V. Saphena, $n=10$	10,09 (8,05–12,13)	73,1 (62,8–81,8)	1,37 (0,89–1,75)

* Достоверность отличия показателя от группы сравнения (V. Saphena), $p < 0,001$.

Вязкоэластические свойства (комплаентность) ПКЛ- и ПГБВ/ПКЛ-графтов были изучены в сравнении с комплаентностью подвздошных артерий и вен человека, а также синтетических сосудистых протезов из Dacron и ePTFE, (табл. 2).

Таблица 2

**Комплаентность (С, процент на мм рт. ст. $\cdot 10^{-2}$)
полимерных графтов в сравнении с подвздошными
артериями и венами человека, сосудистыми
имплантатами на основе Dacron и ePTFE**

С	ПКЛ	ПГБВ/ ПКЛ	Арте- рия	Вена	Dacron	ePTFE
При 30 мм рт. ст.	6,1 $\pm$ 5,2*	4,4 $\pm$ 4,2*	18,3 $\pm$ 12,8	24,2 $\pm$ 13,1	1,9 $\pm$ 0,8*	1,8 $\pm$ 0,5*
При 60 мм рт. ст.	4,7 $\pm$ 3,6*	3,2 $\pm$ 2,9*	8,9 $\pm$ 7,3	3,4 $\pm$ 0,9	1,9 $\pm$ 0,3*	1,7 $\pm$ 0,4*
При 90 мм рт. ст.	2,8 $\pm$ 2,1	2,5 $\pm$ 2,1	3,5 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 1,0	0,8 $\pm$ 0,2

* $p < 0,05$; достоверность различий в сравнении с аналогичными показателями артерий и вен.

Выявлено, что комплаентность артерий снижалась при повышении среднего давления. Сосудистые импланты из Dacron и ePTFE продемонстрировали среднюю комплаентность в 1,8–2 % на мм рт. ст. $\cdot 10^{-2}$, и этот параметр достоверно не менялся на всем диапазоне давления, что статистически значимо отличалось от комплаентности артерий ($p < 0,001$). Комплаентность графтов на основе ПКЛ и ПГБВ/ПКЛ статистически значимо отличалась от комплаентности артерий ($p < 0,001$), однако была более схожа с комплаентностью артерий, чем с таковой сосудистых имплантов из Dacron и ePTFE.

Гемосовместимость и тромборезистентность. Гемосовместимый материал – это материал, который не вызывает изменений функций крови и трансформации ее компонентов. Поверхность гемосовместимого материала должна быть устойчивой к адгезии тромбоцитов и не вызывать их активации, а также должна обладать минимальной сорбционной активностью по отношению к белкам крови. Результаты исследований показали, что через 30 мин контакта с кровью на внутренней поверхности ПГБВ/ПКЛ-матрикса обнаруживали минимальное количество протеинов и форменных элементов крови (табл. 3).

Таблица 3

**Количество общего белка и альбумина
на полимерных нетканых матриксах**

№	Вид матрикса	Общее количество белка, мкг/см ² Me(25%–75%)	Альбумин, мкг/см ² Me(25%–75%)
1	ПКЛ	261,28 (215,94–326,79)	31,65 (26,45–33,83)
2	ПКЛ/ПГБВ	167,6 (38,48–220,38)	26,00 (24,34–34,76)

Трубчатые матриксы на основе ПКЛ более пористые и сразу же пропитывались кровью, в отличие от образцов с добавлением ПГБВ, которые дольше сохраняли целостность и равномерно пропитывались кровью на всем протяжении эксперимента. Этим можно объяснить более выраженную сорбцию белков на поверхности ПКЛ-матрикса. Однако доля альбумина по отношению к общему количеству протеинов из группы ПКЛ-образцов составила 12,11 %, а для образцов ПГБВ/ПКЛ – 15,51 %, что свидетельствовало о большей гемосовместимости последних.

На поверхности ПКЛ-матрикса после контакта с кровью в большом количестве визуализировались адгезированные тромбоциты, причем часть из них имела активированную распластанную форму (рис. 2а, б). После контакта поверхности ПГБВ/ПКЛ-матрикса с кровью не происходило активации тромбоцитов, наблюдали лишь единичные адгезированные тромбоциты неизменной формы (рис. 2в, г).

Взаимодействие полимерных матрикса с эндотелиальными клетками. При изучении адгезии и жизнеспособности клеток линии Ea.hy 926 выявлено, что абсолютное количество клеток, культивированных на ПГБВ/ПКЛ-матриксах в течение 6 суток, достоверно не отличалось от такового при культивировании клеток на культуральном пластике (табл. 4). На ПКЛ-матриксах количество клеток оказалось в 1,5 раза меньше по сравнению

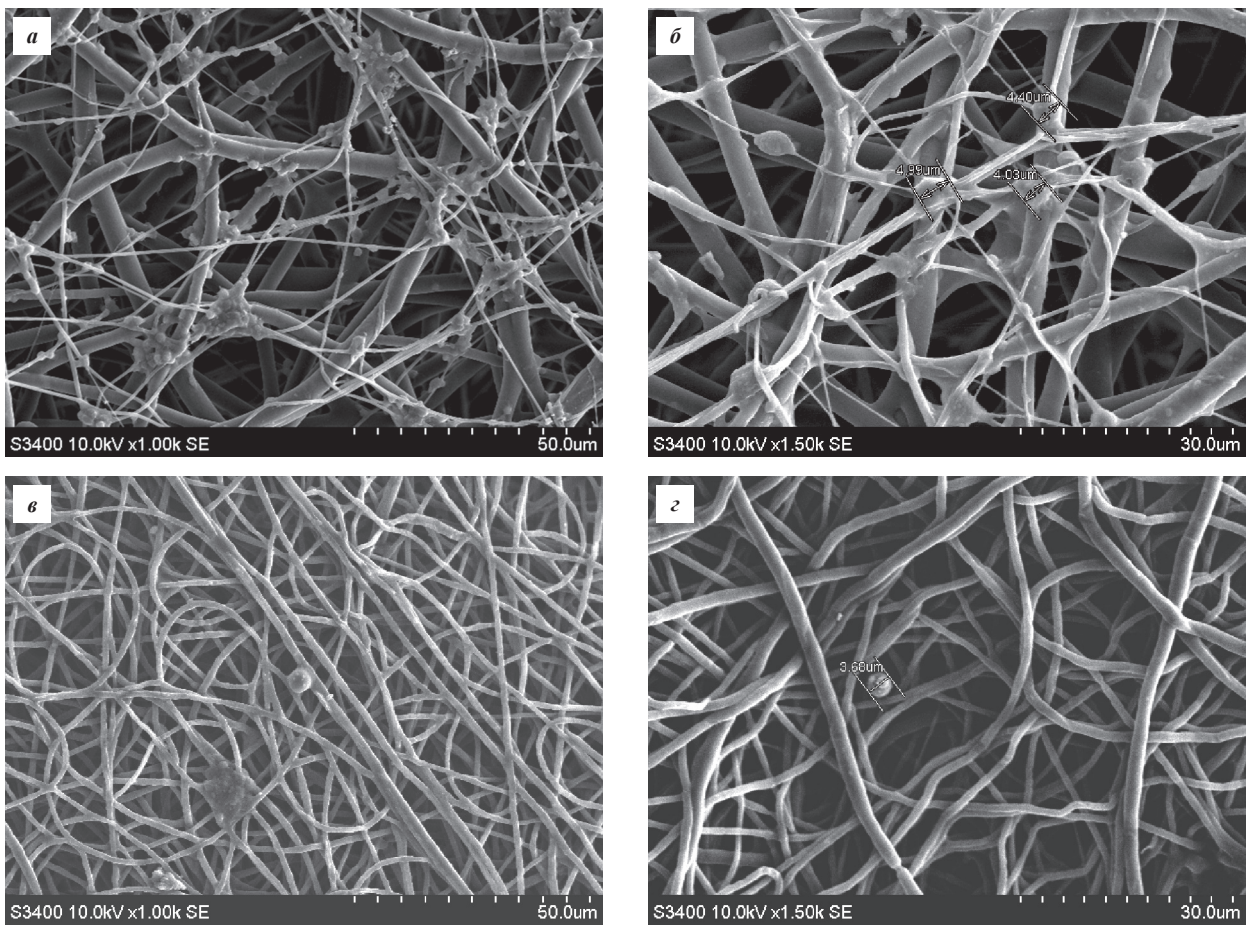


Рис. 2. Сканирующая электронная микроскопия внутренней поверхности трубчатых полимерных матриц после контакта с кровью: а) образец ПКЛ, ув. $\times 1000$; б) образец ПКЛ, ув. $\times 1500$; в) образец ПКЛ/ПГБВ, ув. $\times 1000$; з) образец ПКЛ/ПГБВ, ув. $\times 1500$

с количеством Ea.hu 926 на культуральном пластике спустя 6 суток культивирования ($p<0,05$). Однако относительное число жизнеспособных клеток, культивированных на полимерных матриксах, достоверно не отличалось от данных по культуральному пластику (табл. 4).

Таблица 4

Результаты клеточной адгезии и жизнеспособности клеток линии Ea.hu 926, культивированных на полимерных матриксах		
Вид поверхности	Абсолютное количество клеток линии Ea.hu 926/ мм ² , Ме (25%; 75%)	% жизнеспособных клеток линии Ea.hu 926, Ме (25%; 75%)
Культуральный пластик	2 375 (2 367; 2 415)	99,4 (98,93; 99,4)
ПКЛ-матрикс	1 546 (1 529; 1 647)*	97,17 (96,75; 97,38)
ПГБВ/ПКЛ-матрикс	1 842 (1 679; 1 987)	79,3 (72,05; 85,06)

* $p<0,05$; достоверность различий с группой «культуральный пластик».

Обращает на себя внимание, что эндотелиальные клетки на ПГБВ/ПКЛ-матриксах располагались как на поверхности, так и внутри матриц (рис. 3а), тогда как на ПКЛ-матриксах клетки находились преимущественно под волокнами (рис. 3б). Данную картину можно объяснить слипанием клеток с поверхности ПКЛ-матриц в силу его большей гидрофобности по сравнению с поверхностью ПГБВ/ПКЛ-матриц и механической задержкой клеток в толще ПКЛ-матриц за счет хаотично переплетенных нитей, формировавших сетчатую структуру.

Обсуждение

Использование биосовместимых биорезорбируемых полимеров в качестве основы для создания органозамещающих каркасов становится популярнее с каждым годом. Разработка биосовместимого биodeградируемого сосудистого импланта малого диаметра – тренд современных мировых исследований [4]. Однако высокие требования к прочностным характеристикам, гемо-

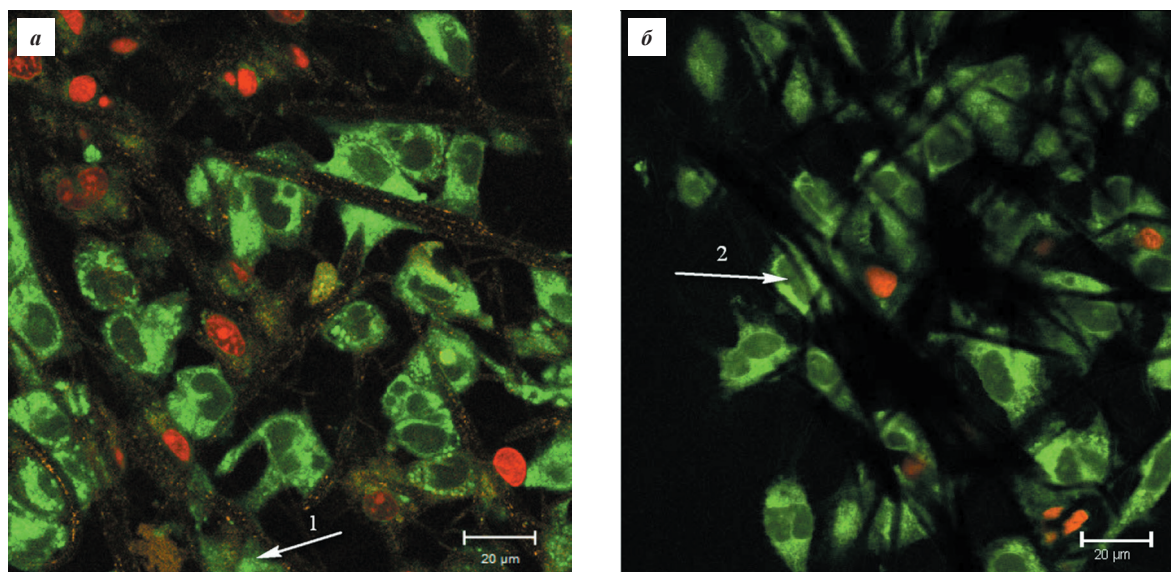


Рис. 3. Лазерная сканирующая микроскопия распределения клеток *Ea.hv 926* на поверхности и в толще полимерных матриц: а) ПГБВ/ПКЛ-матрикс, ув. $\times 400$; б) ПКЛ-матрикс, ув. $\times 400$. Комбинированная окраска клеток флуоресцентными красителями этидиумом бромидом и акридиновым оранжевым. Стрелка 1 указывает на клетку, располагающуюся на поверхности матрикса, стрелка 2 – на клетку, располагающуюся в толще матрикса (под полимерными нитями)

и биосовместимости подобных конструкций значительно усложняют путь к созданию идеального сосудистого импланта.

Результаты проведенных исследований показали, что на основе одного материала невозможно получить изделие, обладавшее бы максимальной биосовместимостью и схожестью с аутологичным сосудом по физико-механическим характеристикам. Использование комбинации полимеров улучшает определенные характеристики (в частности, гемосовместимость), но одновременно меняет и те, которые были получены ранее. Так, при изучении физико-механических свойств выявлено некоторое несоответствие полимерных графтов биологическому материалу по прочностным и упругодеформативным свойствам. Небольшая жесткость аутовен в диапазоне малых деформаций связана со структурными особенностями и обусловлена свободным распрямлением естественной извитости коллагеновых и эластических волокон при нагружении. Показатели жесткости полимерных графтов в разы превысили значения V. Saphena по причине отсутствия в структуре графтов материала, подобного коллагеновым и эластиновым волокнам и способного к растяжению и повторной констрикции. Помимо этого, прочность ПКЛ-графтов оказалась достоверно ниже показателей V. Saphena. При введении ПГБВ в состав графтов прочность стала сопоставима с прочностью нативного сосуда. При этом относительное удлинение полимерных графтов зна-

чительно превысило данный показатель у V. Saphena, что связано с упорядочиванием большого массива полимерных волокон, хаотично расположенных в толще стенок образцов.

Известно, что артерии не подчиняются закону Гука при деформации и не отвечают на давление линейным растяжением [10]. Кроме того, комплаентность артерий уменьшается при повышении давления. Данная особенность описана как анизотропия артерий и не выявлена ни у одного из доступных на сегодняшний день протезных материалов, которые ведут себя изотропически (с малым изменением комплаентности или вовсе его отсутствием при изменении давления). При сравнительном анализе результатов исследования комплаентности полимерных графтов, нативных сосудов и сосудистых имплантов на основе Dacron и ePTFE выявлено, что вязкоэластические свойства ПКЛ- и ПГБВ/ПКЛ-графтов соответствуют комплаентности артерий и вен человека больше, чем вязкоэластические свойства имеющихся на рынке синтетических сосудистых протезов на основе Dacron и ePTFE. Поэтому в случае устранения излишней жесткости и инкорпорирования клеток в толщу стенки вязкоэластические свойства ПКЛ- и ПГБВ/ПКЛ-графтов могут приблизиться к свойствам артерий.

Биосовместимость, гемосовместимость и тромборезистентность материала, из которого изготавливаются сосудистые графты, способны обеспечить их долгосрочную проходимость в организме

после имплантации. В своих экспериментах мы наглядно продемонстрировали, что изменение состава полимерного материала (в частности, использование комбинации ПГБВ+ПКЛ) улучшает гемосовместимость и тромборезистентность внутренней поверхности полимерных графтов и обеспечивает полноценность клеточной адгезии. Адгезия клеток с последующим сохранением клеточной жизнеспособности является необходимым свойством в случае заселения внутренней поверхности сосудистых графтов эндотелиальными клетками in vitro.

Таким образом, полученные результаты подтверждают потенциальную возможность использования полимерных графтов на основе поликапролактона и комбинации полигидрокситутирата/валерата и поликапролактона в качестве основы для создания сосудистых имплантов малого диаметра.

Исследование выполнено за счет средств гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00050) в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бокерия Л. А., Гудкова Р. Г. Сердечно-сосудистая хирургия 2013. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.; 2014.
2. Bokeriya L. A., Gudkova R. G. Serdechno-sosudistaya khirurgiya 2013. Bolezni i vrozhdennyye anomalii sistemy krovoobrashcheniya. M.; 2014.
3. Desai M., Seifalian A. M., Hamilton G. Role of prosthetic conduits in coronary artery bypass grafting. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011; 40 (2): 394–398.

3. Бокерия Л. А., Бершвили И. И., Солнышков Л. Э. и др. Повторные операции у больных ишемической болезнью сердца – современное состояние проблемы. Бюллетень НЦССХ им. Бакулева РАМН. 2009; 10(3): 5–27.

Bokeriya L. A., Berishvili I. I., Solnyshkov L. E. i dr. Povtornyye operatsii u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa – sovremennoe sostoyanie problemy. Byulleten' NTSSKh im. Bakuleva RAMN. 2009; 10(3): 5–27.

4. Hasan A., Memic A., Annabi N., Hossain M., Haul A., Dokmeci M. R. et al. Electrospun scaffolds for tissue engineering of vascular grafts. Acta Biomater. 2014; (10): 11–25.

5. Catto V., Fare S., Freddi G., Tanzi M. C. Vascular tissue engineering: recent advances in small diameter blood vessel regeneration. ISRN Vasc. Med. 2014; Article ID 923030: 1–27. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/923030>.

6. Patel H., Bonde M., Srinivasan G. Biodegradable Polymer Scaffold for Tissue Engineering. Trends Biomater. Artif. Organs. 2011; 25 (1): 20–29.

7. Seifalian F. M., Salacinski H. J., Tiwari A., Edwards A., Bowald S., Hamilton G. In vivo biostability of a poly(carbonate-urea)urethane graft. Biomater. 2003; (24): 2549–2557.

8. ГОСТ Р ИСО 10993-4-2009. Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Часть 4. Исследование изделий, взаимодействующих с кровью. С. 16.

GOST R ISO 10993-4-2009. Izdeliya meditsinskikh izdeliy. Ot-senka biologicheskogo deystviya meditsinskikh izdeliy. Chast' 4. Issledovanie izdeliy, vzaimodeystvuyushchikh s krov'yu. С. 16.

9. Шоно Н. И. Метод определения белка по Бредфорду: область применения, преимущества, недостатки. Лабораторное дело. 1989; (4): 4–7.

Shono N. I. Metod opredeleniya belka po Bredfordu: oblast' primeneniya, preimushchestva, nedostatki. Laboratornoe delo. 1989; (4): 4–7.

10. Tai N. R., Salacinski H. J., Edwards A., Hamilton G., Seifalian A. M. Compliance properties of conduits used in vascular reconstruction. Br. J. Surg. 2000; (87): 1516–1524.

Статья поступила 09.10.2015

Для корреспонденции:

Антонова Лариса Валерьевна
Адрес: 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8 (3842) 64-42-38
E-mail: antolv@kemcardio.ru

For correspondence:

Antonova Larisa
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel. +7 (3842) 64-42-38
E-mail: antolv@kemcardio.ru

УДК 616.13-089

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОПТИМАЛЬНОЙ СТРАТЕГИИ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST ПРИ МНОГОСОСУДИСТОМ ПОРАЖЕНИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА ПРИ ПОМОЩИ ИНТЕРАКТИВНОГО КАЛЬКУЛЯТОРА

Р. С. ТАРАСОВ, В. И. ГАНЮКОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Цель. Целью настоящего исследования являлось создание модели дифференцированного выбора стратегии реваскуляризации у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМнСТ) и многососудистым поражением (МП) коронарного русла и создание интерактивного калькулятора.

Материалы и методы. В исследование было включено 327 пациентов с ИМнСТ и МП коронарного русла, подвергающихся первичному чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ). Больные были распределены в две группы: 1) многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ (n=91); 2) поэтапная реваскуляризация (ПР) (n=236). Конечными точками исследования на протяжении 12 месяцев наблюдения были значимые неблагоприятные кардиоваскулярные события. Внутри каждой группы была оценена относительная частота наступления неблагоприятного исхода и рассчитан прогностический коэффициент, позволяющий определить значимость каждого учитываемого клинико-демографического и ангиографического показателя в развитии неблагоприятного исхода.

Результаты. Наибольшей негативной прогностической значимостью для неблагоприятного исхода у пациентов, подвергающихся стратегии МС в рамках первичного ЧКВ, обладали следующие факторы: наличие постинфарктного кардиосклероза (ПИКС); тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX $\geq$ 23 балла); пожилой возраст ($\geq$ 65 лет); женский пол. В отношении же ПР отмечены наличие в анамнезе инсульта; ПИКС; мультифокальный атеросклероз; трехсосудистое поражение коронарного русла и применение стентов без лекарственного покрытия. Основным результатом настоящего исследования стало создание интерактивного калькулятора, при помощи которого становится возможным определять оптимальную стратегию реваскуляризации для пациентов с ИМнСТ и МП. Приводятся примеры использования калькулятора.

Заключение. Учет комплекса клинико-демографических и анатомо-ангиографических факторов при помощи разработанного калькулятора может способствовать улучшению результатов лечения при ИМнСТ посредством определения оптимальной стратегии реваскуляризации.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, первичное ЧКВ, многососудистое поражение, выбор стратегии реваскуляризации, интерактивный калькулятор.

DETERMINATION OF OPTIMAL REVASCULARIZATION STRATEGY IN ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS WITH MULTIVESSEL CORONARY DISEASE WITH INTERACTIVE CALCULATOR

R. S. TARASOV, V. I. GANYUKOV

Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Purpose. The purpose of this study was to create a model and interactive calculator for a differentiated choice of revascularization strategy in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and coronary artery multivessel disease (MVD).

Material and methods. The study included 327 patients with STEMI and MVD undergoing primary percutaneous coronary intervention (PCI). Patients were divided into two groups: 1) Multivessel stenting (MS) (n=91); 2) Staged PCI (SP) (n=236). Study endpoints over 12 months were significant adverse cardiovascular events. Relative frequency of occurrence of an adverse outcome was evaluated and prognostic value for each of 12 demographic, clinical and angiographic factor was calculated for each revascularization strategy.

Results. The negative predictive value for adverse outcome in patients undergoing MS strategy had the following factors: myocardial infarction in past; severe coronary atherosclerosis (SYNTAX Score $\geq$ 23); Age $\geq$ 65 years; female. Negative predictive value for SP strategy had the following factors: stroke in past; myocardial infarction in past; polyvascular atherosclerosis; three-vessel coronary artery disease; using of bare metal stents. The main result of this study was creation of interactive calculator for determine the optimal revascularization strategy for STEMI patients with MVD.

Conclusion. Using the developed model of differentiated choice of the optimal revascularization strategy and created calculator can improve treatment outcomes for STEMI patients with MVD.

Key words: myocardial infarction, primary PCI, multivessel disease, the choice of revascularization strategy, interactive calculator.

Введение

Больные с ИМпСТ с многососудистым поражением (МП) характеризуются высоким риском развития значимых неблагоприятных кардиоваскулярных событий в течение одного года после первичного ЧКВ [1–3, 10]. Известны две основные лечебные стратегии для пациентов с ИМпСТ и МП: 1) поэтапная реваскуляризация (ПР), когда первичное ЧКВ выполняется только на инфаркт-зависимой артерии (ИЗА), а стентирование других поражений производится в отсроченном порядке; 2) многососудистое стентирование (МС) в рамках первичного ЧКВ [4].

В клинической практике при лечении больных с ИБС широко применяются различные шкалы, направленные на стратификацию риска и выбор оптимальной стратегии ведения пациентов. Эти прогностические модели могут использовать такие параметры, как общие клинические показатели, сопутствующая патология, биохимические маркеры, функция левого желудочка, критерии ишемии. К ним можно отнести шкалы EuroScore, ACEF score, Global Risk Classification, GRACE, CADILLAC, TIMI и ряд других. Однако очень немногие из применяемых шкал учитывают ангиографические показатели и могут применяться среди пациентов с ИМпСТ.

В современных рекомендациях Европейского общества кардиологов 2014 г. впервые появилась детализация подходов к выбору стратегии реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ при МП коронарного русла [8]. Несмотря на то что первичное ЧКВ все еще должно ограничиваться только ИЗА (за исключением случаев с кардиогенным шоком или персистирующей ишемией, класса Па, уровнем доказательства В), в случае манифестации ишемии, ПР сосудов, не связанных с зоной инфаркта, должна выполняться в жестко лимитированные сроки – от нескольких дней до одной недели (класс доказательства Па, уровень В). Более того, рекомендации были дополнены стандартом, позволяющим выполнение ЧКВ не только на ИЗА, но и поражений других коронарных артерий в рамках первичного ЧКВ у определенных групп больных (класс доказательства Ib, уровень В). Эти стандарты появились благодаря публикации данных рандомизированного исследования (PRAMI), изучившего превентивную роль стентирования артерий, не связанных с областью инфарктирования в рамках многососудистого первичного ЧКВ [9]. В этом исследовании была показана превентивная роль стентирования не только ИЗА, но и других коронарных артерий, имеющих значимое стенотическое поражение в рам-

ках одной чрескожной процедуры, что выражалось в существенном снижении частоты встречаемости первичной конечной точки (кардиальной смерти, нефатального ИМ и рефрактерной стенокардии) по сравнению с больными, подвергающимися вмешательству лишь на ИЗА при первичном ЧКВ. Тем не менее результаты исследования PRAMI не отвечают на важный вопрос, в каких именно случаях оптимальной стратегией реваскуляризации для пациентов с ИМпСТ является МС, а в каких – ПР?

Таким образом, целью настоящего исследования стала разработка интерактивного калькулятора для определения оптимальной стратегии реваскуляризации у пациентов с ИМпСТ, учитывающего комплексную оценку клинико-демографических и анатомо-ангиографических показателей.

Материал и методы

Материалом для настоящего анализа послужили данные регистрового исследования, выполненного в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом Научно-исследовательского института. Критериями включения были 1) ИМпСТ давностью <12 часов и первичное ЧКВ, 2) гемодинамически значимое поражение ($\geq 70\%$) двух и более коронарных артерий; критериями исключения – острая сердечная недостаточность Killip III–IV, поражение ствола левой коронарной артерии $\geq 50\%$. Всем больным перед ЧКВ назначалась нагрузочная доза ацетилсалициловой кислоты 250–500 мг и клопидогреля 300–600 мг, с последующим приемом данных препаратов в дозе 100 мг/сут (длительно) и 75 мг/сут (не менее 12 мес.) соответственно.

С января 2009 г. по декабрь 2013 г. было выполнено 1 690 первичных ЧКВ. Из этих больных 327 (19,3 %) пациентов были включены в исследование. Вся исследуемая группа состояла из 227 последовательных пациентов, которые с 2009 по 2011 г. были включены в одноцентровый регистр, и 100 больных, вошедших в рандомизированное исследование (NCT01781715).

В рамках регистра было проведено пилотное исследование стратегии МС, при этом вид реваскуляризации (многососудистое или поэтапное) в каждом случае определялся оператором, выполняющим вмешательство. После получения предварительных результатов, показавших безопасность множественного стентирования в рамках первичного ЧКВ, сравнение МС и поэтапного подхода с жестко лимитированными сроками между вмешательствами проведено в рандомизи-

рованном исследовании с использованием стентов с лекарственным покрытием второго поколения, содержащих зотаролимус. В нем распределение пациентов в группы проводилось слепым методом с использованием закрытых конвертов, содержащих информацию о надлежащем способе реваскуляризации в соотношении 1:1.

В зависимости от реализуемой стратегии реваскуляризации пациенты были распределены в две группы: 1) МС в рамках первичного ЧКВ ($n=91$); 2) поэтапная реваскуляризация (ПР) ($n=236$).

Конечными точками исследования в отдаленном периоде (12 мес.) были смерть, ИМ и повторная реваскуляризация миокарда, также оценивалась частота комбинированной конечной точки. Определенный тромбоз стента (ТС) изучали на всем протяжении наблюдения согласно общепринятой классификации ARC (Academic Research Consortium). Для верификации данного состояния всем пациентам с подозрением на ТС выполнялась коронарография. Оценка отдаленных результатов проводилась с помощью сбора клинических данных на визите пациента в клинику или путем телефонного опроса.

Статистическая обработка материала осуществлялась с использованием программного пакета Statistica (data analysis software system) version 6.0 (StatSoft, Inc. www.statsoft.com). Сравнение количественных признаков в группах проводили с помощью критерия Манна – Уитни (для количественных признаков при ненормальном распределении) или критерия Стьюдента (для количественных нормально распределенных признаков). При оценке качественных признаков использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йетса. Анализ прогностических факторов осуществлялся при помощи расчета отношения шансов с использованием таблиц 2×2 . Различия принимались как статистически значимые при $p < 0,05$.

В использованной модели учитывался ряд клинико-демографических и ангиографических факторов, способных влиять на развитие неблагоприятного исхода реваскуляризации, которые были доступны на момент выполнения коронарографии у пациентов с ИМпСТ: пожилой возраст; пол пациента; наличие острой сердечной недостаточности по классификации Killip; мультифокальный атеросклероз (МФА); постинфарктный кардиосклероз (ПИКС); артериальная гипертензия; сахарный диабет; инсульт в анамнезе; трехсосудистое или двухсосудистое поражение коронарного русла; планируемое применение стентов с лекарственным покрытием; показатели, характеризующие глобальную сократительную способность левого

желудочка по данным эхокардиографии и тяжесть поражения коронарного русла по шкале SYNTAX.

Было введено эталонное состояние, при котором по всем факторам риска пациент имеет нулевую вероятность неблагоприятного исхода. Данному состоянию соответствует точка с нулевыми координатами. Для каждого пациента было рассчитано значение интегрального показателя R_i^l , характеризующего комплексную оценку риска неблагоприятного исхода для каждой стратегии реваскуляризации. Данный показатель представляет собой расстояние до эталонного состояния и измеряется по количественной шкале:

$$R_i^l = \sum_{j=1}^k h_{ij}^l, \quad (1)$$

где h_{ij}^l – значение прогностического коэффициента j -го фактора для i -го пациента для l -й стратегии реваскуляризации, k – число факторов риска.

Используя значения интегральных показателей R_i^1 и R_i^2 , для пациентов каждой из групп с помощью бинарной логистической регрессии была оценена вероятность неблагоприятного исхода реализации стратегии реваскуляризации многососудистого стентирования (2) и поэтапного подхода (3).

$$P_i^1 \left(Y = \frac{1}{R_i^1} \right) = \frac{1}{1 + e^{-(10,669 + 25,582 \cdot R_i^1)}} \quad (2)$$

$$P_i^2 \left(Y = \frac{1}{R_i^2} \right) = \frac{1}{1 + e^{-(11,296 + 17,496 \cdot R_i^2)}} \quad (3)$$

где $P(YL)$ – значение вероятности неблагоприятного исхода для i -й стратегии ($L = 1, 2$), RL – интегральный показатель неблагоприятного исхода для i -й стратегии.

Значения вероятности неблагоприятного исхода $P(YL)$ заключались в пределах от 0 до 1. Для прогноза исхода (благоприятный или неблагоприятный) для исследуемых групп вводился порог отсечения. С помощью процедуры ROC-анализа установлено, что для пациентов, подвергнутых МС в рамках первичного ЧКВ, порогом отсечения является значение $P(Y1) = 0,08$ (рис. 1). Соответственно, если значение вероятного неблагоприятного исхода менее 0,08, то прогноз исхода для пациента при МС является благоприятным, в противном случае неблагоприятным.

Подобным образом рассчитан порог отсечения и для пациентов, у которых реваскуляризацию осуществляли в рамках поэтапного стентирования (рис. 2). Полученное значение $P(Y2)$ соответствовало 0,135 и позволяло определять вероятность неблагоприятного исхода при значениях, превышающих данный порог.

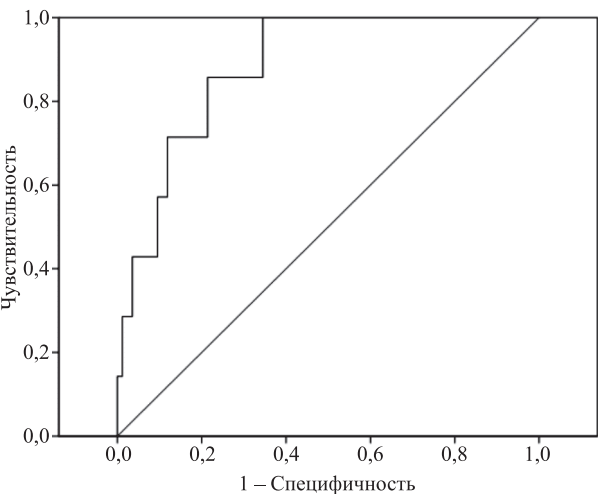


Рис. 1. График ROC-кривой для модели, построенной для пациентов, получивших МС в рамках первичного ЧКВ

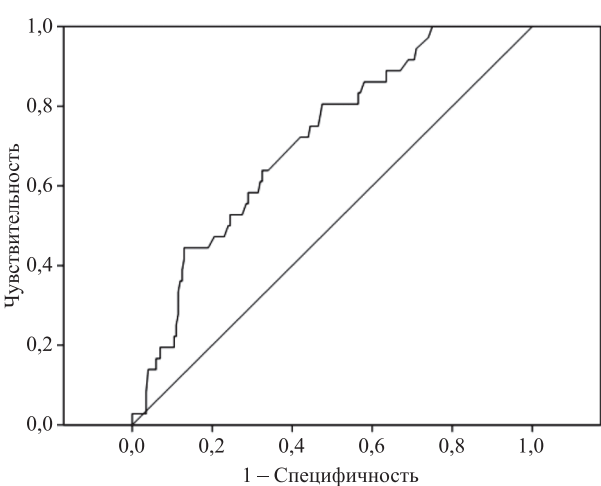


Рис. 2. График ROC-кривой для модели, построенной для пациентов, подвергающихся поэтапной стратегии реваскуляризации

На основании созданной модели в программе Microsoft Excel был разработан интерактивный калькулятор, позволяющий посредством учета основных клинико-демографических и анатомо-ангиографических факторов, известных на момент выполнения коронарографии у пациентов с ИМпСТ, определять оптимальную стратегию реваскуляризации.

Результаты

В таблице 1 показаны основные клинико-демографические характеристики пациентов исследуемой когорты в зависимости от реализованной стратегии реваскуляризации. Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по всем базовым показателям.

Ангиографическая характеристика групп исследования показана в таблице 2. Пациенты, подвергнутые различным стратегиям реваскуляриза-

ции, имели сопоставимую долю случаев с трехсосудистым поражением и тяжесть стенозирования коронарного русла по шкале SYNTAX.

В таблице 3 представлена информация о сосудистых доступах, использованных при ЧКВ у больных и характеристика имплантированных стентов в зависимости от стратегии реваскуляризации. Трансрадиальный и трансфеморальный доступы использовались примерно в половине случаев как в группе одноэтапного МС, так и при ПР. Плечевой доступ в группах применялся в 2 и 5 случаях соответственно в связи со значимым атеросклеротическим поражением артерий подвздошно-бедренного сегмента и/или инфраренального отдела аорты. Успех ЧКВ отмечен более чем в 90 % случаев в обеих группах исследования. Наблюдается тенденция к большему расходу рентгеноконтрастного вещества в группе ПР. Различий в количестве, диаметре и длине им-

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика групп больных

Показатель	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	абс.	%	абс.	%	
Возраст, лет	59,2±10,2		60,1±10,2		0,6
Мужской пол	62	68,1	154	65,3	0,6
Фракция выброса левого желудочка, %		51,1±8,8		50,7±7,8	0,97
Артериальная гипертензия	79	86,8	208	88,1	0,9
Сахарный диабет	17	18,7	49	20,8	0,8
Мультифокальный атеросклероз	20	21,9	68	28,8	0,4
Постинфарктный кардиосклероз	9	9,9	40	16,9	0,3
Резидуальные явления нарушения мозгового кровообращения	0		12	5,1	0,5
Острая сердечная недостаточность Killip II	11	12,1	28	11,9	0,8

Таблица 2

Исходная ангиографическая характеристика групп больных

Показатель	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Трехсосудистое поражение	50	54,9	132	55,9	0,9
SYNTAX, баллы	18,9±7,5		21,5±8,6		0,1
ПНА ИЗА	36	39,5	86	36,4	0,8
ОА ИЗА	17	18,7	53	22,5	0,8
ПКА ИЗА	38	41,7	97	41,1	0,9

Примечание. ИЗА – инфаркт-зависимая артерия; ПНА – передняя нисходящая артерия; ОА – огибающая артерия; ПКА – правая коронарная артерия.

Таблица 3

Характеристика сосудистых доступов и имплантированных стентов в группах больных

Показатель	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Бедренный доступ	43/91	47,3	255/472	54,6	0,5
Лучевой доступ	46/91	50,5	212/472	45,4	0,6
Плечевой доступ	2/91	2,2	5/472	1	0,7
Успешное ЧКВ	84/91	92,3	444/472	94,1	0,9
Рентгеноконтрастное вещество, мл	328,2±120,7		364,1±165,5		0,07
Среднее количество стентов в ИЗА	1,3±0,5		1,4±0,6		0,7
DES в ИЗА	48	52,7	125	52,9	0,9
Среднее количество стентов в не ИЗА	1,2±0,5		1,4±0,7		0,7
DES в не ИЗА	41	45	116	49,2	0,7
Средняя длина стентированного сегмента в ИЗА, мм	28,9±12,6		29,3±13,7		0,8
Средняя длина стентированного сегмента в не ИЗА, мм	24,2±11,7		28,1±15,4		0,5
Средний диаметр стентов в ИЗА, мм	3,3±0,4		3,4±0,5		0,8
Средний диаметр стентов в не ИЗА, мм	3,2±0,5		3,2±0,4		0,9

Примечание. ИЗА – инфаркт-зависимая артерия; DES – стенты с лекарственным покрытием; не ИЗА – не инфаркт-зависимая артерия.

плантированных стентов в исследуемых группах не отмечено. Соотношение количества стентов с лекарственным покрытием, имплантированных в ИЗА и не ИЗА в группах пациентов было также сопоставимо.

Таким образом, группы пациентов исследуемой когорты, разделенные по принципу реализованной стратегии реваскуляризации (одномоментное МС и ПР), были сопоставимы по основным клинико-демографическим и ангиографическим характеристикам, сосудистым доступам, техническому успеху ЧКВ, превышающему 90 %, соотношению стентов с лекарственным покрытием, имплантированным в ИЗА и не ИЗА, их диаметру и длине стентированного сегмента. Для исследуемых групп пациентов было характерным одинаково частое применение трансрадиального и трансфеморального доступа, использование стентов с лекарственным покрытием, имплантируемых примерно

в половине случаев как в ИЗА, так и в не ИЗА. Большинство больных исследуемых групп имели трехсосудистое поражение коронарного русла со средним значением показателя SYNTAX, не превышающим 22 балла.

Таблица 4 демонстрирует годовые результаты изучаемых стратегий реваскуляризации. Несмотря на то, что в обеих исследуемых группах на протяжении 12 месяцев наблюдения статистически значимых различий в частоте неблагоприятных кардиоваскулярных событий не получено, в когорте пациентов с поэтапным подходом данный риск был выше.

Отмечена тенденция к более частой встречаемости такого интегрального показателя, как комбинированная конечная точка среди пациентов группы ПР по сравнению с больными группы МС, – 10,2 % против 7,7 %. Однако эти различия не достигли статистической значимости.

Таблица 4

Годовые исходы реваскуляризации в группах больных

Показатель	Многососудистое стентирование (n=91)		Поэтапная реваскуляризация (n=236)		P
	n	%	n	%	
Смерть от всех причин	3	3,3	14	5,9	0,5
Кардиальная смерть	3	3,3	12	5,1	0,7
Инфаркт миокарда	3	3,3	16	6,8	0,3
Незапланированная повторная реваскуляризация целевого сосуда (TVR)	4	4,4	13	5,5	0,9
Незапланированная реваскуляризация нецелевого сосуда (non-TVR)	0	0	4	1,7	0,5
Комбинированная конечная точка*	7	7,7	24	10,2	0,6
Тромбоз стента	3	3,3	11	4,7	0,8

* Смерть от всех причин + инфаркт миокарда + повторная реваскуляризация целевого сосуда.

Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между встречаемостью неблагоприятных кардиоваскулярных событий в исследуемых группах на протяжении 12 месяцев наблюдения, пациенты, у которых был реализован поэтапный подход, имели более высокий риск любого из учитываемых осложнений.

Поскольку вклад большинства прогностических факторов в формирование неблагоприятного прогноза оценивали по наличию или отсутствию признака, для каждого из уровней фактора риска была оценена относительная частота наступления неблагоприятного исхода, называемая прогностическим коэффициентом, характеризующим значимость уровня признака в развитии неблагоприятного исхода реваскуляризации. Оценку прогностических коэффициентов уровней факторов риска выполнили для каждой группы исследуемых пациентов (табл. 5).

Анализ результатов, представленных в таблице 5, позволяет сделать вывод о том, что чем больше величина h , тем большим риском неблагоприятного исхода обладает данный уровень фактора риска. Поэтому наибольшей прогностической способностью неблагоприятного исхода для пациентов, подвергающихся стратегии МС в рамках первичного ЧКВ, обладали следующие факторы: наличие ПИКС, тяжелый коронарный атеросклероз, пожилой возраст и женский пол. Таким образом, вероятность наступления неблагоприятного исхода после реализации стратегии МС значительно снижалась у пациентов немолодого возраста, мужского пола, при отсутствии ПИКС и при умеренной степени тяжести поражения коронарного русла (SYNTAX ≤ 22 баллов).

В свою очередь, вероятность неблагоприятного исхода при стратегии ПР была выше у пациентов при наличии таких факторов риска, как инсульт в анамнезе, ПИКС, МФА, при этом отсутствие

артериальной гипертензии, трехсосудистого поражения, а также применение стентов с лекарственным покрытием снижали вероятность неблагоприятного исхода у пациентов данной группы.

Таблица 5

Прогностические коэффициенты факторов риска неблагоприятного исхода для пациентов в зависимости от стратегии реваскуляризации

Фактор риска (i)	Уровень фактора (i)	Критерии риска МС (h_1)	Критерии риска ПР (h_2)
Пожилой возраст	Нет	0,031	0,132
	Да	0,192	0,195
Женский пол	Нет	0,048	0,169
	Да	0,138	0,134
Острая сердечная недостаточность (Killip)	1	0,079	0,144
	2	0,091	0,214
Мультифокальный атеросклероз	Нет	0,071	0,132
	Есть	0,1	0,203
Постинфарктный кардиосклероз	Нет	0,049	0,1353
	Есть	0,3	0,25
Артериальная гипертензия	Нет	0,125	0,043
	Есть	0,072	0,165
Сахарный диабет	Нет	0,068	0,15
	Есть	0,111	0,163
Инсульт в анамнезе	Нет	–	0,147
	Есть	–	0,273
Трехсосудистое поражение	Нет	0,064	0,097
	Есть	0,091	0,189
Тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX ≥ 23 баллов)	Нет	0,045	0,150
	Есть	0,16	0,156
Фракция выброса	≤ 40 %	0,111	0,077
	41–49 %	0,148	0,224
	≥ 50 %	0,036	0,128
Стенты с лекарственным покрытием	Нет	0,075	0,182
	Есть	0,078	0,041

Примечание: h – относительная частота наступления неблагоприятного исхода (прогностический коэффициент уровня фактора риска).

Пример использования разработанного калькулятора

Пациентка К. 64 лет была доставлена бригадой скорой медицинской помощи с клиникой острого коронарного синдрома с давностью развития ангинозного статуса 4 часа. У больной имелось множество кардиоваскулярных факторов риска в виде сахарного диабета 2-го типа (тяжелое течение, осложненный макроангиопатией), артериальной гипертензии третьей степени, риск 4, мультифокального атеросклероза (стенозы внутренних сонных артерий с двух сторон), резидуальных явлений острого нарушения мозгового кровообращения.

По данным ЭКГ имели место признаки субэпикардального повреждения миокарда передней распространенной локализации в виде элевации сегмента ST в отведениях V1–V5 >2 мм. Был установлен диагноз: ИМпST, передний распространенный, Killip 1.

После установления диагноза пациентка из приемного отделения была транспортирована в катетеризационную лабораторию, где ей неза-

медлительно была выполнена коронарография. По данным ангиографии имело место множественное поражение коронарного русла, выражающееся субтотальными поражениями проксимального и дистального сегмента правой коронарной артерии и тромботической окклюзии проксимального сегмента передней нисходящей артерии с антеградным кровотоком TIMI 0, субтотальным бифуркационным стенозом огибающей артерии (рис. 3).

При помощи разработанного калькулятора была определена вероятность неблагоприятного исхода при использовании стратегии МС и ПР (рис. 4). Как видно из рисунка 4, для данного пациента прогноз при использовании стратегии МС оценен как благоприятный, тогда как применение ПР показало неблагоприятный прогноз.

С учетом результатов, полученных при использовании интерактивного калькулятора, пациентке было выполнено МС со стентированием передней нисходящей, огибающей и правой коронарной артерии (имплантировано 5 стентов с лекарственным покрытием) (рис. 5).

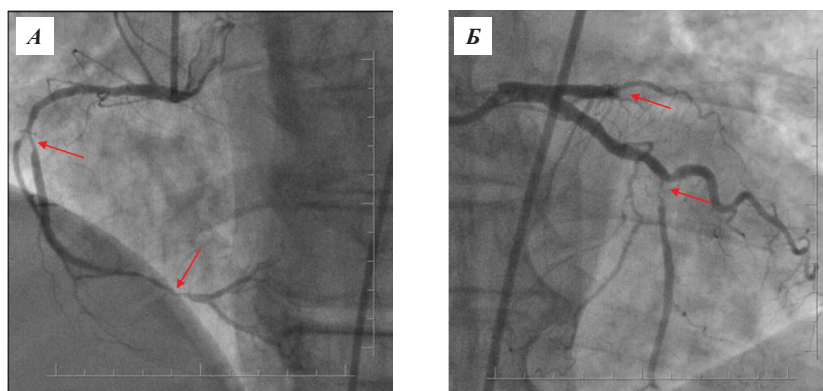


Рис. 3. Стенозы проксимального и дистального сегментов правой коронарной артерии (А), тромботическая окклюзия проксимального сегмента передней нисходящей артерии и бифуркационный стеноз огибающей артерии (Б)

оценка риска группа 1 (Режим совместности) - Excel

Тарасов Роман Сергеевич

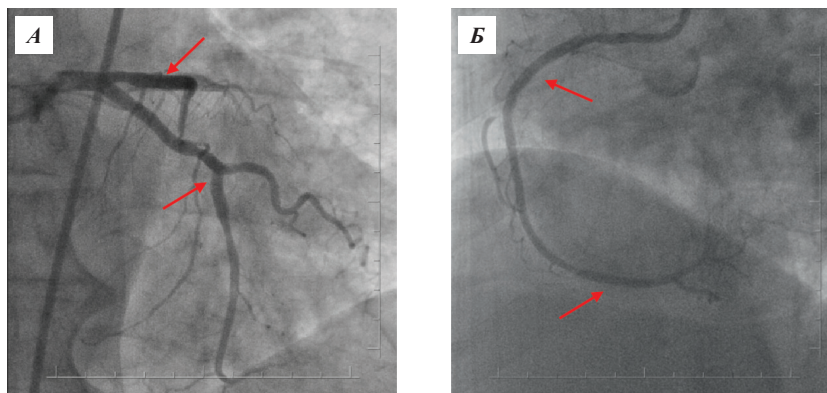
ВСТАВКА	РАЗМЕТКА СТРАНИЦЫ	ФОРМУЛЫ	ДАННЫЕ	РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ	ВНД	Общий	Условное форматирование	Форматировать как таблицу	Обычный	Нейтральный	Плохой	Вставить	Удалить	Формат	Ячейки	Автосумма	Сортировка	Найти и выделить	Редактирование
Р93	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1	Положительные	Пол	ОСН	МФА	ГВКС	АГ	СД	Инсульт	ФВ	Трехсосудистое поражение коронарных артерий	интегральный показатель	0,08022	0,28322637	-3,4235	0,03165886	вероятность неблагоприятного исхода	плохой	неблагоприятный	

оценка риска группа 2 (Режим совместности) - Excel

Тарасов Роман Сергеевич

ВСТАВКА	РАЗМЕТКА СТРАНИЦЫ	ФОРМУЛЫ	ДАННЫЕ	РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ	ВНД	Общий	Условное форматирование	Форматировать как таблицу	Обычный	Нейтральный	Плохой	Вставить	Удалить	Формат	Ячейки	Автосумма	Сортировка	Найти и выделить	Редактирование
Р238	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1	Положительные	Пол	ОСН	МФА	ГВКС	АГ	СД	Инсульт	ФВ	Трехсосудистое поражение коронарных артерий	интегральный показатель	0,08022	0,28322637	-3,4235	0,03165886	вероятность неблагоприятного исхода	плохой	неблагоприятный	

Рис. 4. Использование интерактивного калькулятора для расчета вероятности неблагоприятного прогноза при многососудистом стентировании (А) и поэтапной реваскуляризации (Б)



*Рис. 5. Финальный результат стентирования
левой коронарной артерии (А) и правой коронарной артерии (Б)*

Пациентка в отсутствии ангинозных болей и на фоне стабильной гемодинамики переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для дальнейшего лечения и мониторингового наблюдения. Через сутки пациентка была переведена в инфарктное отделение клиники в удовлетворительном состоянии, где продолжила лечение. По результатам эхокардиографии ФВ ЛЖ составила 38 %, имелась гипокинезия передней стенки левого желудочка.

На 14-е сутки больная была выписана из клиники на амбулаторный этап лечения. В течение 24 месяцев дальнейшего наблюдения состояние больной оставалось удовлетворительным. Клиника стенокардии напряжения не прослеживалась, имело место хроническая сердечная недостаточность на уровне 2–3-го функционального класса по классификации NYHA. Течение сахарного диабета и артериальной гипертензии адекватно контролировалось медикаментозно. Спустя 2 года пациентке выполнена коронарография, по результатам которой окклюзионно-стенотических изменений венечных артерий не выявлено, признаки рестеноза в стентах отсутствовали. По данным эхокардиографии ФВ ЛЖ составила 45 %, сохранялся гипокинез передней стенки левого желудочка.

Таким образом, на основании применения разработанного калькулятора была выбрана оптимальная стратегия реваскуляризации, восстановлена функция жизнеспособного миокарда в области кровоснабжения ИЗА и предотвращен риск дестабилизации ряда стенозов в системах огибающей и правой коронарной артерий. Кроме этого, посредством выполненной реваскуляризации и оптимальной медикаментозной терапии достигнуто удовлетворительное качество жизни пациентки.

Обсуждение

Результаты современных исследований и регистров не предлагают окончательных и опти-

мальных подходов к реваскуляризации у больных с ИМпСТ и МП [1, 4]. Вероятно, выбор конкретной стратегии реваскуляризации среди пациентов с ИМпСТ должен осуществляться индивидуально, с учетом множества факторов, клинических и ангиографических. Согласно сопоставимым результатам лечения пациентов и даже более частой встречаемости неблагоприятных кардиоваскулярных событий в группе поэтапного ЧКВ в сравнении со стратегией, обеспечивающей одномоментную реваскуляризацию, становится очевидным, что МС в рамках первичного ЧКВ может быть безопасной и эффективной опцией лечения больных с ИМпСТ с МП коронарного русла. По всей видимости, тенденция к более благоприятным исходам реваскуляризации методом МС обусловлена, в частности, неопределенностью оптимальных сроков выполнения второго этапа ЧКВ (на сосудах, не связанных с областью инфарктирования миокарда) и ограниченной доступностью этого этапа для пациентов в условиях реальной клинической практики.

Следует отметить, что, несмотря на неоднозначное место МС в рамках первичного ЧКВ у больных без кардиогенного шока [1, 3, 4], в представленном исследовании эта стратегия не ассоциировалась с возрастанием риска ни одного из учитываемых неблагоприятных событий на протяжении 12-месячного периода наблюдения. Реализация стратегии МС в данном исследовании сопровождалась высокой частотой успешного ЧКВ.

Из трех фатальных исходов в группе МС два были связаны с прогрессированием острой сердечной недостаточности (в одном случае после неуспешного ЧКВ на артерии, не связанной с зоной инфаркта, в другом – при воздушной эмболии правой коронарной артерии при окклюзии передней нисходящей и ветви тупого края), тогда

как еще один случай смерти произошел на вторые сутки после неуспешного ЧКВ ИЗА от разрыва миокарда и гемотампонады. Развитие этих фатальных исходов, по всей вероятности, следует рассматривать не как осложнение примененного агрессивного подхода, а в большей степени как следствие неуспешной реваскуляризации [10].

Таким образом, отдаленные результаты стратегии МС не показали увеличения риска осложнений и частоты достижения конечных точек исследования по сравнению с концепцией ПР.

На сегодняшний день не существует достаточного количества исследований, связанных с определением прогностической значимости ряда оценочных шкал среди пациентов с ИМпСТ. Большинство таких шкал не дает информации, достаточной для выбора оптимальной стратегии реваскуляризации в этой группе больных, многие из них не учитывают анатомическую тяжесть поражения коронарного русла.

В настоящем исследовании для комплексной оценки факторов риска неблагоприятного исхода той или иной стратегии реваскуляризации был выделен ряд клинико-демографических и ангиографических факторов, доступных для анализа на момент выполнения коронарографии пациенту с ИМпСТ, и определен их удельный вес в формировании неблагоприятного прогноза. Это позволило создать модель, позволяющую рассчитать вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий на протяжении последующих 12 месяцев в зависимости от выбранной стратегии реваскуляризации (МС в рамках первичного ЧКВ или ПР). Выполнение такого расчета открывает возможность применения на практике дифференцированного выбора оптимальной стратегии реваскуляризации для конкретного пациента.

К наиболее важным факторам, неблагоприятно влияющим на результаты реваскуляризации при МС в рамках пЧКВ, отнесены такие, как ПИКС в анамнезе, тяжелый коронарный атеросклероз (SYNTAX ≥ 23 балам), пожилой возраст (≥ 65 лет), женский пол. Полученные данные показали, что оптимальные результаты стратегии МС могут быть получены у больных мужского пола, моложе 60 лет, без ПИКС в анамнезе и при тяжести поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ≤ 22 баллов.

Эти результаты могут получить логическое объяснение при их сопоставлении с данными литературы, где пожилой возраст, женский пол и тяжелый коронарный атеросклероз являются важными факторами, негативно влияющими на результаты лечения ИМ и реваскуляризации [2].

Нередко сочетание таких факторов, как женский пол и пожилой возраст, может быть ассоциировано с агрессивным течением коронарного атеросклероза, что выражается в высокой анатомической сложности поражения венечных артерий. Наличие ПИКС также может свидетельствовать о длительном существовании анамнеза ИБС и в ряде случаев обуславливать снижение сократительной способности сердца и являться косвенным индикатором значительного объема нежизнеспособного миокарда в бассейне кровоснабжения целевых коронарных артерий, на которых предполагается выполнить вмешательство.

Высокая тяжесть поражения коронарного русла, как правило, предполагает технически сложное ЧКВ, в особенности если реваскуляризация выполняется на двух и более коронарных артериях. Техническая сложность интервенции предполагает увеличение объема используемого рентгеноконтрастного вещества, количества имплантируемых стентов, увеличение длительности процедуры и возрастание риска осложнений.

Таким образом, предпочтительной когортой пациентов с ИМпСТ со стабильной гемодинамикой для реализации стратегии МС в рамках первичного ЧКВ являются больные в возрасте до 65 лет, без ПИКС с умеренной тяжестью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX ≤ 22 баллов. При этом дифференцированный выбор стратегии реваскуляризации необходимо осуществлять с учетом и многих других факторов риска, пользуясь соответствующим разработанным калькулятором.

В отношении ПР при ИМпСТ в проведенном исследовании наибольшей негативной прогностической значимостью обладают такие факторы риска, как наличие в анамнезе инсульта, ПИКС, МФА, трехсосудистое поражение коронарного русла и применение стентов без лекарственного покрытия. Уменьшает вероятность неблагоприятного исхода у пациентов, подвергающихся поэтапным ЧКВ, отсутствие артериальной гипертензии и трехсосудистого поражения, а также применение стентов с лекарственным покрытием.

Эти результаты коррелируют с данными литературы, где говорится о том, что МФА является не только независимым предиктором неблагоприятного исхода ЧКВ, но и индикатором тяжести коронарного атеросклероза [5]. Возможно, пациенты с МФА, являясь прогностически сложной группой больных, требуют применения оптимальных стратегий ЧКВ, в основе которых лежит и такой фактор, как полная реваскуляризация миокарда.

Ее достижение становится более вероятным при выполнении МС в рамках первичного ЧКВ, тогда как неопределенность оптимальных сроков для ПР и особенности практической системы здравоохранения с недостаточной доступностью реваскуляризации в реальной клинической практике делают поэтапный подход менее оптимальным для таких пациентов.

Наличие трехсосудистого поражения коронарного русла зачастую свидетельствует о большом объеме миокарда, находящегося в зоне ишемии. По всей видимости, для таких пациентов возможность выполнения полной реваскуляризации миокарда также становится принципиальным вопросом, который может решить стратегия МС при условии умеренной тяжести коронарного атеросклероза по шкале SYNTAX. Вероятно, одним из ключевых механизмов, посредством которых МС способно положительно влиять на прогноз у больных с трехсосудистым поражением коронарного русла, является превентивная составляющая, посредством которой предотвращается риск дестабилизации стенозов в артериях, непосредственно не связанных с зоной первичного повреждения миокарда [6].

В настоящем исследовании применение стентов с лекарственным покрытием оказалось значимым фактором, положительно влияющим на прогноз у пациентов с ИМпСТ, подвергающихся ПР. Эти данные согласуются с информацией, содержащейся в ряде литературных источников. Известно, что стенты с лекарственным покрытием показывают ряд преимуществ над стентами без лекарственного покрытия, снижая риск рестеноза и повторной незапланированной реваскуляризации целевых сосудов, их преимущества становятся наиболее убедительными у пациентов с сахарным диабетом, при имплантации эндопротезов в артерии небольшого калибра, бифуркационные поражения, протяженные стенозы [7].

Таким образом, поэтапная стратегия реваскуляризации может быть оптимальной опцией лечения для больных с ИМпСТ при отсутствии признаков МФА и инсультов в анамнезе, двухсосудистом поражении коронарного русла на фоне применения стентов с лекарственным покрытием.

Заключение

В настоящем исследовании были определены подходы к дифференцированному выбору стратегии реваскуляризации для больных с ИМпСТ при МП коронарного русла, учитывающие комплекс клинико-демографических и анатомо-ангиографических факторов, что будет способство-

вать улучшению результатов реваскуляризации у данной категории пациентов. Результатом этого стала разработка специального калькулятора, при помощи которого становится возможным осуществлять дифференцированный выбор оптимальной стратегии реваскуляризации для конкретного пациента с ИМпСТ на этапе, предшествующем первичному ЧКВ. Применение данного калькулятора позволит учитывать неблагоприятные факторы риска в пользу применения оптимального способа реваскуляризации для конкретного пациента.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Dambrink J. H., Debrauwere J. P., van't Hof A. W., Ottervanger J. P., Gosselink A. T., Hoorntje J. C. et al. Non-culprit lesions detected during primary PCI: treat invasively or follow the guidelines? *Eurointervention*. 2010; 5: 968–975.
2. Cardarelli F., Bellasi A., Ou F. S., Shaw L. J., Veledar E., Roe M. T. et al. Combined impact of age and estimated glomerular filtration rate on in-hospital mortality after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction (from the American College of Cardiology National Cardiovascular Data Registry). *Am. J. Cardiol.* 2009; 103: 766–771.
3. Tarasov R. S., Ganyukov V. I., Protodopov A. V., Barbarash O. L., Barbarash L. S. Six month results of randomized clinical trial: Multivessel stenting versus staged revascularization for ST-elevation myocardial infarction patients with second generation drug eluting stents. *Clinical Medicine Research*. 2014; 3(5): 125–129. doi: 10.11648/j.cmr.20140305.12.
4. Kushner F. G., Hand M., Smith S. C., King S. B., Anderson J. L., Antman E. M. et al. 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 2205–2241.
5. Aboyans V., Desormais I., Lacroix P., Salazar J., Criqui M. H., Laskar M. et al. The general prognosis of patients with peripheral artery disease differs according to the disease localization. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55: 898–903.
6. Politi L., Sgura F., Rossi R., Monopoli D., Guerri E., Leuzzi C. et al. A randomised trial of target-vessel versus multivessel revascularization in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term follow-up. *Heart*. 2010; 96: 662–667.
7. Shishehbor M. H., Amini R., Oliveria L. P., Singh I. M., Kelly P., Bhatt D. L. et al. Comparison of drug-eluting stents versus bare-metal stents for treating ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2008; 1: 227–232.
8. Windecker S., Kolh P., Alfonso F., Collet J. P., Cremer J., Falk V. et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur. Heart J.* 2014; 278: 25–27. doi:10.1093/eurheartj/ehu.
9. Wald D. S., Morris J. K., Wald N. J., Chase A. J., Edwards R. J., Hughes L. O. et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (12): 1115–1123.

10. Тарасов Р. С., Ганюков В. И. Факторы летальности у больных инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST при многососудистом поражении коронарного русла после эндоваскулярной реваскуляризации. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2015; 1: 32–38.

Tarasov R. S., Ganyukov V. I. Factors of mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel coronary diseases after endovascular revascularization. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2015; 1: 32–38. [In Rus].

Статья поступила 03.10.2015

Для корреспонденции:

Тарасов Роман Сергеевич
Адрес: 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8 (3842) 64-18-06
E-mail: tarars@kemcardio.ru

For correspondence:

Tarasov Roman
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel. +7 (3842) 64-18-06
E-mail: tarars@kemcardio.ru

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ БОЛЕЗНЕЙ ОРГАНОВ КРОВООБРАЩЕНИЯ EPIDEMIOLOGY OF CIRCULATORY SYSTEM DISEASES

УДК616.1-036.88-06:616.1/8

МНЕНИЕ ВРАЧЕЙ О РОЛИ ОТДЕЛЬНЫХ ФАКТОРОВ СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ В РЕГИОНАХ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

С. А. БОЙЦОВ¹, М. А. ВАТОЛИНА¹, И. В. САМОРОДСКАЯ¹,
О. Л. БАРБАРАШ², О. А. ОВЧАРЕНКО³, Н. В. КОНДРИКОВА²

¹*Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия*

²*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

³*Министерство здравоохранения Ростовской области, Ростов-на-Дону, Россия*

Актуальность. В настоящее время продолжают исследования по оценке влияния отдельных факторов на смертность от болезней системы кровообращения (БСК).

Цель: изучить и сравнить мнение врачей-специалистов о факторах, оказывающих влияние на статистические показатели смертности от БСК в различных регионах РФ.

Материалы и методы. В ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России была составлена анкета, направленная в департаменты здравоохранения регионов, научным работникам – специалистам в области профилактической медицины и общественного здоровья здравоохранения. Экспертам предлагалось ответить на вопросы, оценивая вклад каждого из представленных шести факторов (коморбидная соматическая патология; коморбидная психическая патология, коморбидная патология на фоне употребления алкоголя и наркотиков, невыполнение рекомендаций врача, незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции, незнание основных проявлений (симптомов) жизнеугрожающих заболеваний или их осложнений) как ведущей причины смерти на смертность от болезней системы кровообращения по пятибалльной шкале. Всего было получено 226 заполненных анкет, из них 37 – от специалистов, работающих в Кемеровской области, 70 – Ростовской области, 119 – других регионов РФ. Таким образом, сформированы три группы сравнения.

Результаты. Не выявлено статистически значимых различий в ответах на вопросы между группами врачей. Средний балл влияния коморбидной соматической патологии, по мнению врачей, составляет 3,5; коморбидной психической патологии – 2,7; коморбидной патологии, обусловленной употреблением алкоголя и наркотиков, – 3,5; невыполнением рекомендаций врача – 4; незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции – 3,8; незнание основных проявлений (симптомов) жизнеугрожающих заболеваний или их осложнений, требующих первой помощи и экстренной медицинской помощи, – 3,9. Несмотря на определенные различия в мнении врачей относительно влияния каждого из рассматриваемых факторов на смертность от БСК (коэффициент конкордации Кендалла $W=0,181$) степень согласия статистически значимо ($p<0,0001$) отличается от нуля.

Вывод. Все перечисленные факторы, по мнению врачей, оказывают значительное влияние на смертность от БСК. Статистически значимых различий между мнениями групп врачей в оценке факторов, влияющих на смертность от БСК, не выявлено. Имеется статистически значимая, но низкая степень согласия врачей в балльной оценке рассматриваемых факторов.

Ключевые слова: смертность, болезни системы кровообращения.

MEDICAL CARE PRACTITIONERS' OPINION ON THE ROLE OF SPECIFIC FACTORS CONTRIBUTING TO THE MORTALITY FROM CIRCULATORY SYSTEM DISEASE IN THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION

S. A. BOYTSOV¹, M. A. VATOLINA¹, I. V. SAMORODSKAYA¹,
O. L. BARBARASH², O. A. OVCHARENKO³, N. V. KONDRIKOVA²

¹*Federal State Budgetary Institution State research center for preventive medicine of Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia*

²*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

³*Ministry of Health of the Rostov Region, Rostov-on-Don, Russia*

Background. Currently, the influence of specific factors on mortality rates for circulatory system disease (CSD) is actively studied by numerous researches.

Purpose. To study and compare medical care practitioners' estimation of the factors affecting the mortality statistics for CSD in different regions of the Russian Federation.

Materials and Methods. Federal State Institution "National Research Centre for Preventive Medicine" compiled a questionnaire submitted to the Public Health Departments of the regions and researchers in preventive medicine and public health care from different regions of Russia. All the interviewees scored the influence of six factors as a leading cause of death (comorbid somatic pathology; comorbid psychopathology; comorbid alcohol and drug use disorders; non-compliance to treatment; ignorance of the major risk factors for CSD or refusal of their prevention; ignorance of the main manifestations (symptoms) of life-threatening diseases or complications) on mortality rates for CSD using a 1-to-5 rating scale. A total of 226 completed questionnaires were received: 37 questionnaires were completed by medical care practitioners from the Kemerovo region, 70 – from the Rostov region and 119 – from other regions of the Russian Federation. Three comparison groups were established.

Results. There were no statistically significant differences in the scores between the comparison groups of medical care practitioners. The average impact of comorbid somatic pathology according to the medical care practitioners' estimation was 3,5; comorbid psychopathology – 2,7; comorbid alcohol and drug use disorders – 3,5; non-compliance to treatment – 4; ignorance of the major risk factors for CSD or refusal of their prevention – 3,8; ignorance of the main manifestations (symptoms) of life-threatening diseases or complications requiring first aid and emergency medical service – 3,9. Despite certain differences in the medical care practitioners' estimation of the influence of selected factors on mortality rates for CSD (Kendall's coefficient of concordance $W=0,181$) the degree of agreement was statistically significantly ($p<0.0001$) different from zero.

Conclusion. All these factors, estimated by the medical care practitioners, affect mortality rates for CSD. There were no statistically significant differences between the comparison groups' estimates of the factors affecting mortality rates for CSD. There was a statistically significant low concordance between medical care practitioners in the use of the 1-to-5 rating scale.

Key words: mortality, circulatory system disease.

В рамках Фрамингемского исследования, стартовавшего в 1948 г., было показано, что для отдельного человека основными факторами риска развития и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит атеросклероз, являются высокое артериальное давление, высокий уровень холестерина в крови, курение, ожирение, сахарный диабет, низкий уровень физической активности, высокий уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, возраст, пол и психосоциальные факторы. Дальнейшие исследования показали влияние различных профилактических и лечебных технологий на показатели смертности от болезней системы кровообращения (БСК) на популяционном уровне [1]. В то же время отечественными исследователями на основании показателей Росстата на уровне субъектов Российской Федерации (РФ) был выявлен целый ряд экономических и демографических факторов (материальное неблагополучие населения, недостаточная развитость инфраструктуры оказания бытовых и социальных услуг, избыточное неравенство доходов, социально-экономических, экологических, природно-климатических и психологических факторов), связанных с показателями смертности, в том числе от БСК [2, 3]. Крупное когортное исследование, организованное D. Zaridze показало, что значительную роль в смертности от БСК в регионах РФ играет алкоголь и неадекватное кодирование причин смерти от БСК [4]. Немаловажное значение имеет сопутствующая (коморбидная) патология, частота которой, в свою очередь зависит, от возраста, образа и условий жизни. Согласно данным обзора, в настоящее время в мире, разработано более десятка шкал, оценивающих воз-

действие коморбидной патологии на продолжительность жизни [5]. При рассмотрении причин высокой смертности от БСК в РФ С. А. Бойцов с соавторами предлагают выделять две большие группы, влияющие на эти показатели:

1) объективные (высокая распространенность факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний, система организации медицинской помощи, уровень финансирования и развития современных медицинских технологий, приверженность врачей и пациентов к рекомендациям, основанным на принципах доказательной медицины);

2) субъективные (связанные с системой учета случаев болезни, подходами к оценке и кодированию причин смерти от сердечно-сосудистой патологии) [6].

Таким образом, на смертность от БСК влияют не один десяток факторов. Исходя из вышесказанного, мы провели опрос врачей-специалистов, работающих в разных регионах РФ, с целью изучения и сравнения их мнения о факторах, оказывающих влияние на статистические показатели смертности от БСК в регионах РФ.

Материалы и методы

В ФГБУ ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России была составлена анкета, направленная в департаменты здравоохранения регионов, научным работникам – специалистам в области профилактической медицины и общественного здоровья здравоохранения. Экспертам предлагалось ответить на вопросы, оценивая вклад каждого из представленных шести факторов (коморбидная соматическая патология; коморбидная психическая патология, коморбидная патология на фоне употребления алкоголя и нар-

котиков, невыполнение рекомендаций врача, незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции, незнание основных проявлений (симптомов) жизнеугрожающих заболеваний или их осложнений) как ведущей причины смерти, на смертность от болезней системы кровообращения по пятибалльной шкале. Всего было получено 226 заполненных анкет, из них 37 – от специалистов, работающих в Кемеровской области, 70 – в Ростовской области, 119 – в других регионах РФ. Таким образом, сформированы три группы сравнения.

Определены средние значения количественных показателей ($M \pm m$). Количественные показатели сравнивались с помощью критерия Стьюдента (при нормальном распределении) и непараметрического критерия Манна – Уитни (при ненормальном распределении), качественные показатели – с помощью критерия χ^2 . Для оценки степени согласия мнения специалистов в отношении оценки всех рассматриваемых факторов использовался коэффициент конкордации Кендалла W. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты

Всего было получено 226 заполненных анкет, из них 57 – от специалистов, работающих в профилактических центрах, центрах здоровья и/или являющихся внештатными специалистами по профилактической медицине при департаментах здравоохранения, и 169 анкет от специалистов, работающих в смежных областях. Несмотря на определенные различия в среднем общем стаже врачей, участвующих в опросе, статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,055$). Средний общий врачебный стаж в Кемеровской области составил $24,03 \pm 1,6$ года, в Ростовской области – $18,8 \pm 1,4$ и в других регионах РФ – $21,60 \pm 1,0$. Среди анкетированных врачей из Ростовской и Кемеровской областей доля врачей, специализирующихся на профилактической медицине (работающих в центрах здоровья или являющихся главными внештатными специалистами региона по профилактической медицине) статистически значимо не различалась и составляла менее 3 %. В то же время доля таких специалистов была значительно выше (45,4 %) среди анкетированных из других регионов РФ ($p < 0,0001$). Аналогичным образом отличалась структура врачебных специальностей (согласно врачебному сертификату) среди принявших участие в опросе (рис. 1).

В таблице 1 представлены результаты ответов на вопрос о значимости перечисленных в анкете факторов на смертность от БСК.

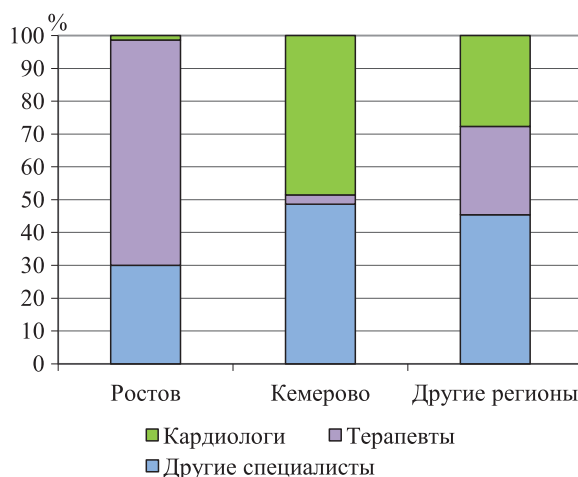


Рис. 1. Структура врачебных специальностей среди респондентов

Несмотря на то, что среди сравниваемых групп отмечались различия в стаже работы, а также в структуре врачебных специальностей, статистически значимых различий в средней балльной оценке по каждому из показателей между группами регионов не выявлено (p более чем 0,05 по каждому пункту).

В таблицах 2–7 представлено распределение ответов на вопросы анкеты.

Хотя средние баллы в ответах на вопросы «Незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции» и «Незнание основных проявлений (симптомов) жизнеугрожающих заболеваний или их осложнений, требующих первой помощи и экстренной медицинской помощи» статистически значимо не различались между тремя группами врачей из различных регионов ($p = 0,3$) и в целом составили $3,8 \pm 1,1$ и $3,9 \pm 1,3$ соответственно, почти половина врачей в каждом регионе поставили наибольшую балльную оценку (5 баллов) в ответах на данные вопросы. Примечательно также, что ни один из опрашиваемых врачей Кемеровской области, в отличие от врачей других регионов РФ, не выбрал нулевой балл для оценки вклада в показатели смертности такого фактора, как отсутствие знаний симптомов жизнеугрожающих состояний, требующих первой помощи и экстренной медицинской помощи.

При анализе выявлена положительная корреляция между уровнями балльной оценки по таким показателям, как:

1) коморбидная соматическая патология и а) коморбидная психическая патология (деменция, на фоне органического поражения ЦНС) ($0,439$, $p < 0,0001$); б) коморбидная патология на фоне употребления алкоголя и наркотиков ($0,4333$, $p < 0,0001$); в) невыполнение рекомендаций врача

Таблица 1

Ответы врачей на вопрос «Какую роль в смертности от БСК как ведущей причины смерти играют обозначенные факторы»						
Фактор	Регион	Кол-во ответов	Среднее	Стандартное отклонение	95 % ДИ для среднего	
					нижняя граница	верхняя граница
Коморбидная соматическая патология	Ростовская область	70	3,543	1,4811	3,190	3,896
	Кемеровская область	37	3,432	1,6921	2,868	3,997
	Другие регионы РФ	119	3,521	1,5062	3,248	3,794
	Итого	226	3,513	1,5238	3,314	3,713
Коморбидная психическая патология (деменция, на фоне органического поражения ЦНС)	Ростовская область	70	2,786	1,3065	2,474	3,097
	Кемеровская область	37	2,730	1,4842	2,235	3,225
	Другие регионы РФ	119	2,647	1,4414	2,385	2,909
	Итого	226	2,704	1,4034	2,520	2,887
Коморбидная патология на фоне употребления алкоголя и наркотиков	Другие регионы РФ	119	3,504	1,5120	3,230	3,779
	Ростовская область	70	3,386	1,6879	2,983	3,788
	Кемеровская область	37	3,892	1,2198	3,485	4,299
	Итого	226	3,531	1,5294	3,331	3,731
Невыполнение рекомендаций врача	Ростовская область	70	4,086	1,2937	3,777	4,394
	Кемеровская область	37	4,027	1,1423	3,646	4,408
	Другие регионы РФ	119	3,882	1,3603	3,635	4,129
	Итого	226	3,969	1,3043	3,798	4,140
Незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции	Другие регионы РФ	119	3,714	1,5246	3,438	3,991
	Ростовская область	70	3,957	1,4084	3,621	4,293
	Кемеровская область	37	3,838	1,1184	3,465	4,211
	Итого	226	3,810	1,4280	3,623	3,997
Незнание основных проявлений (симптомов) жизнеугрожающих заболеваний или их осложнений, требующих первой помощи и экстренной медицинской помощи	Ростовская область	70	3,943	1,3819	3,613	4,272
	Кемеровская область	37	4,216	0,9170	3,910	4,522
	Другие регионы РФ	119	3,815	1,4727	3,548	4,082
	Итого	226	3,920	1,3704	3,741	4,100

Таблица 2

Ответы врачей на вопрос «Какую роль в смертности от БСК как ведущей причины смерти играет коморбидная соматическая патология (оценить по пятибалльной шкале)»							
Регион	Количество ответов						Итого
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	
Ростовская область	6	1	6	15	20	22	70
	8,6 %	1,4 %	8,6 %	21,4 %	28,6 %	31,4 %	100 %
Кемеровская область	2	6	2	6	6	15	37
	5,4 %	16,2 %	5,4 %	16,2 %	16,2 %	40,5 %	100 %
Другие регионы РФ	8	6	12	24	28	41	119
	6,7 %	5,0 %	10,1 %	20,2 %	23,5 %	34,5 %	100 %
Итого	16	13	20	45	54	78	226
	7,1 %	5,8 %	8,8 %	19,9 %	23,9 %	34,5 %	100 %

Таблица 3

Ответы врачей на вопрос «Какую роль в смертности от БСК как ведущей причины смерти играет коморбидная психическая патология (деменция, на фоне органического поражения ЦНС) (оценить по пятибалльной шкале)»

Регион	Количество ответов						Итого
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	
Ростовская область	2	12	13	22	14	7	70
	2,9 %	17,1 %	18,6 %	31,4 %	20,0 %	10,0 %	100 %
Кемеровская область	2	8	6	7	10	4	37
	5,4 %	21,6 %	16,2 %	18,9 %	27,0 %	10,8 %	100 %
Другие регионы РФ	12	14	24	36	20	13	119
	10,1 %	11,8 %	20,2 %	30,3 %	16,8 %	10,9 %	100 %
Итого	16	34	43	65	44	24	226
	7,1 %	15,0 %	19,0 %	28,8 %	19,5 %	10,6 %	100 %

Таблица 4

Ответы врачей на вопрос «Какую роль в смертности от БСК как ведущей причины смерти играет коморбидная патология на фоне употребления алкоголя и наркотиков (оценить по пятибалльной шкале)»

Регион	Количество ответов						Итого
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	
Ростовская область	8	2	11	8	16	25	70
	11,4 %	2,9 %	15,7 %	11,4 %	22,9 %	35,7 %	100 %
Кемеровская область	1	1	2	7	12	14	37
	2,7 %	2,7 %	5,4 %	18,9 %	32,4 %	37,8 %	100 %
Другие регионы РФ	9	6	10	23	33	38	119
	7,6 %	5,0 %	8,4 %	19,3 %	27,7 %	31,9 %	100 %
Итого	18	9	23	38	61	77	226
	8,0 %	4,0 %	10,2 %	16,8 %	27,0 %	34,1 %	100 %

Таблица 5

Ответы врачей на вопрос «Какую роль в смертности от БСК как ведущей причины смерти играет невыполнение рекомендаций врача (оценить по пятибалльной шкале)»

Регион	Количество ответов						Итого
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	
Ростовская область	2	4	1	8	19	36	70
	2,9 %	5,7 %	1,4 %	11,4 %	27,1 %	51,4 %	100 %
Кемеровская область	0	1	3	8	7	18	37
	0,0 %	2,7 %	8,1 %	21,6 %	18,9 %	48,6 %	100 %
Другие регионы РФ	8	1	2	25	33	50	119
	6,7 %	0,8 %	1,7 %	21,0 %	27,7 %	42,0 %	100 %
Итого	10	6	6	41	59	104	226
	4,4 %	2,7 %	2,7 %	18,1 %	26,1 %	46,0 %	100 %

Таблица 6

Ответы врачей на вопрос «Какую роль в смертности от БСК как ведущей причины смерти играет незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции (оценить по пятибалльной шкале)»

Регион	Количество ответов						Итого
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	
Ростовская область	2	5	4	8	15	36	70
	2,9 %	7,1 %	5,7 %	11,4 %	21,4 %	51,4 %	100 %
Кемеровская область	0	0	5	11	6	15	37
	0,0 %	0,0 %	13,5 %	29,7 %	16,2 %	40,5 %	100 %
Другие регионы РФ	8	4	11	22	20	54	119
	6,7 %	3,4 %	9,2 %	18,5 %	16,8 %	45,4 %	100 %
Итого	10	9	20	41	41	105	226
	4,4 %	4,0 %	8,8 %	18,1 %	18,1 %	46,5 %	100 %

Таблица 7

Ответы врачей на вопрос «Какую роль в смертности от БСК как ведущей причины смерти играет незнание основных проявлений (симптомов) жизнеугрожающих заболеваний или их осложнений, требующих первой помощи и экстренной медицинской помощи (оценить по пятибалльной шкале)»

Регион	Количество ответов						Итого
	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла	4 балла	5 баллов	
Ростовская область	2	5	2	12	14	35	70
	2,9 %	7,1 %	2,9 %	17,1 %	20,0 %	50,0 %	100 %
Кемеровская область	0	0	0	12	5	20	37
	0,0 %	0,0 %	0,0 %	32,4 %	13,5 %	54,1 %	100 %
Другие регионы РФ	7	4	7	26	17	58	119
	5,9 %	3,4 %	5,9 %	21,8 %	14,3 %	48,7 %	100 %
Итого	9	9	9	50	36	113	226
	4,0 %	4,0 %	4,0 %	22,1 %	15,9 %	50,0 %	100 %

(0,479, $p<0,0001$); г) незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции (0,367, $p<0,0001$); д) незнание основных проявлений заболеваний (0,371, $p<0,0001$);

2) коморбидная психическая патология (деменция, на фоне органического поражения ЦНС) и а) коморбидная патология на фоне употребления алкоголя и наркотиков (0,452, $p<0,0001$); б) невыполнение рекомендаций врача (0,271, $p<0,0001$); в) незнание основных проявлений заболеваний (0,2, $p=0,007$);

3) коморбидная патология на фоне употребления алкоголя и наркотиков и а) невыполнение рекомендаций врача (0,313, $p<0,0001$); б) незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции (0,271, $p<0,0001$); в) незнание основных проявлений заболеваний (0,327, $p<0,0001$);

4) невыполнение рекомендаций врача и а) незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции (0,6, $p<0,0001$); б) незнание основных проявлений заболеваний (0,492, $p<0,007$);

5) незнание основных факторов риска развития БСК или отказ от их коррекции и незнание основных проявлений заболеваний (0,632, $p<0,0001$).

Не выявлено корреляционной взаимосвязи между общим стажем работы в годах и балльной оценкой роли каждого из рассматриваемых факторов. В целом, несмотря на определенные различия в мнении врачей относительно влияния каждого из факторов на смертность от БСК (коэффициент конкордации Кенделла $W=0,181$), степень согласия статистически значимо ($p<0,0001$) отличается от нуля.

Обсуждение

Учитывая общемировую тенденцию к увеличению продолжительности жизни, риск развития хронических неинфекционных заболеваний с воз-

растом, можно предполагать, что в настоящее время все большую актуальность приобретает анализ причин смерти с учетом имеющейся у пациентов сопутствующей патологии. Согласно результатам исследования, проведенного в Великобритании, выявлено, что среди 24 тыс. лиц старше 50 лет, обращающихся за медицинской помощью к врачам первичного звена, только у 40 % не было хронической патологии, у 37 % зарегистрирована мультиморбидная патология, хронические заболевания развились у 10 % в течение трех лет наблюдения [7]. Часть патологии, безусловно, имеет прямое влияние на продолжительность жизни в целом и смертность от БСК в частности. Именно об этом свидетельствуют результаты опроса врачей и популяционных исследований. В мире разработаны и используются для прогнозирования продолжительности жизни больных с различными хроническими заболеваниями и состояниями с учетом возраста и тяжести заболевания более десятка шкал. Наиболее распространенные – BOD, CharlsonIndex, HallstromIndex, IncalziIndex, LiuIndex и ShwartzIndex, CIRS, ICED, KaplanIndex, Cornoni-HuntleyIndex и HurwitzIndex, Diseasecount, DUSOI [5]. Даже не пользуясь этими шкалами, врачи, исходя из собственного практического опыта, считают коморбидную патологию (и соматическую, и психическую) значимыми факторами, влияющими на смертность от БСК. Примечательно, что лишь очень небольшая часть врачей (менее 9 %) считают, что коморбидная патология практически не влияет на смертность от БСК (то есть степень влияния коморбидной патологии составляет 0 баллов). Несмотря на то, что по мнению ряда специалистов, формально психические болезни не могут являться основной причиной смерти, в 2012 г., по данным Office for National Statistics Великобритании, среди мужчин смертность только от болезни Альцгеймера

занимала 5-е место (5,8 % всех смертей), среди женщин – 1-е место (11,8 % всех смертей) [8]. В докладе ВОЗ «Здоровье для подростков во всем мире» (2014 г.) в глобальных масштабах основной причиной заболеваний и инвалидности среди подростков является депрессия, самоубийства – третьей по значимости причиной смерти [9]. Депрессия часто сопутствует соматическим заболеваниям, и эта коморбидность носит клинически значимый характер. Проспективные исследования последних лет свидетельствуют о том, что депрессивные состояния выступают в качестве независимого фактора риска развития артериальной гипертензии и ИБС, а также наиболее серьезных сердечно-сосудистых осложнений – инфаркта миокарда и мозговых инсультов и достоверно высоко ассоциируются с показателями общей смертности (отношение шансов в данных исследованиях составляло 2,13, лишь немного уступая по значению таковому для курения – 2,23) [10, 11]. Таким образом, можно полностью согласиться с мнением тех врачей, которые считают, что психические заболевания оказывают существенное влияние на показатели смертности от БСК.

Учитывая, что смертность от БСК в России несколько последних десятилетий составляет более 50 % от общей смертности на фоне отсутствия таких показателей в развитых и развивающихся странах мира (за исключением стран бывшего СССР), следует еще раз обратить внимание на то, что, что кодирование причины смерти ведет к искаженному представлению реальности. Еще в 2001 г. был опубликован аналитический обзор ВОЗ, посвященный различию между странами показателей смертности от разных причин, в котором авторы указывали, что в России используются нестандартные (другие, чем предписывает МКБ) подходы к классификации причин смерти, а это при отсутствии аутопсии делает невозможным дать правильную оценку смертности от ряда причин [12]. Аналогичное мнение высказывали Д. Ш. Вайсман, И. В. Самородская, А. Е. Иванова с соавт., Н. Н. Никулина [13–16]. В настоящее время получение достоверной статистической информации о смертности от БСК затруднено в связи с неадекватным кодированием причин смерти, высокой долей смертности населения вне стационаров и низкой частотой проведения аутопсий [16].

Таким образом, все перечисленные факторы (соматическая и психическая коморбидная патология, незнание факторов риска и симптомов заболевания), по мнению врачей, оказывают значительное влияние на смертность от БСК. Несмо-

тря на слабую степень согласованности в ответах, мнение врачей не зависит от региона, из которого поступали ответы на вопросы, а также врачебной специализации. На основании полученных данных невозможно дать оценку вклада каждого из названных факторов в показатели смертности от БСК, но, учитывая значимую корреляционную взаимосвязь между балльными оценками отдельных факторов, а также результаты исследований о неудовлетворительном качестве кодирования причин смерти, можно говорить о необходимости проведения комплексных исследований, учитывающих не только традиционные факторы риска сердечно-сосудистых событий, но и те, которые, по мнению практических врачей, играют значимую роль в смертности от БСК. Это важно в связи с необходимостью коррекции популяционных и региональных программ первичной и вторичной профилактики ССЗ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Бойцов С. А. Механизмы снижения смертности от ишемической болезни сердца в различных странах. Профилактическая медицина. 2013; 5: 9–19.
2. Boytsov S. A. Mehanizmy snizheniya smertnosti ot ishemicheskoy bolezni serdca v razlichnyh stranah. Profilakticheskaya medicina. 2013; 5: 9–19. [In Russ].
3. Кручек М. М., Молчанова Е. В. Исследование медико-демографических процессов в регионах России методом регрессионного анализа по панельным данным. Региональная экономика: теория и практика. 2013; 18 (297): 41–50.
4. Kruchek M. M., Molchanova E. V. Issledovanie mediko-demograficheskikh processov v regionah Rossii metodom regressionnogo analiza po panel'nyim dannym. Regional'naya ekonomika: teoriya i praktika. 2013; 18 (297): 41–50. [In Russ].
5. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А., Концевая А. В., Деев А. Д., Капустина А. В. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России». Российский кардиологический журнал. 2012; 5: 6–11.
6. Shal'nova S. A., Konradi A. O., Karpov Yu. A., Koncevaya A. V., Deev A. D., Kapustina A. V. i dr. Analiz smertnosti ot serdechno-sosudistyh zabolevaniy v 12 regionah Rossiyskoy Federacii, uchastvuyushhih v issledovanii «Jepidemiologiya serdechno-sosudistyh zabolevaniy v razlichnyh regionah Rossii». Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2012; 5: 6–11. [In Russ].
7. Zaridze D., Lewington S., Boroda A., Scélo G., Karpov R., Lazarev A. et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. The Lancet, Early Online Publication, 31 January 2014. doi:10.1016/S0140-6736(13)62247-3.
8. Самородская И. В., Никифорова М. А. Терминология и методы оценки влияния коморбидности на прогноз и исходы лечения. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2013; 4 (14): 18–26.

Samorodskaya I. V., Nikiforova M. A.. Terminologiya i metody ocenki vliyaniya komorbidnosti na prognoz i ishody lecheniya. Byulleten' NCSSH im. A. N. Bakuleva RAMN. 2013; 4 (14): 18–26. [In Russ].

6. Бойцов С. А., Самородская И. В. Высокая смертность от БСК в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти. Кардиология. 2015; 1: 47–51.

Boytsov S. A., Samorodskaya I. V. Vysokaya smernost' ot BSK v Rossii: adekvatny li podhody k kodirovaniyu prichin smerti. Kardiologiya. 2015; 1: 47–51. [In Russ].

7. Vicky Y. Strauss, Peter W. Jones, Umesh T. Kadam, Kelvin P. Jordan. Distinct trajectories of multimorbidity in primary care were identified us inglatent class growth analysis. Journal of Clinical Epidemiology 2014; 10. doi: 10.1016/j.jclinepi.2014.06.003.

8. Cancer-Pain.org [Internet]. This Review draws together key economic stories from ONS economic statistics produced over the last month. This edition focuses on aspects of the UK's economic recovery. Economic Review, March 2015. Available from: <http://www.ons.gov.uk/>. [10 March 2015, date last accessed].

9. ВОЗ призывает уделять больше внимания здоровью подростков. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/focus-adolescent-health/ru/> [Дата обращения: 10.03.2015].

ВОЗ призывает уделять больше внимания здоровью подростков. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/focus-adolescent-health/ru/> [Дата обращения: 10.03.2015]. [In Russ].

10. Оганов Р. Г., Ольбинская Л. И., Смулевич А. Б., Дробизhev М. Ю., Шальнова С. А., Погосова Г. В. Депрессии и расстройства депрессивного спектра в общей медицинской практике. Результаты программы КОМПАС. Кардиология. 2004; 1: 48–54.

Oganov R. G., Ol'binskaya L. I., Smulevich A. B., Drobizhev M. Yu., Shal'nova S. A., Pogosova G. V. Depressii i rasstroystva depressivnogo spektra v obshhemeditsinskoy praktike. Rezul'taty programmy KOMPAS. Kardiologiya. 2004; 1: 48–54. [In Russ].

11. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Эпидемию сердечно-сосудистых заболеваний можно остановить усилением профилактики. Профилактическая медицина. 2009; 6: 3–7.

Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Jepidemiyu serdechno-sosudistyh zabolevaniy mozjno ustanovit' usileniem profilaktiki. Profilakticheskaya medicina. 2009; 6: 3–7. [In Russ].

12. Lozano R., Murray C. J. L., Lopez A. D., Satoh T. Misclassification and misclassification of ischaemic heart disease mortality // World Health Organization. Global Programme on Evidence for Health Policy. Working Paper. 2001; 12: 19.

13. Вайсман Д. Ш. Система анализа статистики смертности по данным «Медицинских свидетельств о смерти» и достоверность регистрации причин смерти. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; 2. Режим доступа <http://vestnik.mednet.ru/content/view/465/30/lang,ru/> [Дата обращения: 10.03.2015].

Vajzman D. Sh. Sistema analiza statistiki smernosti po dan-nym «Medicinskih svidetel'stv o smerti» i dostovernost' registracii prichin smerti. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2013; 2. Rezhim dostupa <http://vestnik.mednet.ru/content/view/465/30/lang,ru/> [Дата обращения: 10.03.2015].

14. Самородская И. В., Ватолина М. А., Белов В. Б., Бойцов С. А. Оценка смертности от психических заболеваний и болезней системы кровообращения: проблемы кодирования и статистического учета случаев смерти. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2014; 5: 8–12.

Samorodskaya I. V., Vatulina M. A., Belov V. B., Boytsov S. A.. Ocenka smernosti ot psicheskikh zabolevaniy i bolezney sistemy krovoobrashheniya: problemy kodirovaniya i statisticheskogo ucheta sluchaev smerti. Problemy social'noy gigieny, zdavoohraneniya i istorii mediciny. 2014; 5: 8–12. [In Russ].

15. Иванова А. Е., Сабгайда Т. П., Семенова В. Г., Запорожченко В. Г., Землянова Е. В., Никитина С. Ю. Факторы искажения структуры причин смерти трудоспособного населения России. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; 4 (32). Режим доступа: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/491/27/lang,ru/> [Дата обращения: 10.03.2015].

Ivanova A. E., Sabgayda T. P., Semenova V. G., Zaporozhchenko V. G., Zemlyanova E. V., Nikitina S. Yu. Faktory iskazheniya struktury prichin smerti trudospobnogo nasele-niya Rossii. Social'nye aspekty zdorov'ya naseleniya. 2013; 4 (32). Rezhim dostupa: <http://vestnik.mednet.ru/content/view/491/27/lang,ru/> [Дата обращения: 10.03.2015].

16. Никулина Н. Н. Сердечно-сосудистая смертность: анализ качества диагностики и статистического учета причин смерти. Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 1: 91–96.

Nikulina N. N. Serdechno-sosudistaya smernost': analiz kachestva diagnostiki i statisticheskogo ucheta prichin smerti. Saratovskiy nauchno-medicinskiy zhurnal. 2011; 1: 91–96. [In Russ].

Статья поступила 15.04.2015

Для корреспонденции:

Кондрикова Наталья Владимировна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-31-53

E-mail: nkondrik@ya.ru

For correspondence:

Kondrikova Natalya

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-31-53

E-mail: nkondrik@ya.ru

УДК 57.044; 614.72

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ВЛИЯНИЯ УСЛОВИЙ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ ПАТОЛОГИЮ ГОРОДСКОГО НАСЕЛЕНИЯ

М. В. ТАБАКАЕВ¹, А. Е. ВЛАСЕНКО², С. А. НАУМОВА³, Г. В. АРТАМОНОВА¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

² *Муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения особого типа «Кустовой медицинский информационно-аналитический центр», Новокузнецк, Россия*

³ *Кемеровский центр по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Западно-Сибирское управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды», Кемерово, Россия*

Целью данного исследования послужила оценка связей сердечно-сосудистой патологии городского населения с условиями окружающей среды (концентрациями загрязнителей и значениями температуры атмосферного воздуха).

Проведен анализ первичной заболеваемости, госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, а также данных по концентрациям химических веществ (мг/м³) и температуре воздуха (в °С) в городе Новокузнецке Кемеровской области за 2007–2012 гг. Данные по сердечно-сосудистой патологии населения представлены с учетом возраста (до 60 лет и старше). Анализировались месячные среднесуточные значения показателей. Для сравнения 2-х групп количественных переменных применялся критерий Манна – Уитни, трех и более – критерий Крускалла – Уоллиса. Для определения силы, направленности и достоверности связи между количественными показателями использовался регрессионный анализ.

Показатели заболеваемости, госпитализации и смертности от сердечно-сосудистой патологии во всех возрастных группах, за исключением уровня госпитализации в возрасте старше 60 лет, в динамике снижаются. Уровни загрязнителей атмосферного воздуха характеризуются разнонаправленными тенденциями в динамике за исследуемый период. К загрязнителям атмосферного воздуха, наиболее часто превышающим предельно-допустимые концентрации в Новокузнецке в 2007–2012 гг. относятся взвешенные вещества (6,7 % проб), фторид водорода (6,6 %), формальдегид (3,8 %), фенол (2,5 %), сажа (2,3 %), диоксид азота (1,1 %). Согласно регрессионному анализу, показатели сердечно-сосудистой патологии населения Новокузнецка в 16–57 % случаев объясняются условиями окружающей среды. Количество зарегистрированных случаев заболеваний, госпитализаций и смертей от патологии сердечно-сосудистой системы связано прямо с концентрацией взвешенных веществ, фторида водорода, формальдегида в атмосферном воздухе и обратно – с температурой воздуха. Вклад взвешенных веществ и температуры воздуха в сердечно-сосудистую патологию выше среди пенсионеров по сравнению с лицами до 60 лет.

Таким образом, показано совместное влияние уровней загрязнения и температуры воздуха на сердечно-сосудистую патологию населения г. Новокузнецк.

Ключевые слова: загрязнение атмосферного воздуха, температура воздуха, сердечно-сосудистые заболевания, заболеваемость, госпитализация, смертность.

APPROACHES TO THE EVALUATION OF THE ENVIRONMENTAL INFLUENCE ON CARDIOVASCULAR PATHOLOGY AMONG URBAN POPULATION

M. V. TABAKAEV¹, A. E. VLASENKO², S. A. NAUMOVA³, G. V. ARTAMONOVA¹

¹ *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia*

² *Municipal Budgetary Institution Net Medical Informative-Analytical Centre, Novokuznetsk, Russia*

³ *Federal service for Hydrometeorology and Environmental Monitoring, hydrometeorological department, Kemerovo, Russia*

The aim of this study was assessment of link between number of cardiovascular incidents among urban population and environmental conditions (concentration of air pollutants and the values of air temperature).

The analysis of the primary disease incidents, number of hospitalizations and deaths from cardiovascular diseases, as well as levels of air pollutants (mg/m³) and the air temperature (in °C) in Novokuznetsk, Kemerovo region for 2007–2012 was conducted. Cardiovascular disease data were adjusted for age (60 years and above 60 years). We analyzed the monthly average daily values of health and environment indicators. We used next statistical methods in our study: Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test and multiple regression analysis.

Indicators of morbidity, hospitalization, and mortality from cardiovascular disease in all age groups, except for hospitalization over the age of 60 years shows trends towards decline. Levels of air pollutants are characterized by multi-directional trend. Air pollutants that most frequently exceeded the maximum allowable concentration in Novokuznetsk in 2007–2012 were: Particulate Matter (6,7 % of samples), hydrogen fluoride (6,6 %), formaldehyde (3,8 %), phenol (2,5 %), carbon black (2,3 %), nitrogen dioxide (1,1 %). Regression analysis showed that rates of cardiovascular disease among Novokuznetsk population in 16–57 % of cases are explained by environmental conditions. The number of registered cases, hospitalizations and deaths from diseases of the cardiovascular system is connected directly with PM, hydrogen fluoride, formaldehyde levels and reversely with the air temperature. The contribution of PM and temperature to number of cardiovascular disease incidents is higher among elderly, compared with persons up to 60 years.

Thus, it is shown the combined influence of pollution levels and air temperature on the cardiovascular pathology of Novokuznetsk population.

Key words: air pollution, air temperature, cardiovascular disease, morbidity, hospitalization, mortality.

Актуальность

Согласно многочисленным исследованиям, экологический фактор способен оказывать значимое негативное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой системы человека [1, 2] на всем протяжении жизнедеятельности, начиная от эмбриогенеза [3] вплоть до последних дней жизни [4]. Несмотря на хорошую освещенность данного вопроса в зарубежной научной литературе [2, 4], подобных отечественных исследований проводится недостаточно [5, 6]. При этом в них зачастую не учитывается такой важный параметр, как погодные условия, в частности температура воздуха, влияющая на уровни загрязнения атмосферного воздуха загрязнителями. Изменения температуры воздуха также связаны с показателями здоровья населения, например, с потерянными годами жизни от всех смертельных случаев и смертей от сердечно-сосудистой патологии [7].

В связи с этим исключение из анализа такого важного предиктора, как температура воздуха, может привести к серьезным ошибкам при оценке ассоциативных связей между показателями общественного здоровья и условиями внешней среды.

Цель данного исследования – оценить связь сердечно-сосудистой патологии городского населения с условиями окружающей среды (концентрациями загрязнителей и значениями температуры атмосферного воздуха).

Материалы и методы

Проведен анализ первичной заболеваемости, госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в городе Новокузнецке Кемеровской области. Информация по концентрациям химических веществ ($\text{мг}/\text{м}^3$) и температуре воздуха (в $^{\circ}\text{C}$) за 2007–2012 гг. в Новокузнецке предоставлена Росгидрометом. Анализ проводился по данным, усредненным за месяц. Данные по ССЗ группировали следующим образом: количество заболевших среди населения в возрасте до 60 лет ($\text{CCЗ_З}<60$), заболевшие старше 60 лет ($\text{CCЗ_З}>60$); случаи госпитализации лиц моложе

60 лет ($\text{CCЗ_Г}<60$), госпитализированные в возрасте старше 60 лет ($\text{CCЗ_Г}>60$); количество умерших от ССЗ в возрасте до 60 лет ($\text{CCЗ_С}<60$) и в пожилой возрастной группе ($\text{CCЗ_С}>60$). Анализировались помесечные среднесуточные концентрации следующих загрязнителей атмосферного воздуха (в $\text{мг}/\text{м}^3$): взвешенные вещества, диоксид серы, оксид углерода, диоксид азота, оксид азота, фенол, сажа, аммиак, формальдегид, фторид водорода.

Для представления значений количественных переменных использовалось среднее значение и стандартное отклонение. Для сравнения двух групп количественных переменных применялся критерий Манна – Уитни, трех и более – критерий Крускаллы – Уоллиса. Для определения силы, направленности и достоверности связи между количественными показателями использовался регрессионный анализ с проверкой на наличие/отсутствие сериальной корреляции между соседними наблюдениями [8]. Аналитическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 6.1 для Windows. За уровень критической значимости принят 0,05.

Результаты

За исследуемый период концентрации взвешенных веществ, фторида водорода, формальдегида, фенола, сажи и диоксида азота воздушного бассейна Новокузнецка соответственно в 6,7; 6,6; 3,8; 2,5; 2,3 и 1,1 % проб превышали нормативные уровни. Превышение предельно допустимых концентраций менее чем в 1 % случаев наблюдается по оксиду углерода, аммиаку, оксиду азота, диоксиду серы. Отмечается тенденция к увеличению средних концентраций оксида углерода, диоксида азота, оксида азота ($p<0,02$), сажи, аммиака ($p<0,001$) и, напротив, к значимому ($p<0,01$) снижению концентраций фенола и формальдегида в динамике за исследуемый период. Обращает внимание отсутствие тенденции по уровням взвешенных веществ, диоксида серы и фторида водорода (табл. 1).

Таблица 1

Среднесуточные концентрации загрязнителей атмосферного воздуха (мг/м³)
г. Новокузнецка за 2007–2012 гг.

Загрязнители	2007	2008	2009	2010	2011	2012	р-уровень
ВВ	0,22±0,04	0,25±0,05	0,22±0,03	0,24±0,05	0,25±0,05	0,24±0,08	0,6
СД	0,012±0,01	0,014±0,01	0,013±0,01	0,012±0,01	0,012±0,01	0,009±0,01	0,5
УО	1,2±0,44	1,1±0,29	1,4±0,51	1,4±0,58	1,4±0,67	1,7±0,78	0,2
АД	0,044±0,01	0,047±0,015	0,049±0,016	0,049±0,014	0,049±0,014	0,053±0,016	0,7
АО	0,015±0,007	0,018±0,01	0,025±0,011	0,023±0,011	0,027±0,012	0,03±0,011	0,02
Фенол	0,002±0,001	0,002±0,001	0,002±0,001	0,001±0,001	0,001±0,001	0,001±0,0004	0,006
Сажа	0,015±0,015	0,018±0,016	0,027±0,024	0,021±0,022	0,023±0,027	0,022±0,026	0,7
Аммиак	0,00±0,00	0,004±0,012	0,005±0,011	0,008±0,011	0,02±0,008	0,008±0,01	<0,001
Фор	0,14±0,004	0,011±0,006	0,009±0,005	0,009±0,005	0,007±0,004	0,005±0,002	<0,001
ВФ	0,004±0,0008	0,006±0,001	0,007±0,003	0,004±0,002	0,004±0,002	0,003±0,0009	<0,001

Примечание. ВВ – взвешенные вещества; СД – серы диоксид; УО – углерода оксид; АД – азота диоксид; АО – азота оксид; Фор – формальдегид; ВФ – водорода фторид.

Таблица 2

Среднесуточное количество зарегистрированных случаев заболеваний, госпитализаций и смертей от ССЗ в г. Новокузнецке за 2007–2012 гг.

ССЗ	2007	2008	2009	2010	2011	2012	р-уровень
ССЗ_З<60	125,9±16,6	120,4±17,7	123,7±24,1	113,7±20,2	109,8±17,6	108,0±17,7	0,15
ССЗ_З>60	192,9±25,5	185,4±40,6	184,2±43,2	165,1±52,1	159,6±43,6	163,5±35,8	0,3
ССЗ_Г<60	28,0±1,86	28,1±1,69	28,9±2,0	28,3±2,28	26,9±1,56	24,6±2,33	0,001
ССЗ_Г>60	43,4±2,24	43,8±3,06	44,5±2,97	44,2±3,81	43,9±2,33	42,5±3,01	0,8
ССЗ_С<60	2,2±0,33	1,9±0,33	1,9±0,26	1,9±0,19	1,7±0,37	1,6±0,23	0,001
ССЗ_С>60	9,6±0,82	9,2±0,94	9,7±0,64	9,5±0,79	9,0±0,90	8,9±0,81	0,1

Таблица 3

Связь между числом заболевших, госпитализированных и умерших от ССЗ и параметрами окружающей среды в г. Новокузнецке за 2007–2012 гг.

Показатель			Зависимые переменные					
			ССЗ_З<60	ССЗ_З>60	ССЗ_Г<60	ССЗ_Г>60	ССЗ_С<60	ССЗ_С>60
Независимые переменные	взвешенные вещества	β	0,15	0,14	0,15	0,26	0,07	0,2
		b	53,4	99,6	6,44	12,6	0,45	3,18
		p	0,2	0,14	0,2	0,05	0,6	0,11
	фторид водорода	β	0,29	0,21	0,4	0,05	0,03	0,21
		b	2530,2	3594,9	424,1	62,8	5,11	80,1
		p	0,01	0,03	0,001	0,7	0,8	0,09
	формальдегид	β	0,004	0,13	0,23	0,1	0,54	0,28
		b	15,9	964,5	104,4	51,8	37,76	46,5
		p	0,9	0,2	0,08	0,5	<0,001	0,04
	t °С воздуха	β	-0,46	-0,78	-0,3	-0,38	-0,2	-0,41
		b	-0,71	-2,38	-0,05	-0,08	-0,01	-0,03
		p	0,001	<0,001	0,03	0,01	0,14	0,003
Характеристики уравнения	константа	β	94	130,8	22,9	40,1	1,44	7,75
		p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
	общие параметры	R	0,54	0,76	0,51	0,39	0,5	0,47
		R²	0,29	0,57	0,26	0,16	0,25	0,22
		p	<0,001	<0,001	0,002	0,06	0,003	0,01
		DW	1,36	1,18	1,33	1,59	1,82	1,17
		авт. к.	0,31	0,4	0,32	0,2	0,04	0,41

Примечание. β – бэта-коэффициент; b – коэффициент «эластичности»; p – p-уровень; R – общий коэффициент регрессии; R² – коэффициент детерминации; DW – коэффициент Дарбина – Уотсона; авт. к. – коэффициент автокорреляции.

Показатели заболеваемости, госпитализации и смертности от ССЗ во всех возрастных группах, за исключением уровня госпитализации в возрасте старше 60 лет, в динамике снижаются. Однако данная тенденция стабильна в течение всего рассматриваемого периода только по количеству умерших в возрасте до 60 лет (табл. 2).

Результаты регрессионного анализа (табл. 3) свидетельствуют о том, что заболеваемость, госпитализация и смертность от ССЗ прямо связаны с концентрациями тех загрязнителей атмосферного воздуха, которые наиболее часто превышают нормативные уровни (взвешенные вещества, фторид водорода, формальдегид).

Среднесуточное количество случаев ССЗ обратно связано с температурой воздуха. Наибольший вклад в число зарегистрированных случаев ССЗ вносит температура атмосферного воздуха, модули бэта-коэффициентов (характеристика, идентичная коэффициенту частной корреляции между зависимой и независимой переменными) которого приняли значения от 0,2 до 0,78. Для сравнения, значение аналогичного показателя для взвешенных веществ составило 0,07–0,26; для фторида водорода и формальдегида – 0,03–0,4 и 0,004–0,54 соответственно. Также обращает на себя внимание высокая статистическая значимость показателя температуры воздуха в представленных регрессиях, $p < 0,05$ в 5 моделях из 6. Уровень фторида водорода является значимым фактором в трех моделях из шести, формальдегида – в двух из шести; по взвешенным веществам отмечается только тенденция к статистической значимости ($p = 0,05$) по числу госпитализированных в возрастной группе старше 60 лет.

Значение коэффициентов Дарбина – Уотсона двух моделей (ССЗ_Г>60 и ССЗ_С<60) попадает в допустимый интервал (не менее 1,5 и не более 2,5). Данные модели характеризуются умеренной (0,21) и низкой (0,04) степенью сериальной корреляции, что свидетельствует о некоторой зависимости показателей из месяца в месяц. В остальных моделях коэффициент автокорреляции составляет 0,31–0,41, то есть по большей части наблюдается корреляция умеренной силы между соседними наблюдениями.

Коэффициент детерминации (R^2) принимает значение 0,16–0,57, то есть представленные модели на 16–57 % объясняют уровни ССЗ в Новокузнецке. Наибольшее значение показателя детерминации отмечается по числу заболевших в возрасте старше 60 лет (0,57) и младше 60 лет (0,29). Уравнение регрессии для прогноза числа случаев госпитализаций в возрасте до 60 лет объясняет 22 % целевой переменной, а среди населения старше

60 лет – 15 %; модель вычисления смертности – 25 и 22 % для возрастных групп соответственно.

Нестандартизированные регрессионные коэффициенты (b), они же коэффициенты «эластичности» [5], значение константы или «свободного члена» представленных моделей позволяют составить математические уравнения для прогноза изменчивости показателей заболеваемости, госпитализации и смертности от ССЗ в зависимости от ряда факторов. Например, уравнение прогноза количества госпитализированных пенсионного возраста:

$$Y = 40,1 + (12,6 \times X_1) + (62,8 \times X_2) + (51,8 \times X_3) + (-0,08 \times X_4),$$

где Y – среднесуточное количество госпитализированных от ССЗ в возрасте старше 60 лет; X_1 – среднесуточная концентрация взвешенных веществ в атмосферном воздухе (мг/м^3); X_2 – среднесуточная концентрация фторида водорода в атмосферном воздухе (мг/м^3); X_3 – среднесуточная концентрация формальдегида в атмосферном воздухе (мг/м^3); X_4 – среднесуточная температура атмосферного воздуха ($^{\circ}\text{C}$).

Исходя из представленного уравнения, повышение концентрации взвешенных веществ, фторида водорода и формальдегида в атмосферном воздухе на $0,01 \text{ мг/м}^3$ ассоциировано с увеличением количества госпитализированных в возрасте старше 60 лет соответственно на 0,13; 0,63 и 0,52 случаев/сут. При этом снижение температуры воздуха на 10°C связано с увеличением числа госпитализаций пожилых людей на 0,8 случаев/сут.

Рассчитанные бэта-коэффициенты и коэффициенты детерминации использовались для определения ориентировочного вклада каждого фактора в изменение уровней заболеваемости, госпитализации и смертности от ССЗ. При этом сумма модулей бэта-коэффициентов ($|\beta_1| + |\beta_2| + |\beta_3| + |\beta_4|$) отражает общий вклад всех учтенных факторов в определении целевой переменной пропорционально значению коэффициента детерминации (R^2). В то же время доля вклада отдельного фактора (Z_i) прямо пропорциональна частному бэта-коэффициенту (β_i). Таким образом, для расчета доли вклада отдельного фактора в уровни целевой переменной использовалась следующая формула:

$$Z_i = |\beta_i| \times (R^2 \times 100 \%) / (|\beta_1| + |\beta_2| + |\beta_3| + |\beta_4|).$$

Например, доля вклада взвешенных веществ в уровни госпитализации населения старше 60 лет при ССЗ составляет: $0,26 \times 16 \% / (0,26 + 0,05 + 0,1 + 0,38) = 0,26 \times 16 \% / 0,79 = 5,26 \%$; фторида водорода – 1,01 %; формальдегида – 2,02 %; температуры воздуха – 7,7 % (табл. 4).

Таблица 4

**Вклад факторов окружающей среды в уровни заболеваемости,
госпитализации и смертности от ССЗ (%)**

Фактор	ССЗ_3<60	ССЗ_3>60	ССЗ_Г<60	ССЗ_Г>60	ССЗ_С<60	ССЗ_С>60
Взвешенные вещества	4,8	6,3	3,6	5,3	2,1	4,0
Фторид водорода	9,3	9,5	9,6	1,0	0,9	4,2
Формаль-дегид	0,1	5,9	5,5	2,0	16,1	5,6
t °C воздуха	14,8	35,3	7,2	7,7	5,9	8,2
Сумма	29	57	26	16	25	22
Неучтенные факторы	71	43	74	84	75	78

Вклад взвешенных веществ и температуры воздуха в сердечно-сосудистую патологию стабильно выше среди пенсионеров по сравнению с лицами до 60 лет. Вклад уровней фторида водорода и формальдегида характеризуется подобными возрастными особенностями только по числу заболевших. По количеству госпитализированных от ССЗ вклады фторида водорода и формальдегида имеют противоположные возрастные особенности.

Обсуждение

Вклад температуры воздуха в развитие сердечно-сосудистой патологии в 2–3 раза выше, чем вклад концентраций взвешенных веществ, фторида водорода и формальдегида в атмосферном воздухе. Однако суммарное влияние увеличения концентраций данных загрязнителей (16,0 %) значительно превышает неблагоприятный эффект понижения температуры воздуха. Средний вклад факторов окружающей среды в сердечно-сосудистую патологию населения возрастной группы до 60 лет составил 26,7 %; а для населения старше 60 – 31,7 %. Данные тенденции, вероятно, обусловлены увеличением метеочувствительности с возрастом людей [7, 9].

Вредное влияние взвешенных веществ атмосферного воздуха на развитие и прогрессирование ССЗ доказано на международном уровне и в настоящее время не вызывает сомнений [1]. В данном исследовании прослеживается более выраженное влияние повышения концентраций взвешенных веществ и понижения температуры воздуха на здоровье пожилых, в отличие от уровней фторида водорода и формальдегида (табл. 4). Последние обладают местным (раздражающим) и общетоксическим действием на организм человека [10]. Фторид водорода содержится в выбросах предприятий черной и цветной металлургии [11]; а формальдегид является как продуктом внутреннего сгорания двигателей автотранспорта, так и продуктом, образованным из других аэрополлютантов в результате фотохимических процессов. Таким образом, уров-

ни формальдегида тесно ассоциированы с прочими «автотранспортными» факторами сердечно-сосудистого риска [12], а именно уровнями свинца [13], взвешенных веществ с аэродинамическим диаметром частиц меньше 2,5 мкм [1], озона [14], летучих органических веществ [2] в атмосферном воздухе, уровнями шума. Необходимо помнить, что изменения концентраций формальдегида характеризуются сезонностью с тенденцией к росту по мере увеличения инсоляции.

В результате исследования показано совместное влияние уровней загрязнения и температуры воздуха на сердечно-сосудистую патологию населения Новокузнецка.

Выводы

- 1) Концентрации взвешенных веществ, фторида водорода и формальдегида в воздухе прямо ассоциированы с заболеваемостью, госпитализацией и смертностью от ССЗ.
- 2) Температура воздуха обратно ассоциирована с заболеваемостью, госпитализацией и смертностью от ССЗ.
- 3) Уменьшение температуры воздуха вносит значимо больший вклад в заболеваемость, госпитализацию и смертность от ССЗ по сравнению с вкладом концентраций взвешенных веществ, фторида водорода и формальдегида.
- 4) Суммарное влияние загрязнения атмосферного воздуха в среднем обладает несколько более выраженным эффектом на сердечно-сосудистую патологию населения г. Новокузнецк, по сравнению с температурой воздуха.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Табакаев М. В., Артамонова Г. В. Влияние загрязнения атмосферного воздуха взвешенными веществами на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний среди городского населения. Вестник РАМН. 2014; 3–4: 55–60.
- Tabakaev M. V., Artamonova G. V. Particulate matter air pollution effects on the incidence of heart diseases among

the urban population. Vestnik RAMN. 2014; 3–4: 55–60. [In Russ].

2. Артамонова Г. В., Шаповалова Э. Б., Максимов С. А., Скрипченко А. Е., Огарков М. Ю. Окружающая среда как фактор риска развития ишемической болезни сердца в урбанизированном регионе с развитой химической промышленностью. Кардиология. 2012; 52 (10): 86–90.

Artamonova G. V., Shapovalova E. B., Maksimov S. A., Skripchenko A. E., Ogarkov M. Yu. The environment as a risk factor of coronary heart disease in urbanized region with developed chemical industry. Kardiologiya. 2012; 52 (10): 86–90. [In Russ].

3. Шабалдин А. В., Глебова Л. А., Бачина А. В., Цепоккина А. В., Счастливцев Е. Л., Потанов В. П. Сравнительная характеристика встречаемости различных врожденных пороков развития плода с позиций оценки экологической опасности в крупном промышленном центре. Мать и дитя в Кузбассе. 2014; 4: 19–24.

Shabaldin A. V., Glebova L. A., Bachina A. V., Tsepokina A. V., Schastlivtsev E. L., Potapov V. P. The comparative characteristic of occurrence of different congenital malformations of the fetus from the position of environmental hazards in a large industrial center. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2014; 4: 19–24. [In Russ].

4. Баздырев Е. Д., Барбараши О. Л. Экология и сердечно-сосудистые заболевания. Экология человека. 2014; 5: 53–59.

Bazdyrev E. D., Barbarash O. L. Ecology and cardiovascular diseases. Ekologiya cheloveka. 2014; 5: 53–59. [In Russ].

5. Суржигов В. Д., Суржигов Д. В. Применение многомерных статистических методов в оценке воздействия атмосферных загрязнений на здоровье населения. Гигиена и санитария. 2014; 93 (2): 41–44.

Surzhikov V. D., Surzhikov D. V. The application of the multidimensional statistical methods in the evaluation of the influence of atmospheric pollution on the population's health. Gigiena i sanitariya. 2014; 93 (2): 41–44. [In Russ].

6. Казанцева Л. К., Тагаева Т. О. Влияние загрязнения окружающей среды на здоровье населения регионов Урала, Сибири и Дальнего Востока. Интерэкспо Гео-Сибирь. 2014; 3 (1): 175–180.

Kazantseva L. K., Tagaeva T. O. An pollution impact on population health in Ural, Siberian and Far Eastern regions. Interekspo Geo-Sibir'. 2014; 3 (1): 175–180. [In Russ].

7. Yang J., Ou C. Q., Guo Y., Li L., Guo C., Chen P. Y. et al. The burden of ambient temperature on years of life lost in Guangzhou, China. Sci ReP. 2015; 5: 12250. doi: 10.1038/srep12250.

8. Мун С. А., Глушков А. Н., Штернис Т. А., Ларин С. А., Максимов С. А. Регрессионный анализ в медико-биологических исследованиях. Методические рекомендации. Кемерово; 2012.

Mun S. A., Glushkov A. N., Shternis T. A., Larin S. A., Maksimov S. A. Regressionnyy analiz v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh. Metodicheskie rekomendatsii. Kemerovo; 2012. [In Russ].

9. Ревич Б. А., Малеев В. В. Изменение климата и здоровье населения России: анализ ситуации и прогнозные оценки. М.; 2011.

Revich B. A., Maleev V. V. Izmenenie klimata i zdorov'ye naseleniya Rossii: analiz situatsii i prognoznnye otsenki. Moscow; 2011. [In Russ].

10. Быховская М. С., Гинзбург С. Л., Хализова О. Д. Методы определения вредных веществ в воздухе. Практическое руководство. М.; 1960.

Bykhovskaya M. S., Ginzburg S. L., Khalizova O. D. Metody opredeleniya vrednykh veshchestv v vozdukh. Prakticheskoe rukovodstvo. Moscow; 1960. [In Russ].

11. Баркер К., Кэмби Ф., Кэткотт Е. Дж., Чеймберс Л. А., Холлидей Е. К., Хазегева А. и др. Загрязнение атмосферного воздуха. Женева; 1962.

Barker K., Kemb F., Ketkott E. Dzh., Cheymbers L. A., Khollikey E. K., Khazegava A. et al. Zagryaznenie atmosferno-g vozdukh. Geneva; 1962. [In Russ].

12. Hanninen O., Knol A. B., Jantunen M., Lim T. A., Conrad A., Rappolder M. et al. Environmental burden of disease in Europe: assessing nine risk factors in six countries. Environ Health Perspect. 2014; 122 (5): 439–446.

13. Кончаловская Н. М. Сердечно-сосудистая система при действии профессиональных факторов. М.; 1976.

Konchalovskaya N. M. Serdechno-sosudistaya sistema pri deystvii professional'nykh faktorov. Moscow; 1976. [In Russ].

14. Ali L. G., Haruna A. Effects of primary air pollutants on human health and control measures-a review paper. International Journal of Innovative Research and Development. 2015. 9 (4): 45–55. Available from: <http://www.ijird.com/index.php/ijird/article/view/76036>.

Статья поступила 17.09.2015

Для корреспонденции:

Табакеев Михаил Викторович
Адрес: 650002, г. Кемерово,
Сосновый бульвар, д. 6
Тел. 8 (3842) 64-42-40
E-mail: tabamv@kemcardio.ru

For correspondence:

Tabakaev Mikhail
Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,
650002, Russian Federation
Tel. +7 (3842) 64-42-40
E-mail: tabamv@kemcardio.ru

УДК 611.1-005:314.48

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА СМЕРТНОСТИ ОТ БОЛЕЗНЕЙ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ в 2006 и 2013 годах

И. В. САМОРОДСКАЯ¹, Н. В. КОНДРИКОВА², Я. В. КАЗАЧЕК², О. Л. БАРБАРАШ², С. А. БОЙЦОВ¹

¹ *Федеральное государственное бюджетное учреждение*

*«Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины»
Минздрава России, Москва, Россия*

² *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

В статье дана оценка показателей смертности от болезней системы кровообращения (БСК) в России в динамике с 2006 по 2013 г., проведен сравнительный анализ нозологической структуры причин смерти по данному классу заболеваний. Стандартизованный показатель смертности от БСК в 2013 г. снизился по сравнению с 2006 г. на 29,1 %. Доля смертей от БСК в структуре общей смертности высока, особенно в возрастных группах старше 75 лет, составляя около 70 % смертей от всех причин. Подавляющее число смертей от ишемической болезни сердца – это случаи, не связанные с острыми коронарными событиями. Смертность от инфаркта миокарда (ИМ) сократилась во всех возрастных группах моложе 80 лет, но, учитывая рост смертности от ИМ в возрастных группах старше 80 лет, существенной динамики показателей смертности от ИМ в популяции в целом, не выявлено. Сравнительная оценка показателей смертности по ряду заболеваний класса БСК затруднена в связи с внесением изменений в краткую номенклатуру причин смерти за текущий период. В структуре БСК как в 2006 г., так и в 2013 г. отмечается значительное число случаев смерти, текущая классификация которых вызывает проблемы с клинической интерпретацией, а следовательно, проблемы с планированием и организацией медико-социальной помощи, направленной на снижение смертности от БСК.

Ключевые слова: смертность, болезни системы кровообращения, нозологическая структура.

THE NOSOLOGICAL STRUCTURE OF MORTALITY FROM CIRCULATORY SYSTEM DISEASES in 2006 and 2013

I. V. SAMORODSKAYA¹, N. V. KONDRIKOVA², YA. V. KAZACHEK², O. L. BARBARASH², S. A. BOYTSOV¹

¹ *Federal State Budgetary Institution National Research Center for Preventive Medicine
of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russia*

² *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia*

The article provides the results of the assessment of mortality parameters from circulatory system disease (CSD) in Russia in the period from 2006 to 2013. The comparative analysis of the nosological structure of causes of death from CSD was performed. Standardized mortality ratio from CSD decreased by 29,1 % in 2013 compared to 2006. Mortality rates caused by CSD prevail in total mortality rates, in particular in the >75 years age group, accounting for 70 % of all deaths. The vast number of deaths was caused by coronary artery disease, i. e. the cases that were not related to acute coronary events. Mortality rates after myocardial infarction (MI) have declined in all age groups < 80 years. Due to the increase in mortality rates after MI in the age groups > 80 years, there was no significant shift in mortality rates after MI in the total population. Recent amendments to the nosological coding of causes of death make difficult to perform the comparative assessment of mortality rates in a number of CSD. However, there was a significant number of deaths from SCD, which clinical interpretation is complicated by the current classification coding, thus, raising problems in the planning and organization of medical and social care, aimed at reducing mortality from SCD.

Key words: mortality, circulatory system diseases, nosological structure.

Начиная с середины XX в. болезни системы кровообращения (БСК) занимают первое место среди причин смертности во всем мире, при этом хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС) являются ведущей причиной смерти [1]. Особенно это актуально для России. В отличие от большинства европейских стран, в Российской

Федерации (РФ) за последние 40 лет нозологическая структура смертности населения практически не изменилась и на протяжении многих лет смертность от БСК составляла свыше 50 % всех случаев смерти, превосходя соответствующие показатели всех экономически развитых стран [2, 3]. Так, например, в РФ доля смертности от БСК,

в качестве первой причины смерти, в последние годы составляет 55–56 % среди всех причин смертности, в США – 32,3–36,6 % [4–6].

По данным Росстата, начиная с 2006 г. в РФ отмечается постепенное уменьшение общей смертности от болезней системы кровообращения [7], при этом не проводилось анализа, за счет какой нозологии происходит снижение данного показателя.

Цель. Изучить динамику смертности в России от БСК с 2006 по 2013 г.; сравнить нозологическую структуру причин смерти по данному классу заболеваний.

Материалы и методы

В исследовании использованы представленные по запросу данные Росстата о числе умерших по причинам смерти на основе краткой номенклатуры причин смерти, которая введена в РФ в 1999 г. и основана на десятом пересмотре Международной классификации болезней, травм и причин смерти (МКБ-10). Начиная с 2006 г. в краткую номенклатуру причин смерти были внесены существенные изменения.

В процессе анализа изучена нозологическая структура причин смерти класса БСК в 2006 и 2013 гг., определена доля каждой из причин смерти в общем числе умерших и числе умер-

ших от БСК; сопоставлены наименования групп краткой номенклатуры причин смерти в 2006 и 2013 гг. По полностью идентичным группам вычислены абсолютные значения прироста/убыли, определен показатель наглядности.

Результаты

Общее число смертей от БСК в РФ в 2013 г. составило 1 001 799 и по сравнению с 2006 г. уменьшилось на 230 382 (показатель наглядности 81 %). В 2006 г. смертность от БСК составляла 864,8 на 100 тыс. населения, в 2013 г. – 698,1 на 100 тыс. населения. Стандартизованный на Европейский стандарт показатель смертности от БСК в 2006 г. составил 766,7 на 100 тыс. населения, а в 2013 г. – 543,9 на 100 тыс. населения.

В таблице 1 представлены показатели смертности от БСК в 2006 и 2013 гг., доля смертей от БСК от общего числа умерших в возрастных группах, значения убыли показателей смертности в 2013 г. по сравнению с 2006 г., а также показатель наглядности. Как следует из таблицы, во всех возрастных группах показатели смертности от БСК уменьшились, наиболее выраженное снижение показателей смертности зарегистрировано в возрастных группах от 1 до 4 лет (на 47,9 %) и от 25 до 29 лет (41,1 %). Наименьшее снижение

Таблица 1

Показатели смертности (%) от БСК и доля этих смертей от общего числа умерших в возрастных группах (2006 и 2013 гг.)

Возрастные группы (годы)	Смертность в 2006 г.	Смертность в 2013 г.	Снижение смертности в 2013 г. по сравнению с 2006 г.	Показатель наглядности (%)	Доля от умерших от всех причин в 2006 г. (%)	Доля от умерших от всех причин в 2013 г. (%)
0	10,9	8,7	2,3	79,2	1,1	1,1
1–4	2,3	1,2	1,1	52,1	3,3	2,7
5–9	0,7	0,7	0,1	90,3	2,1	2,7
10–14	1,3	1,2	0,1	90,4	3,5	4,2
15–19	5,9	4,3	1,6	73,5	5,2	5,5
20–24	14,7	10,6	4,1	71,9	6,6	6,9
25–29	41,8	24,6	17,2	58,9	11,0	10,4
30–34	76,6	55,1	21,5	71,9	15,9	14,5
35–39	125,7	95,1	30,6	75,7	21,8	19,8
40–44	226,3	149,2	77,1	65,9	28,2	27,1
45–49	359,2	246,6	112,6	68,7	34,6	33,4
50–54	571,3	378,3	193,0	66,2	40,0	38,0
55–59	864,3	588,4	275,9	68,1	46,3	42,7
60–64	1 364,1	962,2	401,9	70,5	53,6	48,6
65–69	2 061,0	1 285,7	775,2	62,4	60,4	53,8
70–74	3 379,0	2 732,2	646,8	80,9	68,7	62,2
75–79	5 732,7	3 814,7	1 918,0	66,5	74,8	69,0
80–84	8 184,0	6 901,3	1 282,7	84,3	77,8	67,3
85+	16 631,7	11 394,6	5 237,1	68,5	76,1	69,5
Во всех возрастах	864,8	698,1	166,7	80,7	56,9	53,7

отмечается в возрастах от 5 до 14 лет (менее 10 %), в этих же возрастах регистрируются наименьшие показатели смертности от БСК (в 2006, и 2013 гг.). Максимальные показатели смертности от БСК регистрируются в старших возрастных группах; причем начиная с возраста 75 лет доля смертей от БСК непропорционально высока в структуре смертности и составляет, по данным Росстата, около 70 % всех смертей. До возраста 55 лет доля смертей от БСК от общего числа умерших не превышает 38 %.

Всего, согласно краткой номенклатуре причин смерти, в соответствии с которой Росстат ведет учет причин смерти, класс БСК в 2013 г. был

представлен 35 нозологическими группами и/или отдельными диагнозами МКБ, в 2006 г. – 23. Абсолютные значения, их доля в структуре смертей, динамика по совпадающим в группах кодам МКБ представлены в таблице 2.

Число нозологических групп и отдельных диагнозов, которые представлены аналогичными кодами МКБ10 в 2006 и в 2013 гг., составило 18. Число случаев смерти, входящее в состав этих 18 групп, в 2006 г. составило 59,8 % от всех случаев смертей по классу БСК, в 2013 г. – 55,7 %.

Прирост числа случаев смерти зарегистрирован от гипертонической болезни с преимущественным поражением сердца и почек и повтор-

Таблица 2

Динамика числа и доли смертей от БСК в совпадающих нозологических группах

Шифр по краткой номенклатуре причин смерти 2006 г.	Коды МКБ	Причина смерти в 2006 г.	Абс. число 2006 г.	Доля от умерших от БСК (%)	Доля от умерших от БСК (%)	Шифр по краткой номенклатуре причин смерти 2013 г.	Абс. число 2013 г.	Доля от умерших от БСК (%)	Доля от умерших от БСК (%)	Абс. разл. 2013 г. – 2006 г.	Показатель надежности (%)
115	I00-I02	Острая ревматическая лихорадка	132	0,01	0,01	121	67	0,01	0,00	-65	51
116	I05-I09	Хронические ревматические болезни сердца	5 145	0,42	0,24	122	2 806	0,28	0,15	-2 339	55
117	I11	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца	20 348	1,65	0,94	123	17 627	1,76	0,94	-2 721	87
118	I12	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением почек	565	0,05	0,03	124	431	0,04	0,02	-134	76
119	I13	Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца и почек	2017	0,16	0,09	125	2 279	0,23	0,12	262	113
123	I22	Повторный инфаркт миокарда	17 824	1,45	0,82	128	19 782	1,97	1,06	1 958	111
125	I251	Атеросклеротическая болезнь сердца	270 585	21,96	12,49	129	245 580	24,51	13,12	-25 005	91
129	I20, I241-9	Другие формы острой ишемической болезни сердца	80 545	6,54	3,72	133	58 834	5,87	3,14	-21 711	73
131	I26-I28	Легочное сердце и нарушения легочного кровообращения	8 430	0,68	0,39	134	8 181	0,82	0,44	-249	97
133	I60	Субарахноидальное кровоизлияние	7 032	0,57	0,32	141	5 638	0,56	0,30	-1 394	80
135	I61-I62	Внутричерепные кровоизлияния	50 475	4,10	2,33	142	39 742	3,97	2,12	-10 733	79
137	I63	Инфаркт мозга	90 705	7,36	4,19	143	89 726	8,96	4,79	-979	99
139	I64	Инсульт, не уточненный как кровоизлияние или инфаркт	136 237	11,06	6,29	144	29 424	2,94	1,57	-106 813	22

ного ИМ; увеличилось число случаев смерти от болезней артерий, артериол и капилляров, флебита и тромбоза, тромбозов и эмболий (максимальный прирост – 174 % к 2006 г.) и других болезней вен и лимфатических сосудов. По остальным позициям отмечается снижение числа случаев смерти (табл. 2).

В таблице 3 представлены нозологические формы, которые не учитывались в краткой классификации Росстата в 2006 г. и были выделены в качестве отдельной группы в 2013 г.

В 2006 г. аналогичные случаи смерти, вероятно, классифицировались в рамках используемых групп краткой номенклатуры.

К случаям неполного соответствия кодов можно отнести причины смерти, представленные в таблице 4.

Хронические формы ИБС, включая коды I 251-9, в 2006 г. составили 21,3 % от числа умерших от всех причин и 76,1 % от всех случаев смерти от БСК. В 2013 г. доля случаев смерти от хронических форм ИБС и выделенных в отдельные под-

Таблица 3

Нозологические формы, представленные в учетных формах Росстата в 2013 г.
(при их отсутствии в 2006 г.)

Коды МКБ	Причины смерти в 2013 г.	Абс. число	Доля от умерших от БСК (%)	Доля от умерших от всех причин (%)
I250	Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная	17 930	1,79	0,96
I259	Хроническая ишемическая болезнь сердца, не уточненная	50 727	5,06	2,71
I426	Алкогольная кардиомиопатия	19 104	1,91	1,02
I429	Кардиомиопатия не уточненная	12 854	1,28	0,69
I515	Дегенерация миокарда	13 911	1,39	0,74
I509	Сердечная недостаточность не уточненная	7 704	0,77	0,41
I461	Внезапная сердечная смерть, так описанная	1 903	0,19	0,10
I672	Церебральный атеросклероз	67 920	6,78	3,63
I674	Гипертензивная энцефалопатия	6 220	0,62	0,33
I678	Другие уточненные поражения сосудов мозга	29 998	2,99	1,60
I679	Цереброваскулярная болезнь, не уточненная	12 150	1,21	0,65
I69	Последствия цереброваскулярных болезней	27 691	2,76	1,48
	Итого	268 112	26,8	14,3

Таблица 4

Неполное соответствие кодов причин смерти в 2006 и 2013 гг.

Шифры	Коды МКБ 2006 г.	Причины смерти в 2006 г.	Абс. число	Доля от умерших от БСК (%)	Шифры	Коды МКБ 2013 г.	Причины смерти в 2013 г.	Абс. число	Доля от умерших от БСК (%)
120	I10, I15	Другие формы гипертензии	5 362	0,44	126	I10	Другие и неуточненные формы гипертензии	1 360	0,14
121	I21, I23	Острый инфаркт миокарда	46 897	3,81	127	I21	Острый инфаркт миокарда, включая определенные осложнения, развивающиеся после острого инфаркта миокарда	46 480	4,64
127	I252-9	Другие формы хронической ишемической болезни сердца	191 866	15,57	132	I252-6,8	Прочие формы хронической ишемической болезни сердца	90 491	9,03
132	I30-I51	Другие болезни сердца	99 740	8,09	140	I30-I41, I420-5,7,8, I43-I45, I460,9, I47-I49, I500,1, I510-4, I516-9	Прочие болезни сердца	35 017	3,50
141	I67-I69	Другие цереброваскулярные болезни	150 529	12,22	150	I670,1,3,5-7, I68	Прочие цереброваскулярные болезни	2 022	0,20

группы причин смерти «Атеросклеротическая болезнь сердца» и «Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная» составила 21,6 % от числа умерших от всех причин и 76,4 % от всех случаев смерти от БСК. Таким образом, подавляющее число случаев смертей от ИБС – это случаи смерти, не связанные с острыми коронарными событиями (острый коронарный синдром и ИМ). Следует обратить внимание на то, что доля смертей от атеросклеротической болезни составляет 65 % от всех случаев хронических форм ИБС (или 50 % от всех случаев ИБС). Доля смертей от хронических атеросклеротических поражений цереброваскулярных сосудов в группе цереброваскулярных болезней (ЦВБ) составила 47 % в 2013 г. (в 2006 г. эта группа не была выделена, а доля смертей, приходящаяся на группу «Другие цереброваскулярные болезни», тогда составила 35 %).

Всего доля смертей от нечетко определенных нозологических причин смерти составила в 2013 г. 57 % от всех причин смерти, обозначенных как БСК, или 31 % от случаев смерти от всех причин («Атеросклеротическая болезнь сердца» и «Атеросклеротическая сердечно-сосудистая болезнь, так описанная», «Прочие формы хронической ишемической болезни сердца», «Кардиомиопатия не уточненная», «Прочие болезни сердца», «Церебральный атеросклероз», «Другие уточненные поражения сосудов мозга», «Цереброваскулярная болезнь не уточненная», «Прочие цереброваскулярные болезни», «Последствия цереброваскулярных болезней», «Атеросклероз», «Другие болезни артерий, артериол и капилляров», «Другие и неуточненные болезни системы кровообращения»), 88 % всех случаев смерти из указанных выше подгрупп, зарегистрировано в возрасте 70 лет и старше. А по данным R. Piccolo, стабильное заболевание коронарной артерии является наиболее распространенным клиническим проявлением ишемической болезни сердца и главной причиной смертности во всем мире [1].

При сопоставлении показателей смертности от ИМ отмечается снижение показателей смертности (на 100 тыс. населения) практически во всех группах, исключая возрастные группы старше 80 лет (табл. 5).

Учитывая рост смертности (более вероятно, в связи с лучшей диагностикой ИМ) в пожилом возрасте, существенной динамики показателей смертности от первичного и повторного ИМ в популяции в целом не выявлено: в 2006 г. – 45,3 на 100 тыс. населения (в пересчете на Европейский стандарт – 39,6); 2013 г. – 46,12 на 100 тыс.

населения (в пересчете на Европейский стандарт – 37,0).

Таблица 5

**Показатели смертности от первичного ИМ
в 2006 и 2013 гг. в возрастных группах
(на 100 тыс. населения)**

Возрастные группы (годы)	Смертность от ИМ в 2006 г.	Смертность от ИМ в 2013 г.	Показатели наглядности (%)
15–19	0,12	0,07	62,2
20–24	0,28	0,16	56,4
25–29	0,90	0,58	64,9
30–34	1,82	1,59	86,9
35–39	4,27	3,97	92,9
40–44	9,96	7,70	77,4
45–49	19,08	15,21	79,7
50–54	31,25	25,33	81,1
55–59	49,91	39,44	79,0
60–64	72,94	62,60	85,8
65–69	101,48	82,68	81,5
70–74	148,68	139,50	93,8
75–79	201,60	173,48	86,1
80–84	226,92	260,88	115,0
85+	250,76	306,94	122,4

Выводы

1. Стандартизированный показатель смертности от БСК в 2013 г. снизился по сравнению с 2006 г. на 29,1 %. Снижение смертности от БСК отмечается во всех возрастных группах; наиболее выраженное снижение показателей смертности зарегистрировано в возрастных группах от 1 до 4 лет (на 47,9 %) и от 25 до 29 лет (на 41,1 %).

2. Начиная с возраста 75 лет доля смертей от БСК непропорционально высока в структуре смертности и составляет, по данным Росстата, около 70 % всех смертей. До возраста 55 лет доля смертей от БСК от общего числа умерших не превышает 38 %.

3. В связи с изменениями, произошедшими с 2006 по 2013 г., в краткой номенклатуре причин смерти, используемой Росстатом для кодирования и учета причин смерти, корректное сравнение показателей по ряду групп заболеваний невозможно.

4. Смертность от первичного и повторного ИМ сократилась во всех возрастных группах моложе 80 лет, но, учитывая рост смертности от ИМ в пожилом возрасте (старше 80 лет), существенной динамики показателей смертности от ИМ в популяции в целом не выявлено.

5. Подавляющее число смертей от ИБС – это случаи, не связанные с острыми коронарными событиями.

6. В структуре БСК как в 2006 г., так и в 2013 г. отмечается значительное число случаев смерти, причины которых нечетко классифицированы и вызывают проблемы с клинической интерпретацией, а следовательно, проблемы с планированием и мониторингом программ профилактики и организацией медико-социальной помощи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENS

1. Piccolo R., Giustino G., Mehran R., Windecker S. Stable coronary artery disease: revascularisation and invasive strategies. *The Lancet*. 2015; 386 (9994): 702–713. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61220-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61220-X).

2. Герасимова Л. И., Шувалова Н. В., Тюрникова С. Р. Социально-экономическая значимость заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения (обзор литературы). *Здравоохранение Чувашии*. 2013; 2: 57.

Gerasimova L. I., Shuvalova N. V., Tyurnikova S. R. Social'no-ekonomicheskaya znachimost' zaboлеваemosti i smernosti ot boleznej sistemy krovoobrashcheniya (obzor literatury). *Zdravoohranenie Chuvashii*. 2013; 2: 57.

3. Оганов Р. Г., Масленникова Г. Я. Демографические тенденции в российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (1): 5–10.

Oganov R. G., Maslennikova G. Ya. Demograficheskie tendencii v rossijskoj Federacii: vklad boleznej sistemy krovoobrashcheniya. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012; 11 (1): 5–10.

4. Бойцов С. А., Самородская И. В. Высокая смертность от БСК в России: адекватны ли подходы к кодированию причин смерти. *Кардиология*. 2015; 1: 47–51.

Bojcov S. A., Samorodskaya I. V. Vysokaya smernost' ot BSK v Rossii: adekvatny li podhody k kodirovaniyu prichin smerti. *Kardiologiya*. 2015; 1: 47–51.

5. Щербakov Д. В. Заболеваемость взрослого населения Сибирского Федерального округа болезнями системы кровообращения. *Фундаментальные исследования*. 2014; 10 (9): 1827–1832.

Shcherbakov D. V. Zaboлеваemost' vzroslogo naseleniya Sibirskogo Federal'nogo okruga boleznyami sistemy krovoobrashcheniya. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014; 10 (9): 1827–1832.

6. Roger V. L., Go A. S., Lloyd-Jones D. M., Benjamin E. J., Berry J. D., Borden W. B. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012 Jun 5; 125 (22): e1002.

7. Волгоградский областной медицинский информационно-аналитический центр [Интернет]. Анализ смертности населения от сердечно-сосудистых заболеваний (отдельные аспекты), 2012. Режим доступа: <http://vomiac.ru/doc/stat0/Смертность%20от%20ССЗ> [дата обращения: 24.08.2015].

Volgogradskij oblastnoj medicinskij informacionno-analiticheskij centr [Internet]. Analiz smernosti naseleniya ot serdechno-sosudistyh zaboлевanij (otdel'nye aspekty), 2012. Rezhim dostupa <http://vomiac.ru/doc/stat0/Smernost'%20ot%20SSZ> [data obrashheniya: 24.08.2015].

Статья поступила 18.09.2015

Для корреспонденции:

Кондрикова Наталья Владимировна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-31-53

E-mail: nkondrik@ya.ru

For correspondence:

Kondrikova Natalya

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-31-53

E-mail: nkondrik@ya.ru

ИННОВАЦИИ В ОЦЕНКЕ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ INNOVATIONS IN EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS

УДК 617-089

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

И. В. ТАРАСОВА, О. А. ТРУБНИКОВА, И. Н. КУХАРЕВА, О. Л. БАРБАРАШ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

В настоящей статье описываются методические подходы к диагностике когнитивных нарушений (КН), в том числе послеоперационной когнитивной дисфункции (ПОКД), общепринятых и используемых в повседневной практике ФГБНУ НИИ КПССЗ. Подчеркивается важность и необходимость адекватной и своевременной диагностики пред- и послеоперационных КН с помощью как скрининговых нейропсихологических шкал, так и специализированных тестов. Показана значимость проблемы ПОКД для выбора терапевтической тактики и оценки эффективности проводимой терапии. Особое внимание в этом отношении должно быть уделено больным с планируемой операцией на сердце в условиях искусственного кровообращения (ИК).

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, ишемия мозга, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение.

METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION IN CARDIAC SURGERY CLINIC

I. V. TARASOVA, O. A. TRUBNIKOVA, I. N. KUKHAREVA, O. L. BARBARASH

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

This article describes the methodological approaches to the diagnosis of cognitive dysfunctions (CD), including postoperative cognitive dysfunction (POCD), accepted and used in everyday practice of Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo. The importance and the need for adequate and timely diagnosis of the pre- and postoperative CD, using both screening neuropsychological scales and specialized tests. The importance of the POCD to choose treatment strategies and evaluate the effectiveness of the therapy was shown. Particular attention in this regard should be given to patients with a planned heart surgery with cardiopulmonary bypass (CPB).

Key words: postoperative cognitive dysfunction, cerebral ischemia, on-pump coronary artery bypass grafting.

В настоящее время ишемическая болезнь сердца (ИБС) лидирует среди сердечно-сосудистых заболеваний не только в структуре смертности, но также и инвалидизации лиц трудоспособного возраста России [1]. Имеющиеся методы хирургического лечения ИБС (чрескожные коронарные вмешательства, коронарное шунтирование (КШ), несомненно, снижают риск развития сердечно-сосудистых осложнений, но не менее актуальным вопросом остается повышение и сохранение качества жизни пациентов, перенесших хирургическое вмешательство на сердце [2].

Операция КШ – один из наиболее эффективных методов хирургического лечения ИБС, при этом ИК традиционно широко используется при проведении таких операций [3]. Не всегда пациенты и их родственники остаются довольны результатами проведенного вмешательства, так как зачастую в послеоперационном периоде происхо-

дят негативные изменения когнитивного статуса [4, 5]. Вследствие ухудшения когнитивных функций складывается неверное представление пациента о реальной пользе перенесенной операции, и возникают сомнения по поводу ее целесообразности. Учитывая, что Россия стремится к конкурентоспособности в области кардиохирургии по отношению к ведущим клиникам Европы и мира, необходимо стремиться не только к снижению клинических проявлений ИБС, но и предотвращению развития тех динамических расстройств со стороны центральной нервной системы, одним из которых является ПОКД. Профилактику развития ПОКД необходимо начинать еще на догоспитальном этапе, в период амбулаторной подготовки пациента к операции. Особенно это касается категории кардиохирургических больных трудоспособного возраста, у которых послеоперационные изменения психической сферы затруд-

няют успешную послеоперационную реабилитацию, снижают социальную активность, а также вероятность возврата к трудовой деятельности. А тяжелое поражение когнитивных функций часто является причиной инвалидизации больного [6]. Именно с развитием когнитивного дефицита связывают огромные социально-экономические потери, которые несет общество ввиду удлинения сроков госпитализации, увеличения числа осложнений и, как следствие, увеличения стоимости лечения. На сегодняшний день отсутствуют четкие алгоритмы подходов к медикаментозной коррекции и предотвращению ПОКД. Вместе с тем распространенность когнитивных расстройств в настоящий момент высока и отмечается тенденция к ее неуклонному росту [7].

Методы диагностики когнитивных нарушений

Под когнитивными функциями понимают наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира. Когнитивные функции связаны с интегративной или высшей нервной деятельностью головного мозга в целом. Когнитивные нарушения (дисфункции) (КН) – это субъективное или объективное ухудшение процессов получения, переработки и анализа информации вследствие поражения больших полушарий головного мозга. Нарушения когнитивных функций являются неспецифическими и отмечаются при многих заболеваниях головного мозга. Причинами когнитивных дисфункций могут быть возрастные инволютивные изменения головного мозга, дегенеративные и сосудистые нарушения (атеросклероз, артериальная гипертензия), нарушения психоэмоционального статуса (тревога, депрессия) и психопатология (шизофрения, биполярное аффективное расстройство), различные соматические заболевания, в том числе инфекционные и воспалительные, дисметаболические расстройства (дислипидемия), а также опухоли головного мозга [7, 8].

Пациентам, предъявляющим жалобы на нарушения памяти и других когнитивных функций, необходимо проведение нейропсихологического обследования, позволяющего объективно выявить КН, определить их выраженность, а нередко и предположить возможную их причину. Исследование высших мозговых функций может включать в себя анализ состояния гностических процессов, праксиса (праксиса позы, пространственного, динамического, орального), речевых процессов (речи, чтения, письма) и зрительно-

пространственных функций, а также характеристику счета, памяти, внимания, интеллектуальной деятельности, эмоциональных реакций. Оценку полученных данных всегда следует проводить в сравнении с возрастной нормой и с учетом уровня образования. Показано, что более тяжелые когнитивные расстройства наблюдаются в группе лиц с низким уровнем образования [9]. Дефекты диагностики КН прежде всего связаны с недостаточной информированностью населения. Бытует мнение, что снижение памяти и других когнитивных функций – это «нормальное» явление у пожилых людей, и обращаться по этому поводу за медицинской помощью не следует. В результате больной остается без лечения вплоть до развития крайне тяжелых нарушений с полной утратой навыков самообслуживания. Разумеется, таким больным помочь уже чрезвычайно сложно, в то время как на ранних стадиях заболевания применение адекватного лечения дает положительные результаты [10, 11]. Еще одна причина позднего распознавания КН – отсутствие у врачей необходимых знаний о методах диагностики КН. Между тем доказана важность простых клинико-психологических, так называемых скрининговых шкал деменции, если больной жалуется на снижение памяти и умственной работоспособности [12, 13]. Одной из таких шкал является краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) Mini-mental state examination (MMSE), которая была разработана M. F. Folstein, S. E. Folstein, P. R. Hugh в 1975 г. [14]. Батарея лобной дисфункции Frontal Assessment Battery (FAB) была предложена для скрининга деменции с преимущественным поражением лобных долей или подкорковых церебральных структур, то есть когда чувствительность MMSE может быть недостаточной [15].

В диагностике деменции с преимущественным поражением лобных долей имеет значение сопоставление результата FAB и MMSE: о лобной деменции говорит крайне низкий результат FAB (менее 11 баллов) при относительно высоком результате MMSE (24 и более баллов). При деменции альцгеймеровского типа легкой выраженности, напротив, снижается, прежде всего показатель MMSE (20–24 балла), а показатель FAB остается максимальным или снижается незначительно (более 11 баллов).

Наконец, при умеренной и тяжелой деменции альцгеймеровского типа снижается как показатель MMSE, так и показатель FAB.

Простым и высокоинформативным методом диагностики КН является тест рисования часов.

Выполнение данного теста нарушается как при деменциях лобного типа, так и при альцгеймеровской деменции и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур. Для дифференциального диагноза данных состояний при неправильном самостоятельном рисунке больного просят дорисовать стрелки на уже нарисованном (врачом) циферблате с числами. При деменциях лобного типа и деменциях с преимущественным поражением подкорковых структур легкой и умеренной выраженности страдает лишь самостоятельное рисование, в то время как способность расположения стрелок на уже нарисованном циферблате сохраняется. При деменции альцгеймеровского типа нарушается как самостоятельное рисование, так и способность расположения стрелок на уже готовом циферблате.

Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA) [16] была разработана в качестве краткого скринингового инструмента для диагностики КН как альтернатива MMSE ввиду недостаточной чувствительности последней. Она оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. MoCA делится на семь субтестов: образно-пространственные / исполнительные функции (5 баллов); именованное предметов (3 балла); память (5 баллов для отсроченного воспроизведения); внимание (6 баллов); языковые навыки (3 балла); абстрактное мышление (2 балла), а также ориентацию (6 баллов). Один балл добавляется, если обследуемый имеет ≤ 12 лет общей продолжительности обучения. Было показано, что шкала MoCA более чувствительна, чем MMSE для обнаружения умеренных когнитивных нарушений в общей популяции [16].

Помимо скрининговых шкал существуют и более специфические тесты, направленные на диагностику нарушений в определенном когнитивном домене.

Для исследования свойств и характеристик внимания в клинической практике используют психологические пробы Бурдона (вычеркивание определенных букв или цифр из текста в течение 4–10 мин), Крепелина (сложение и вычитание чередующихся рядов цифр в течение 15 с), проба Шульте и т. д.

Память, как и внимание, относится к общим психическим явлениям, поскольку включена во все виды деятельности человека. В зависимости от вида психической деятельности, характера целей, времени хранения информации, выделяются разные виды и формы памяти. Нейропсихологи-

ческое исследование позволяет оценить состояние разных процессов памяти (запоминание, воспроизведение, забывание) и их основных механизмов, а также роль смысловой организации материала. Состояние памяти можно исследовать с помощью простой и доступной пробы на запоминание 10 слов или теста на запоминание 12 слов Гробера и Бушке. Особенность последней методики заключается в том, что она диагностирует расстройства свободного вспоминания, улучшаемого с помощью семантических подсказок.

Информативными являются также тесты Эббингауза (запоминание 10 бессмысленных слогов с последующим их воспроизведением в любой последовательности) и Лезера (аналогичное тесту Эббингауза запоминание 10 различных двузначных чисел).

Одной из причин ухудшения когнитивного статуса могут быть особенности психоэмоциональной сферы пациента [17]. Наиболее часто встречающимся психоэмоциональным нарушением у больных с ИБС является тревога [18]. Так, результаты исследования, проведенные О. В. Володиной, показали, что тревожная симптоматика выявляется у 77,58 % мужчин, страдающих ИБС [19]. Также показано, что психические нарушения в предоперационном периоде – независимый предиктор неблагоприятного клинического прогноза течения послеоперационного периода КШ [20]. Для оценки эмоциональной сферы могут использоваться шкалы оценки депрессии и тревоги, такие как шкала Спилбергера – Ханина. Тест позволяет оценить уровень личностной (как устойчивой характеристики) и реактивной тревожности (как состояние в данный момент) пациента [21]. Для оценки выраженности депрессии используется опросник Бека. Этот опросник чувствителен к выявлению и изменению степени депрессивных расстройств и показал высокую эффективность при скрининговых и предварительных обследованиях в клинической практике. Несколько меньшей популярностью пользуется шкала депрессии Гамильтона [7].

Немаловажным является ранее показанное преимущество компьютеризированных нейропсихологических методик перед бумажными формами опросников и тестов [22].

Условия проведения нейропсихологического тестирования подразумевают шумоизолированное, хорошо проветриваемое и освещенное помещение. Время тестирования рекомендуется назначать на первую половину дня при общей продолжительности обследования не более 30 минут, чтобы свести к минимуму воздействие утомления на когнитивные функции.

На базе Кемеровского государственного университета был разработан психофизиологический программно-аппаратный комплекс «Status PF» [23]. Программа имеет свидетельство № 2001610233 об официальной регистрации Российского агентства по патентам и товарным знакам. Данный комплекс успешно применяется в диагностике когнитивных нарушений у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями Кемеровского кардиоцентра и ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Для подробного изучения состояния когнитивных (нейродинамических показателей, внимания и памяти) функций, а также уровня тревожности у пациентов в периоперационном периоде КШ нами используются следующие нейрофизиологические методики:

1. Тест «Запоминание 10 чисел». На экране последовательно появляются 10 различных чисел, которые пациент должен запомнить и воспроизвести в любой последовательности.

2. Тест «Запоминание 10 слов». На экране последовательно появляются 10 различных слов, которые пациент должен запомнить и воспроизвести в любой последовательности.

3. Тест «Запоминание 10 слогов». На экране последовательно появляются 10 бессмысленных трехбуквенных слогов, которые пациент должен запомнить и воспроизвести в любой последовательности.

4. Корректурная проба Бурдона (КП) оценивает произвольное внимание. На экране компьютера появляется таблица с рядами расположенных в случайном порядке букв. Исследуемый просматривает буквы ряд за рядом и вычеркивает определенные, указанные в инструкции, например, А – М – К – 3. Результаты пробы оцениваются по количеству пропущенных знаков, времени выполнения и количеству просмотренных знаков. Важными показателями являются вработываемость и истощаемость внимания, оцениваемые по количеству просмотренных знаков на 1-й и 4-й минутах соответственно. Общее время прохождения теста – 4 минуты.

4. Сложная зрительно-моторная реакция (СЗМР) правой и левой рук оценивается в условиях выбора двух из трех предъявляемых (цветовых) сигналов, требуя оценки красного сигнала правой рукой, а сигнала зеленого цвета – левой. На сигналы желтого цвета никаких действий предпринимать не следует. Регистрируется минимальная и средняя экспозиция, количество пройденных сигналов (всего их было 30) и количество ошибок. Показатели здоровых лиц – 400–425 мс.

5. Уровень функциональной подвижности нервных процессов (УФП) оценивается при работе в режиме «обратная связь», когда длительность экспозиции тестирующего сигнала изменяется автоматически в зависимости от характера ответных реакций: после правильного ответа экспозиция следующего сигнала укорачивается на 20 мс, а после неправильного, напротив, удлиняется на ту же величину. Диапазон колебаний экспозиции сигнала при работе испытуемого находится в пределах 200–900 мс. Для переработки информации предлагается 120 раздражителей разного цвета. Последовательность предъявления сигналов носит случайный характер при сохранении равного представительства каждого вида. При оценке результатов теста регистрируется количество пройденных сигналов, минимальное значение экспозиции сигнала, время выхода на минимальную экспозицию, средняя экспозиция, количество пропущенных сигналов, допущенных ошибок отдельно для правой и левой руки.

6. Работоспособность головного мозга (РГМ) оценивается при работе установки в режиме «обратная связь», когда длительность экспозиции сигнала изменяется автоматически в зависимости от правильности ответных реакций. При появлении на экране монитора сигнала красного цвета испытуемому нужно как можно быстрее нажать и отпустить правой рукой правую кнопку. При появлении сигнала зеленого цвета – то же сделать левой рукой. В случае осуществления ошибочных реакций работа не прекращалась. Показателем РГМ (силы нервных процессов) является суммарное количество пройденных сигналов, отображающее способность нервных клеток ЦНС выдерживать длительное концентрированное возбуждение. Оценка теста проводится по следующим показателям: минимальной и средней экспозиции, количеству пропущенных сигналов, количеству совершенных ошибок для правой и левой руки отдельно.

7. Шкала Спилбергера – Ханина. Оценивается уровень личностной и реактивной тревожности.

Одним из способов установления ПОКД, широко используемым в литературе, является критерий «20 % снижение в 20 % тестах» [24]. Этот критерий является обсуждаемым, однако показал свою значимость в большом числе исследований и был принят в качестве основного критерия диагностики ПОКД в нашей практике. Согласно данному критерию, проводится индивидуальный анализ послеоперационных изменений нейропсихологических показателей и рассчитывается процент изменения когнитивных показателей по

формуле: (исходное значение минус послеоперационное значение показателя) / исходное значение $\times 100\%$. В случае, если у пациента наблюдается снижение послеоперационных показателей памяти, внимания и нейродинамики на 20 % и более по сравнению с исходными, дооперационными показателями в трех и более тестах из всей использованной тестовой батареи, ему диагностируется наличие ПОКД.

Таким образом, учитывая вышесказанное, можно заключить, что использование скрининговых нейропсихологических шкал, а также специализированных нейропсихологических тестов позволяет не только установить факт наличия когнитивных или психоэмоциональных нарушений, но и оценить их выраженность количественно, при этом предпочтение следует отдавать более специфическим тестовым методикам. Это имеет большое значение для выбора терапевтической тактики и оценки эффективности проводимой терапии [8], однако в рутинной практике есть тенденция использовать скрининговые методы, что не всегда дает адекватную и своевременную диагностику додементных КН и ПОКД.

Вследствие сложности и многофакторности проблемы ПОКД при ее изучении требуется мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов различных областей – не только анестезиологов и кардиохирургов, но и неврологов, клинических нейрофизиологов, патофизиологов, медицинских психологов. В ряде случаев причиной развития когнитивного дефицита у пациентов после КШ является недооценка состояния когнитивных функций до операции. Несвоевременная диагностика когнитивного расстройства и, как следствие, отсутствие адекватной терапии приводят к их дальнейшему прогрессированию. Особое внимание в этом отношении должно быть уделено больным с планируемой операцией на сердце в условиях ИК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Аронов Д. М., Лупанов В. П. Атеросклероз и коронарная болезнь сердца. М.: Триада-Х; 2009; 246.
2. Akronov D. M., Lupanov V. P. Atherosclerosis and coronary heart disease. M.: Triada-H; 2009; 246. [In Russ].
3. Акчурин Р. С., Акчурин А. А., Дземешкевич С. Л. Оценка факторов риска госпитальной летальности у больных с ишемической болезнью сердца с высоким операционным риском. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2005; 2: 14–20.
4. Akchurin R. S., Akchurin A. A., Dzemeshevich S. L. Assessment of risk factors for hospital mortality in patients with coronary heart disease with high operational risk. Grudnaja i serdechno-sosudistaja hirurgija. 2005; 2: 14–20. [In Russ].
5. Бузиашвили Ю. И., Амбателло С. Г., Алексахина Ю. А. и др. Влияние искусственного кровообращения на состояние когнитивных функций у больных с ишемической болезнью сердца. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005; 1: 30–35.
6. Buziashvili Yu. I., Ambat'ello S. G., Aleksahina Ju. A. i dr. Influence of cardiopulmonary bypass on the state of cognitive function in patients with coronary heart disease. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova. 2005; 1: 30–35. [In Russ].
7. Филлипс-Буте Б., Матхью Дж. П., Блументаль Дж. А., Грококотт Х. П., Ласковитц Д. Т., Джонс Р. Х. и др. Ассоциация нейрокогнитивной функции и качества жизни 1 год после коронарного шунтирования (CABG) хирургии. Психосоматическая медицина. 2006; 68: 369–375.
8. Бокерия Л. А., Голухова Е. З., Полунина А. Г., Бегацёв А. В., Лефтерова Н. П. Когнитивные нарушения у кардиохирургических больных: неврологические корреляты, подходы к диагностике и клиническое значение. Креативная кардиология. 2007; 1–2: 231–243.
9. Bokerija L. A., Goluhova E. Z., Polunina A. G., Begachev A. V., Lefterova N. P. Cognitive impairment in cardiac patients: neurological correlates, approaches to diagnosis and clinical significance. Kreativnaja kardiologija. 2007; 1–2: 231–243. [In Russ].
10. Сумушица М. А., Вечеринина К. О. Прогностическое значение расстройств личности для клинического и социального прогноза на отдаленных этапах аортокоронарного шунтирования. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5 (6): 238–241.
11. Sumushiya M. A., Vecherinina K. O. Prognostic value of personality disorders in clinical and social prognosis at long-term stages of coronary artery bypass grafting. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2003; 5 (6): 238–241. [In Russ].
12. Левин О. С. Диагностика и лечение деменции в клинической практике. М.: Медпресс-информ; 2010; 256.
13. Levin O. S. Diagnosis and treatment of dementia in clinical practice. M.: Medpress-inform; 2010; 256. [In Russ].
14. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локишина А. Б., Коберская Н. Н., Мхитарян Э. А. Деменции: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 272.
15. Jahno N. N., Zaharov V. V., Lokshina A. B., Koberskaja N. N., Mhitarjan E. A. Dementia: a medical guide. 3-e izd. M.: MEDpress-inform; 2011. 272. [In Russ].
16. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005. 71.
17. Zaharov V. V., Jahno N. N. Cognitive disorders in elderly and senile age. Metodicheskoe posobie dlya vrachev. M., 2005. 71. [In Russ].
18. Одинак М. М., Кашин А. В., Емелин А. Ю., Лупанов И. А. Коррекция не достигающих степени деменции когнитивных нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 5: 25–30.
19. Odinak M. M., Kashin A. V., Emelin A. Ju., Lupanov I. A. Correction does not reach the degree of dementia cognitive impairment in patients with dyscirculatory encephalopathy. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova. 2013; 5: 25–30. [In Russ].
20. Гаврилова С. И., Колыхалов И. В., Федорова Я. Б., Калын Я. Б., Селезнева Н. Д., Самородов А. В. и др. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых

пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2013; 3: 45–53.

Gavrilova S. I., Kolyhalov I. V., Fedorova Ya. B., Kalyn Ya. B., Selezneva N. D., Samorodov A. V. et al. Prediction of cognitive impairment progression in elderly patients with the syndrome of mild cognitive impairment with prolonged treatment (3-year follow-up). Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Korsakova. 2013; 3: 45–53. [In Russ].

12. Milne A., Culverwell A., Guss R., Tuppen J., Whelton R. Screening for dementia in primary care: a review of the use, efficacy and quality of measures. Int Psychogeriatr. 2008; 20 (5): 911–926.

13. Kaszás B., Kovács N., Balás I., Kállai J., Aschermann Z., Kerekes Z. et al. Sensitivity and specificity of Addenbrooke's Cognitive Examination, Mattis Dementia Rating Scale, Frontal Assessment Battery and Mini Mental State Examination for diagnosing dementia in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2012; 18 (5): 553–556.

14. Folstein M., Folstein S., Hugh P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr. Res. 1975; 12: 189–198.

15. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology. 2000; 55 (11): 1621–1626.

16. Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bédirian V., Charbonneau S., Whitehead V., Collin I. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. J. Am. Geriatr. Soc. 2005; 53: 695–699.

17. Blumenthal J. A., Lett H. S., Babyak M. A., White W., Smith P. K., Mark D. B. et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. Lancet. 2003; 362 (9384): 604–609.

18. Гафаров В. В., Пак В. А., Гагулин И. В., Гафарова А. В. Личностная тревожность и ишемическая болезнь сердца. Тер. архив. 2005; 77 (12): 25–29.

Gafarov V. V., Pak V. A., Gagulin I. V., Gafarova A. V. Personal anxiety and ischemic heart disease. Ter. arhiv. 2005; 77 (12): 25–29. [In Russ].

19. Володина О. В. Частота встречаемости тревожных симптомов у мужчин с ишемической болезнью сердца (по данным кардиологического отделения). Российский психиатрический журнал. 2004; 6: 4–7.

Volodina O. V. The frequency of anxiety symptoms in men with coronary heart disease (according to the cardiology department). Rossijskiy psichiatricheskiy zhurnal. 2004; 6: 4–7. [In Russ].

20. Stroobant N., van Nooten G., De Bacquer D., Van Belleghem Y., Vingerhoets G. Neuropsychological functioning 3–5 years after coronary artery bypass grafting: does the pump make a difference? Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008; 34 (2): 396–401.

21. VanDercar D. H., Greaner J., Hibler N. S., Spielberger C. D., Bloch S. A description and analysis of the operation and validity of the psychological stress evaluator. J. Forensic Sci. 1980; 25 (1): 174–188.

22. Silbert B. S., Maruff P., Evered L. A., Scott D. A., Kalpokas M., Martin K. J. et al. Detection of cognitive decline after coronary surgery: a comparison of computerized and conventional tests. Br. J. Anaesth. 2004; 92 (6): 814–820.

23. Иванов В. И., Литвинова Н. А., Березина М. Г. Автоматизированный комплекс для индивидуальной оценки индивидуально-типологических свойств и функционального состояния организма человека «СТАТУС ПФ». Валеология. 2004; 4: 70–73.

Ivanov V. I., Litvinova N. A., Berezina M. G. Automated complex for individual assessment of individual and typological characteristics of the human functional state «STATUS PF». Valeologija. 2004; 4: 70–73. [In Russ].

24. Selnes O. A., Grega M. A., Bailey Maryanne M., Pham L., Zeger S., Baumgartner W. A. et al. Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study. Ann. Thorac. Surg. 2007; 84: 1885–1896.

Статья поступила 03.10.2015

Для корреспонденции:

Тарасова Ирина Валерьевна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-37-58

E-mail: taraiv@kemcardio.ru

For correspondence:

Tarasova Irina

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-37-58

E-mail: taraiv@kemcardio.ru

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ ANALYTICAL REVIEWS OF LITERATURE

УДК 616.12-07

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ – НОВОСТИ, СОБЫТИЯ И ТЕНДЕНЦИИ (по материалам on-line издания Cardiac Interventions Today)

А. Л. МУРАШКОВСКИЙ, В. И. ГАНЮКОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

В обзоре материалов, опубликованных в on-line издании «Cardiac Interventions Today» за 2015 год (Vol. 9), рассматриваются такие актуальные вопросы интервенционной кардиологии, как оказание помощи при остром инфаркте миокарда, осложненном кардиогенным шоком, и стратегия антитромбоцитарной терапии после чрескожного коронарного вмешательства.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, кардиогенный шок, коронарная реперфузия, остаточная реактивность тромбоцитов.

INTERVENTIONAL CARDIOLOGY – NEWS, EVENTS AND TRENDS («Cardiac Interventions Today»)

A. L. MURASHKOVSKY, V. I. GANYUKOV

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

In the review of publications in the «Cardiac Interventions Today» on-line edition (2015; Vol. 9) have been discussed such topical issues in interventional cardiology as treatment of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and the strategy of antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention.

Key words: myocardial infarction, STEMI, cardiogenic shock, antiplatelet medication, platelet function tests, high on-treatment platelet reactivity.

«От времени «дверь – баллон» к времени «дверь – разгрузка» – так озаглавлено сообщение N. Kapur (Tufts Medical Center in Boston, Massachusetts), в котором обсуждается проблема оказания неотложной помощи при инфаркте миокарда с elevation сегмента ST (STEMI), осложненном кардиогенным шоком.

Является ли немедленное выполнение первичного чрескожного коронарного вмешательства (PCI) лучшим выбором для этой категории пациентов? Незыблемая парадигма современной терапии STEMI – достижение коронарной реперфузии. В качестве основного критерия при этом используется время «дверь – баллон» (DTB) <90 минут. Это время определяют как интервал между записью первой кардиограммы, выявившей elevation ST, и реперфузией окклюзированной коронарной артерии. Вместе с тем данные последних исследований показывают, что DTB <90 минут не дает существенных преимуществ при переднем STEMI или при кардиогенном шоке. Более того, несмотря на своевременность реперфузии, около 10 % больных умирают в течение госпитализации,

а у выживших прогрессирует хроническая сердечная недостаточность. Из них 39 % умирают в течение 5 лет [1–4]. Все это заставляет пересмотреть терапевтические приоритеты при STEMI, осложненном кардиогенным шоком. Несмотря на то что коронарная реперфузия, безусловно, необходима, возможно, интервенционист должен направить усилия на снижение кислородной потребности миокарда и поддержку системной гемодинамики прежде, чем добиваться реперфузии.

Braunwald и Kloner назвали реперфузию миокарда «обоюдоострым мечом» вследствие того факта, что восстановление кровотока способствует гибели кардиомиоцитов в результате реперфузионного повреждения ишемизированного миокарда [5].

В зависимости от длительности ишемии (артериальной окклюзии), миокард может быть либо оглушен, либо перейти к стадии необратимого повреждения. Реперфузия эффективно восстановит миокардиальный кровоток и станет пусковым механизмом клеточного некроза и увеличения размеров инфаркта [6].

Для того чтобы представить себе распространенность резидуального повреждения после успешной и своевременной реперфузионной терапии при STEMI передней локализации, следует ознакомиться с результатами исследования CRISP-AMI, которые показали, что через неделю после успешной реперфузионной терапии около 40 % миокарда было некротизировано [7].

Следовательно, необходимо использовать стратегию, которая позволила бы ограничить реперфузионное повреждение миокарда. Исходя из этой предпосылки, была пересмотрена парадигма DTB и исследовано предположение, что первоочередное снижение потребности миокарда в кислороде путем разгрузки левого желудочка и намеренно отсроченная коронарная реперфузия (что, конечно же, противоречит стремлениям любого истинного интервенциониста) приведут к уменьшению размеров зоны инфаркта.

Новыми научными аспектами этой работы являются, во-первых, сама концепция, что разгрузка левого желудочка и отсроченная реперфузия позволяют добиться уменьшения зоны инфаркта, несмотря на тяжесть ишемии, и, во-вторых, использование левопредсердно-бедренного обхода как метода разгрузки левого желудочка.

В завершенной серии экспериментов было получено 43 %-ное уменьшение размеров зоны инфаркта.

«Дверь – разгрузка» – новые реалии или фикция?» – таким вопросом N. Кариг завершает свое сообщение. Первичная разгрузка сердца при помощи устройств циркуляторной поддержки и реперфузия, выполненная лишь тогда, когда она станет безопасной, – эта концепция не должна вызывать у нас отторжения. Во-первых, нам известно, что перфузия миокарда управляется соотношением нескольких факторов, таких как коронарное перфузионное давление и давление наполнения левого желудочка, потребность миокарда в кислороде и его доставка. Эффект неотложной циркуляторной поддержки может сместить баланс этих факторов в пользу оптимальной перфузии миокарда. Во-вторых, следует учесть опыт хирургов, которые при лечении STEMI начинают с кардиопульмонального обхода, затем проходит некоторое время, в течение которого целевая артерия остается окклюзированной, прежде чем с пуском кровотока по шунту будет достигнута реперфузия. В-третьих, результаты анализа регистра USPELLA показали, что имплантация устройства Impella перед выполнением PCI при STEMI, осложненном шоком, улучшает выживаемость [8].

Полученные в эксперименте преклинические данные убеждают, что «механическое кондиционирование» миокарда с использованием стратегии первичной разгрузки активирует механизмы защиты миокарда, уменьшающие зону инфаркта.

Более широкое использование циркуляторной поддержки позволит лучше понять коронарную физиологию и гемодинамику и прийти к оптимальной терапии кардиогенного шока при STEMI. Будем ли мы в конечном счете использовать стратегию «дверь – разгрузка» взамен стратегии «дверь – баллон»? Необходимо получить ответы еще на многие вопросы, прежде чем эта концепция станет клинической реальностью.

Полемическое сообщение **David J. Schneider** (University of Vermont Health Network in Burlington, Vermont) «Исследование функции тромбоцитов – индивидуализация лечения?» посвящено обсуждению клинического применения исследований остаточной реактивности тромбоцитов с целью оптимального выбора антитромбоцитарной терапии у пациентов после коронарной интервенции.

Повышенные показатели остаточной реактивности тромбоцитов на фоне терапии (HTPR) позволяют уже во время выполнения интервенционного вмешательства идентифицировать пациентов с высоким риском последующего развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В работе N. J. Breet et al. [9] приведены результаты исследования, в котором функция тромбоцитов была изучена более чем у 1 тыс. пациентов. Применялись световая трансмиссионная агрегометрия (LTA) и VerifyNow P2Y12 (Accriva Diagnostics). Несмотря на очень сильную корреляцию HTPR и последующих неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, оказалось, что предсказательная ценность отрицательного результата теста (NPV) значительно выше (>90 %) предсказательной ценности положительного результата (PPV) (<15 %).

В исследовании GRAVITAS, которое изучало влияние терапии клопидогрелем в дозах, определенных на основании информации, полученной с помощью VerifyNow, на основные сердечно-сосудистые события после имплантации стентов с лекарственным покрытием, были включены 2 214 пациентов с HTPR [10]. Назначение клопидогреля этим больным в высоких дозах (150 мг) в сравнении с использованием стандартных доз (75 мг) не привело к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин, уменьшению частоты развития нефатальных инфарктов миокарда и тромбозов стентов. Таким образом, исследова-

ние не дало аргументов в пользу выбора терапии на основании исследования остаточной реактивности тромбоцитов.

Однако клиническая значимость результатов GRAVITAS ограничивалась рядом обстоятельств. Порог для определения HTPR в исследовании был слишком высок. Фармакодинамическая эффективность высоких доз клопидогреля не тестировалась, и, возможно, они не приводили к снижению реактивности тромбоцитов. Кроме того, малое количество неблагоприятных клинических событий само по себе ограничивало значимость результатов и выводов.

В исследовании TRIGGER-PCI были учтены два из этих обстоятельств [11], порог для идентификации HTPR был снижен до 208 единиц реактивности. Пациенты с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов рандомизировались в группы, получавшие прасугрель или стандартные дозы клопидогреля (75 мг). Фармакодинамическая оценка демонстрировала эффективное подавление HTPR в группе пациентов, получавших прасугрель. Тем не менее исследование было досрочно прекращено из-за того, что количество неблагоприятных событий было очень низким и различий в обеих исследуемых группах не имело.

В исследовании ARCTIC сравнивались две стратегии антиагрегантной терапии – стандартная и измененная в соответствии с результатами теста VerifyNow [12]. У пациентов с HTPR лечение дополнялось более высокой дозой клопидогреля или празугреля. Исследование включило 2 440 больных. В обеих группах неблагоприятные сердечно-сосудистые события отмечались с одинаковой частотой (34,6 % против 31,1 %; $P=0,10$).

Результаты исследования TRILOGYACS показали, что пациенты, получавшие прасугрель, имели более низкую реактивность тромбоцитов в сравнении с пациентами, получавшими клопидогрель [13]. Несмотря на этот существенный фармакодинамический эффект, в группе пациентов, получавших прасугрель, частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий не была ниже. Более того, отсутствовала существенная связь между уровнем реактивности тромбоцитов и сердечно-сосудистыми событиями.

Высокая остаточная реактивность тромбоцитов связана с высоким риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после коронарной интервенции. При этом прогностическое значение высокой реактивности тромбоцитов после коронарного стентирования выше, чем у пациентов, получающих только медикаментозную терапию. Несмотря на значимость этой корреляции,

чувствительность и специфичность теста в отношении прогноза последующих ишемических событий весьма скромна – на уровне 60 ± 10 %. Предсказательная ценность положительного результата низка (~11 %), тогда как предсказательная ценность отрицательного результата превышает 90 %. Тест не пригоден для выявления пациентов с высоким риском геморрагических осложнений. По мнению автора, результаты исследования функции тромбоцитов не должны использоваться для выбора терапии. Несмотря на то что исследование функции тромбоцитов не позволяет индивидуализировать антитромбоцитарную терапию, этот тест полезен для оценки эффекта проводимого лечения.

Высокая реактивность тромбоцитов – это только фактор риска возможного тромбоза стента, но не его диагностический маркер. Тромбоцитарный ответ на терапию клопидогрелем складывается из реакции тромбоцитов на блокатор P2Y₁₂ рецепторов и влияющей на этот процесс совокупности клинических факторов – вариантов течения и сценариев терапии ИБС, а также коморбидного фона. Учет данной совокупности, по-видимому, и лежит в основе индивидуализации антитромбоцитарной терапии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. O'Gara P. T., Kushner F. G., Ascheim D. D. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 61: e78–e140.
2. Menees D. S., Peterson E. D., Wang Y. et al. Door-to-balloon time and mortality among patients undergoing primary PCI. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 901–909.
3. Sleeper L. A., Ramanathan K., Picard M. H. et al. SHOCK Investigators. Functional status and quality of life after emergency revascularization for cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005; 46: 266–273.
4. Ezekowitz J. A., Kaul P., Bakal J. A. et al. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 13–20.
5. Braunwald E., Kloner R. A. Myocardial reperfusion: a double-edged sword? *J. Clin. Invest.* 1985; 76: 1713–1719.
6. Ong S. B., Samangouei P., Kalkhoran S. B., Hausenloy D. J. The mitochondrial permeability transition pore and its role in myocardial ischemia reperfusion injury. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2015; 78C: 23–34.
7. Patel M. R., Smalling R. W., Thiele H. et al. Intra-aortic balloon counterpulsation and infarct size in patients with acute anterior myocardial infarction without shock: the CRISP AMI randomized trial. *JAMA.* 2011; 306: 1329–1337.
8. O'Neill W. W., Schreiber T., Wohns D. H. et al. The current use of Impella 2,5 in acute myocardial infarction

complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. J. Interv. Cardiol. 2014; 27: 1–11.

9. Breet N. J., van Werkum J. W., Bouman H. J. et al. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA. 2010; 303: 754–762.

10. Price M. J., Berger P. B., Teirstein P. S. et al. GRAVITAS Investigators. Standard – vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA. 2011; 305: 1097–1105.

11. Trenk D., Stone G. W., Gawaz M. et al. A randomized trial of prasugrel versus clopidogrel in patients with high platelet reactivity on clopidogrel after elective percutaneous

coronary intervention with implantation of drug-eluting stents: results of the TRIGGER-PCI (Testing Platelet Reactivity in Patients Undergoing Elective Stent Placement on Clopidogrel to Guide Alternative Therapy With Prasugrel) study. J. Am. Coll. Cardiol. 2012; 59: 2159–2164.

12. Collet J. P., Cuisset T., Rangé G. et al. ARCTIC Investigators. Bedside monitoring to adjust antiplatelet therapy for coronary stenting. N. Engl. J. Med. 2012; 367: 2100–2109.

13. Gurbel P. A., Erlinge D., Ohman E. M. et al. TRILOGY ACS Platelet Function Substudy Investigators. Platelet function during extended prasugrel and clopidogrel therapy for patients with ACS treated without revascularization: the TRILOGY ACS platelet function substudy. JAMA. 2012; 308: 1785–1794.

Статья поступила 14.07.2015

Для корреспонденции:

Мурашковский Андрей Леонидович

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 34-01-03

E-mail: muraal@kemcardio.ru

For correspondence:

Murashkovsky Andrey

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 34-01-03

E-mail: muraal@kemcardio.ru

УДК 616-079.1

ТОМОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ В ДИАГНОСТИКЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕРИКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В. Л. МАСЕНКО, А. Н. КОКОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Перикардиты оказывают отрицательное влияние на заболеваемость и смертность у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. При этом диагностика воспалительных заболеваний перикарда затруднена или несвоевременна. Развитие современных методов лучевой диагностики позволило в значительной степени продвинуться в изучении данной патологии. В данном обзоре представлен диагностический аспект воспалительных заболеваний перикарда с позиции мультиспиральной компьютерной (МСКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также предпринята попытка определения роли этих методов в оптимизации лечебного процесса.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография, перикардит.

TOMOGRAPHIC METHODS IN THE DIAGNOSTICS OF INFLAMMATORY DISEASES OF PERICARDIUM (THE REVIEW OF THE LITERATURE)

V. L. MASENKO, A. N. KOKOV

*Federal State Budgetary Scientific Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

Pericarditis have a negative impact on morbidity and mortality in patients with cardiovascular disease. Yet diagnosis of inflammatory diseases of the pericardium is difficult or untimely. Development of modern methods of radiology diagnostics has greatly advance the study of this disease. This review presents the diagnostic aspect of inflammatory diseases of the pericardium by position of multislice computed (CT) and magnetic resonance imaging (MRI). Attempt to determine the role of these methods to optimize the treatment process was performed.

Key words: magnetic resonance imaging, multislice computed tomography, pericarditis.

Воспалительные заболевания перикарда имеют наибольший удельный вес в структуре поражений оболочек сердца. По данным литературы, частота встречаемости перикардитов варьируется от 1 до 6 % среди всех проведенных аутопсий. Однако прижизненная диагностика осуществляется лишь в 0,1–5 % случаев. Подобный диссонанс обусловлен разнообразием форм и клинических проявлений болезни, часто замаскированной симптоматикой сопутствующей патологии [1]. Достижением последних десятилетий явилось значительное увеличение объема знаний в данной области. В большой степени это обусловлено доступностью неинвазивных диагностических методов исследования, таких как эхокардиография (ЭхоКГ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Верификация перикардиального поражения требует комплексного подхода, включающего анамнестические данные, физикальный осмотр, электрокардиографию, клинико-лабораторную диагностику,

визуализирующие лучевые методики, а в некоторых случаях применение инвазивных методов оценки гемодинамики и/или перикардиальной биопсии [6, 13].

Роль трансторакальной ЭхоКГ в диагностике заболеваний перикарда хорошо известна в течение почти половины века. Благодаря высокой информативности в определении структурных и функциональных параметров сердца, ЭхоКГ является обязательным методом обследования пациентов с подозрением на поражение перикарда. Но не всегда ЭхоКГ может дать полную и правильную информацию о состоянии перикарда. В частности, диагностическая точность ЭхоКГ ограничена у пациентов с плохим акустическим окном, избыточной массой тела, тяжелой хронической обструктивной болезнью легких или скелетными аномалиями [22]. Кроме того, возможности данного метода ограничены в оценке локальных скоплений жидкости, толщины перикарда и определении тканевых характеристик.

С конца 1970-х гг. МРТ и МСКТ используются в качестве альтернативы ЭхоКГ для морфологической оценки сердца и перикарда [9, 16]. В последние годы совершенствование аппаратуры и программного обеспечения увеличили диагностическую ценность этих методов для исследования поражений перикарда. Например, быстрые последовательности МРТ позволяют изучать движения сердца и потока крови в режиме реального времени во время задержки дыхания, что позволяет получить информацию о сократительной способности сердца [3, 9]. Кроме того, отсроченные постконтрастные МРТ изображения помогают выявить очаги перикардального воспаления и оценить эффективность противовоспалительного лечения [18]. Кроме того, МРТ является лучшим методом для получения исчерпывающей информации о перикардальных аномалиях. ЭКГ-синхронизированная МСКТ позволяет дать точную оценку коронарных артерий, сердца и перикарда, включая функциональный сердечный анализ [2]. МСКТ также является предпочтительным методом для изучения перикардальных кальциатов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой позволяет оценить характер изменений перикарда на уровне тканевой перфузии и может быть полезна как в диагностике неопластического поражения перикарда, так и в верификации инфекционного или неинфекционного воспаления сердечной сумки. Но доступность данного вида диагностики в настоящее время недостаточна для широкого использования из-за ограниченного количества ПЭТ-центров и высоких финансовых затрат.

МСКТ и МРТ становятся все более популярными методами исследования оболочек сердца благодаря высокой информативности и растущей доступности в практическом здравоохранении. В данном обзоре представлен диагностический аспект воспалительных заболеваний перикарда с позиции МСКТ/МРТ. С учетом лучевой симптоматики, без прямого указания на этиологию и патогенез можно выделить две основные формы перикардита. **Воспалительный перикардит** возникает во многих клинических ситуациях и имеет широкий спектр причин [1]. Основным субстратом лучевой диагностики в таком случае является наличие активного воспаления листков перикарда и/или наличие выпота в сердечной сумке. **Констриктивный перикардит** отражает состояние, при котором соответствие перикарда и полостей сердца нарушается, что может привести к недостаточному наполнению желудочков, тяжелой ди-

астолической дисфункции и правожелудочковой сердечной недостаточности [20].

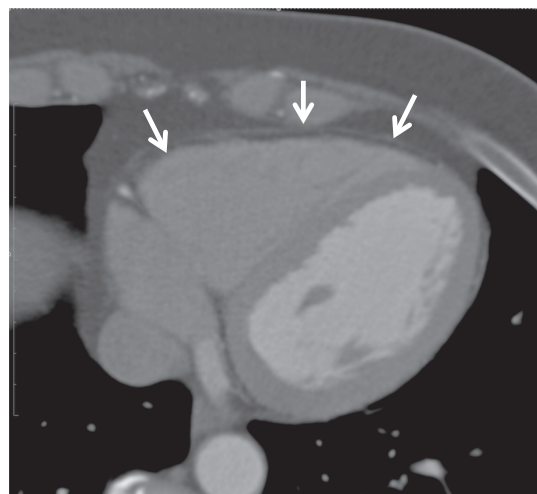
Методики МСКТ и МРТ

Использование МСКТ с толщиной среза менее 3 мм обеспечивает оптимальную визуализацию анатомии перикарда [9]. Артефакты движения, связанные с сокращениями сердца, могут быть устранены при помощи ЭКГ-синхронизации [19]. Высокое пространственное и временное разрешение даже без введения контрастного препарата позволяет оценить соотношение листков перикарда, достоверно визуализировать участки эктопической кальцификации, получить информацию о состоянии некардиальных структур в зоне исследования (легкие, плевра, органы средостения, костные структуры). Постпроцессорная обработка тонких срезов дает возможность построить изображение изучаемых анатомических структур в любой плоскости. МСКТ с болюсным контрастированием дополняет нативное исследование визуализацией коронарного русла, анатомией камер и клапанов сердца. Хотя оценка функции сердца возможна с помощью ЭКГ-синхронизированной МСКТ с контрастированием, намного проще получить эти данные при помощи МРТ и ЭхоКГ в режиме реального времени. Преимуществом данных методик, в отличие от МСКТ, является отсутствие лучевой и контрастной нагрузки на пациента. Диагностические возможности МРТ в отношении перикарда включают морфологическую оценку сердца, перикарда и окружающего средостения; локальной и общей сократимости желудочков сердца; функции желудочков во время задержки дыхания; макроскопическую структурную характеристику ткани; оценку перикардальной подвижности и наличие спаек перикардальных слоев [4]. Использование T1-взвешенных изображений, выполненных при помощи быстрой сегментированной последовательности, является лучшим подходом для морфологического исследования сердца, перикарда и средостения. Для получения полной анатомической картины необходимо использовать изображения сердца и перикарда в двух перпендикулярных плоскостях, по короткой и длинной оси левого желудочка. На T2-взвешенных спин-эхо изображениях, получаемых при помощи коротких последовательностей в режиме «инверсия – восстановление», достоверно определяется жидкость в полости перикарда и/или отек перикардальных листков. Кроме того, может быть выявлен отек миокарда у пациентов с острым коронарным синдромом или острым миокардитом [4, 24]. Постконтрастные МРТ изо-

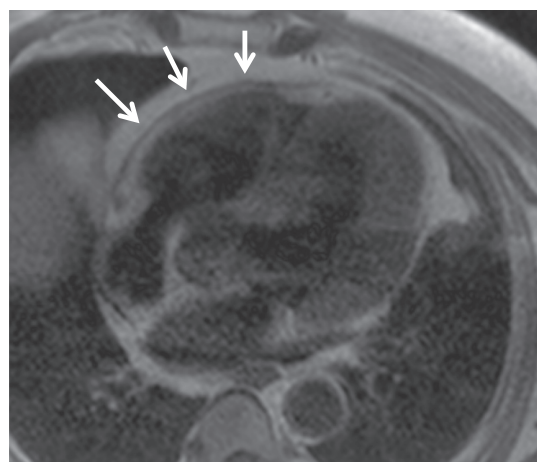
бражения наиболее информативны в отношении объемных образований перикарда и имеют высокую диагностическую ценность в оценке очагов хронического воспаления у пациентов с констриктивным перикардитом [4, 6, 18]. Хотя Т1-взвешенные спин-эхо могут быть выполнены как постконтрастные изображения, следует использовать отсроченные последовательности «инверсия – восстановление» через 6–10 минут после введения парамагнитного контраста. Это позволит не только определить участки хронического воспаления листков перикарда, но и выявить очаги кардиосклероза после перенесенного миокардита, инфаркта миокарда, оценить жизнеспособность миокарда [11, 12]. Кино-MPT в режиме SSFP (steady-state free precession) является в настоящее время предпочтительной техникой для количественной оценки глобальной и локальной сердечной систолической функции и хорошо подходит для исключения желудочковой дисфункции [4]. Высокие пространственные и временные возможности этой последовательности могут быть применены для динамической оценки жесткости перикардиальных слоев у пациентов с констриктивным перикардитом. Кроме того, динамическое МР-сканирование позволяет выявить слипчивый процесс перикардиальных листков и вовлечение в процесс миокарда [12].

МСКТ и МРТ перикарда в норме

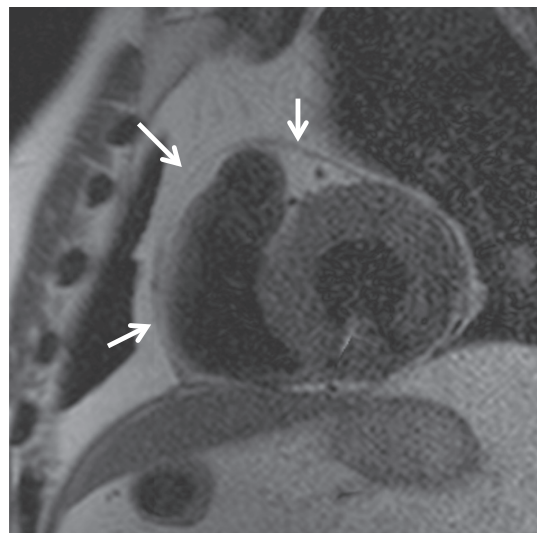
Нормальный перикард визуализируется на МСКТ и МРТ изображениях в виде тонкой криволинейной структуры, которая следует за миокардиальным контуром и окружена вариабельным слоем эпикардиальной жировой ткани. Как правило, перикард лучше всего визуализируется вдоль правого желудочка, в то время как из-за тонкого слоя жировой прослойки и близости легочной паренхимы перикард зачастую трудно дифференцировать от стенки левого желудочка [4, 9]. Нормальная толщина перикарда колеблется от 1,2 до 1,7 мм на МР-изображениях и от 0,7 до 2,0 мм на изображениях МСКТ [10, 17]. Эти показатели несколько превышают данные, полученные при секционных исследованиях (0,4–1,0 мм) [21]. Различия могут быть объяснены ограничениями пространственного и временного разрешения МСКТ и МРТ, которые не позволяют дифференцировать перикардиальные слои при минимальном слое перикардиальной жидкости. Перикардиальные синусы и их карманы часто выявляются на КТ и МР изображениях в норме [16, 17, 19]. Их визуализация на МСКТ может быть улучшена при помощи тонких (1 мм) срезов и синхронизации с ЭКГ [19].



а



б



в

Рис. Визуализация перикарда в норме. В четырехкамерной проекции сердца на МСКТ (а) и МРТ (б) наилучшая визуализация перикарда вдоль стенки правого желудочка (стрелки). Изображение сердца на МРТ по короткой оси (в) – перикард визуализируется на фоне эпикардиального и паракардиального жира

Обычно карманы перикарда имеют линейную форму и в случае перикардиального выпота расширяются. Однако даже в норме они могут иметь форму полумесяца, треугольника, овоида, полушария или другую неправильную форму [17].

Воспалительный перикардит

Хотя истинную распространенность перикардита трудно оценить, данные аутопсии указывают на часто недиагностируемое субклиническое течение заболевания [20]. Этиология развития воспалительного процесса сердечной сумки разнообразна, но основная его причина – вирусная инфекция. Особенностью России является высокая распространенность туберкулезных перикардитов [1]. Следует отметить, что на туберкулезный генез приходится до 90 % случаев перикардитов у пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека [15, 21]. В развитых странах среди основных причин перикардита считают факт ятрогении лучевой терапии рака молочной железы, опухолей средостения, а также хирургические вмешательства на сердце, чрескожные коронарные вмешательства, имплантацию кардиостимулятора [7]. После инфаркта миокарда перикардит может произойти в ранние сроки (приблизительно в 10 %) и, как правило, встречается у больных с трансмуральным поражением (эпистенокардитический перикардит) [4]. Данную нозологию следует отличать от позднего постинфарктного перикардита (синдром Дресслера). Острый постинфарктный перикардит имеет тесную временную связь с инфарктом миокарда и обусловлен распространением инфаркт-связанного воспаления на листки перикарда, тогда как синдром Дресслера имеет аутоиммунное происхождение без непосредственной временной связи с инфарктом. Проявления воспалительного перикардита могут быть острыми, но это может проявляться в подострой, рецидивирующей и хронической форме.

Несмотря на то что в настоящее время ЭхоКТ остается основным методом диагностики перикардита и инструментом навигации при проведении перикардоцентеза и биопсии перикарда, диагностическая ценность МСКТ и МРТ существенно превосходит ультразвуковое сканирование из-за способности визуализации структурных изменений. Безусловно, результаты обработки томографических изображений зависят от особенностей патологического субстрата. При развитии воспаления на КТ-изображениях слои перикарда представляются утолщенными, преимущественно изменяется париетальный листок. После введе-

ния контрастного агента отмечается диффузное повышение плотности в проекции перикарда. Рентгенологическая плотность перикардиальной жидкости может быть аналогична воде или увеличена в случае экссудативных или гнойных форм перикардита. При хронических формах перикардита слои перикарда, как правило, неравномерно утолщены, полость сердечной сумки может быть разделена спайками [11].

Подобные морфологические изменения могут быть визуализированы и на МРТ. На T2-взвешенных изображениях с коротким временем инверсии-восстановления визуализируется отек воспаленных слоев перикарда. Градиентные МР-последовательности с контрастным усилением позволяют выявить непосредственно очаги воспаления перикарда [6, 11, 18]. Контрастное усиление перикарда отражает выраженность тканевой воспалительной реакции и коррелирует с повышением маркеров воспаления. Контрастная МРТ, кроме того, позволяет оценить степень воспаления в окружающей жировой клетчатке и прилегающей ткани миокарда. Острый перикардит нередко сопровождается воспалительными изменениями со стороны миокарда, потому что в основе лежат общие этиологические агенты, в основном кардиотропные вирусы [14]. Тем не менее эти две нозологии редко развиваются с эквивалентной интенсивностью, что приводит к доминированию в клинической картине либо перикардита (перимиокардит), либо миокардита (миоперикардит). Развитие миокардита у пациентов с перикардитом является предиктором отрицательного прогноза [15]. МРТ в настоящее время является «золотым стандартом» для неинвазивной диагностики миокардита [4]. Этот метод позволяет оценить распространение воспаления миокарда, активность процесса и нарушение глобальной и локальной сократимости левого желудочка вследствие миокардита. Конечно, паттерны патологического контрастирования миокарда, аналогичные тем, которые наблюдаются при МРТ, были описаны и для КТ-изображений у пациентов с миокардитом, но роль МСКТ в диагностике миокардита в настоящее время не определена [8].

Констриктивный перикардит

Риск развития констриктивного перикардита после перенесенного острого перикардита является относительно низким при вирусной или аутоиммунной этиологии (0,5 %), но относительно высоким (3–8 %) в случае гнойного и туберкулезного перикардита [7]. Спектр причин констриктивного перикардита в настоящее время сместился

от инфекционных причин в сторону последствий лучевой терапии и послеоперационных форм [7, 21]. Это заболевание обычно проявляется клинически через несколько лет после первоначального патологического триггера. Диагностика констриктивного перикардита требует комбинированного подхода, включающего в себя оценку морфологических изменений перикарда и определения функциональных и гемодинамических показателей. Обычно это достигается за счет использования комплекса всех неинвазивных модальностей (МРТ, МСКТ, ЭхоКГ). При этом МРТ дает возможность получить исчерпывающую информацию о структурных и функциональных изменениях перикарда, за исключением визуализации перикардиальной кальцификации. Основное преимущество МРТ заключается в дифференциальной диагностике констриктивного перикардита и рестриктивной кардиомиопатии. Важно также отметить, что почти у 40 % пациентов с констриктивным перикардитом систолическая функция не восстанавливается, несмотря на проведение перикардэктомии [8]. Это обусловлено развитием рестриктивной кардиомиопатии или атрофии миокарда после длительной констрикции, тем самым подчеркивается необходимость всесторонней оценки сердца и перикарда.

Основным морфологическим проявлением констриктивного перикардита является утолщение перикарда без дифференциации слоев. Наличие перикардиальной кальцификации вариabelно. В ряде публикаций отмечена тенденция в сторону снижения распространенности выраженной кальцификации, так называемого «панцирного сердца». Вероятно, это связано с уменьшением доли туберкулезного перикардита и увеличением ятрогенных причин констрикции. Авторы двух недавних исследований [5, 21] отмечали развитие эктопической кальцификации перикарда у 27–28 % пациентов с гистологически подтвержденным констриктивным перикардитом. Поскольку туберкулез был исключен во всех случаях у этих пациентов, следует предположить, что кальцификация является неспецифическим ответом на хроническое воспаление [5]. В результате гемодинамических нарушений развивается дилатация предсердий, полых и печеночных вен, выпот в плевральной и брюшной полостях. Эти изменения достоверно визуализируются при проведении МСКТ и МРТ. Утолщенный фиброзный и/или кальцинированный перикард имеет низкую интенсивность сигнала на T1-взвешенных и T2-взвешенных спинногов МР-изображениях. В конечной стадии хронических фиброзных форм при-

знаки контрастного усиления констриктивного перикардита отсутствуют, в то время как повышение МР-сигнала от перикарда на постконтрастных изображениях наводит на мысль об остаточном воспалении [6, 18]. Толщина перикарда традиционно используется в качестве важного критерия диагностики констриктивного перикардита. Диффузное утолщение перикарда более 4 мм является диагностическим критерием развития констриктивных изменений у пациентов с соответствующей клинической картиной [20]. Однако эти постулаты в настоящее время все больше подвергаются сомнению. Выводы недавно проведенных исследований [6, 18] указывают на истончение хронически воспаленного перикарда по мере приближения к конечной стадии хронического фиброзирующего перикардита. В исследовании Feng et al. [6] толщина перикарда у пациентов с необратимыми изменениями была значительно меньше, чем у пациентов с обратимым констриктивным перикардитом (2 ± 1 мм против 4 ± 1 мм; $P < 0,001$). В ряде исследований также показано значение контрастной МРТ в визуализации остаточного воспаления у пациентов с констриктивным перикардитом [11, 18]. Эти пациенты имеют «обратимые» или «переходные» формы констриктивного перикардита, которые отвечают на оптимизированную противовоспалительную терапию. Таким образом, не все пациенты с констриктивным перикардитом нуждаются в перикардэктомии [23]. Для хирургического лечения данной патологии требуется тщательно взвешенный подход. Помимо МР-диагностики с определением жизнеспособности миокарда, в случае выбора перикардэктомии следует обязательное выполнение МСКТ для оценки кальциноза. КТ является наиболее подходящим методом для отображения даже незначительной эктопической кальцификации, в том числе интрамиокардиального фиброкальциноза. Проведение МСКТ перед оперативным вмешательством необходимо для определения степени утолщения листов перикарда, а также точной локализации очагов кальцификации, что позволяет оптимизировать планирование операции и снизить риск периоперационных осложнений [13].

Функциональные и гемодинамические изменения при констриктивном перикардите обусловлены в первую очередь жесткостью перикарда и проявляются в виде: а) диссоциации между внутрисердечным и внутригрудным давлением и изоляции сердца от нормальных изменений внутригрудного давления при дыхании; б) подавления функции желудочка; в) увеличения диастолической нагрузки при выравнивании давления

во всех камерах сердца. Хотя гемодинамические последствия оцениваются в клинической практике с помощью эхокардиографии и катетеризации сердца, МРТ имеет большой потенциал, так как информация о морфологии перикарда и миокарда может быть объединена с данными функциональной МРТ [15, 20]. Методика МРТ-теггинга дает возможность лучше оценить фиброзную консолидацию слоев перикарда и степень распространения фиброкальциноза в основной миокард [12]. В норме линии разметки париетального листка перикарда и линии миокарда во время сердечного цикла смещаются за счет сдвига внутреннего и внешнего слоя перикарда. Сохранение этих линий тегов свидетельствует о фиброзирующем процессе и формировании спаек между листками перикарда.

Заключение

Своевременная диагностика заболеваний перикарда представляет собой важную, но не всегда решаемую проблему. МСКТ и МРТ в значительной степени способствуют выявлению и верификации патологических состояний перикарда и сопутствующих изменений со стороны миокарда и камер сердца. Оба метода играют важную роль в процессе принятия тактики лечения перикардитов, в частности в определении оптимального лечения для пациентов с констриктивным перикардитом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Гиляревский С. Р. Диагностика и лечение заболеваний перикарда: современные подходы, основанные на доказательной информации. М.: Медиа Сфера, 2004.
2. Giljarevskij S. R. Diagnostika i lechenie zabojevanij perikarda: sovremennye podhody, osnovannye na dokazatel'noj informacii. М.: Медиа Сфера; 2004.
3. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010; 121(22): 2509–2543.
4. Francone M., Dymarkowski S., Kalantzi M., Rademakers F. E., Bogaert J. Assessment of ventricular coupling with real-time cine MRI and its value to differentiate constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *Eur. Radiol*. 2006; 16 (4): 944–951.
5. Bogaert J., Francone M. Cardiovascular magnetic resonance in pericardial diseases. *J. Cardiovasc. Magn. Reson*. 2009; 11: 14–22.
6. Ling L. H., Oh J. K., Breen J. F., Schaff H. V., Danielson G. K., Mahoney D. W. et al. Calcific constrictive pericarditis: is it still with us? *Ann. Intern. Med*. 2000; 132(6): 444–450.
7. Feng D., Glockner J., Kim K., Martinez M., Syed I. S., Araoz P. et al. Cardiac magnetic resonance imaging peri-

cardial late gadolinium enhancement and elevated inflammatory markers can predict the reversibility of constrictive pericarditis after antiinflammatory medical therapy: a pilot study. *Circulation*. 2011; 124 (17): 1830–1837. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026070.

7. Bertog S. C., Thambidorai S. K., Parakh K., Schoenhagen P., Ozduran V., Houghtaling P. L. et al. Constrictive pericarditis: etiology and causespecific survival after pericardiectomy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2004; 43 (8): 1445–1452. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.048.

8. Schwefer M., Aschenbach R., Heidemann J., Mey C., Lapp H. Constrictive pericarditis, still a diagnostic challenge: comprehensive review of clinical management. *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. 2009; 36 (3): 502–510. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.03.004.

9. Wang Z., Reddy G., Gotway M., Yeh B., Hetts S., Higgins C. CT and MR imaging of pericardial disease. *RadioGraphics*. 2003; 23: 167–180. doi: 10.1136/pgmj.2008.074906.

10. Bull R. K., Edwards P. D., Dixon A. K. CT dimensions of the normal pericardium. *Br. J. Radiol*. 1998; 71 (849): 923–925.

11. Taylor A. M., Dymarkowski S., Verbeken E. K., Bogaert J. Detection of pericardial inflammation with late-enhancement cardiac magnetic resonance imaging: initial results. *Eur. Radiol*. 2006; 16 (3): 569–574.

12. Kojima S., Yamada N., Goto Y. Diagnosis of constrictive pericarditis by tagged cine magnetic resonance imaging. *N. Engl. J. Med*. 1999; 341 (5): 373–374. doi: 10.1056/NEJM199907293410515.

13. Maisch B., Seferović P. M., Ristić A. D., Erbel R., Rienmüller R., Adler Y. et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary. The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur. J*. 2004; 25 (7): 587–610.

14. Imazio M., Trinchero R. Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis. *Int. J. Cardiol*. 2008; 127 (1): 17–26.

15. Little W. C., Freeman G. L. Pericardial disease. *Circulation*. 2006; 113 (12): 1622–1632.

16. Stark D. D., Higgins C. B., Lanzer P., Lipton M. J., Schiller N., Crooks L. E. et al. Magnetic resonance imaging of the pericardium: normal and pathologic findings. *Radiology*. 1984; 150 (2): 469–474.

17. Sechtem U., Tscholakoff D., Higgins C. MRI of the normal pericardium. *Am. J. Roentgenol*. 1986; 147 (2): 239–244.

18. Zurick A. O., Bolen M. A., Kwon D. H., Tan C. D., Popovic Z. B., Rajeswaran J. et al. Pericardial delayed hyperenhancement with CMR imaging in patients with constrictive pericarditis undergoing surgical pericardiectomy: a case series with histopathological correlation. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2011; 4 (11): 1180–1191.

19. Groell R., Schaffler G. J., Rienmueller R. Pericardial sinuses and recesses: findings at electrocardiographically triggered electronbeam CT. *Radiology*. 1999; 212 (1): 69–73.

20. Troughton R. W., Asher C. R., Klein A. L. Pericarditis. *Lancet*. 2004; 363 (9410): 717–727.

21. Oh K. Y., Shimizu M., Edwards W. D. Surgical pathology of the parietal pericardium: a study of 344 cases (1993-1999).

Cardiovasc. Pathol. 2001; 10 (4): 157–168. doi: 10.1016/S1054-8807(01)00076-X.

22. Verhaert D., Gabriel R. S., Johnston D., Lytle B. W., Desai M. Y., Klein A. L. The role of multimodality imaging in the management of pericardial disease. Circ. Cardiovasc. Imaging. 2010; 3 (3): 333–343.

23. Haley J. H., Tajik A. J., Danielson G. K., Schaff H. V., Mulvagh S L., Oh J. K. Transient constrictive pericarditis:

causes and natural history. J. Am. Coll. Cardiol. 2004; 43 (2): 271–275.

24. Francone M., Carbone I., Agati L., Bucciarelli Ducci C., Mangia M., Iacucci I. et al. Utility of T2-weighted short-tau inversion recovery (STIR) sequences in cardiac MRI: an overview of clinical applications in ischaemic and non-ischaemic heart disease. Radiol. Med. 2011; 116 (1): 32–46. doi: 10.1007/s11547-010-0594-0.

Статья поступила 08.10.2015

Для корреспонденции:

Коков Александр Николаевич

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-35-19

E-mail: kokoan@kemcardio.ru

For correspondence:

Kokov Alexandr

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-35-19

E-mail: kokoan@kemcardio.ru

УДК 616-005.755

ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЭМБОЛИЕЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ В УСЛОВИЯХ КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА С ПОЗИЦИЙ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ

С. А. БЕРНС, Е. А. ШМИДТ, О. А. НАГИРНЯК

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия*

Цель. Оценка частоты выявления тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), определение факторов риска ее развития и неблагоприятного госпитального исхода.

Материалы и методы. Обследовано 55 пациентов с диагнозом ТЭЛА, которым проведено стандартное лабораторное и инструментальное обследование.

Результаты. Около половины пациентов были госпитализированы в первые 24 часа с момента развития симптоматики, при этом у 23,6 % пациентов отмечалась первично развившаяся ТЭЛА. Преобладали лица женского пола с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ИБС. Онкологическая патология и тромбоз глубоких вен имели место в 21,8 и 18,2 % случаев соответственно. Тромболитической терапии подверглись 52,7 %, консервативной – 41,9 % пациентов, трем пациентам проведено оперативное вмешательство в виде тромбэктомии из ствола легочной артерии. Смертельный исход наступил у 12 (23,6 %) больных. Определены неблагоприятные прогностические факторы: низкий уровень систолического артериального давления, дилатация правого желудочка, поражение ствола легочной артерии и повышенный уровень тропонина Т. Следует отметить, что повышенный уровень D-димера в крови наблюдался у всех пациентов с ТЭЛА, независимо от течения и исходов заболевания. Частота возникновения тромбоза легочной артерии составила 1,03 % от количества всех пациентов с патологией системы кровообращения, поступивших в учреждение в течение года.

Заключение. Наличие ожирения и артериальной гипертензии у пациентов с тромбозом легочной артерии встречалось наиболее часто. Неблагоприятный госпитальный исход пациентов был достоверно связан с артериальной гипотонией ($p=0,0016$), наличием дилатации правого желудочка ($p=0,006$), тромбозом ствола легочной артерии по результатам МСКТ ($p=0,026$) и повышенным уровнем тропонина Т ($p=0,0426$).

Ключевые слова: тромбоз легочной артерии, факторы риска ТЭЛА, госпитальный прогноз.

MANAGEMENT OF PATIENTS WITH PULMONARY EMBOLISM IN THE CARDIAC HOSPITAL FROM POSITIONS OF MODERN EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY GUIDELINES

S. A. BERNIS, E. A. SHMIDT, O. A. NAGIRNIYAK

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

Purpose. Estimation the detection rate of pulmonary embolism (PE) and identifying risk factors for its development and adverse hospital events.

Materials and methods. 55 patients with PE were conducted the standard laboratory and instrumental examination.

Results. About half the patients were hospitalized in the first 24 hours from the time of development symptoms, while 23,6 % of patients had primary PE. The female person with obesity, hypertension, diabetes mellitus and coronary artery disease prevailed in the group of patients. The cancer pathology and thrombosis of deep vein occurred in 21,8 and 18,2 % respectively. The 41,9 % of patients underwent thrombolytic therapy, 52,7 % of patients – conservative treatment by anticoagulants, three patients underwent surgery thrombectomy from the pulmonary artery trunk. The death occurred in 12 (23,6 %) patients. Identified adverse prognostic factors: the low systolic blood pressure, dilatation of the right ventricle, the pulmonary artery trunk thrombosis and elevated levels of troponin-T. The elevated levels of D-dimer was observed in all patients with PE, regardless of the outcome. The frequency of PE was 1,03 % of the patients with pathology of the cardiovascular system have been admitted to the hospital during the year.

Conclusion. The presence of obesity and hypertension in patients with pulmonary embolism was detected most frequently. Adverse hospital events in patients with PE was significantly associated with arterial hypotension ($p=0,0016$), the presence of right ventricular dilatation ($p=0,006$), thrombosis of the pulmonary artery trunk ($p=0,026$) and increased troponin T levels ($p=0,0426$).

Key words: pulmonary embolism, risk factors of pulmonary embolism, hospital prognosis.

Введение

В последние годы отмечается неуклонный рост частоты возникновения тромбоза легочной артерии (ТЭЛА), что связано, в частности, с увеличением тромботического поражения вен вследствие общего старения населения, распространенности онкологических заболеваний, все более частым возникновением наследственных и приобретенных нарушений системы гемостаза, неконтролируемым приемом гормональных средств и ростом травматизма [1].

Несмотря на значительные успехи современной медицины, диагностика и лечение ТЭЛА в настоящее время остается одной из самых актуальных и трудных проблем. Прежде всего, это связано с высокой вариабельностью дебютов клинической симптоматики заболевания, что затрудняет своевременную его диагностику и лечение, тяжестью проявлений и, соответственно, высокой летальностью [2]. Диагностика ТЭЛА – трудная задача для практикующих врачей в связи с тем, что клиническая картина легочной эмболии многообразна. Кроме того, клиника ТЭЛА ассоциируется с обострением основного заболевания, которое может маскировать клинические синдромы легочной эмболии. К сожалению, до сих пор специфические методы диагностики, такие как ангиопульмонография, сцинтиграфия, перфузионно-вентиляционные исследования с изотопами, спиральная компьютерная и магнитнорезонансная томография, доступны далеко не во всех медицинских учреждениях, что является одним из препятствий своевременной ее диагностики [3]. ТЭЛА – третий по распространенности вид патологии сердечно-сосудистой системы после ишемической болезни сердца (ИБС) и инсульта. Ежегодно от ТЭЛА умирают 0,1 % населения земного шара [4]. Сведения о частоте ТЭЛА, по данным различных авторов, являются весьма разноречивыми [5, 6]. Исследования показывают неоднозначные данные о частоте ТЭЛА – от 0,5 до 2 на тысячу населения в год. Однако риск ТЭЛА резко возрастает у лиц, находящихся на стационарном лечении (независимо от диагноза). Р. D. Stein с соавторами (2005) показали, что среди госпитализированных пациентов распространенность ТЭЛА в США достигает 0,4 % [7]. Наряду с этим количество нефатальных асимптомных тромбозов легочного русла определить пока не удастся. Тромбоз глубоких вен (ТГВ) и ТЭЛА являются разными проявлениями одной патологии – венозной тромбозии [8]. По данным Европейского общества кардиологов, во Франции ежегодно

регистрируют до 100 тыс. случаев ТЭЛА, Англии и Шотландии – 5 тыс., Италии – 60 тыс., а в США – около 650 тыс. Прижизненно ТЭЛА диагностируют приблизительно в 25 % случаев [4]. В Европе и Северной Америке регистрируется 140–160 случаев симптомного ТГВ и 50–70 случаев ТЭЛА в год на 100 тыс. жителей [9–11].

Приведенные выше факты определяют необходимость анализа существующих в реальной клинической практике подходов к диагностике ТЭЛА. В связи с этим цель настоящего исследования состояла в оценке частоты выявления тромбоза легочной артерии, определении факторов риска ее развития и неблагоприятного госпитального исхода

Материалы и методы

С января 2013 г. по февраль 2014 г. в Кемеровский кардиологический диспансер (учреждение оказывает неотложную кардиологическую помощь всем пациентам г. Кемерово) госпитализировано 55 пациентов с диагнозом ТЭЛА, что составило 1,03 % от 5 332 пациентов с патологией системы кровообращения, поступивших в учреждение. Из них 28 (50,9 %) больным диагнозом ТЭЛА был установлен на этапе скорой медицинской помощи, 23 (41,8 %) – в стационаре. Три (5,5 %) пациента обратились за медицинской помощью самостоятельно, и диагноз ТЭЛА был установлен на этапе приемного покоя. Одному (1,8 %) пациенту диагноз ТЭЛА был установлен в стационаре через трое суток после поступления.

В таблице 1 представлено распределение пациентов, госпитализированных в различные отделения учреждения.

Таблица 1

Распределение пациентов с ТЭЛА по отделениям

Отделение	Частота	%
Неотложной кардиологии	50	90,1
Инфарктное	2	3,6
Кардиохирургии	1	1,8
Неврологии	1	1,8
Смертельный исход на этапе приемного отделения	1	1,8

Всем пациентам проведены стандартное лабораторное обследование, а также эхокардиография (ЭХОКГ), электрокардиография (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) вен нижних конечностей.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы Statistica 8.0. Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна – Уитни. Анализ различия частот в двух независимых группах проводился при помощи критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Различия в группах считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Давность развития ТЭЛА на момент поступления в стационар представлена в таблице 2. Около половины пациентов были госпитализированы в первые 24 часа с момента развития симптоматики, при этом у 13 (23,6 %) пациентов отмечалась первично развившаяся ТЭЛА, а у 12 (21,8 %) – ее рецидив. Давность возникновения ТЭЛА от 24 до 48 часов отмечалась у 5 (9,1 %) больных, от 2 до 14 суток – у 13 (23,6 %), а более 14 суток – у 10 (18,2 %) пациентов, у двух (3,6 %) не удалось установить давность развития симптоматики.

Таблица 2

Давность ТЭЛА на момент поступления пациентов в стационар

Показатель	Группа больных с ТЭЛА, n=55	Первично, n=29	Рецидив, n=26
До 24 чв, n (%)	25 (45,4)	13 (23,6)	12 (21,8)
24–48 ч, n (%)	5 (9,1)	3 (5,5)	2 (3,6)
От 2 до 14 сут, n (%)	13 (23,6)	7 (12,7)	6 (10,9)
Более 14 сут, n (%)	10 (18,2)	5 (9,1)	5 (9,1)
Не удалось установить, n (%)	2 (3,6)	1 (1,8)	1 (1,8)

В таблице 3 представлена исходная клиническая характеристика больных с ТЭЛА. Средний возраст пациентов составил $64,3 \pm 15,19$ года (от 23 до 85 лет), при этом женщины были старше мужчин. В исследуемой выборке преобладали лица женского пола – 35 (63,6 %).

Обращает на себя внимание превалирование лиц с ожирением, у которых индекс массы тела (ИМТ) составил 30 и более $\text{кг}/\text{м}^2$, с наличием артериальной гипертензии (АГ), сахарного диабета (СД) 2-го типа и ИБС.

Установлено, что такие классические факторы риска (ФР), как онкологическая патология и тромбоз глубоких вен (ТГВ), имели место в 21,8 и 18,2 % случаев соответственно. Значительно

реже в качестве ФР выступал диагностированный ранее тромбоз нижней полой вены – в трех (5,5 %) случаях. Наиболее часто среди больных с ТЭЛА встречались такие симптомы, как одышка – в 53 (96,4 %) случаях и слабость – в 47 (85,5 %). Кровохарканье отмечалось лишь у одного пациента.

Таблица 3

Исходная клиническая характеристика больных с ТЭЛА

Показатель	Группа больных с ТЭЛА, n=55
Возраст, годы ($M \pm s$)	$64,32 \pm 15,14$
Женский пол, n (%)	35 (63,6)
ИМТ, n (%):	
– 24 и менее $\text{кг}/\text{м}^2$	8 (14,6)
– от 24 до 30 $\text{кг}/\text{м}^2$	14 (25,4)
– 30 и более $\text{кг}/\text{м}^2$	23 (41,8)
– нет данных	10 (18,2)
ИБС, n (%)	15 (27,3)
ХПН, n (%)	4 (7,4)
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (1,8)
ХОБЛ в анамнезе, n (%)	5 (9,1)
Наличие СД 2-го типа, n (%)	11 (20,0)
Наличие АГ, n (%)	39 (70,9)
ХСН на госпитальном этапе, n (%)	9 (16,4)
Порок сердца, n (%)	2 (3,6)
Проведенная ранее ТЛТ, n (%)	4 (7,4)
Диагностированный ранее тромбоз НПВ, n=55	3 (5,5)
Диагностированный ранее ТГВ, n=55	10 (18,2)
Онкологические заболевания, n=55	12 (21,8)
Рак матки, n=35	5 (14,3)
Миома матки на момент поступления или проведенная ранее операция, n=35	6 (17,1)
<i>Симптомы</i>	
Одышка, n (%)	53 (96,4)
Кровохарканье, n (%)	1 (1,8)
Слабость, n (%)	47 (85,5)
Головокружение, n (%)	27 (49)
Синкопальное состояние, n (%)	11 (20,0)
Боль в груди, n (%)	18 (32,7)

Тактика ведения больных с ТЭЛА была различной. Так, тромболитической терапии (ТЛТ) подверглись 29 (52,7 %) пациентов, консервативной терапии с использованием только антикоагулянтов – 23 (41,9 %). Трем пациентам больных проведено оперативное вмешательство в виде тромбэктомии из ствола легочной артерии в сроки от 2 до 12 дней от начала клиники. Антикоагулянтная терапия с первых суток заболевания проводилась у 25 (45,4 %) пациентов.

Среди наблюдаемых пациентов смертельный исход наступил у 12 (23,6 %) больных, из них восемь (66,6 %) подверглись ТЛТ, а четверым (33,4 %) проведена только консервативная антикоагулянтная терапия. Из 12 умерших пациентов у шести (50 %) ТЭЛА развилась первично. Всем умершим пациентам диагноз был установлен в течение первых суток.

Таблица 4

**Факторы риска ТЭЛА
у больных с различными исходами**

Показатель	Выписка n=43	Смерть n=12	p
Возраст, годы (M±s)	62,7±16,1	68,1±11,9	0,475
Женский пол, n (%)	26 (60,4)	9 (75,0)	0,283
Злокачественные новообразования, n (%)	8 (18,6)	4 (33,3)	0,236
ИБС, n (%)	14 (32,5)	1 (8,3)	0,091
Наличие СД 2-го типа, n (%)	11 (25,5)	0	0,096
Наличие АГ, n (%)	30 (69,7)	9 (75)	0,514
Диагностированный ранее тромбоз НПВ, n (%)	3 (6,9)	0	0,470
Диагностированный ранее ТГВ, n (%)	9 (20,9)	1 (8,3)	0,296
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (2,3)	0	0,781
АДс<90 мм рт.ст., n (%)	2 (4,6)	4 (33,3)	0,016
Дилатация ПЖ, n (%)	26 (60,4)	11 (91,6)	0,039
Первичная ТЭЛА, n (%)	16 (37,2)	6 (50,0)	0,317
Рецидив ТЭЛА, n (%)	20 (46,5)	5 (41,6)	0,514
Давность ТЭЛА до 24 ч, n (%)	19 (44,2)	(n=10) 6 (60,0)	0,290
Давность ТЭЛА до 48 ч, n (%)	3 (6,9)	(n=10) 2 (20,0)	0,234
Давность ТЭЛА от 2 до 14 сут, n (%)	12 (27,9)	(n=10) 1 (10,0)	0,225
Давность ТЭЛА >14 сут, n (%)	9 (21,0)	(n=10) 1 (10,0)	0,387
Поражение ствола ЛА (по МСКТ), n (%)	2 (4,65)	(n=8) 3 (37,5)	0,022
Поражение главных ветвей ЛА (по МСКТ), n (%)	27 (62,8)	(n=8) 7 (87,5)	0,172
Повышенный уровень тропонина-Т, n (%)	(n=23) 2 (4,65)	(n=8) 4 (50,0)	0,025
Повышенный уровень Д-димера, (>500 мкг/л), n (%)	43(100)	12 (100)	–
ТЛТ, n (%)	21 (48,8)	8 (66,6)	0,223

Установлено, что в группе больных с летальным исходом значимо чаще наблюдались следующие неблагоприятные прогностические факторы (табл. 4): низкий исходный уровень систолического артериального давления (АДс) <90 мм рт. ст., наличие дилатации правого желудочка (ПЖ), по-

ражение ствола легочной артерии (ЛА) по результатам МСКТ и повышенный уровень кардиоспецифического фермента тропонина Т.

Кроме того, в группе пациентов с летальным исходом статистически незначимо чаще (почти в два раза) встречалось наличие злокачественных новообразований. В отношении остальных клинико-анамнестических ФР значимых различий в группах пациентов с различными исходами выявлено не было.

Следует отметить, что ИБС установлена в 32,5 % случаев у выживших пациентов, в то время как в группе больных с летальным исходом она выявлена только у одного пациента.

Среди больных, подвергшихся ТЛТ, значимо чаще смертельный исход наступил у пациентов с поражением ствола ЛА (по результатам МСКТ): среди умерших больных поражение ствола встречалось в трех случаях из восьми (37,5 %), среди выживших – у двух из 43 (4,65 %); p=0,022. Повышенный уровень Д-димера в крови наблюдался у всех пациентов с ТЭЛА, независимо от течения и исходов заболевания.

Обсуждение

По данным Фремингемского исследования, ТЭЛА является причиной 15,6 % всей внутригоспитальной летальности, причем на хирургических больных приходится 18 %, а 82 % составляют больные с терапевтической патологией. А. Planes с сотрудниками (1996) указывают, что ТЭЛА – причина 5 % летальных исходов после общехирургических операций и 23,7 % – после ортопедических [12]. Среди пациентов терапевтического профиля наиболее часто ТЭЛА развивается при инсульте (56 %), ИМ (22 %), острых терапевтических заболеваниях (16 %), новообразованиях (15 %), а также у лиц преклонного возраста (9 %) [4]. В нашем исследовании установлено, что процент умерших больных с ТЭЛА составил 7,5 % от всех летальных исходов в стационаре, этот результат подтверждается опубликованными ранее данными. Так, по статистическим отчетам различных прозектур, количество ТЭЛА, явившихся причиной смерти, составляет от 2–5 до 7,3–11 % [5, 13]. В работе А. Ф. Яковцовой с соавторами (2000) продемонстрировано, что ТЭЛА как причина летального исхода по данным аутопсий в многопрофильном стационаре наблюдается в 4,6–7,3 % случаев (в среднем 6,0 % на 2 833 аутопсии) [6]. Еще большую летальность показывает в своей работе А. А. Басешко с соавторами (2001). Легочная эмболия выявлялась в 1–21 % случаев общепольничной летальности и 6–25 % из них – послеопераци-

онной ($n=50265$) [14]. Показатель распространенности ТЭЛА у умерших пациентов в больницах остается стабильным на протяжении, по крайней мере, последних четырех десятилетий. При этом своевременное лечение ТЭЛА может быть очень эффективным. Именно поэтому более чем 90 % больных, умерших от ТЭЛА, относятся к тем, у кого не был установлен правильный диагноз и, соответственно, кому не было назначено адекватное лечение.

В настоящей работе наиболее часто среди больных с ТЭЛА встречались такие симптомы, как одышка и слабость, что не вполне соответствует данным, приведенным в рекомендациях ESC по диагностике и лечению острой тромбоэмболии легочной артерии (2014), где одышка описывается всего лишь у 50 % случаев [15].

Проведенный нами анализ подтвердил полученные ранее данные В. М. Панченко с соавторами [16] о том, что развитие ТЭЛА чаще наблюдается у лиц женского пола в возрасте 40–60 лет. Такой известный ФР, как частота развития венозного тромбоза, позволяет классифицировать больных с выделением групп высокого, умеренного и низкого риска развития ТЭЛА [17], однако в представленных нами результатах частота выявления ТГВ нижних конечностей составила менее 20 % в выборке пациентов, также не установлено зависимости между наличием венозного тромбоза и развитием летального исхода у пациентов с ТЭЛА.

По данным литературы, степень риска развития ТЭЛА увеличивается с возрастом, при ожирении, злокачественных новообразованиях, варикозном расширении вен и ТЭЛА в анамнезе, а также при повторных оперативных вмешательствах и тромбофилических состояниях [7, 12]. Другие авторы полагают, что ТЭЛА ассоциируется с такими проблемами, как АГ, курение, сердечно-сосудистые события (ИМ, инсульт в анамнезе). Так, тромбоэмболические осложнения встречаются у 30–60 % больных с инсультами, обусловившими паралич нижних конечностей, у 5–35 % пациентов после перенесенного ИМ, более чем у 12 % лиц с застойной сердечной недостаточностью [3]. В проведенном нами исследовании среди пациентов с ТЭЛА часто встречались такие ФР, как ожирение с ИМТ более 30 кг/м^2 и наличие АГ, в то время как СД 2-го типа, ИБС и онкологическая патология отмечались в 20–27 % случаев, остальные же ФР наблюдались значительно реже. Известно, что в последнее время часто используется определение D-димера в плазме крови. Метод характеризуется высокой чувствительностью (96–99 %),

но низкой специфичностью (50 %) и позволяет достоверно исключить у пациента ТЭЛА при нормальном содержании D-димера ($<500 \text{ мкг/л}$) [18]. Однако повышенный уровень D-димера неспецифичен для ТЭЛА (может быть обусловлен и другими причинами: сепсисом, ИМ, злокачественными новообразованиями, воспалением, оперативными вмешательствами, некоторыми системными заболеваниями, беременностью и т. д.), поэтому положительная диагностическая ценность этого метода невысока (III, C), и в этом случае больному требуется дообследование для подтверждения наличия тромба в легочных сосудах. Несмотря на это, данный тест позволяет на начальном этапе исключить ТЭЛА без дальнейшего обследования примерно у одной трети больных, поэтому определение D-димера имеет большое значение для сортировки пациентов с подозрением на тромбоэмболию. У многих пациентов после перенесенной ТЭЛА уровень D-димера остается повышенным в течение нескольких месяцев, несмотря на антикоагулянтную терапию [4]. В проведенном нами исследовании выявлено повышение уровня D-димера у всех пациентов с ТЭЛА различной тяжести, в связи с чем для стратификации риска летального исхода данный тест оказался неинформативным. Согласно современным рекомендациям, специфичность D-димера при подозрении на ТЭЛА постепенно снижается с возрастом, достигая почти 10 % у пациентов старше 80 лет. Недавние результаты наводят на мысль о применении возрастных отрезных точек для улучшения результатов тестирования на D-димер у пожилых [15]. В нашей работе средний возраст пациентов составил 64 года, что, возможно, и обусловило высокий уровень D-димера у всех пациентов.

А. В. Струтынский с соавт. (2007) отмечают, что уровень смертности при нелеченной ТЭЛА достигает 30 %, в то время как проведение адекватной антикоагулянтной терапии позволяет снизить эти цифры до 2–8 % [19]. Вероятность рецидивов ТЭЛА у нелеченных больных составляет около 50 %, половина из которых также имеет неблагоприятный прогноз. Примерно у трети больных, перенесших венозную тромбоэмболию, в течение 10 лет развиваются рецидивы заболевания. Полагают, что медикаментозная профилактика позволяет снизить риск симптомного ТГВ и ТЭЛА у нехирургических больных примерно на 60 % [20–22].

В Международном Кооперативном регистре эмболии легочной артерии (International Cooperative Pulmonary Embolism Registry, ICOPER) в качестве прогностических факторов были идентифицированы: возраст >70 лет, уровень систолического АД

<90 мм рт. ст., частота дыхательных движений >20 раз/мин, злокачественные новообразования, ХСН и хроническая обструктивная болезнь легких [15].

В нашем исследовании прогностическими признаками летального исхода на госпитальном этапе являлась также артериальная гипотония, дисфункция ПЖ, повышенный уровень тропонина Т, а также поражение ствола ЛА по результатам МСКТ.

В заключение следует отметить, что изучению исходов ТЭЛА посвящено относительно небольшое количество работ [7, 14, 16, 21, 23], по-прежнему, несмотря на создание современных рекомендаций ESC (2014), остается ряд нерешенных вопросов, касающихся, как диагностики и лечения (консервативного и хирургического), так и прогноза. Согласно современным рекомендациям по ведению ТЭЛА [15], наиболее значимыми неблагоприятными прогностическими факторами по-прежнему являются клинические признаки шока (артериальная гипотония), дисфункция ПЖ, признаки повреждения миокарда (кардиоспецифические ферменты, ЭКГ-признаки). При наличии всех трех признаков пациенты относятся к группе высокого риска смерти в течение 30 суток после ТЭЛА и должны быть подвергнуты тромболизису либо эмболэктомии.

Заключение

1. Частота возникновения тромбоза легочной артерии составила 1,03 % от количества всех пациентов с патологией системы кровообращения, поступивших в учреждение в течение года.

2. Наличие ожирения и артериальной гипертензии у пациентов с тромбозом легочной артерии встречалось в 41,8 и 70,9 % случаев соответственно.

3. Неблагоприятный госпитальный исход у пациентов с тромбозом легочной артерии был достоверно связан с артериальной гипотонией, наличием дилатации правого желудочка, тромбозом ствола легочной артерии по результатам МСКТ и повышенным уровнем тропонина Т.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nordstrom M., Lindblad B., Bergqvist D., Kjellstrom T. A prospective study of incidence of deep vein thrombosis within a defined urban population. *J. Intern. Med.* 1992; 232: 155–160.
2. Воробьева Н. А., Пономарева И. А. Венозный тромбоз – мифы и реальность. *Трудный пациент.* 2009; 6–7: 29–36.
3. Vorob'eva N. A., Ponomareva I. A. Venozyj tromboembolizm – mify i real'nost'. *Trudny patient.* 2009; 6–7: 29–36. [In Russ].

3. Bitterman H. Диагностика венозной тромбоза: что нового? *Внутренняя медицина.* 2009; 5–6 (17–18): 48–50.

4. Bitterman H. Diagnostika venoznoj tromboembolii: chto novogo? *Vnutrennjaja medicina.* 2009; 5–6 (17–18): 48–50. [In Russ].

4. Руководство по кардиологии. Под ред. В. Н. Коваленко. Киев: Морион; 2008; 850–892.

5. Rukovodstvo po kardiologii. Pod red. V. N. Kovalenko. Kiev: Morion; 2008; 850–892. [In Russ].

5. Савельев В. С. Послеоперационные венозные тромбозы: осложнения: фатальная неизбежность или контролируемая реальность? *Хирургия.* 1999; 6: 60–63.

6. Savel'ev V. S. Posleoperacionnye venoznye tromboembolicheskie oslozhneniya: fatal'naja neizbezhnost' ili kontrolirovannaja real'nost'? *Hirurgija.* 1999; 6: 60–63. [In Russ].

6. Яковцова А. Ф., Васюта В. С., Горголь Н. И. Тромбоз легочной артерии. *Клиническая хирургия.* 2000; 9: 44–6.

7. Jakovcova A. F., Vasjuta V. S., Gorgol' N. I. Tromboembolija lgogochnoj arterii. *Klinicheskaja hirurgija.* 2000; 9: 44–6. [In Russ].

7. Stein P. D., Beemath A., Olson R. E. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am. J. Med.* 2005; 118 (9): 978–80.

8. Kearon C., Salzman E. W., Hirsh J. Epidemiology, pathogenesis, and natural history of venous thrombosis. *Hemostasis and Thrombosis. Basic Principles and Clinical Practice.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins. 2001; 1153–1177.

9. Nutescu E. A., Wittkowsky A. K., Dobesh P. P., Dager W. E. Choosing the appropriate antithrombotic agent for the prevention and treatment of VTE: a case-based approach. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40 (9): 1558–1570.

10. Snow V., Qaseem A., Barry P. Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146 (3): 204–10.

11. Cohen A. T., Agnelli G., Anderson F. A., Arcelus J. I., Bergqvist D., Brecht J. G. et al. Venous thromboembolism in Europe: the number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb. Haemost.* 2007; 98: 756–764.

12. Planes A., Vochelle N., Darmon J. Y., Fagola M., Bellaud M., Huet Y. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet.* 1996; 348: 224–228.

13. Яковлев В. Б. Тромбоз легочной артерии. Диагностика, лечение, профилактика. *Русский медицинский журнал.* 1998; 6 (16): 1036–1047.

14. Jakovlev V. B. Tromboembolija lgogochnoj arterii. Diagnostika, lechenie, profilaktika. *Russkij medicinskij zhurnal.* 1998; 6 (16): 1036–1047. [In Russ].

14. Баешко А. А., Крючок А. Г., Корсак С. И., Юшкевич В. А. Клинико-патологоанатомический анализ послеоперационной ТЭЛА. *Архив патологии.* 2001; 63 (1): 23–27.

15. Baeshko A. A., Krjuchok A. G., Korsak S. I., Jushkevich V. A. Kliniko-patologoanatomicheskij analiz posleoperacionnoj TELA. *Arhiv patologii.* 2001; 63 (1): 23–27. [In Russ].

15. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and

Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Respiratory Society (ERS). Eur. Heart J. 2014; 35 (43): 3033–3073.

16. Панченко В. М., Сорокалетов С. М. Летальность от ТЭЛА по данным многопрофильной больницы. Кардиология. 1993; 33 (2): 33–50.

Panchenko V. M., Sorokaletov S. M. Letal'nost' ot TELA po dannym mnogoprofil'noj bol'nicy. Kardiologiya. 1993; 33 (2): 33–50. [In Russ].

17. Samama M. M., Kleber F. X. An update on prevention of venous thromboembolism in hospitalized acutely ill medical patients Thrombosis Journal. 2006; 4:8. doi:10.1186/1477–9560–4–8.

18. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur. Heart J. 2008; 29 (18): 2276–2315.

19. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система (2-е изд., перераб. и доп.). М.; 2011.

Rojtberg G. E., Strutyanskiy A. V. Vnutrennie bolezni. Serdechno-sosudistaya sistema (2-e izd., pererab. i dop.). Moscow; 2011. [In Russ].

20. Швальб П. Г., Калинин Р. Е., Егоров А. А., Качинский А. Е. Реальная эмболенность тромбозов вен нижних конечностей. Ангиология и сосудистая хирургия. 2004; 2: 81–83.

Shvalb P. G., Kalinin R. Ye., Yegorov A. A., Kachinsky A. Ye. Real embologenicity of thromboses of lower extremity veins. Angiology and vascular surgery. 2004; 2: 81–83. [In Russ].

21. Stein P. D., Kayali F., Beemath A., Skaf E., Alnas M., Alesh I. et al. Mortality from acute pulmonary embolism according to season. Chest. 2005; 128 (5): 3156–3158.

22. Nainggolan L. World Needs to ENDORSE Better VTE Prevention. Medscape medical news [Internet]. 2008. Available from: <http://www.medscape.com>.

23. Клочков Н. Д., Тимофеев Н. Д., Коваленко В. И. Анализ летальных исходов от ТЭЛА. Вестник хирургии. 1994; 5–6: 101–3.

Klochkov N. D., Timofeev N. D., Kovalenko V. I. Analiz letal'nyh ishodov ot TELA. Vestnik hirurgii. 1994; 5–6: 101–3. [In Russ].

Статья поступила 03.07.2015

Для корреспонденции:

Шмидт Евгения Александровна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-45-71

E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

For correspondence:

Shmidt Evgeniya

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-45-71

E-mail: e.a.shmidt@mail.ru

ВОПРОСЫ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫХ ПРОГРАММ MATTERS OF EDUCATIONAL PROGRAMMES

УДК 378.147

CURRENT EDUCATION STRATEGES AND APPROACHES TO DEVELOP POSITIVE LEARNING ENVIRONMENT FOR CONTINUING NURSING EDUCATION: A REVIEW

G. P. PLOTNIKOV², F. MOLLOY¹, E. S. ANIKEEVA²,
O. P. ANDGULADZE², I. K. HALIVOPULO²

¹ *Novick Cardiac Alliance, Memphis, USA*

² *Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

The review article highlights a variety of modern educational technologies, included in the problem-based learning paradigm. A clear distinction between technologies according to their objectives, methods and principles of teaching has been performed. The effective educational technology that may be integrated in the continuing education framework has been determined. The key components for developing positive learning environment in clinical settings has been identified and described.

Key words: educational technologies, continuing nursing education, problem-based education, positive learning environment.

Improved patient care quality and safety are of major concern in modern healthcare system. According to a recent study performed by the Center for Studying Health Care Change (HSC), the role and influence of nurses is increasing in a wide range of quality improvement activities implemented in a great number of hospitals [43]. Since nurses are pivotal in the process of care delivery, they should be prepared to function as safe, competent, intuitive and innovative clinicians in an environment where new information and clinical situations are constantly changing according to the demands of advanced clinical practice and recent shift to patients centered care [44]. Yildirim B. and Ozkahraman S. define this environment as “multiple, complex, and fast-moving”, where nurses are challenged to “think on their feet” [47]. Nursing process is perceived as a problem-solving activity in which a plan of care represents the foundation for professional practice [33]. There are five key stages, namely assessment, planning, nursing diagnosis, intervention, and evaluation, which are included in this linear process and should be paid particular attention with a focus on looking for similarities between the patient and the expected benchmark for today.

The complexity of the nurse’s role in advanced healthcare system creates challenges for the provision of care directed at illness prevention, health promotion, improved patient care outcomes [29] and requires the effective educational preparation of nurses. It is obvious that education needs to provide a learning environment that is conducive to critical thinking, giving nurse practitioners and novice staff opportunities for flexibility, creativity, and support for

change [47]. New educational practices that will lead to the optimal development of clinical skills, knowledge, and practice acumen are needed to help meet the goals suggested by national nursing organizations such as those outlined in the “Future of nursing” report published in 2011 [42]. In particular, consideration needs to be given to creating clinical contexts where novice staff learns to integrate their theoretical knowledge with practice, and nurse practitioners are assisted to keep abreast of health care knowledge [1].

One of the main problems of pre-licensed education that continuing education strives to overcome in clinical settings is a gap between the theory and practice of nursing. Studies indicate that theory as taught in the classroom setting was not always sufficiently related to practice [2, 27, 28, 37, 38]. Melia K. concluded in her study that nurse education provided students with an idealised theoretical view of nursing which failed to prepare them for the demand and realities of the clinical environment where the emphasis is and has been on getting the work done [28]. This gap may result in inequitable, poor quality or even dangerous nursing care [8]. To address these demands an emphasis should be placed on the development of effective continuing education programs based on seven core competences and later validated by Baldwin (2009): 1) direct care, 2) consultation, 3) system leadership, 4) collaboration, 5) coaching, 6) research, 7) ethical decision-making [16]. As E. LeCuyer and colleagues asserted in 2009, the integration of core competencies with educational strategies aims to encourage the simultaneous development of learning activities in the clinical setting [19].

The main point of competency based programs is that it seeks to have the student demonstrate that they “can do” and “can teach” rather than only achieve the theoretical knowledge. Competency requires truly integrative application of knowledge, and human and technical skills in order to achieve a specific goal. G. H. Rassool and C. S. Clark proposed the use of a problem-based learning paradigm that can be effectively integrated within a competency-based framework, and encourage the development of increased learner competence, confidence, and compassion [5, 36]. Integrated learning, patient centered learning, pathway models or learning paths, case-based learning and problem-based learning are commonly included in the problem-based learning paradigm. A clear distinction should be made among these educational fusions in order to identify those strategies that can be effectively integrated in the continuing learning framework for nursing education in clinical settings.

Problem-based learning as an alternative to traditional education of health care professionals was introduced in the Faculty of Medicine at McMaster University in Canada in the late 1960s [32]. The problem-based learning approach is andragogical, posing contextualized questions that are based upon “real life” problems that may be clinical or non-clinical [39]. Common features of problem-based learning can be determined by comparing it with case-based learning education. B. Williams described the fundamental difference between problem-based learning, which necessitates no prior experience or understanding in the subject matter, and case-based learning, which requires students to have prior knowledge [45]. Both these educational strategies share common goals, one of which is the development of critical thinking that will help nurses to ground learning in relevant clinical experiences [4, 22]. C. F. Raines asserted that nurses must be able to think critically in order to process complex data and make sound clinical judgments in the planning, managing and evaluation of the health care of their patients [35]. Moreover, Garvey T. et al (2000) found that problem-based learning and case-based learning possess unique instructional designs. In problem-based learning, the problem drives the learning, whereas in case-based learning, nurses need to recall previously covered material to solve clinical cases based on clinical practice [20].

Standing apart of problem-based learning and case-based learning, integrated learning and patient-centered learning are synonyms as they employ similar educational methods. It is not important for

the students to come up with the correct diagnosis; rather, they focus on the clinical problem and acquire the knowledge to meet the learning objectives. Moreover, the tutorial is an example of integrated learning which involves several subjects, with individual subjects being secondary to the main goal of training [21].

Pathway model or learning path differs in the whole problem-based learning paradigm, as it mainly employs the sequence method of intermediate steps from preconception to target model, providing both a theory of instruction and a guideline for teachers and curriculum developers [6]. The learning paths methodology has been developed for employee training [46]. J. Williams and S. Rosenbaum (2004) suggested using a performance improvement approach to learning and defining a Learning Path is the ideal sequence of learning activities that drives employees to reach proficiency in their job in the shortest possible time. According to the present definition this education strategy is appropriate for the training of new personnel, but it has several limitations, as it focuses on the acceleration of the level of proficiency in order to raise competence for a new position. P. Alvarado (2006) defines it not just as a training course, rather a sequence of learning events, including time in the classroom and opportunities to observe an employee and practice the task while being observed by a mentor or coach [30]. However, continuing education is a life-long process. Society’s views of health and disease, changes in the organization, financing, and delivery of health care all impact expectations of nurses in achieving the main learning objectives. These include improved quality of care, early recognition and treatment of disease, prevention of disease, cost effective practice, etc. [24]. Therefore, employment of the pathway model for continuing education will not meet the initial requirements, or the strategy for life-long education.

Consequently, it is obvious that case-based learning seems to be a more efficient education strategy, as it bases learning practices on previous knowledge. This strategy provides support for continuous improvement and learning to help nurses address gaps in their professional practice. It also creates a unique learning environment to foster the full scope of practice by personnel to provide safe and high quality care delivery.

Thus, it reasonable to discuss the means by which case-based learning education ensures the development of positive learning environment, suitable for implementing continuing learning education. First of

all, clinical settings should encourage staff to learn through applying and reflecting on their knowledge. Moreover, this environment should assist experienced nurses to question and explore their own practices [11]. Novice staff and nurse practitioners also learn through observation of behaviours and practices. The practices of nursing staff are important in role-modelling attitudes and behaviours [3, 14, 15, 34]. The community of nurses with which novice staff engage in the clinical setting directly influences how novices perform their practice, make sense of their knowledge and contribute to safe and contemporary care [17]. Professional practice model depicts nursing values and defines the structures and processes that support nurses to control their practice and the care environment [25].

One key component that is pivotal for creating positive learning environments is leadership. Leadership is important in reconfiguring practices and activities in environments to encourage new ways of practice and ultimately, new learning [9]. Nurse leaders are influential in developing the desired attributes of their staff to create learning environments, where staff openly verbalise situations and feel that they can trust each other [31]. It is important that leaders role-model desired behaviors as they directly influence the norms that are established in their work units [12]. The norms and practices within clinical environments affect how nurses interact with each other and how they approach their nursing care. Nurse leaders need to understand the characteristics of quality learning environments so that they can encourage the behaviors commensurate with environments where staff embrace opportunities to teach and learn.

Nursing contexts that encourage staff to learn are characterised by a range of behaviors. These include demonstration of professional expert knowledge and evidence of proficiency in providing care [16], assisting staff to integrate with the team with whom they are working and rewarding them appropriately for their efforts [23]; and creating situations where staff feel comfortable sharing their ideas, thoughts and reflections [18]. Nurse leaders have a responsibility to promote nurses' comfort with their team to share ideas, assist with their inclusion in ward based activities, and seek assistance in developing mastery of nursing practices [40]. These behaviors rely on open communication, trust and self respect between the team members [12].

In practice, leadership and management are intertwined [26]. The leadership team needs to acknowledge and demonstrate those practices that value learning. The actions of the management team are

pivotal in embedding the practices that leaders value. The manner in which nurses interact with others while they attend to their workload is instrumental in establishing interactions and behaviors that facilitate learning in the clinical context. The management team needs to support successful behaviors and interactions of the clinicians who deliver direct patient care to ensure learning is occurring at the bedside [13]. Staff needs to be supported within the clinical setting so that they are adequately prepared to interact with others. The nursing team with whom they work directly influences their ability to engage with learner [17].

The everyday or routine situations, where staff interacts with each other is largely where learning occurs in clinical settings. Novices learn through observation of and participation with good role-models, conversations with staff willing to share their knowledge and experiences, and feedback from the team with whom they work closely [41]. The practices inherent in clinical contexts ideally foster learning through ensuring that staff are knowledgeable about how to teach and facilitate learning regardless of whether the learner is a student or novice. Preparation of staff is most commonly achieved through workshops, however organisational structures need to be in place for staff to utilise the knowledge acquired in the workshops. Subsequent to workshops staff need opportunities to practice teaching others during the provision of care, and the team needs to encourage and provide feedback in these situations [18]. Asking questions can encourage novices to think about situations and reflect on the patient care that they are observing or assisting without excessive demands on nurses' time [7]. So, it is obvious that teaching practice introduced in the clinical practice stimulates the development of positive learning environment in clinical settings.

To conclude, clinical settings and positive learning environment are closely connected with each other as they both encourage and stimulate learning activity. Nurse leaders and nurse mentors create and sustain quality learning environments and ensure the delivery of contemporary and safe health care. Clinical settings where staff routinely partner with each other to demonstrate and role-model, encourage conversations about nursing practice, and provide constructive feedback to their peers contribute to the professional development and clinical learning of the nursing team. The introduction of case-based education aimed at the development of critical thinking skills allow eliminating the gaps in the knowledge and clinical practice of novice and experienced nurses.

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ОБРАЗОВАНИЯ И ПОЗИТИВНАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ СРЕДА КАК КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ НЕПРЕРЫВНОГО ОБРАЗОВАНИЯ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА

Г. П. ПЛОТНИКОВ², Ф. МОЛЛОЙ¹, Е. С. АНИКЕЕВА²,
О. П. АНДГУЛАДЗЕ², И. К. ХАЛИВОПУЛО²

¹William Novick Global Cardiac Alliance, Memphis, USA

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

В настоящей работе освещены современные технологии образования, включенные в парадигму проблемно-ориентированного обучения. Проведено разграничение методов по целям, методам и принципам обучения. Определена наиболее эффективная технология образования, применимая к концепции непрерывного образования. Определены и описаны ключевые компоненты позитивной образовательной среды в условиях клинической практики.

Ключевые слова: технологии образования, непрерывное образование среднего медицинского персонала, проблемно-ориентированное обучение, позитивная образовательная среда.

Повышение качества и безопасности медицинской помощи рассматривается в качестве основных задач современной системы здравоохранения. Согласно результатам ранее проведенного исследования, организованного Центром по изучению изменений в системе здравоохранения (Center for Studying Health System Change), выявлено усиление роли и значимости влияния среднего медицинского персонала на положительную динамику показателей результативности системы менеджмента качества, повсеместно внедренной в лечебных учреждениях [43]. Средний медицинский персонал рассматривается как ключевое звено процесса оказания качественной и безопасной медицинской помощи. Соответственно, современная клиническая практика и реализация пациент-ориентированного подхода требуют от среднего медицинского персонала ведения безопасной, квалифицированной деятельности, развития профессиональных навыков, а также применения инновационных подходов в среде, где новая информация и клинические ситуации постоянно меняются [44]. Б. Ялдрим и С. Оскарамен понимают под данной лечебной средой «многофакторный, комплексный и постоянно изменяющийся процесс», в котором медицинская сестра должна уметь быстро реагировать и принимать решения [47]. Соответственно, под лечебно-диагностическим процессом понимается медицинская деятельность, ориентированная на решение профессиональных задач, при этом процесс ухода за пациентами является его центральным понятием [33]. Линейная структура данного процесса репрезентирована следующими основными компонентами, требующими пристального внимания со стороны среднего медицинского персонала: определением степени тяжести пациента, планированием лечения,

своевременной инициацией лечебных мероприятий и оценкой клинических исходов. Более того, результативность данного процесса определяется максимальным соответствием помощи, оказываемой пациентам, современным стандартам клинической практики.

За последнее время роль среднего медицинского персонала в странах с развитой системой здравоохранения значимо усложнилась и ассоциирована с рядом проблем, препятствующих оказанию квалифицированного ухода, ориентированного на профилактику развития осложнений, пропаганду здорового образа жизни, улучшение клинических исходов пациентов [29]. Все это требует внедрения эффективной программы образования и подготовки среднего медицинского персонала. Важно отметить, что для эффективной реализации образования необходимо создание позитивной образовательной среды, способствующей развитию навыков критического мышления, а также предоставлению практикующим и начинающим медицинским сестрам дополнительных возможностей для развития альтернативного мышления, творческого подхода и внесения изменений в клиническую практику [47]. Все вышеперечисленные факторы диктуют необходимость реализации новых технологий образования, ориентированных на оптимальное развитие клинического мышления, а также аналитических и клинических навыков для удовлетворения целей, озвученных в международном отчете «Будущее сестринского дела» (2011 г.) и поддерживаемых национальными сестринскими организациями [42]. В частности, особое внимание должно быть уделено воссозданию лечебной среды для обучения, в которой, с одной стороны, начинающие медицинские сестры получают возможность интегрировать теоре-

тические знания с практическими потребностями современной клинической практики, а с другой – практикующие медицинские сестры получают возможность своевременного ознакомления с новыми стандартами лечения [1].

Внедрение непрерывного образования в повседневную работу лечебного учреждения призвано решить одну из главных проблем сестринского образования – несоответствие теоретических знаний практическим потребностям современной медицины. Согласно результатам недавних исследований, выявлен общий характер теоретических знаний, приобретенных средним медицинским персоналом в рамках сестринского образования [2, 27, 28, 37, 38]. При этом отмечается слабая взаимосвязь между полученными теоретическими знаниями и реальными проблемами профессиональной практики. Так, К. Мелиа в своем исследовании приходит к выводу, что в процессе обучения медицинским сестрам прививается идеализированное представление о деятельности и роли среднего медицинского персонала, которое кардинальным образом не совпадает с современными потребностями лечебно-диагностического процесса, основу которого составляет качественное и безопасное оказание медицинских услуг [28]. Несоответствие теоретических знаний практическим потребностям здравоохранения может привести как минимум к нарушению стандартов оказания медицинской помощи, как максимум – к развитию неблагоприятных клинических исходов [8]. Следовательно, внедрение непрерывного образования требует разработки эффективных программ, ориентированных на освоение семи основных профессиональных компетенций, значимость которых для образовательного процесса доказана К. М. Болвином: 1) знание теоретических и практических основ сестринского дела; 2) умение консультировать; 3) лидерство; 4) сотрудничество; 5) умение обучать других; 6) научно-исследовательская деятельность; 7) соблюдение морально-этических норм при принятии решений [16]. Э. ЛеКуйэ (2009) пришел к выводу, что технология образования, учитывающая данные компетенции, позволит стимулировать симультанное развитие познавательной и образовательной деятельности в условиях клинической практики [19].

Основной целью компетентностно-ориентированного подхода, помимо формирования теоретической базы, является развитие компетенций у обучающихся, то есть определения того, что они «смогут сделать» и «чему они смогут научить других». Развитие компетенций требует максимальной интеграции имеющихся теорети-

ческих и практических знаний, а также ментальных и мануальных навыков. Так, Г. Рассол и К. Кларк пришли к выводу о том, что внедрение проблемно-ориентированного подхода в рамках компетентностной парадигмы обучения позволяет создать уникальную архитектуру образовательной программы, которая способствует повышению умений, личной уверенности и развитию милосердия [5, 36]. Однако следует отметить, что ряд исследователей ошибочно понимают под проблемно-ориентированной технологией обучения следующее: интегрированное обучение, пациент-ориентированное обучение, моделирование, кейсовую технологию и собственно проблемно-ориентированное обучение. Требуется провести разграничение данных технологий и методов образования с целью определения наиболее эффективных подходов, которые могут быть использованы для реализации непрерывного образования среднего медицинского персонала непосредственно в лечебном учреждении.

Проблемно-ориентированное обучение, являясь альтернативой традиционному медицинскому образованию и рассматривающееся в рамках андрагогики, впервые было внедрено на лечебном факультете Университета МакМастера в Канаде в конце 1960-х гг. [32]. Проблемно-ориентированное обучение осуществляется путем формулирования проблемной ситуации, включающей теоретические и практические вопросы клинической практики [39]. Основные характеристики данной технологии обучения можно выявить путем ее сопоставления с кейсовой технологией образования. Так, Б. Уильямс в своей работе указывает на то, что фундаментальное различие проблемно-ориентированной и кейсовой технологии заключается в том, что первая применима для образования студентов без опыта работы и углубленных предметных знаний, в отличие от последней, где учебный процесс построен с учетом уже имеющихся знаний и опыта клинической практики [45]. Несмотря на главное различие, обе образовательные технологии имеют общие дидактические цели, одной из которых является развитие навыков критического мышления, освоение которых позволит медицинским сестрам восстановить взаимосвязь между теоретическими знаниями и практическими потребностями профессиональной практики [4, 22]. По мнению С. Рейнса, средний медицинский персонал должен владеть навыками критического мышления, то есть уметь анализировать и интерпретировать сложные данные, принимать верные решения по планированию лечения, ведению пациентов и оценке тяжести их состояния

[35]. Т. Гарви (2000) также отмечает, что проблемно-ориентированная и кейсовая технология образования апеллируют различными приемами обучения. Так, образовательный процесс в рамках проблемно-ориентированной технологии осуществляется путем поэтапного решения проблемных ситуаций, в то время как кейсовая технология ориентирована на повторение уже имеющихся знаний и применение полученного опыта для решения клинических случаев [20].

В отличие от проблемно-ориентированной и кейсовой технологии образования, интегрированное и пациент-ориентированное обучение рассматриваются многими исследователями как синонимы, денотирующие по сути одну и ту же технологию ввиду того, что их архитектура, а также методы и приемы обучения идентичны. Первостепенной целью данной технологии является развитие аналитического мышления в процессе анализа клинического случая и приобретение знаний, необходимых для проведения комплексного анализа ситуации, заданной в рамках образовательного процесса. Более того, постановка правильного диагноза при анализе клинической ситуации является вторичной целью. Каждый клинический случай, используемый в образовательном процессе, объединяет ряд предметных областей, которые ориентированы на достижение основной цели. При этом изолированное рассмотрение каждого аспекта не представляется возможным [21].

Моделирование как технология образования в целом значительно отличается от парадигмы проблемно-ориентированного обучения, так как основным методом ее реализации является последовательное многоэтапное формирование обучающей модели, которая, с одной стороны, репрезентирует теоретическую основу образовательного процесса, а с другой – ее дальнейшее построение строго лимитирует содержанием [6]. Методология моделирования как технология образования была специально разработана для корпоративного обучения сотрудников [46]. Так, Дж Уильямс и С. Розенбаум (2004) предложили использовать данную методику для улучшения производительности, путем специализированного обучения сотрудников в рамках производственного процесса. Под моделированием они понимали идеализированный последовательный производственный процесс, освоение которого позволит повысить качество работы сотрудников в максимально короткие сроки. В соответствии с настоящим определением очевидно, что данная технология образования в основном ориентирована на обучение начинающих специалистов без

опыта работы. Тем не менее в рамках непрерывного образования практикующего среднего медицинского персонала данная технология имеет ряд серьезных ограничений, так как рассматривает идеальную модель организации лечебного процесса и не учитывает основные свойства лечебной среды, а именно сложность и тенденцию к постоянному изменению. Как справедливо отметил П. Альварадо (2006), образовательный процесс в рамках данной технологии сводится к проведению краткосрочных семинаров и наблюдению за практикующими специалистами [30]. Однако концепция непрерывного образования представляет собой длительный процесс, который учитывает и интегрирует в образовательный процесс такие аспекты как представление общества о здоровье и заболеваниях, внутренняя реструктуризация лечебного учреждения, тенденция к бережливому производству и новые стандарты оказания квалифицированной медицинской помощи. Все вышеперечисленные аспекты оказывают значимое влияние как на образование среднего медицинского персонала в целом, так и постановку конкретных целей внутри самого образовательного процесса, которые включают улучшение качества медицинской помощи, раннее распознавание и лечение заболеваний, профилактику заболеваний, реализацию бережливого производства и так далее [24]. Таким образом, применение моделирования для непрерывного образования является непродуктивным ввиду противоречия дидактических целей парадигмы и самой технологии.

Очевидно, что кейсовая технология образования в соответствии с целями, методами и приемами организации образовательного процесса рассматривается как наиболее эффективная технология, применимая для непрерывного образования. В рамках непрерывного образования данная технология позволит выявить и заполнить имеющиеся пробелы в знаниях начинающих и практикующих медицинских сестер, а также повысить качество оказания медицинской помощи пациентам. Внедрение данной технологии позволит создать уникальную образовательную среду, ориентированную на активизацию образовательного процесса, повышение образованности персонала и, как следствие, качества и безопасности медицинской помощи.

Логичным является вопрос о том, какими средствами кейсовая технология может создать образовательную среду, пригодную для обучения начинающего и практикующего среднего медицинского персонала. Прежде всего, следует отметить, что условия самой клинической практики внутри

лечебного учреждения должны стимулировать сотрудников применять имеющиеся знания на практике, оценивать предпринятые ими действия, а также определять, какие изменения могут быть внесены для улучшения работы [11]. Как начинающие, так и практикующие медицинские сестры всегда интегрированы в образовательный процесс посредством наблюдения за практической деятельностью своих коллег. Важно понимать, что отношение медицинских сестер к своему делу и качество выполнения поставленных перед ними задач в целом формируют модель поведения, перцепция которой оказывает значимое влияние как на начинающих, так и на практикующих медицинских сестер [3, 14, 15, 34]. Следовательно, правильная профессиональная модель поведения внутри лечебного учреждения способна повысить качество и безопасность медицинской помощи, которая будет отвечать современным мировым стандартам [17].

Исходя из вышесказанного, отметим, что одним из основных компонентов, необходимым для создания позитивной образовательной среды, является лидерство. Концепция лидерства тесно взаимосвязана с намеренным моделированием профессиональной среды, основными целями которого являются побуждение персонала к внедрению новых стандартов лечения и активизации познавательной деятельности [9]. Медицинские сестры-лидеры оказывают значимое влияние на развитие желаемого поведения у своих коллег и, соответственно, сами формируют образовательную среду, в которой может проводиться разбор клинических ситуаций без опасения быть уличенными в некомпетентности [31]. Важно помнить, что медицинская сестра-лидер воспринимается своими коллегами как эталон профессионального поведения и оказывает непосредственное влияние на работу всего коллектива [12]. В свою очередь, взаимодействие медицинских сестер внутри подразделения, а также их отношение к выполнению своих обязанностей программируется посредством модели поведения. Таким образом, медицинские сестры-лидеры являются неотъемлемой частью позитивной образовательной среды, предоставляющей новые возможности для обучения.

Среда, побуждающая медицинских сестер повысить качество и безопасность медицинской помощи, может быть сформирована путем демонстрации профессиональных знаний, навыков [16], развития навыков командной работы, своевременного поощрения сотрудников [23], создания позитивной рабочей среды, приемлемой для обмена идеями, мыслями и рассуждениями [18].

Медицинская сестра-лидер содействует развитию коммуникативных навыков, ориентированных на общение внутри коллектива, поощряет участие в клинических разборах [40]. Развитие подобных принципов поведения возможно при открытой коммуникации, доверии и взаимном уважении внутри коллектива [12].

Соответственно, концепция лидерства тесно взаимосвязана с процессом организации лечебно-диагностической деятельности [26], дополнительно стимулирующим работу персонала и побуждающим к активизации образовательной деятельности. Следовательно, процесс организации лечебно-диагностической деятельности должен учитывать и поддерживать положительную модель поведения, реализовывать принцип взаимодействия внутри междисциплинарных коллективов, непосредственно осуществляющих лечебный процесс, и способствовать симультанной интеграции образовательного процесса в лечебный [13]. Более того, подобная симультанная интеграция непосредственно прослеживается в самой повседневной работе среднего медицинского персонала, где наблюдение за работой коллег, а также следование положительной модели поведения способствуют передаче знаний от практикующих медицинских сестер начинающим [17, 41].

Соответственно, лечебно-диагностический процесс должен рассматривать практикующую медицинскую сестру в качестве ментора для молодых специалистов. Подготовка кадров для реализации образовательного процесса достигается путем проведения семинаров, мастер-классов и профессиональных тренингов. После прохождения обучения практикующие медицинские сестры могут самостоятельно проводить инструктаж и обучение новых специалистов непосредственно на рабочем месте, оценивать их работу, а также поощрять за выполнение тех или иных заданий. Более того, коллектив, в котором проводится обучение новых сотрудников, не должен оставаться безучастным, они могут принять активное участие в организации образовательного процесса путем планирования обучения с медицинской сестрой-ментором [18], оценки качества и безопасности медицинской помощи, оказываемой пациентам молодыми специалистами [7]. Внедрение менторской практики в лечебно-диагностический процесс также способствует созданию позитивной образовательной среды в клинических условиях.

Таким образом, мы приходим к выводу, что лечебно-диагностический процесс и образовательный процесс тесно взаимосвязаны, так как поощрение познавательной деятельности в кли-

нических условиях стимулирует потребность и активизацию познавательной деятельности. Медицинские сестры-лидеры и менторы сестринского дела позволяют на своем личном примере продемонстрировать своим коллегам потребность и необходимость в непрерывном образовании и создать позитивную образовательную среду. Более того, являясь эталонами профессионального поведения, они смогут эффективно внедрить кейсовую технологию обучения, ориентированную на развитие навыков критического мышления и повышение качества и безопасности медицинской помощи. Доверие со стороны персонала и авторитетность среди коллег позволит им выявить и восполнить имеющиеся пробелы в знаниях начинающих и практикующих медицинских сестер.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Draper D. A., Felland L. E., Liebhaber A., Melichar L. The role of nurses in hospital quality improvement. Research brief. 2008; 3: 1–8.
2. Thornhill S. K., Wafer M. S. Clinical process learning to improve critical thinking. Nursing Connection. 1997; 10 (3): 51–59.
3. Yildirim B., Ozkahraman S. Critical thinking in nursing process and education. International journal of humanities and social science. 2011; 1 (13): 257–262.
4. Pond E. F., Bradshaw M. J., Turner S. L. Teaching strategies for critical thinking. Nurse Educator. 1991; 16: 18–22.
5. American Academy of Nurse Practitioners [Internet]. New York: Nurse Practitioner Cost-Effectiveness [updated 2010; cited 2015 May 15]. Available from: <http://www.aanp.org/NR/rdonlyres/34E7FF57-E071-4014-B554-FF02B82-FF2F2/0/QualityofNPPractice4pages.pdf>.
6. Institute of Medicine, The future of Nursing: Leading change, Advancing Health. Washington, DC; The National Academics Press; 2011.
7. Henderson A., Briggs J., Schoonbeek S., Paterson K. A framework to develop a clinical learning culture in health facilities: ideas from the literature, International Nursing Review. 2011; 58: 196–202.
8. McCaugherty D. (1991) The theory-practice gap in nurse education: its causes and possible solutions. Journal of Advanced Nursing. 1991; 16(9): 1055–1061.
9. English National Board. Regulations for the Conduct of Courses leading to the admission to Parts 1–8 of the professional Register and Post Basic Courses. London: ENB; 1988.
10. Bendall E. So you passed Nurse. London: Royal College of Nursing; 1985.
11. Melia K. Learning and working: The occupational socialisation of nurses. London: Tavistock; 1987.
12. Rolfe G. Towards a theory of student centred education: overcoming the constraints of a professional curriculum. Journal of Advanced Nursing. 1993; 13: 149–154.
13. Collucciello M. Critical thinking skills and dispositions of baccalaureate nursing students – a conceptual model for evaluation. Journal of professional nursing. 1997; 13(4): 236–245.
14. National Association of Clinical Nurse Specialists [Internet]. Philadelphia: Clinical Nurse Specialist Core Competencies [updated 2010 March; cited 2014 December 12]. Available from: <http://www.nacns.org/html/competencies.php>.
15. LeCuyer E., Desocio J., Brody M., Schlick R., Mankens R. From objectives to competencies for use in a graduate curriculum. Archives of Psychiatric Nursing. 2009; 23 (3): 185–199.
16. Rassool G. H. Professional education in co-occurring disorders: some considerations towards practice development. Journal of Addictions Nursing. 2006; 17 (3): 187–191.
17. Clark C. S. Transforming nursing education: a partnership social system for alignment with philosophies of care. International Journal of Nursing Education Scholarship. 2005; 2 (1): 1–17.
18. Polyzois I., Claffey N., Mattheos N. Problem-based learning in academic health education. A systematic literature review. European Journal of Dental Education. 2010; 14 (1): 55–64.
19. Schmidt H. Assumptions underlying self-directed learning may be false. Med Educ. 2000; 34 (4): 243–245.
20. Williams B. Case-based learning – a review of the literature: is there scope for this educational paradigm in prehospital education. Emerg. Med. J. 2005; 22: 577–581.
21. Hayes C. Deconstructing the “ivory tower”: building strategic curricula for health. British Journal of Nursing. 2009; 18 (17): 1068–1074.
22. Chikotas N. E. Theoretical links: supporting the use of problem-based learning in the education of the nurse practitioner. Nursing Education Perspectives. 2008; 29 (6): 359–362.
23. Raines C. F. Critical Thinking. in J. L. Creasia & B. Parkers (Eds.), Conceptual foundations of professional nursing practice. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 1991.
24. Garvey T., O’Sullivan M., Blake M. Multidisciplinary case-based learning for undergraduate students. Eur J. Dent Educ. 2000; 4 (4): 165–168.
25. Haranath P. S. R. K. Integrated teaching in medicine – Indian scene. Indian J Pharmacol. 2013; 45(1): 1–3.
26. Clement J. Model based learning as a key research area for science education. International Journal of Science Education. 2000; 22 (9): 1041–1053.
27. Williams J., Rosenbaum S. Learning Paths Increase Profits by Reducing the Time it Takes Employees to Get Up-To-Speed. San Francisco: Pfeiffer; 2004.
28. Alavarado P. Learning Paths: Accelerating the Speed to Proficiency [Internet]. [Updated 2015 January 16; cited 2015 May 32]. Available from: <https://www.linkedin.com/pulse/learning-paths-accelerating-speed-proficiency-pat-alvarado>.
29. Hitch J. M. Guide to writing objectives for continuing medical education. Case Western: Case; 2005.
30. Crotty J. Staff nurses and nursing students – learning from each other. Nursing. 2010; 4: 51–52.
31. Brammer J. A phenomenographic study of registered nurses’ understanding of their role in student learning – an Australian perspective. International Journal of Nursing Studies. 2006; 43: 963–973.
32. Dickson C., Walker J., Bourgeois S. Facilitating undergraduate nurses clinical practicum: The lived experience of clinical facilitators. Nurse Education Today. 2006; 26 (5): 416–422.
33. Eaton A., Henderson A., Winch S. Enhancing nurses’ capacity to facilitate learning in nursing students: effective

dissemination and uptake of best practice guidelines. *International Journal of Nursing Practice*. 2007; 15 (3): 316–320.

34. *Henderson A., Alexander H., Haywood A., Stapleton P., Cooke M., Patterson E.* et al. Promoting and providing expert guidance in work-intensive clinical settings. *Vocations and Learning*. 2010; 3: 141–156. doi: 10.1007/s12186-010-9036-3.

35. *Egan T., Jaye C.* Communities of clinical practice: the social organization of clinical learning. *Health: An Interdisciplinary Journal for the Social Study of Health, Illness & Medicine*. 2009; 13 (1): 107–125.

36. *Cook M. J., Leathard H. L.* Learning for clinical leadership. *Journal of Nursing Management*. 2004; 12: 436–444.

37. *Paterson K., Henderson A., Trivella A.* Educating for leadership: a program designed to build a responsive health care culture. *Journal of Nursing Management*. 2010; 18 (1): 78–83.

38. *Davidson P. M., Elliott D., Daly J.* Clinical leadership in contemporary clinical practice: implications for nursing in Australia. *Journal of Nursing Management*. 2006; 14: 180–187.

39. *Benner P., Sutphen M., Leonard V., Day L.* Educating nurses: A call for radical transformation. San Francisco: Jossey-Bass; 2010.

40. *Henderson A., Fox R., Malko K.* An evaluation of preceptor's perceptions of educational preparation and organizational support for their role, *The Journal of Continuing Education in Nursing*. 2006; 37 (3): 130–136.

41. Health Management Group. Factors supporting high performance in health care organisations. Melbourne: Latrobe University; 2003.

42. *Senge P.* The Fifth Discipline. The Art and Practice of the Learning Organisation. New York: Doubleday/Currency; 2006.

43. *Marquis B. L., Huston C. J.* Leadership Roles and Management Functions in Nursing: Theory and Application. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2008.

44. *Henderson A., Walker R., Creedy D. K., Boorman R., Cooke M.* Development and psychometric testing of the Clinical Learning Organisational Culture Survey (CLOCS). *Nurse Education Today*. 2010; 30: 598–602.

45. *Spouse J.* Learning to nurse through peripheral participation. *Nurse Education Today*. 1998; 18 (5): 29–31.

46. *Cooke M., Walker R., Creedy D., Henderson A.* Clinical Progression Portfolio: A resource for enhancing learning partnerships. *Nurse Education in Practice*. 2009; 9: 398–402.

Статья поступила 30.10.2015

Для корреспонденции:

Аникеева Екатерина Сергеевна

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-06-05

E-mail: anikes@kemcardio.ru

For correspondence:

Anikeeva Ekaterina

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-06-05

E-mail: anikes@kemcardio.ru

УДК 612.171.6:612.176.2: 612.176.4

ИЗМЕНЕНИЕ МОРФОЛОГИИ КОМПЛЕКСА QRS В ПРОЦЕССЕ АБЛАЦИИ СУБЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖЕЛУДОЧКОВОГО ЭКТОПИЧЕСКОГО ОЧАГА

С. Е. Мамчур, Е. А. Хоменко, Н. С. Бохан, М. П. Романова, Т. Ю. Чичкова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия

Представлен клинический случай электрофизиологического исследования, картирования и катетерной абляции эктопического очага в париетальной стенке выводного тракта правого желудочка. Проанализированы изменения морфологии комплекса QRS в процессе абляции, которые интерпретированы как признаки субэпикардиальной локализации аритмогенного субстрата.

Ключевые слова: желудочковые эктопические аритмии, катетерная абляция.

CHANGING OF QRS COMPLEX MORPHOLOGY DURING SUBEPICARDIAL VENTRICULAR ECTOPIC FOCUS ABLATION

S. E. MAMCHUR, E. A. KHOMENKO, N. S. BOKHAN, M. P. ROMANOVA, T. YU. CHICHKOVA

*Federal State Budgetary Scientific Institution Research Institute
for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia*

The report describes the case of electrophysiological study, mapping and catheter ablation of ectopic focus in right ventricular outflow tract. The changes of QRS complex morphology during ablation were analyzed. They were interpreted as characteristics of subepicardial localization of arrhythmogenic substrate.

Key words: ventricular ectopic arrhythmias, catheter ablation.

Эктопические аритмии из выводных трактов правого и левого желудочков (ВТПЖ и ВТЛЖ) – наиболее часто встречаемые виды желудочковых нарушений ритма у пациентов без структурной патологии сердца [4, 6, 11]. Эффективность их радиочастотной катетерной абляции очень высока и составляет, по данным различных авторов, 88–95 % [3, 13–15]. Это выше, чем при локализации эктопических очагов в других отделах желудочков [1, 5, 9, 16–18], что связано с относительно небольшой толщиной миокарда и несложным позиционированием катетера в выводных трактах [2, 3]. Однако в ряде случаев могут возникать сложности при субэпикардиальном расположении эктопических фокусов, при котором в каждом конкретном случае необходимо выбрать рациональную тактику абляции, соотнося риск и пользу воздействия: продолжить абляцию большими энергиями, расширить зону абляции, перейти на эпикардиальный доступ и т. д. [7, 10, 17]. Проблема диффдиагностики в таких случаях заключается в том, что не существует электрофизиологических или электрокардиографических критериев, которые с приемлемым уровнем

чувствительности и специфичности позволяли бы выявлять субэпикардиальную локализацию аритмогенного субстрата [12].

В представленном клиническом случае проанализированы изменения морфологии комплекса QRS в процессе абляции, которые могут быть интерпретированы как признаки субэпикардиальной локализации желудочкового эктопического очага.

Пациентка Ф. 37 лет обратилась в поликлинику кардиологического диспансера с жалобами на перебои в работе сердца, слабость и пресинкопальные состояния. Жалобы впервые появились около месяца назад, в течение последней недели отмечает ухудшение состояния в виде присоединения к ощущениям перебоев слабости и пресинкопальных состояний. По данным ЭКГ в покое имела место непрерывно рецидивирующая желудочковая тахикардия с частотой 145–165 уд/мин (рис. 1). По лабораторным данным изменений не выявлено. Эхокардиографически размеры сердца, показатели систолической и диастолической функции ЛЖ на фоне синусовых сокращений находились в пределах нормы, на фоне желудочковой тахикардии они ухудшались (табл. 1). По данным суточ-

ного мониторингирования ЭКГ, из 121 855 комплексов QRS, зарегистрированных в течение 23,5 ч, 71 552 были эктопическими, то есть больше, чем синусовых. Проведена магнитно-резонансная томография с контрастированием на фоне медикаментозной нормосистолии (внутривенная инфузия эсмолола), на которой данных за структурную патологию сердца не выявлено. В связи с симптомной желудочковой тахикардией определены показания I класса к выполнению внутрисердечного электрофизиологического исследования и катетерной радиочастотной аблации [7].

Во время процедуры было выполнено активационное картирование, при котором эктопический очаг был локализован в переднебоковой стенке ВТПЖ (рис. 2). В этой области было выполнено радиочастотное воздействие с мощностью 40 Вт, температурой 45 °С и скоростью орошения катетера 17 мл/мин. Во время аблации не отмечено типичной реакции эктопического очага на воздействие, однако морфология комплекса QRS на фоне тахикардии изменилась.

Проведено повторное активационное картирование, которое выявило зону наиболее ранней локальной активации в переднеперегородочном сегменте ВТПЖ (рис. 3). Поскольку интервал сцепления эктопии второй морфологии был таким же, как и первой, сделан вывод о том, что мы имеем дело с прежним, вероятно, субэпикардially расположенным, эктопическим очагом, но со смещением прорыва активации на эндокард. Была выполнена аблация в данной зоне, что привело к трансформации морфологии эктопических комплексов QRS в третий вид без изменения их интервала сцепления.

Таблица 1
Данные эхокардиографии пациентки Ф.

Показатель	На синусовом ритме	На фоне желудочковой эктопии
Переднезадний размер ЛП (парастеральная позиция по длинной оси), см	3,7	3,7
Переднезадний размер ПЖ (парастеральная позиция по длинной оси), см	2,5	3,0
КСР ЛЖ (парастеральная позиция по длинной оси), мм	33,2	39,5
КДР ЛЖ (парастеральная позиция по длинной оси) ЛЖ, мм	53,8	57,2
КСО ЛЖ (Simpson Biplane), мл	55	79
КДО ЛЖ (Simpson Biplane), мл	124	130
Ударный объем (Simpson Biplane), мл	56	51
ФВ ЛЖ (Simpson Biplane), %	56,5	39
Толщина МЖП, см	1,1	1,1
Толщина ЗСЛЖ, см	1,1	1,1
Е/А на митральном клапане	1,5	0,9*
ВИР ЛЖ, мс	95,0	111,3*
СДПЖ, мм рт. ст.	20	29
Пиковая систолическая скорость в ВОЛЖ, см/с	98	88
Пиковая систолическая скорость в ВОПЖ, см/с	71	64

* Показатели определялись в диастолу, следующую после экстрасистолы.

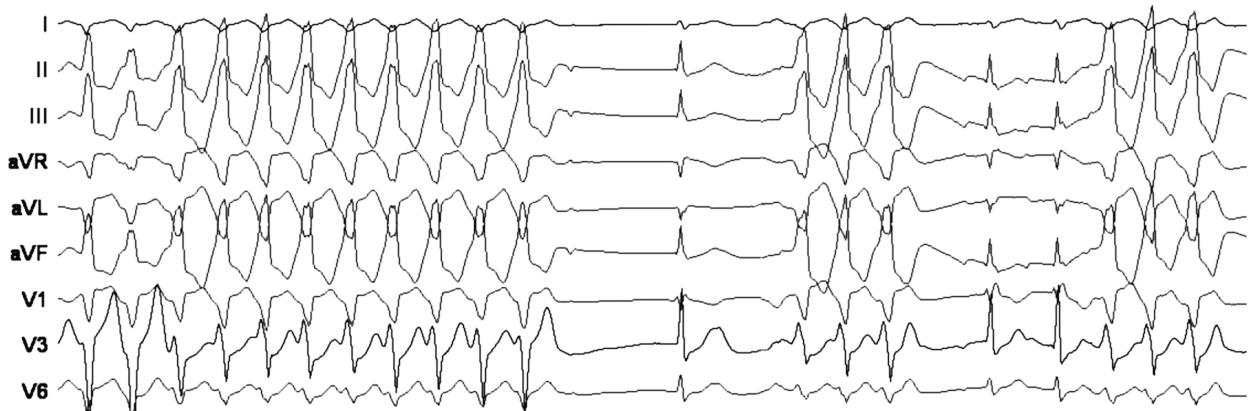


Рис. 1. ЭКГ в покое пациентки Ф. На фоне редких эпизодов синусового ритма отмечается непрерывно рецидивирующая неустойчивая желудочковая тахикардия. Судя по морфологии комплексов QRS (вертикальное положение ЭОС, переходная зона в отведении V6), эктопический очаг располагается в париетальной стенке ВТПЖ. Тахикардия, очевидно, мономорфная, альтернация желудочковых комплексов связана с дыхательными движениями и дрейфом изолинии

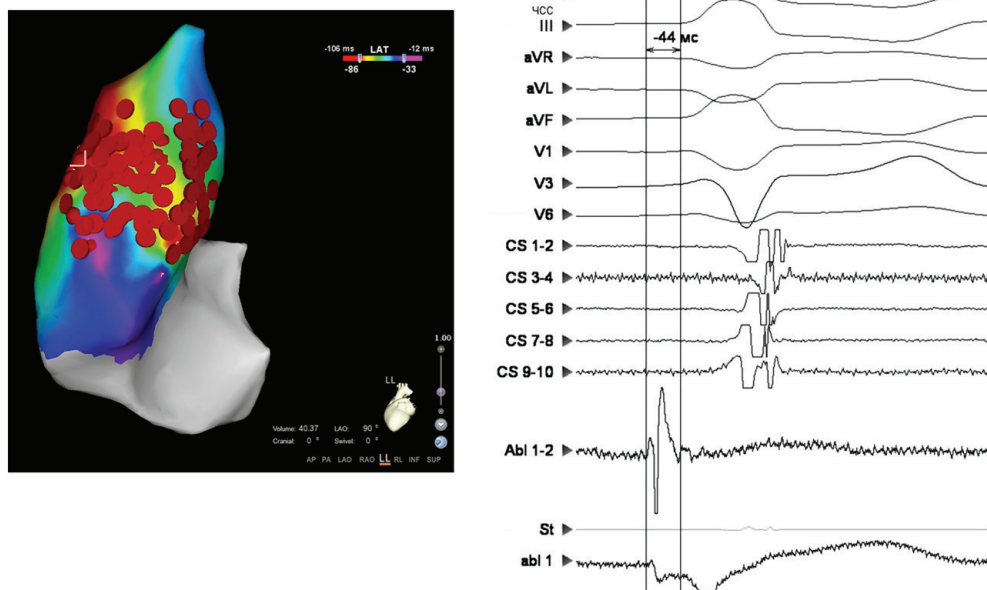


Рис. 2. Данные активационного картирования желудочковой эктопии у пациентки Ф. Эктопический очаг локализован в переднебоковой стенке ВППЖ (слева) с опережением локальной активации по отношению к началу комплекса QRS -44 мс (справа), что удовлетворительно для ВППЖ. Здесь же отмечается морфология монополярного сигнала типа QS, что свидетельствует о нахождении картирующего электрода в зоне эктопического очага. I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1, V3, V6 – отведения поверхностной ЭКГ; CS 1–2 – CS 9–10 – биполярные электрограммы с катетера, установленного в коронарном синусе; Abl 1–2 – биполярная электрограмма с картирующего катетера; abl 1 – монополярная электрограмма с картирующего катетера

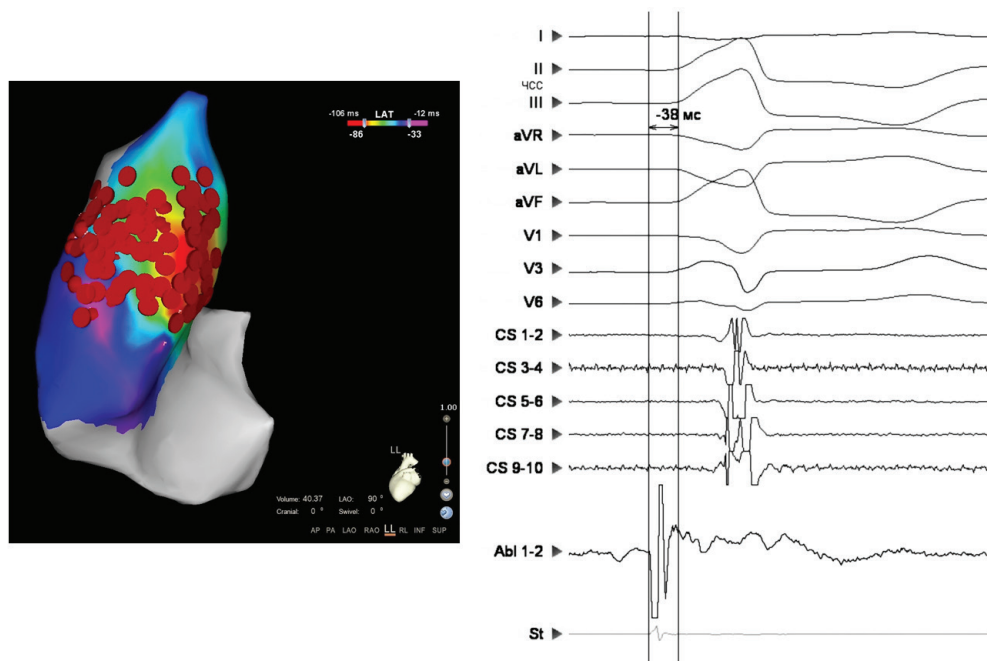


Рис. 3. Данные активационного картирования желудочковой эктопии у пациентки Ф. после первой серии радиочастотных воздействий. Отмечено изменение морфологии комплекса QRS (справа): появился выраженный зубец R в отведении V3 зазубрина на восходящем колене комплекса QRS в отведениях II, III, aVF. Это свидетельствует о локализации эктопии в переднеперегородочном сегменте ВППЖ, что подтвердилось при картировании (слева). Теперь опережение локальной активации по отношению к началу комплекса QRS составило 38 мс. Обозначения те же, что на рисунке 2

При повторном картировании область наиболее ранней локальной активации располагалась посередине между двумя ранее откартированными зонами (рис. 4). При абляции в этой области произошло купирование тахикардии и восстановление синусового ритма (рис. 5). В течение последующих 30 минут эктопическая активность не регистрировалась, в связи с чем был констатирован непосредственный успех процедуры. Пациентка выписана на третий день после вмешательства в удовлетворительном состоянии. Спустя 3 месяца после процедуры проведено суточное мониторирование ЭКГ, по данным которого эктопической активности не зарегистрировано.

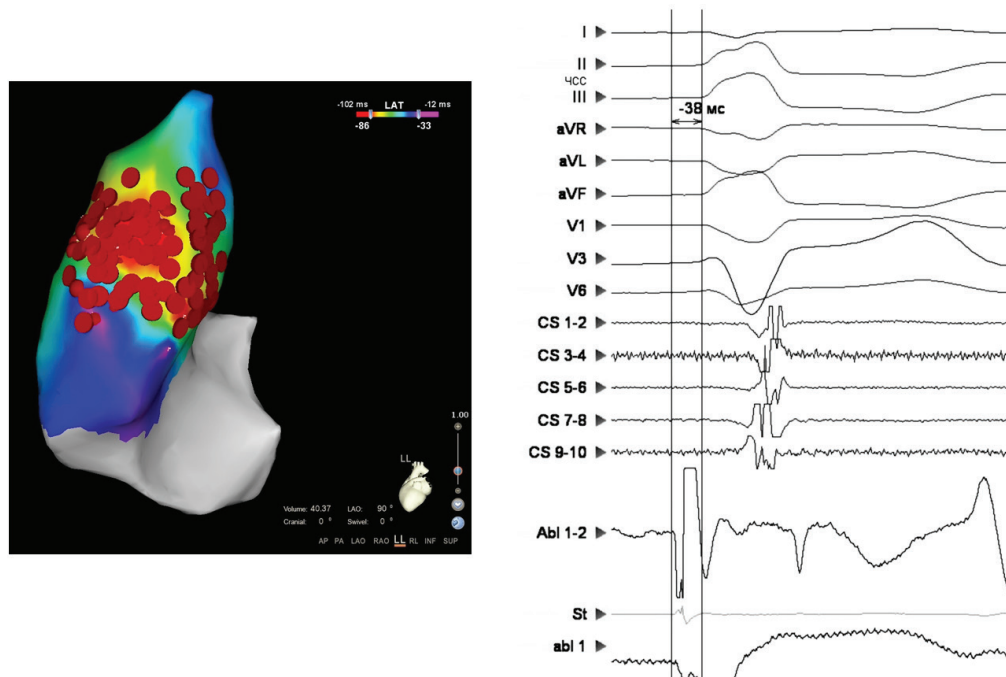


Рис. 4. Данные активационного картирования у пациентки Ф. желудочковой эктопии третьей морфологии, промежуточной между предыдущими двумя (справа), после второй серии радиочастотных воздействий. Теперь наиболее ранняя локальная активация -38 мс отмечена на передней стенке ВПЖ (слева). После воздействия в этой области произошла устойчивая элиминация эктопической активности. Обозначения те же, что на рисунке 2

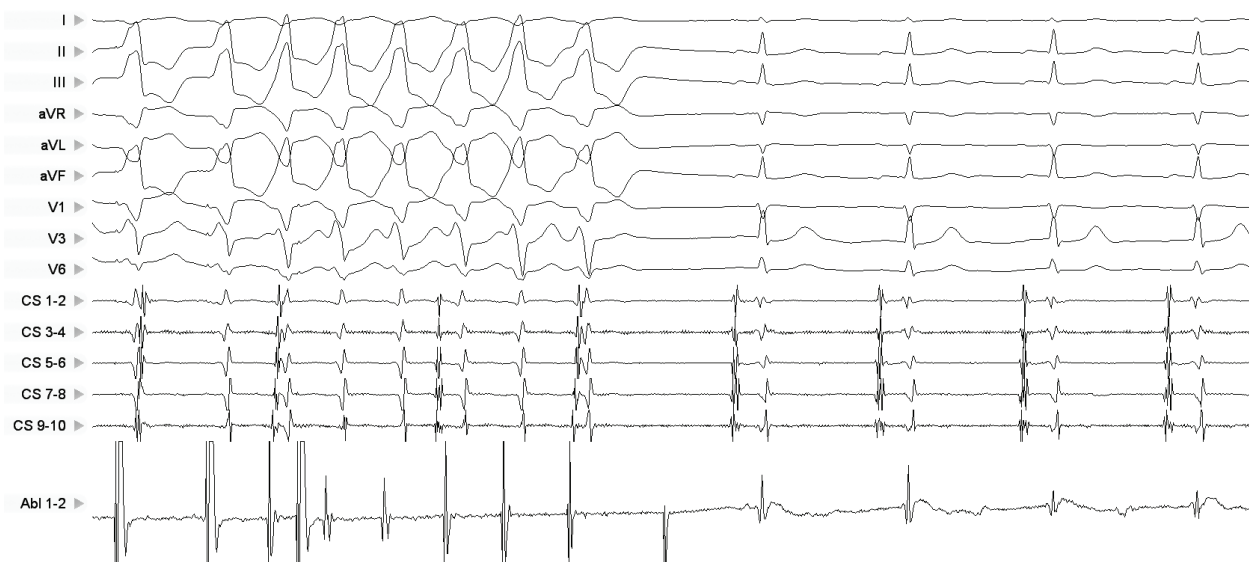


Рис. 5. Типичный ответ эктопического очага на радиочастотное воздействие – «разогрев» с морфологией ЖТ, идентичной спонтанной, с последующей элиминацией эктопической активности. Обозначения те же, что на рисунке 2

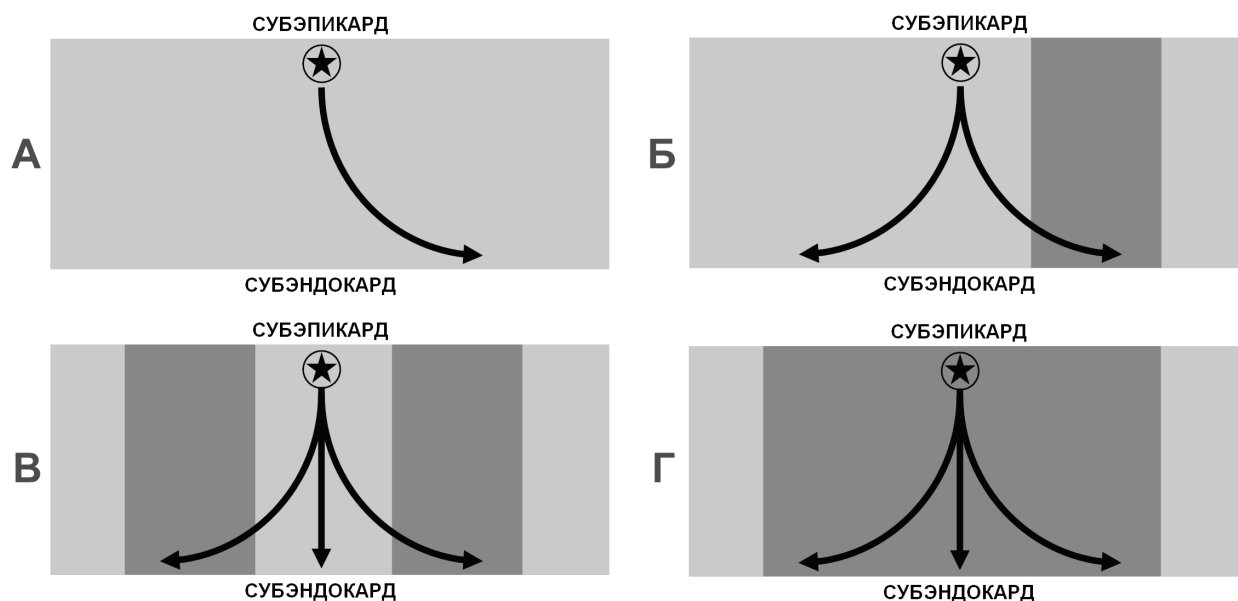


Рис. 6. Схема механизма смещения прорыва эктопической активации на эндокард.
 Светло-серым цветом обозначен миокард ВТПЖ, темно-серым – область радиочастотного повреждения, звездочкой в круге – локализация эктопического очага, стрелками – распространение интрамуральной активации миокарда. Объяснение в тексте

Нужно отметить, что ни в одной из зон с хорошими активационными показателями не было удовлетворительных критериев стимуляционного картирования: в самой лучшей из точек стимуляции имелось совпадение морфологии комплекса QRS лишь в 10 из 12 отведений. Это также может косвенно свидетельствовать о субэпикардальном расположении очага.

В описанном случае, по-видимому, интрамуральное направление активации миокарда было неортогональным, вследствие чего его прорыв на эндокард проецировался в стороне от истинной локализации эктопического фокуса (рис. 6А). После абляции в этой зоне направление интрамуральной активации изменилось, но все равно оставалось неортогональным и опять было откартировано с погрешностью (рис. 6Б). После второй серии РЧ аппликаций эндокардиальный прорыв оказался на против истинной субэпикардиальной позиции очага (рис. 6В). Поэтому устранить эктопию удалось только после третьей серии воздействий (рис. 6Г). Вероятно, смещение прорыва эктопической активации на эндокард после радиочастотного воздействия следует считать одним из признаков субэпикардиальной локализации эктопических фокусов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Kaseno K., Tada H., Ito S., Tadokoro K., Hashimoto T., Miyaji K. et al. Ablation of idiopathic ventricular tachycardia in two separate regions of the outflow tract: prevalence and electrocardiographic characteristics. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2007; 30 (Suppl. 1): 88–93.

2. Bunch T. J., Day J. D. Right meets left: a common mechanism underlying right and left ventricular outflow tract tachycardias. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 1059–1061.

3. Miller J. M., Pezeshkian N. G., Yadav A. V. Catheter mapping and ablation of right ventricular outflow tract ventricular tachycardia. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2006; 17: 800–802.

4. Мамчур С. Е., Оферкин А. И., Петш А. И., Мелихова М. В., Васильев Р. В., Чистюхин О. М. и др. Отдаленные результаты радиочастотной абляции желудочковых аритмий у пациентов без структурной патологии сердца. *Вестник аритмологии.* 2010; 61: 11–16.

- Mamchur S. E., Oferkin A. I., Petsh A. I., Melikhova M. V., Vasil'ev R. V., Chistyukhin O. M. et al. Long-term outcomes of radiofrequency ablation of ventricular ectopic foci in patients without structural heart disease. *Vestnik aritmologii.* 2010; 61: 11–16. [In Russ].

5. Kottkamp H., Chen X., Hindricks G., Willems S., Haverkamp W., Wichter T. et al. Radiofrequency catheter ablation of idiopathic recurrent ventricular tachycardia with right bundle branch block, left axis morphology. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1993; 16: 327–336.

6. Calkins H., Kalbfleisch S. J., el-Atassi R., Langberg J. J., Morady F. Relation between efficacy of radiofrequency catheter ablation and site of origin of idiopathic ventricular tachycardia. *Am. J. Cardiol.* 1993; 71: 827–833.

7. Scheinman M. M. NASPE survey on catheter ablation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 1995; 18: 1474–1478.

8. Курилин М. Ю. Оптимизация радиочастотной абляции идиопатических эктопических желудочковых аритмий. Дис. ... канд. мед. наук. Кемерово; 2014. 128.

- Kurilin M. Yu. Optimizatsiya radiochastotnoy ablatsii idiopicheskikh ektopicheskikh zheludochkovykh aritmiy. [dissertation]. Кемерово; 2014. 128 [In Russ].

9. Obel O. A., d'Avila A., Neuzil P., Saad E. B., Ruskin J. N., Reddy V. Y. Ablation of left ventricular epicardial outflow tract tachycardia from the distal great cardiac vein. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48: 1813–1817.

10. Kumagai K., Yamauchi Y., Takahashi A., Yokoyama Y., Sekiguchi Y., Watanabe J. et al. Idiopathic left ventricular tachycardia originating from the mitral annulus. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16: 1029–1036.

11. Ito S., Tada H., Naito S., Kurosaki K., Ueda M., Shinbo G. et al. Simultaneous mapping in the left sinus of Valsalva and coronary venous system predicts successful catheter ablation from the left sinus of Valsalva. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2005; 28 (Suppl. 1): 150–154.

12. Hirasawa Y., Miyauchi Y., Iwasaki Y. K., Kobayashi Y. Successful radiofrequency catheter ablation of epicardial left ventricular outflow tract tachycardia from the anterior inter-ventricular coronary vein. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2005; 16: 1378–1380.

13. Good E., Desjardins B., Jongnarangsin K., Oral H., Chugh A., Ebinger M. et al. Ventricular arrhythmias originating from a papillary muscle in patients without prior infarction: a comparison with fascicular arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2008; 5: 1530–1537.

14. Курилин М. Ю., Мамчур С. Е. Современное состояние вопроса о катетерной абляции идиопатических эктопических желудочковых аритмий. Часть 2. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2013; 4: 102–108.

Kurilin M. Yu., Mamchur S. E. Current status of the catheter ablation of the idiopathic ventricular ectopic arrhythmias. Part 2. Kompleksnye problemy serdechno-sosudistyykh zabol-evaniy. 2013; 4: 102–108. [In Russ].

15. Aliot E. M., Stevenson W. G., Almendral-Garrote J. M., Bogun F., Calkins C. H., Delacretaz E. et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. Developed in a partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA), a Registered Branch of the European Society of Cardiology (ESC), and the Heart Rhythm Society (HRS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC) and the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm.* 2009; 6(6): 886–933.

16. Chun K. R., Satomi K., Kuck K. H., Ouyang F., Antz M. Left ventricular outflow tract tachycardia including ventricular tachycardia from the aortic cusps and epicardial ventricular tachycardia. *Herz.* 2007; 32: 226–232.

17. Pokushalov E., Romanov A., Turov A., Artyomenko S., Shirokova N., Karaskov A. Percutaneous epicardial ablation of ventricular tachycardia after failure of endocardial approach in the pediatric population with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Heart Rhythm.* 2010; 7 (10): 1406–1410.

18. Daniels D. V., Lu Y. Y., Morton J. B., Santucci P. A., Akar J. G., Green A. et al. Idiopathic epicardial left ventricular tachycardia originating remote from the sinus of Valsalva: electrophysiological characteristics, catheter ablation, and identification from the 12-lead electrocardiogram. *Circulation.* 2006; 113: 1659–1666.

Статья поступила 17.08.2015

Для корреспонденции:

Мамчур Сергей Евгеньевич

Адрес: 650002, г. Кемерово,

Сосновый бульвар, д. 6

Тел. 8 (3842) 64-35-38

E-mail: mamchse@kemcardio.ru

For correspondence:

Mamchur Sergey

Address: 6, Sosnoviy blvd., Kemerovo,

650002, Russian Federation

Tel. +7 (3842) 64-35-38

E-mail: mamchse@kemcardio.ru

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

CASE STUDY

A CASE STUDY OF COMBINED CORONARY ARTERY BYPASS GRAFTING AND TRICUSPID VALVE REPLACEMENT 25 YEARS AFTER HEART TRANSPLANTATION

HUSAYN LADHANI¹, HARVEEN LAMBA², YAKOV ELGUDIN²

¹*University Hospitals Case Medical Center, Cleveland, Ohio*

²*Louis Stokes Veterans Affairs Medical Center, Cleveland, Ohio*

Aim. Coronary artery bypass grafting (CABG) and tricuspid valve replacement (TVR) are available therapeutic options for cardiac allograft vasculopathy (CAV) and tricuspid regurgitation (TR), respectively after orthotopic heart transplantation (OHT). To our knowledge, these two procedures have never been reported simultaneously in a heart transplant recipient in the literature.

Materials and methods. We present the first incidence of a simultaneous CABG and TVR with a Biocor™ bioprosthetic valve in a heart transplant recipient 25 years after the original transplant operation, the longest reported duration before reoperation after OHT.

Results. Early postoperative course was complicated by complete heart block requiring placement of dual chamber pacemaker. Patient progressed well after this intervention and was eventually discharged to home and remained asymptomatic on follow-up.

Conclusion. Concomitant CAV and TVR for severe TR is a safe and effective treatment option with low perioperative mortality and favorable short and long term outcomes in heart transplant recipients.

Key words: heart transplantation, tricuspid valve insufficiency, vascular disease, reoperation.

We present a patient who successfully underwent coronary artery bypass grafting (CABG) and tricuspid valve replacement (TVR) 25 years after orthotopic heart transplantation (OHT). To our knowledge, this is the longest period of time since OHT for a patient to undergo both procedures concomitantly.

A 67 year old male who underwent OHT 25 years ago for ischemic cardiomyopathy, with last endomyocardial biopsy 20 years ago and no prior prophylactic tricuspid valve annuloplasty, presented with worsening generalized fatigue, dyspnea on exertion, and palpitations. Electrocardiogram showed new atrial fibrillation with controlled ventricular response. Echocardiogram showed left ventricular ejection fraction of 50–55 %, moderately reduced right ventricular function, and severe tricuspid regurgitation with a flail anterior leaflet. Coronary angiogram showed subtotal distal left main stenosis with moderate circumflex stenosis. Patient was taken to the operating room for a combined CABG and TVR. He was placed on cardiopulmonary bypass (CPB) using axillary – femoral cannulation and a redo median sternotomy was performed. Left internal thoracic artery and saphenous vein were used to bypass the LAD and OM, respectively. Tricuspid valve was accessed via right atriotomy and replaced with a 33-mm Biocor™ bioprosthetic valve (St.Jude Medical Inc.). He was successfully weaned off CPB in normal sinus rhythm.

Post-operative course was complicated by development of complete heart block on post-operative

day (POD) 3 that required placement of a permanent pacemaker. He progressed well and was discharged home on POD 17. Upon follow up, on POD 31, he had good energy and no complaints of dyspnea.

Discussion

Due to advances in immunosuppression therapy, long-term survival after OHT remains excellent, with 10- and 20-year survival rates reported to be 64 % and 56 %, respectively [1]. CAV, with an incidence of more than 50 % by 10 years [2], accounts for major long-term morbidity and mortality among heart transplant recipients. It represents a constellation of vascular changes characterized by fibromuscular intimal hyperplasia, atherosclerosis, vasculitis, or any combination of the three. The most common type of lesion is fibromuscular intimal hyperplasia, which tends to be circumferential and involves large and small epicardial coronary arteries, as well as intramyocardial branches. Atherosclerosis, by contrast, tends to be eccentric and generally occurs proximally, sparing the intramyocardial arteries. Evidence for atherosclerosis as a manifestation of CAV comes from the fact that the pediatric heart transplant recipients have also been found to have atheromas [3]. In adults with longer graft survival there may be both focal atherosclerotic disease as well as diffuse fibromuscular intimal hyperplasia [4], and this was the likely manifestation of CAV in this patient.

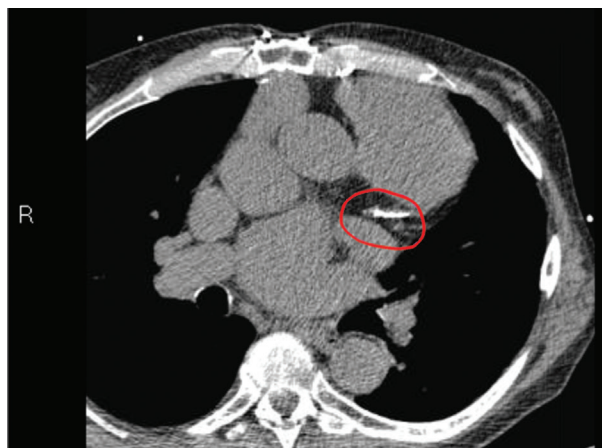


Figure 2. Non-contrast CT Angiography showing calcification and stenosis of Left Anterior Descending (LAD) artery

Between 2 to 5.8 % of heart transplant recipients develop severe tricuspid regurgitation that is symptomatic and refractory to medical management. It is most commonly secondary to flail leaflets from chordal damage sustained during endomyocardial biopsies [5], and the mean time from heart transplantation to diagnosis of severe TR has been reported to be 43 months [6]. This patient first developed severe TR from a flail leaflet 25 years after transplantation and 20 years from last endomyocardial biopsy, a first in current literature. CAV and valvular disease, especially tricuspid regurgitation (TR) due to repeated endomyocardial biopsies, contribute in large part to late morbidity after OHT. CABG and TVR are available therapeutic options[7] but there is very little data in current literature regarding operative intervention more than 10 years after OHT. There is even less data regarding combined CABG and TVR.

Bhama et. al reported a series of 13 patients who underwent CABG 12.3 +/- 6.3 years after OHT with no perioperative mortality and a 92 % 1-year survival rate [8]. Raghavan et. al prospectively reviewed 9 patients who underwent TVR 12 +/- 3.2 years after OHT and reported only one death over a period of 6 months [9]. Goerler et. al reported a series of 44 patients who underwent 19 CABGs 9.0 +/- 5.5 years after OHT, and 20 tricuspid valve procedures 8.6 +/- 4.2 years after OHT. Early mortality in this series was 4.5 %

and 1-year survival was reported to be 84 %. Two patients in this series underwent concomitant CABG and tricuspid valve procedures [2]. Musci et. al reported one case of a patient who underwent CABG and TVR 10.7 years after OHT with no perioperative or short-term mortality [10].

Our patient underwent combined CABG and TVR 25 years after OHT, a much longer interval than what has previously been reported. We have shown this procedure can be safely performed with good perioperative outcome.

REFERENCES

1. Bieffer H. R. C., Sundermann S. H., Emmert M. Y., Enseleit F., Seifert B. et al. Surviving 20 years after heart transplantation: a success story. *Annals of Thoracic Surgery* 2014; 97: 499–505.
2. Cale R., Rebocho M. J., Aguilar C. et al. Diagnosis, prevention and treatment of cardiac allograft vasculopathy. *Portuguese Journal of Cardiology*. 2012; 31 (11): 721–730.
3. Lu W., Palatnik K., Fishbein G. A. et al. Diverse morphologic manifestations of cardiac allograft vasculopathy: A pathologic study of 64 allograft hearts. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2011; 30: 1044–1050.
4. Kass M., Haddad H. Cardiac allograft vasculopathy: pathology, prevention, and treatment. *Current Opinion in Cardiology*. 2006; 21: 132–137.
5. Badiwala M. V., Rao V. Tricuspid valve replacement after cardiac transplantation. *Current Opinion in Cardiology*. 2007; 22: 123–127.
6. Chan M. C., Giannetti N., Kato T. et al. Severe tricuspid regurgitation after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2001; 20 (7): 709–717.
7. Goerler H., Simon A., Warnecke G., Meyer A. L., Kuehn C. et al. Cardiac surgery late after heart transplantation: a safe and effective treatment option. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2010; 140: 433–439.
8. Bhama J. K., Nguyen D. Q., Scolieri S., Teuteberg J. J., Toyoda Y. et al. Surgical revascularization for cardiac allograft vasculopathy: is it still an option? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2009; 137: 1488–1492.
9. Raghavan R., Cecere R., Cantarovitch M., Giannetti N. Tricuspid valve replacement after cardiac transplantation. *Clinical Transplantation*. 2006; 20 (6): 673–676.
10. Musci M., Pasic M., Meyer R., Loebe M., Wellnhofer ?. et al. Coronary artery bypass grafting after orthotopic heart transplantation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 1999; 16: 163–168.

Статья поступила 26.10.2015

For correspondence:

Lamba Harveen K

Address: 10701 E. Blvd, Cleveland, OH 44106

Tel. (202) 316-2146

E-mail: hkl12@case.edu

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

*Приняты на заседании Ученого совета
10 февраля 2012 г.*

Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» просит внимательно ознакомиться с нижеследующими инструкциями по подготовке рукописей для публикации.

Настоящие Правила разработаны на основании требований Гражданского кодекса РФ, Закона РФ «Об авторском праве и смежных правах» от 09.07.1993 г. № 5351-1 с изменениями от 19 июля 1995 г. и 20 июля 2004 г., Закона РФ «О средствах массовой информации» от 27.12.1991 г. № 2124-I с последующими изменениями и регулируют взаимоотношения между издательством в лице редакции «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний», в дальнейшем именуемой «Редакция», и автором, передавшим свою статью для публикации в журнал, в дальнейшем именуемым «Автор».

Научно-практический рецензируемый журнал «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» публикует статьи по широкому спектру проблем медицинской науки и практического здравоохранения, а также по вопросам сердечно-сосудистой патологии. В журнале публикуются обзоры, оригинальные статьи, сообщения из практики, лекции, информационные сообщения. Все представленные материалы рецензируются и обсуждаются редакционной коллегией.

Авторские права и ответственность

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, поручает Редакции обнародовать произведение посредством его опубликования в печати. Редакция не несет ответственности за достоверность информации, приводимой Автором(ами).

Автор(ы), направляя статью в Редакцию, соглашается с тем, что к Редакции журнала переходят неисключительные имущественные права на использование статьи (переданного в Редакцию журнала материала, в т. ч. такие охраняемые объекты авторского права, как фотографии автора, рисунки, схемы, таблицы и т. п.), в том числе на воспроизведение в печати и в сети Интернет; на распространение; на перевод на любые языки народов мира; экспорт и импорт экземпляров журнала со статьей Автор(ов) в целях распространения, на доведение до всеобщего сведения. Указанные выше права Автор(ы) передает Редакции без ограничения срока их действия на территории всех стран мира, в том числе на территории Российской Федерации.

Редакция при использовании статьи вправе снабжать ее любым иллюстрированным материалом, рекламой и разрешать это делать третьим лицам. Редакция и Издательство вправе переуступить полученные

от Автор(ов) права третьим лицам и вправе запрещать третьим лицам любое использование опубликованных в журнале материалов в коммерческих целях.

Автор(ы) гарантирует наличие у него исключительных прав на использование переданного Редакции материала. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции Автор(ы) самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

За Автором(ами) сохраняется право использования его опубликованного материала, его фрагментов и частей в личных, в том числе научных и преподавательских целях. Права на рукопись считаются переданными Автором(ами) Редакции с момента принятия в печать.

Перепечатка материалов, опубликованных в журнале, другими физическими и юридическими лицами возможна только с письменного разрешения Издательства, с обязательным указанием названия журнала, номера и года публикации.

Правила рецензирования рукописей

Статьи, поступающие в Редакцию, направляются на рецензирование высококвалифицированному специалисту, имеющему ученую степень доктора наук и научную специализацию, наиболее близкую к теме статьи.

Рецензенты уведомляются о том, что направленные им рукописи являются интеллектуальной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии для своих нужд. Нарушение конфиденциальности возможно только в случае заявления о недостоверности или фальсификации материалов.

Сроки рецензирования в каждом отдельном случае определяются Редакцией с учетом создания условий для максимально оперативной публикации статей. При получении отрицательной рецензии Редакция направляет Автору(ам) замечания, вопросы рецензентов с предложением доработать статью или аргументированно (частично или полностью) опровергнуть мнение Редакции. После исправления работы рецензируются повторно, при повторном несогласии Автор(ов) с мнением рецензента статья направляется на рецензию независимому специалисту. Результаты рецензирования обсуждаются на заседаниях редакционной коллегии, где принимается окончательное решение о публикации работы.

Не допускаются к публикации:

а) статья, оформленная не по требованиям, Автор(ы) которой отказываются от технической доработки статей;

б) статья, Автор(ы) которой не выполняет конструктивные замечания рецензента или аргументированно не опровергает их.

Требования к оформлению статьи

1. Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т. д.), соответствующие тематике журнала.

2. Статья должна иметь визу научного руководителя на первой странице и сопроводительное письмо от учреждения, в котором выполнена работа, на имя главного редактора журнала. В редакцию направляется два экземпляра статьи в машинописном виде и один экземпляр в электронном виде на электронный адрес avtor@kemcardio.ru. электронный вариант рукописи представляется в текстовом редакторе MS Word.

3. Последняя страница второго печатного экземпляра статьи собственноручно подписывается Автором(ами). Указываются фамилия, имя, отчество, почтовый адрес и телефон, при наличии — адрес электронной почты Автора, с которым редакция будет вести переписку.

4. На отдельном листе необходимо представить (для публикации в журнале) сведения о каждом Авторе: 1) имя, отчество, фамилия; 2) ученая степень, ученое звание, должность; 3) место работы — учреждение и отдел (кафедра, клиника, лаборатория, группа и др.); 4) полный почтовый служебный адрес и e-mail; 5) номер служебного телефона и факса (см. таблицу ниже).

№	Ф.И.О.	Ученая степень, ученое звание	Должность	Место работы (учреждение, отдел, кафедра, клиника)	Почтовый служебный адрес, e-mail	Служебный телефон, факс

5. Общие требования к оформлению статей:
текстовый редактор – Microsoft Word,
формат бумаги – А4,
поля – 2 см со всех сторон,
шрифт – Times New Roman,
размер шрифта – 14-й кегель,
межстрочный интервал – 1,5,
абзацный отступ – 1,25,
ориентация – книжная,
редактор формул – пакет Microsoft Office,
графики, таблицы и рисунки – черно-белые, без цветной заливки, допускается штриховка,

УДК (см., например, teacode.com/online/udc или udk-codes.net),

инициалы, фамилия Автора(ов),
полное название представляемой организации (вуза), город, страна – форматирование по левому краю, курсивом, строчными буквами,

название статьи – форматирование по центру, без отступа, прописными буквами,

текст статьи – выравнивание по ширине.

6. Титульный лист в обязательном порядке включает: 1) УДК; 2) название (*полностью набирается заглавными буквами*); 3) инициалы и фамилию Автора(ов); 4) место работы Автора(ов) с указанием города, страны. Все на русском языке. **Эта же информация, исключая УДК, представляется на английском языке.**

7. На отдельном листе излагается краткое резюме статьи (не более 250 слов) на русском языке. Текст резюме структурируется с указанием: *цели, материалов и методов, основных результатов, заключения*. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание. В конце резюме должны быть представлены ключевые слова – не более 6 слов или словосочетаний, определяющих основные понятия. Ниже (*через 2 межстрочных интервала*) приводится резюме и ключевые слова на английском языке.

8. Объем оригинальной статьи не должен превышать 12 страниц, заметок из практики – 5 страниц, обзоров и лекций – до 20 страниц машинописного текста.

9. Текст. Структура текста статьи выбирается Авторами. Желательно, чтобы она отвечала общепринятой структуре для статей данного направления. Например, для статей, содержащих результаты оригинальных исследований, рекомендуются следующие разделы: «Введение», «Материалы и методы», «Результаты» и «Обсуждение». Каждый элемент статьи должен быть отделен от соседних элементов дополнительным межстрочным интервалом. Обзоры и лекции, статьи по истории медицины, общественному здоровью и здравоохранению могут оформляться иначе. Название статьи и других материалов должно быть адекватным содержанию и по возможности кратким.

Введение статьи, содержащей оригинальные данные, знакомит читателя с изучаемой проблемой, содержит аргументы о необходимости исследования, цели исследования, решаемые задачи.

Раздел **«Материалы и методы»** характеризует: оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т. д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, включая их коммерческие названия, дозы и способы применения. Приводится полный перечень использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Представляют принятый в исследовании критический уровень значимости «р», а также фактическую величину до-

стигнутого для статистического критерия уровня значимости «р» (например, $p=0,237$, $p=0,0016$ или $p<0,001$). Нежелательно использование обобщенных выражений типа « $p<0,05$ » или « $p>0,05$ ». Если статистические критерии имеют ограничения по их применению, указывают, как они проверялись и каковы результаты этих проверок. Для параметрических критериев описывается процедура проверки закона распределения и результаты этой проверки. Рекомендуется дать характеристику массива экспериментальных наблюдений (число наблюдений и число переменных) и определение всем статистическим терминам, пояснить сокращения и обозначения.

Результаты представляются в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности. Недопустимо повторять в тексте содержание таблиц и рисунков. Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95 %-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков. Результаты, полученные при расчетах, рекомендуется округлять, средние величины – до десятичных значений, величину среднеквадратичного отклонения (STD) и ошибку средней (SEM) – до сотых значений.

Обсуждение. Выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, формулируются выводы, которые из них следуют. Обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследивать полученные результаты с целью и задачами исследования, необходимо избегать необоснованных заявлений и выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение. При необходимости формулируются новые гипотезы, когда это оправдано, но четко обозначается, что это именно только гипотезы и предположения.

10. Таблиц должно быть не более 4. Таблицы даются отдельной страницей. При построении таблиц необходимо все пункты представлять отдельными строками. Таблицы должны располагаться в пределах рабочего поля. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Таблицы должны содержать сжатые, необходимые данные. Каждая таблица печатается с номером, ее названием и пояснением, все цифры, итоги и проценты должны соответствовать приводимым в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы выравнивается по левому краю страницы. При необходимости предоставления данных в большем количестве таблиц и рисунков редакция

вправе размещать иллюстрации в виде электронных приложений на сайте журнала с указанием ссылок.

11. Каждый рисунок представляется отдельным файлом на электронном носителе и распечатывается на отдельной странице. Допускается использование рисунков в форматах JPEG, TIFF. Используемое в тексте сканированное изображение должно иметь разрешение не менее 300 точек на дюйм. Рисунки не должны повторять материалы таблиц. Каждый рисунок должен иметь подпись, содержащую номер рисунка. Рисунки должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте.

12. Место размещения иллюстративного материала указывается на полях текста статьи с указанием номера рисунка, таблицы.

13. При обработке материала используется система единиц СИ. Статья должна быть тщательно выверена: цитаты, химические формулы, таблицы, дозы визируются авторами на полях. В сноске к цитатам указывается источник (автор, название, издание, год, том, номер, страница). Сокращения допускаются только после того, как указано полное название. В заголовке работы и резюме необходимо указать оригинальное название препарата, в тексте можно использовать торговое название. Специальные термины следует приводить в русском переводе и использовать только общепринятые в научной литературе слова.

14. Список литературы / References

Автор(ы) несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставном списке литературы. В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются.

Список литературы представляется на отдельной странице. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования, а не в алфавитном порядке.

Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях и лекциях допускается до 20, в обзорах – до 60 источников.

В тексте статьи ссылки на источники приводятся в квадратных скобках арабскими цифрами ([1, 3]).

Ссылки на русскоязычные статьи, имеющие название на английском языке, приводятся также на английском языке, при этом в конце ссылки указывается [in Russ].

Если статья не имеет английского названия, вся ссылка транслитерируется на сайте <http://ru.translit.ru/?account=bgn> в формате BGN.

Названия журналов на русском языке в списке литературы не сокращаются. Названия иностранных журналов могут сокращаться в соответствии с вариантом сокращения, принятым конкретным журналом.

Если цитируемая статья имеет DOI (digital object identifier, цифровой идентификатор объекта), его необходимо указать после описания статьи.

Для составления описаний в списке литературы используется стандарт на библиографическую ссылку NLM – National Library of Medicine (http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Если количество авторов не превышает 6, в библиографическом описании указываются все авторы. Если количество авторов более 6, следует указать шесть первых авторов и добавить (и др., et al).

Примеры библиографических описаний

1. *Статья из русскоязычного журнала, имеющая англоязычное название*

Кухарчук А. Л. Стволовые клетки и регенеративно-пластическая медицина. Трансплантология. 2004; 7 (3): 76–90.

Kuharchuk A. L. Stem cells and regenerative-plastic medicine. Transplantologiya. 2004; 7 (3): 76–90. [In Russ].

2. *Статья из русскоязычного журнала, не имеющая англоязычного названия*

Трапезникова М. Ф., Филиппов П. Я., Перлин Д. В., Кулачков С. М. Лечение структур мочеочника после трансплантации почки. Урология и нефрология. 1994; 3: 42–45.

Trapeznikova M. F., Filiptsev P. Ya., Perlin D. V., Kulachkov S. M. Lechenie striktur mochetochnika posle transplantatsii pochki. Urologia i nefrologia. 1994; 3: 42–45. [In Russ]

3. *Статья из англоязычного журнала*

Goldstein D. J., Oz M. C., Rose E. A. Implantable left ventricular assist devices. N. Engl. J. Med. 1998; 339: 1522–1533.

4. *Статья из журнала, имеющего DOI*

Kaplan B., Meier-Kriesche H-U. Death after graft loss: An important late study endpoint in kidney transplantation. American Journal of Transplantation. 2002; 2 (10): 970–974. doi:10.1034/j.1600-6143.2002.21015.x

5. *Англоязычная монография*

Murray P. R., Rosenthal K. S., Kobayashi G. S., Pfaller M. A. Medical microbiology. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

6. *Русскоязычная монография*

Ивашкин В. Т., Шептулин А. А. Методические рекомендации по обследованию и лечению больных с нарушениями двигательной функции желудка. М.; 2008.

Ivashkin V. T., Sheptulin A. A. Metodicheskie rekomendatsii po obsledovaniyu i lecheniyu bol'nykh s narusheniyami dvigatel'noy funktsii zheludka. Moscow; 2008. [In Russ].

7. *Диссертация (автореферат диссертации)*

Максимова Н. В. Клинико-экономический анализ консервативной тактики лечения пациентов с синдромом диабетической стопы в городе Москве. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2011.

Maksimova N. V. Kliniko-ekonomicheskiy analiz konservativnoy taktiki lecheniya patsientov s sindromom diabeticheskoy stopy v gorode Moskve. [dissertation] Moscow; 2011. [In Russ].

8. *Ресурс в сети Internet*

Cancer-Pain.org [Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

15. Статья должна быть написана грамотно, текст, таблицы и другие материалы тщательно выверены. Рукопись, оформленная не по требованиям, к рассмотрению не принимается и возвращается Автору(ам) на доработку.

16. Редакция оставляет за собой право на редактирование и сокращение текста, не меняющие научно-го смысла статьи.

17. В случае отклонения статьи Редакция высылает Автору(ам) соответствующее аргументированное и обоснованное уведомление.

Статьи следует направлять в Редакцию по адресу: 650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6; Редакция научно-практического рецензируемого журнала «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний».

Технический редактор –

Темерханова Ксения Флоридовна.

Тел/факс **8 (3842) 64-16-25.** E-mail: avtor@kemcardio.ru

Условия публикации статей в научно-практическом рецензируемом журнале «Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний» – **бесплатно**.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас к сотрудничеству. Вы можете разместить информацию о деятельности вашей компании на страницах журнала в виде научной статьи, доклада или в форме рекламы. По вопросам размещения рекламы обращаться к **Темерхановой Ксении Флоридовне** по телефону (8-3842) 64-16-25 или e-mail: temekf@kemcardio.ru

Тарифы на размещение рекламных материалов

Площадь на полосе	Черно-белая печать, руб	Полноцветная печать, руб
1/1 165 × 260 мм (A4)	12 000	24 000
1/2	6 000	12 000
1/4	3 000	6 000
1/8	1 500	3 000
1/16	800	1 500
Текстовая реклама	120 руб за 1 см ²	
Научная статья – 1 стр.	6 000	8 500

Скидки: 2 публикации – 5 %, 4 публикации – 10 %, 6 публикаций – 15 %.

Денежные средства перечислять на расчетный счет:

КООО «Кузбасское научное общество кардиологов»

ИНН 4205069956 КПП 420501001

р/с 40703810032350000033

Филиал ОАО «УРАЛСИБ» в г. Новосибирск

к/с 30101810400000000725

БИК 045004725

650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, дом 6

ДЛЯ ЗАМЕТОК

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Blank lined area for notes.